

# Hemoperitônio secundário a GIST gástrico c-KIT negativo e anticorpo anti-DOG1 positivo

Hemoperitoneum secondary to gastric GIST negative for c-KIT and positive for antibody anti-DOG1

Marina Gabrielle Epstein<sup>1</sup>, Aline Fioravanti Pasquetti<sup>1</sup>, Sara Venoso Costa<sup>1</sup>, Murillo de Lima Favaro<sup>2</sup>, Orlando Contrucci Filho<sup>3</sup>, Marcelo Augusto Fontenelle Ribeiro Junior<sup>4</sup>

## RESUMO

Os tumores estromais do trato gastrointestinal, embora relativamente raros, compreendem a maioria dos tumores mesenquimais do trato digestivo e constituem 5% de todos os sarcomas. Quanto à apresentação clínica, os sintomas mais comuns são dor, hemorragia digestiva e massa palpável. Este trabalho relatou o caso de um paciente jovem que desenvolveu hemoperitônio por ruptura de neoplasia gástrica e necessitou de tratamento cirúrgico de urgência. A análise patológica e imunoistoquímica revelou tratar-se de um caso raro epidemiologicamente: tipo celular epiteloide e c-KIT negativo.

**Descritores:** Tumores do estroma gastrointestinal; Hemorragia gastrointestinal/diagnóstico; Gastrectomia; Neoplasias gastrointestinais; Endoscopia; Relatos de casos

## ABSTRACT

Although relatively rare, the gastrointestinal stromal tumors comprise most mesenchymal tumors of the digestive tract and account for 5% of all sarcomas. The most common symptoms are pain, gastrointestinal bleeding and palpable mass. This study reported the case of a young patient who developed hemoperitoneum due to gastric neoplasm rupture and required urgent surgical treatment. Pathology and immunohistochemistry analysis showed an epidemiologically rare case: epithelioid and c-KIT negative tumor.

**Keywords:** Gastrointestinal stromal tumors; Gastrointestinal hemorrhage/diagnosis; Gastrectomy; Gastrointestinal neoplasms; Endoscopy; Case reports

## INTRODUÇÃO

Os tumores estromais gastrointestinais (GIST, sigla do inglês *gastrointestinal stromal tumors*) ocorrem predo-

minantemente entre 40 e 80 anos, tendo uma incidência entre os sexos praticamente semelhante<sup>(1)</sup>. Podem se originar em qualquer local do trato gastrointestinal, sendo que 50 a 60% das lesões são provenientes do estômago, 20 a 30% do intestino delgado, 10% do intestino grosso, 5% do esôfago e 5% de outros locais da cavidade abdominal<sup>(2)</sup>. São tumores derivados das células intersticiais de Cajal, localizadas ao nível do plexo mioentérico, entre a camada muscular longitudinal e a circular do trato gastrointestinal<sup>(3)</sup>. Apresentam características imunofenotípicas e ultraestruturais, tanto de músculo liso quanto de diferenciação neural, e expressam o receptor KIT (CD117), semelhante ao GIST<sup>(4)</sup>.

A apresentação clínica dos pacientes portadores de GIST é variável e se correlaciona principalmente com o tamanho da lesão<sup>(5)</sup>. Usualmente, o diagnóstico não é possível por biópsias endoscópicas, por causa de sua localização submucosa. A tomografia computadorizada com contraste oral e venoso é ideal para definir a extensão exofítica e intramural do tumor. O anticorpo anti-DOG1 (do inglês *discovered on GIST-1* – DOG1), desenvolvido recentemente, tem sido relatado como mais sensível e mais específico para o diagnóstico de GIST em relação ao CD117 ou CD34. O tratamento padrão para pacientes com GIST não metastático é a ressecção cirúrgica completa da lesão, pois oferece a maior chance de cura. A descoberta do STI571 (imatinibe) revolucionou o tratamento desse câncer, por ser a primeira terapia a agir especificamente na alteração molecular responsável pela etiologia da doença. Esse tratamento é utilizado para doença metastática ou irresssecável<sup>(1)</sup>.

