



Revista Portuguesa
de

irurgia

II Série • N.º 44 • Março 2018

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

GIST e linfoma folicular em associação rara – caso incomum de oclusão intestinal

GIST and follicular lymphoma in a rare association – unusual intestinal occlusion case-report

José Pinto¹, Ana Ribeiro², Teresa Carneiro², Dina Luís³, António Gomes⁴

¹ Interno de Cirurgia Geral, Hospital de Braga, ² Assistente de Cirurgia Geral, Hospital de Braga,

³ Assistente Graduada de Cirurgia Geral, Hospital de Braga, ⁴ Chefe de Serviço de Cirurgia Geral, Hospital de Braga

RESUMO

Os GISTs são tumores do estroma considerados esporádicos. Contudo há cada vez mais estudos que descrevem a associação entre estas neoplasias e o aparecimento de outros tumores. A associação de GIST a linfomas é particularmente rara porque a via molecular no seu desenvolvimento não é, em nada, comum. Os autores fazem uma revisão do tema e documentam um caso de associação *GIST*-linfoma folicular partindo de um relato de caso clínico de um homem, 79 anos, laparotomizado em Março de 2013 por massa intra-abdominal de etiologia incerta, mas que vinha provocando quadros de sub-oclusão, dor e desconforto abdominal em agravamento. A histologia documentou a presença de uma associação na massa tumoral ressecada de um GIST de alto risco a um linfoma folicular. Os GISTs são raros e têm associações esporádicas a outras neoplasias. Esta ligação mal compreendida pode esconder surpresas diagnósticas, que nunca se deve excluir quando abordamos este tipo de tumor. Os pacientes com GIST são, portanto, o exemplo claro que todos os doentes devem ser bem estudados no pré-operatório e seguidos cautelosamente no período pós-operatório.

Palavras chave: *linfoma folicular, tumor do estroma gastrintestinal, GIST, sub-oclusão.*

ABSTRACT

GISTs are stromal tumors considered to be sporadic. However, more and more studies describe association between these cancer and other tumors. The association of GIST to lymphomas is particularly rare because the molecular pathway in their development has nothing in common. The authors review the issue and report a case of GIST and follicular-lymphoma association based from a clinical history of a man, 79 years old, subjected to laparotomy in March 2013 because of an intra-abdominal mass of unknown etiology that was causing sub-occlusion, with ongoing worsening pain and abdominal discomfort. The histology of the resected tumor mass documented the presence of an association of a high-risk GIST with a follicular lymphoma. GISTs are rare and have sporadic associations to other cancers. This poorly understood connection can hide diagnostic surprises, you should never forget when we address this type of tumor. Therefore GIST's patients are the clear example that all patients should be well studied preoperatively and followed cautiously postoperatively.

Key words: *Follicular lymphoma, gastrointestinal stromal tumours, GIST, sub-occlusion.*



INTRODUÇÃO

Os tumores do estroma do tracto gastrointestinal, habitualmente designados por GISTs, são tumores considerados esporádicos. Contudo há cada vez mais estudos que descrevem a associação entre estas neoplasias e o aparecimento de outros tumores¹. Recentemente, foi documentada uma incidência de 19% de outras neoplasias primárias associadas a pacientes com GISTs, num estudo coorte realizado por Hecthman JF et al¹, o que veio sublinhar a enorme importância de um meticoloso estudo e cuidado acompanhamento destes pacientes, mesmo nos casos de GIST de baixo grau.

A descrição de associação a outros tumores entre pacientes com GIST documentado tem, de facto, aumentado na literatura. Em 2015, James D. Murphy et al², realizaram o primeiro estudo de base populacional que caracterizou a associação e a relação temporal entre GISTs e outras neoplasias por local e tipo histológico. Este estudo encontrou associações antes e depois do diagnóstico de GIST de uma enorme multiplicidade de tumores. Entre os mais comuns diagnosticados previamente ao GISTs foram encontrados: sarcomas, carcinoides neuro-endócrinos, adenocarcinomas esofágicos, colo-rectais, prostático e vesicais, linfoma não-Hodgkin e melanoma. Por outro lado, com uma ocorrência sobretudo após o diagnóstico de GIST foram documentados os seguintes carcinomas: ovário, adenocarcinomas do delgado, hepatobiliar, gástrico, pancreático e uterino, papilar da tiroide, células renais, pulmonar de células não pequenas e de células de transição da bexiga.

