

GIST

Gastrointestinal Stromal Tumors

Sara ÚRIA, Ana Patrícia CACHADO, Teresa GARCIA

RESUMO

Os GIST (*Gastrointestinal stromal tumors*) são tumores raros de origem mesenquimatosa. Os autores apresentam o caso clínico de um GIST numa doente de 80 anos de idade, com múltiplas co-morbilidades, internada para esclarecimento de um quadro de dor epigástrica, hemorragia digestiva e descompensação de insuficiência cardíaca.

SUMMARY

GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS

GIST (*Gastrointestinal stromal tumors*) are rare tumors of mesenchymal origin. The authors present a case of GIST in a 80 years old female with multiple co-morbidities, admitted with epigastric pain, gastrointestinal bleeding and heart failure decompensation.

S.Ú., A.P.C., T.G.: Serviço de Medicina Interna III. Hospital Pulido Valente (CHLN). Lisboa Portugal.

© 2011 CELOM

INTRODUÇÃO

Os GIST (do inglês *Gastrointestinal stromal tumors* (*GIST*)) são neoplasias raras embora sejam os tumores mesenquimatosos mais frequentes do tubo digestivo¹.

CASO CLÍNICO

Uma doente de 80 anos de idade com história pessoal de hipertensão arterial, insuficiência renal crónica, doença cerebrovascular, insuficiência cardíaca congestiva, fibrilhação auricular persistente, hipertensão pulmonar e antecedentes de tromboembolismo pulmonar, anticoagulada com varfarina é internada por quadro clínico com dez dias de evolução de dor epigástrica mal caracterizada, agravamento da clínica de insuficiência cardíaca e suspeita, não confirmada posteriormente, de melenas.

Na avaliação inicial da doente havia de novo e de relevante uma anemia normocítica normocrômica com 7,5 g/dL de hemoglobina. A doente não evidenciava perdas hemáticas visíveis e o estudo endoscópico do tubo digestivo (endoscopia digestiva alta e colonoscopia) não revelou qualquer alteração, havendo no entanto necessidade de suporte transfusional com transfusão de quatro unidades de concentrado eritrocitário. Colocou-se como hipótese diagnóstica a existência de um foco de hemorragia interna,

nomeadamente um hematoma retroperitoneal.

Realizou-se uma TAC-abdomino-pélvica (Figura 1) que veio a revelar uma grande massa heterogénea, bem delimitada, no hipocôndrio e flanco esquerdos, com focos hiperdensos sugerindo hemorragia recente, não sendo claro se a massa seria peritoneal ou retroperitoneal. Havia a dúvida se a massa seria contígua com a parede gástrica posterior, cauda do pâncreas ou polo superior do rim esquerdo.

Para melhor esclarecimento das imagens encontradas na TAC foi efectuada uma ressonância magnética (Figura 2) em que é relatada uma massa encapsulada, com áreas hemorrágicas, em contacto directo com a parede gástrica posterior, empurrando estruturas viscerais e parenquimatosas devendo ser considerada como primeira hipótese de diagnóstico um GIST.

Para confirmação diagnóstica procedeu-se a uma biópsia guiada por TAC que revelou pequenos fragmentos de um tumor com padrão epitelióide vimentina positivo, CD 34 positivo, CD 117 positivo, desmina negativo e queratina negativo, compatíveis com um GIST.

No decurso do estadiamento tumoral foi efectuada uma tomografia emissora de positrões (PET) (Figura 3) que confirmou o hipermetabolismo na já conhecida massa abdominal, sem seguros aspectos de outros focos de tecido neoplásico.