A associação de GIST a linfomas é particularmente rara porque a via molecular no seu desenvolvimento não é, em nada, comum. Enquanto o linfoma folicular é um sub-tipo de linfoma não-Hodgkin de células B maduras, em que existe uma sobre expressão do oncogene bcl-2, nos GISTs as células implicadas são estromais, de origem mesenquimatosa, definindo-se tipicamente pela expressão do gene c-KIT (CD117) e CD 34. Apesar de existirem algumas referencias dispersas na literatura a esta associação, ainda não foi comprovada nenhuma

via molecular comum de diferenciação entre GIST e linfoma não-Hodgkin³.

O caso que apresentamos tratou-se de um achado no estudo anátomo-patológico de um paciente operado por massa abdominal oclusiva, que ainda se mantém em seguimento regular no ambulatório, na nossa Instituição, por Oncologia e Cirurgia Geral. Com este case-report pretendem os autores dar força à teoria que este tipo de associação poderá não ser apenas esporádica e alertar para a importância de um estudo exaustivo do paciente no pré e pós-operatório, de forma a oferecer um tratamento individualizado, adequado e atempado.

MATERIAL/MÉTODOS

Relato de caso clínico e revisão de publicações sobre o tema, através de pesquisa em revistas indexadas pelo motor de busca científico *PubMed*.

Relato de caso

O caso que relatamos descreve a história de um paciente do sexo masculino, com antecedentes de hiperplasia prostática, hipertensão arterial e diabetes mellitus tipo 2, apresentando um passado importante de antecedentes cirúrgicos: apendicectomia em 1955, cirurgia a hérnia do hiato em 2004, correcção de hérnia incisional por três ocasiões entre 2006 e 2007, colecistectomia e remoção de prótese infectada da hernioplastia incisional em 2009 e internamento por oclusão intestinal em Junho de 2012, interpretada como caso de brida, à data.

O doente foi referenciado à consulta de Cirurgia Geral do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital de Braga, em Fevereiro de 2013, por massa intra-abdominal de etiologia desconhecida, diagnosticada em contexto de quadros subocclusivos de repetição que se arrastavam, com agravamento gradual, desde internamento supra-descrito em Junho de 2012. À data, o paciente encontrava-se medicado com alifuzozina e cloxazolan,



cumprindo rigoroso regime dietético hipossalino e hipoglicídico, com bom controlo tensional e glicémico.

O paciente descrevia queixas de anorexia e emagrecimento com cerca de dois anos de evolução e queixas de quadros sub-oclusivos de repetição, em agravamento, sendo que no último episódio registado, Janeiro de 2013, necessitou de recorrer ao Serviço de Urgência. Nessa avaliação emergente, realizou estudo complementar que revelou os seguintes achados:

- Analiticamente sem alterações de relevo, excepto uma anemia de base estável (Hb10mg/dl).
- Tomografia abdomino-pélvica com contraste endovenoso relatando "massa intra-abdominal envolvendo ansas de intestino delgado – provavelmente lesão neoformativa com origem mesentérica. Não condiciona oclusão nem distensão – processo linfoproliferativo? Gânglios na raiz mesentérica e retroperitoneais." (imagem 1)

Atendendo à persistência e agravamento das queixas do paciente, após exaustiva discussão com explicação dos riscos, foi proposta abordagem cirúrgica primária que o doente aceitou. Em Março 2013, o paciente foi submetido, sob anestesia geral, a laparotomia exploradora que revelou uma massa com cerca de 14 centímetros de maior diâmetro, incluindo ansas de delgado a cerca de 90 centímetros da válvula ileocecal. Realizou-se a ressecção em bloco deste tumor, incluindo enterectomia segmentar de segmento de aproximadamente 20 centímetros de ileo (imagem 2). O pós-operatório decorreu sem complicações maior, tendo-se verificado apenas uma pequena infecção superficial da ferida que resolveu com cuidados de penso e antibioterapia oral. O paciente teve alta sete dias pós-operatório, a tolerar dieta oral e com transito intestinal restabelecido.

A histologia da peça veio a revelar tratar-se de um GIST de alto risco (Índice mitótico máximo observado superior a 5 mitoses/50 campos de grande ampliação), grupo prognóstico 6b, estadio IIIb, com envolvimento em 11 gânglios por linfoma folicular in situ (pT4G2N0) – ressecção com margens negativas – R0 (imagens 3 e 4).

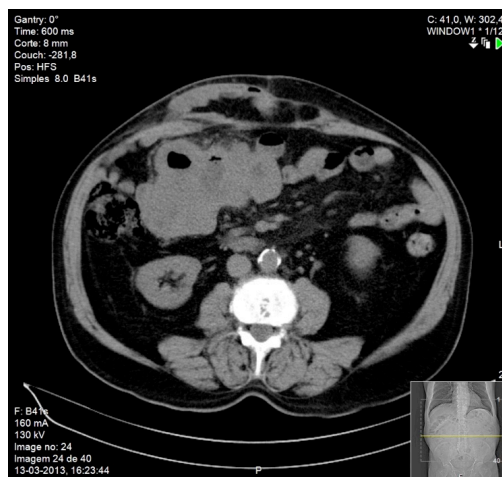


FIGURA 1. Tomografia computadorizada com contraste EV, demonstrando a lesão descrita com uma dimensão de cerca de 12 cm de maior eixo e envolvendo ansas de delgado

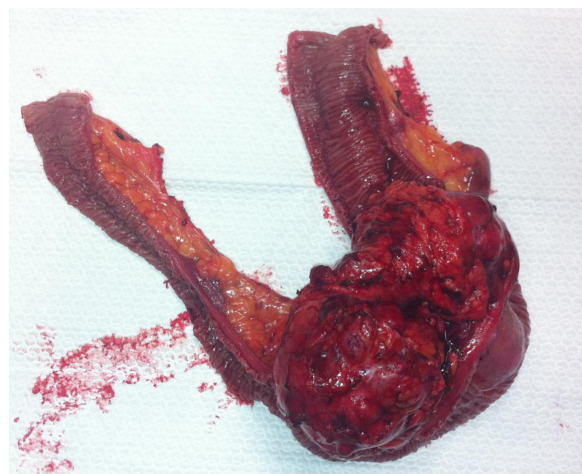


FIGURA 2. Peça cirúrgica com o tumor ressecado em bloco e com enterectomia segmentar de cerca de 20 centímetros