Estabelecido o diagnóstico, ponderaram-se duas

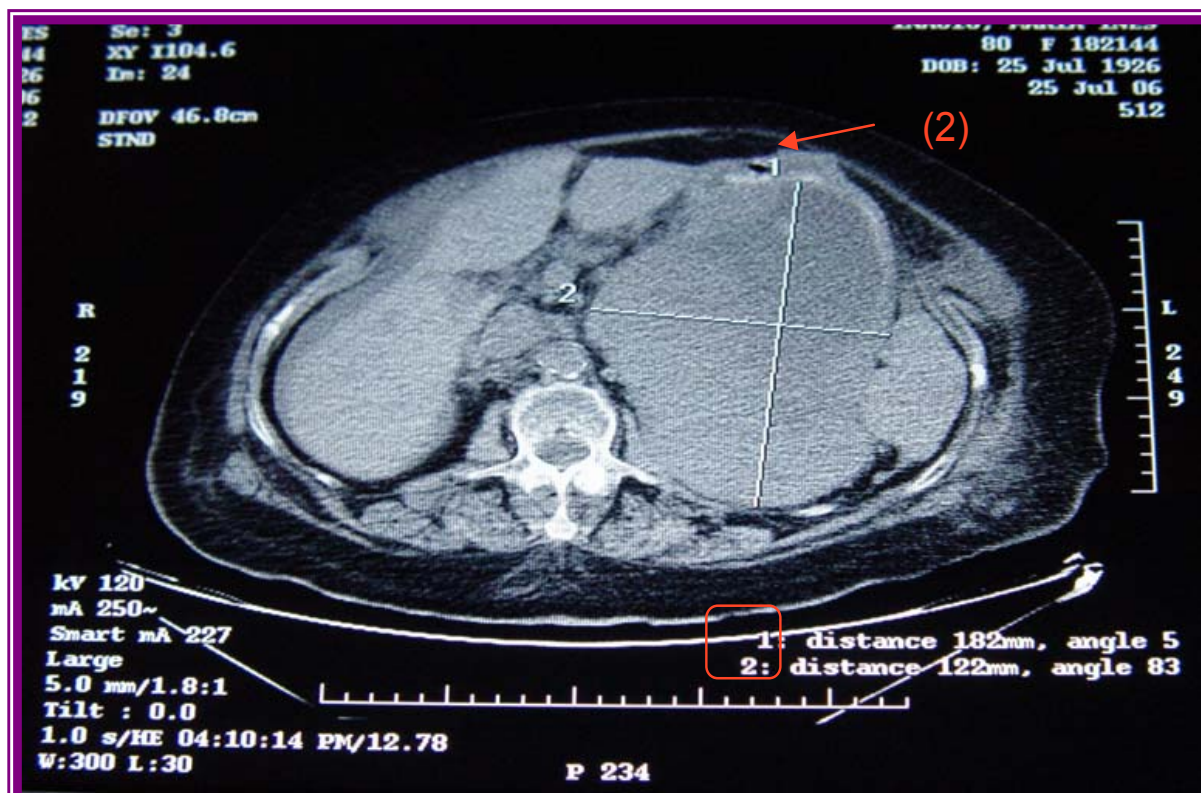


Fig. 1 - TAC abdominal: Grande massa (18 x 11 cm) (1), bem delimitada e heterogénea com focos hiperdensos (2) sugerindo hemorragia recente

modalidades terapêuticas – terapêutica médica ou terapêutica cirúrgica? Pela idade e patologia prévia da doente, bem como pela grande extensão da massa tumoral, considerou-se que o risco cirúrgico seria muito elevado. A escolha recaiu então sobre o tratamento médico com mesilato de imatinib. No entanto, dada a existência de co-morbilidades graves, houve uma rápida deterioração do estado clínico que não permitiu o início da terapêutica tendo a doente vindo a falecer menos de três meses após o diagnóstico.

DISCUSSÃO

Em 1983, pelos avanços das técnicas de imunohistoquímica, foi descrito um novo subgrupo de tumores mesenquimatosos do tubo digestivo, denominados GIST. Nestes tumores é praticamente constante a expressão de CD 117 e a de CD 34 é muito frequente, e não há expressão de marcadores de músculo liso, sendo este perfil imunohistoquímico muito semelhante ao das células de Cajal (células do plexo mioentérico). Com estas descobertas, muitos tumores previamente classificados como leiomiomas ou leiomiossarcomas, foram reclassificados como GIST. Em 1998 foi descoberta a principal característica que distingue estes tumores dos restantes e que tem implicações terapêuticas: a presença de uma mutação a nível do proto-oncogene c-KIT. O c-KIT é uma proteína transmembranar que funciona como um receptor com actividade tirosina-quinase e o CD 117 é um epítipo extra-celular deste receptor²⁻⁴.