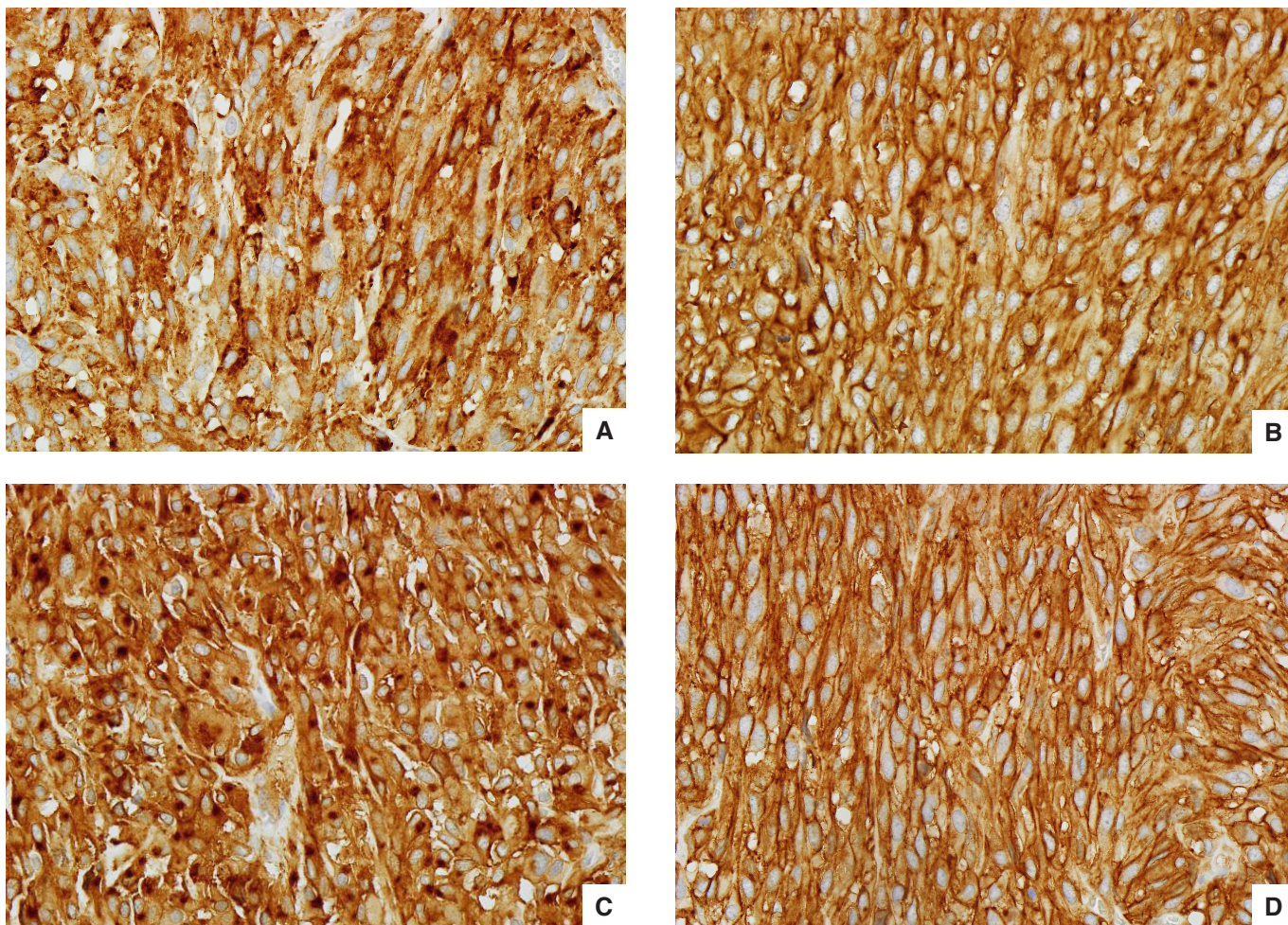


FIGURA 3. Aspectos histológicos comprovando o diagnóstico de GIST pela positividade para os respectivos marcadores da doença (amp.400x):
 A – Caldesmon; B – CD34; C – CD117 e D – DOG-1

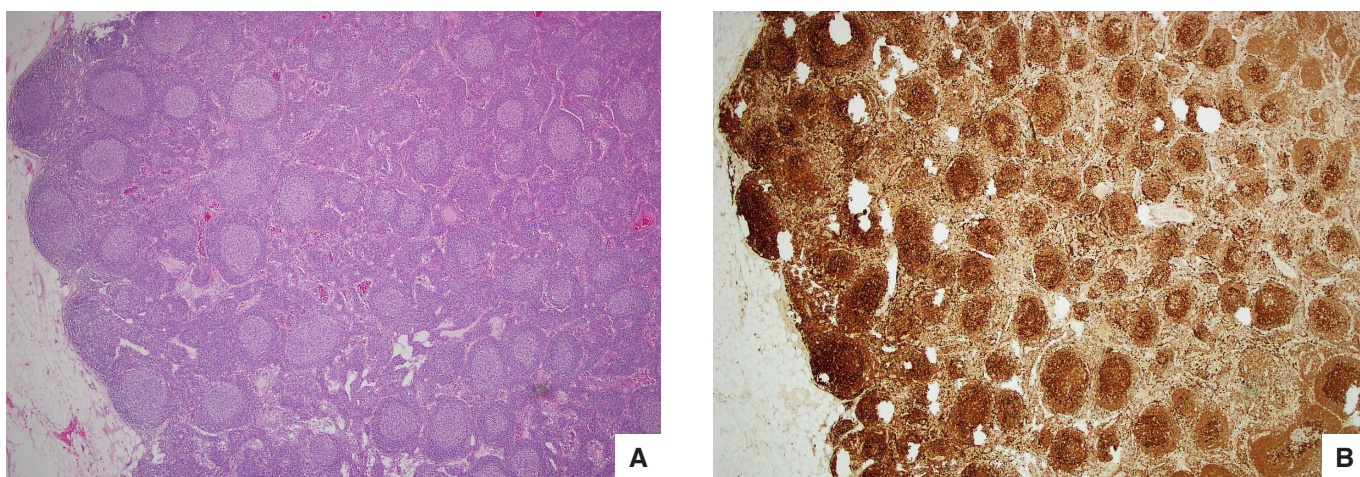


FIGURA 4. Gânglio ressecado na peça (amp.20x) apresentando padrão estrutural típico de linfoma folicular à coloração de hematoxilina-eosina (A) e com positividade para Bcl-2 (B)



No pós-operatório foi decidido em consulta multidisciplinar com Oncologia realizar tratamento com imatinib, pelo GIST de alto grau, e vigilância relativamente à doença linfoproliferativa, dado tratar-se de um linfoma de baixo grau. O follow-up vem sendo realizado em consultas de seguimento por Cirurgia Geral e Oncologia.

DISCUSSÃO

Os tumores do estroma gastrointestinal (GISTs) são os tumores mais comuns não epiteliais nesta localização, contudo eles são globalmente muito raros – representam apenas 0.2% de todos os tumores do tracto digestivo⁴. Este tipo de tumor tende a ter um crescimento indolente, originando-se na sub-mucosa e crescendo sobretudo no sentido extraluminal. Ainda assim, é de referir que, dado o enorme potencial para um crescimento considerável, não são raras as apresentações em quadro oclusivo, ou sub-oclusivo, conforme foi o caso do nosso paciente. Contudo, não deixa de ser estranho apenas se obter uma imagem suspeita em 2013, sobretudo relembando os antecedentes do paciente: cirurgia a hérnia do hiato em 2004, colecistectomia e remoção de prótese infectada da hernioplastia incisional prévia em 2009 e internamento por oclusão intestinal em Junho de 2012. Neste caso, importa sublinhar que as cirurgias prévias e a investigação anterior à referenciação à consulta externa não foi realizada na nossa instituição.

A obtenção de uma imagem tumoral associada à sintomatologia do paciente, em agravamento, condicionou a escolha de cirurgia primária. Pode-se discutir a questão da não realização prévia da biópsia, dadas as orientações da NCCN para a realização prévia de imatinib nos paciente de alto risco⁵. No entanto, no paciente em causa, com queixas de obstipação a agravar, um episódio de internamento prévio e a aparente ressecabilidade da massa de etiologia desconhecida caracterizada por tomografia com contraste endovenoso, foram razões mais que suficientes, segundo os autores, para partir para a “biópsia excisional” por abordagem laparotómica.

O pós-operatório do paciente decorreu sem intercorrências de relevo, excepto uma complicação grau I de *Clavien-Dindo*, que consistiu em pequena infecção da ferida cirúrgica, sem necessidade de drenagem e sem repercussões sistémicas. Importa ressaltar que o paciente apenas teve alta hospitalar aos 7 dias pós-operatórios, depois de reiniciar dieta oral com boa tolerância e ter restabelecimento do trânsito intestinal.

A histologia da peça cirúrgica ressecada veio a revelar um achado interessante de associação de linfoma folicular a um GIST, o que reveste este caso de particular importância. A apresentação imunohistoquímica do GIST (Caldesmon, CD34, CD117 e DOG-1) foi comprovada, numa análise da microscopia estrutural típica de células fusiformes parietais com pleomorfismo nuclear e múltiplas imagens de mitose, conferindo-lhe, quando associado à dimensão de 14 centímetros, um alto risco. Na mesma peça, foi identificada a arquitetura nodular folicular, cujas células mostraram expressão para Bcl-2, característico do linfoma folicular, excluindo assim a hipótese de se tratarem de células de folículos de um gânglio com hiperplasia reativa.

A associação verificada de duas neoplasias raras no mesmo tumor, vem sublinhar a importância de um estudo exaustivo do paciente durante todo o processo de tratamento do mesmo. Neste caso em particular, dado tratar-se de um linfoma folicular de baixo grau, sem repercussão clínica, acabou por não interferir com o tratamento imediato do paciente. Contudo, estas surpresas diagnósticas podem constituir a chave para tratar atempadamente uma doença curável. Assim, associando-se à crescente documentação de casos de associação de outros tumores aos GIST, os autores decidiram reportar este caso, sublinhando os pontos previamente descritos, e documentando os seus achados para futuros estudos nesta área.

CONCLUSÃO

A documentação de outras neoplasias em casos de pacientes com GIST é crescente. O caso reportado acrescenta mais uma associação improvável de um



linfoma folicular, encontrado na abordagem cirúrgica de um diagnóstico que o Cirurgião trata rotineiramente na sua prática clínica: oclusão/sub-occlusão intestinal.

A associação entre o linfoma e o GIST pode, de facto, ter sido apenas esporádica. Contudo serão necessários

mais estudos nesta área, para concluir qual o verdadeiro potencial de desenvolvimento de novos tumores, e por quais vias de diferenciação, em pacientes diagnosticados com GIST.

BIBLIOGRAFIA

1. Hechtman JF, DeMatteo R, Nafa K, et al. Additional Primary Malignancies in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST): A Clinicopathologic Study of 260 Patients with Molecular Analysis and Review of the Literature. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(8):2633-9
2. Murphy JD, Ma GL, Baumgartner JM, et al. Increased risk of additional cancers among patients with gastrointestinal stromal tumors: A population-based study. *Cancer*. 2015;121(17):2960-7
3. Karanikas M, Machairiotis N, Zarogoulidis P, et al. Non-Hodgkin lymphoma and GIST: molecular pathways and clinical expressions. *Onco Targets Ther*. 2012; 5:433-8
4. Zinner MJ, Ashley SW, Maingot's abdominal operations – 11th ed, pp 621-622
5. National Comprehensive Cancer Network, Soft Tissue Sarcoma – v2.2106

Correspondência:

JOSÉ PEDRO PINTO

e-mail: josepedropinto87@gmail.com

Data de recepção do artigo:

13/12/2016

Data de aceitação do artigo:

06/07/2018