Os GIST são tumores raros com uma incidência anual de 15 casos por milhão⁶. Podem ocorrer em qualquer faixa etária, predominantemente em adultos, com um pico de incidência na quinta década. Alguns estudos não demonstram diferença de incidência entre sexos, enquanto que outros demonstram um ligeiro predomínio no sexo masculino. Os GIST podem surgir em qualquer local do tubo digestivo, sendo o estômago a localização mais frequente (60-70%), seguida pelo intestino delgado (20-30%) e por último (menos de 10% dos casos) pelo esófago, cólon e recto. Mais raramente os GIST podem ter localização extra-intestinal (retroperitoneu, mesentério ou omento)².

Ao contrário do pensamento unânime inicial, hoje em dia há alguma precaução em distinguir entre GIST benignos e malignos e considera-se mais prudente classificar todos os GIST com potencial de malignidade^{2,3}, embora com grau de agressividade variável, medido essencialmente pela dimensão da lesão e o índice mitótico⁸.

Os GIST são muitas vezes encontrados de forma incidental em exames endoscópicos ou radiológicos numa fase em que ou são assintomáticos ou estão associados a queixas inespecíficas. A apresentação clínica varia com a localização do tumor, o tamanho e a presença ou não de

metástases. Geralmente os tumores só são sintomáticos quando atingem dimensões superiores a 4 cm de diâmetro ou quando comprimem estruturas adjacentes. Os doentes frequentemente apresentam queixas de dor ou desconforto abdominal vagos e podem ainda manifestar saciedade precoce, anorexia, náuseas ou vômitos. Em alguns doentes a apresentação clínica é sob a forma de uma massa abdominal palpável, enquanto que noutros a primeira manifestação é uma hemorragia aguda (hemorragia digestiva ou na cavidade peritoneal). Outras formas de apresentação, são formas obstrutivas como obstipação num tumor do cólon, disfagia num tumor esofágico ou icterícia

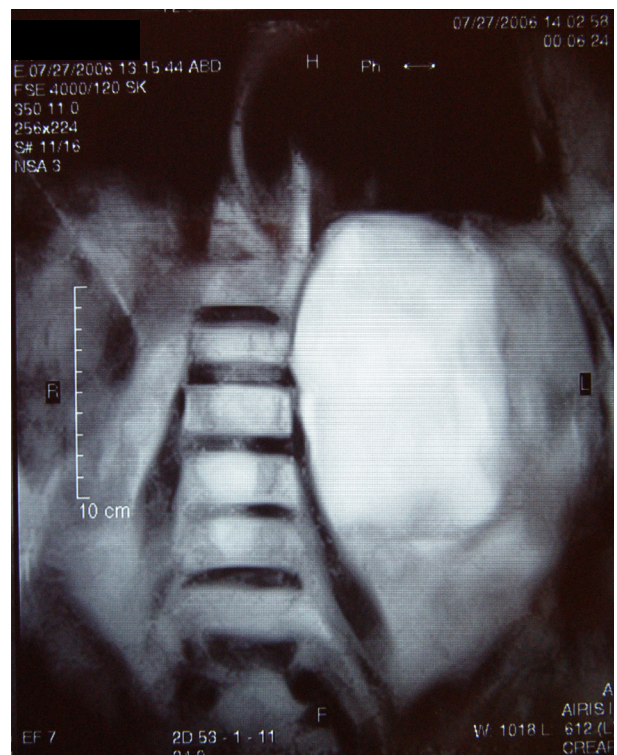


Fig. 2 - RMN-abdominal – imagem coronal mostrando a extensão do tumor

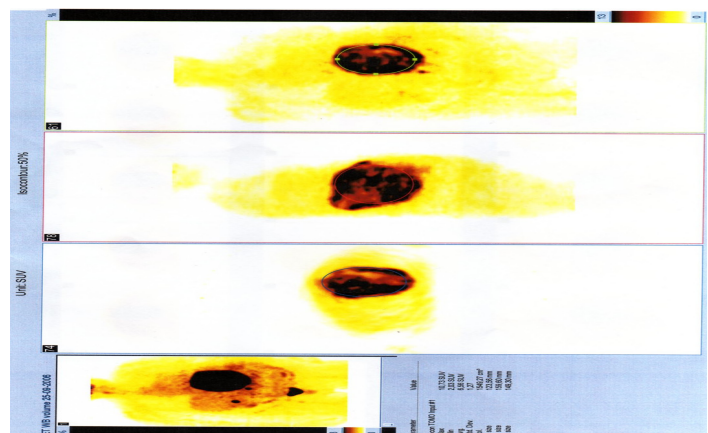


Fig. 3 - PET – Hiperfixação no hipocôndrio esquerdo, epigastro e flanco esquerdo, sem outros focos de hiperfixação anormal

obstrutiva num tumor do duodeno.

Cerca de dez por cento dos GIST encontram-se metastizados na altura do diagnóstico. A metastização é frequentemente intra-abdominal (hepática e peritoneal), sendo rara a metastização ganglionar, pulmonar e óssea².

Relativamente aos métodos de imagem, a TAC é no pré-operatório o exame de eleição permitindo a localização e caracterização do tumor e a detecção de metástases. A RMN é igualmente utilizada e aparentemente terá uma sensibilidade semelhante à da TAC. A PET tem dois papéis muito importantes no seguimento dos doentes: em primeiro lugar permite fazer o estadiamento, localizando eventuais metástases, e em segundo lugar permite avaliar a resposta à terapêutica. ⁽²⁾ Em tumores ressecáveis dispensa-se muitas vezes a biopsia pré-operatória, dado que esta pode constituir um grande risco de hemorragia (os GIST são frequentemente tumores muito vascularizados), ruptura do tumor e disseminação de células tumorais. Nos casos em que o tumor é irressecável a biópsia será necessária para confirmação diagnóstica e decisão terapêutica.

A ressecção cirúrgica é a terapêutica inicial de escolha de GIST primários, sem metastização e considerados ressecáveis. Os GIST são tumores resistentes aos esquemas de quimioterapia convencionais e não são radiosensíveis⁵. Nos últimos anos verificou-se uma melhoria significativa na sobrevida dos doentes com a introdução da terapêutica com mesilato de imatinib, uma molécula que é um inibidor selectivo da tirosina quinase - inibindo a acção enzimática de c-KIT impede o crescimento das células tumorais. Com o advento desta terapêutica com mecanismo de acção a nível molecular, os GIST passaram de tumores intratáveis a um protótipo da investigação terapêutica da doença oncológica. O imatinib tem indicação na doença localmente avançada, nos tumores irressecáveis e metastizados, e parece ter uma importância crescente como terapêutica adjuvante e neo-adjuvante e na doença recorrente. Existem no entanto situações em que o imatinib não é tolerado ou em que há progressão tumoral sob terapêutica, estando indicada nestes casos como terapêutica de segunda linha o sunitinib, uma molécula que actua através de múltiplos inibidores da tirosina-quinase⁶.

Os principais factores prognósticos dos GIST primários são o tamanho do tumor e o número de mitoses encontrado no exame histológico, que traduzem a proliferação das

células tumorais⁸. Há outros factores prognósticos ainda que menos importantes, como algumas características histológicas, a idade do doente e a localização do tumor (pior prognóstico nos tumores do intestino delgado).

CONCLUSÃO

Relatámos um caso clínico de uma entidade relativamente rara, com recentes avanços terapêuticos que melhoraram muito a sobrevida dos doentes. Infelizmente a evolução clínica da doente apresentada foi muito desfavorável, não tendo permitido sequer iniciar terapêutica. Acreditamos que o desfecho deste caso foi determinado essencialmente pela idade da doente e acima de tudo pela sua situação clínica prévia e as suas co-morbilidades.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. MUKHERJEE S et al: Gastrointestinal Stromal Tumors – Emedicine specialties: Gastroenterology - Junho 2010 www.emedicine.medscape.com/article/179669-overview [acedido a 15 de Agosto de 2010]
2. ERTUK M, VAN DEN ABEELE A D: Infrequent Tumors of the Gastrointestinal Tract Including Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). *PET Clinics* – 2008;3(2):207-215
3. FORCELLEDO MF: Determinación inmunohistoquímica de CD117/c-kit en el GIST (tumor estromal gastrointestinal). *Oncología* 2004;27(4):242-5
4. COTHI M A, HUEMAN M: Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors – Emedicine Specialties: Oncology – Junho 2009 www.emedicine.medscape.com/article/278845-overview (Acedido a 10 de Agosto de 2010)
5. ABELOFF: *Clinical Oncology*, 3rd ed. Churchill Livingstone 2004
6. FELDMAN: *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 8th ed 2006
7. HUEMAN MT et al: Management of Gastrointestinal Stromal Tumors - *Surg Clin N Am* 2008; 88: 599– 614
8. FLETCHER CD, BERMAN JJ, et al: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Human Pathol* 2002;33(5):459-465