<sup>1</sup> Serviço de Cirurgia Geral, Universidade de Santo Amaro – UNISA, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Técnica Cirúrgica, Universidade de Santo Amaro – UNISA, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Serviço de Cirurgia Geral e Serviço de Proctologia, Universidade de Santo Amaro – UNISA, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Departamento de Clínica Cirúrgica, Universidade de Santo Amaro – UNISA, São Paulo (SP), Brasil

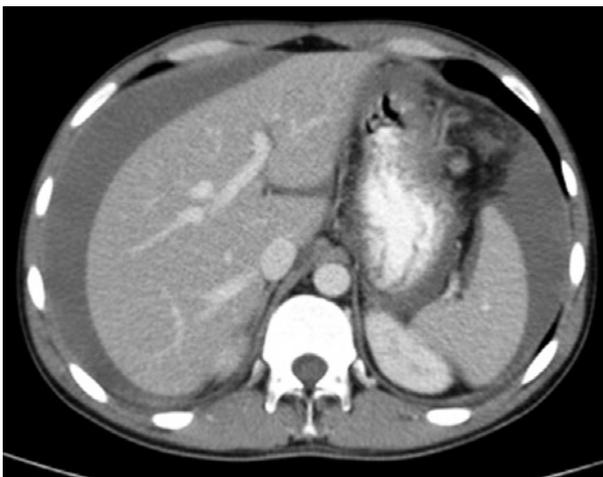
Autor correspondente: Marina Gabrielle Epstein – Rua Professor Carlos de Carvalho, 88, apto. 111 – Itaim Bibi – CEP: 04531080 – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: (11) 3079-1831 – E-mail: ma\_epstein@hotmail.com

Data de submissão: 19/12/2011 – Data de aceite: 17/1/2012

## RELATO DO CASO

Paciente LGS, masculino, 28 anos, natural do Ceará, deu entrada no pronto-socorro do Hospital Municipal Dr. Moysés Deutsch com queixa de epigastria e hiporexia com início há 1 dia. Negava náuseas, vômitos ou febre. Como antecedente patológico, referia úlcera gástrica diagnosticada há 2 anos e tratamento com inibidor de bomba de prótons. Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, hemodinamicamente estável, normocorado e afebril. Apresentava abdome plano, flácido, doloroso à palpação em epigastro e hipogastro, sem sinais de irritação peritoneal.

Realizou endoscopia digestiva alta no primeiro dia de internação, sendo registrada lesão submucosa na grande curvatura e parede posterior de corpo distal, com erosão em seu ápice, medindo cerca de 2,5cm de diâmetro. No 5º dia de internação, observou-se queda progressiva dos níveis de hemoglobina (de 14,0 para 8,3), sem repercussão hemodinâmica. O abdome encontrava-se flácido, doloroso à palpação difusa com descompressão brusca positiva. Frente ao quadro, foi solicitada tomografia computadorizada de abdome, que demonstrou líquido livre na cavidade abdominal e tumoração na grande curvatura gástrica (Figura 1). A hipótese diagnóstica foi de hemoperitônio, sendo indicada laparotomia exploradora. Durante a cirurgia, foi confirmado hemoperitônio, com lesão tumoral aderida em região de corpo e fundo gástrico, semipediculado, de aproximadamente 8cm, com sinais de ruptura. Não foram encontradas quaisquer outras lesões ou sangramento em outras estruturas peritoneais ou carcinomatose. Optou-se por realizar gastrectomia parcial em cunha, com margens de ressecção de 6cm e rafia de parede gástrica em dois planos. O resultado do ana-



**Figura 1.** Tomografia computadorizada evidenciando tumor localizado na grande curvatura gástrica, com captação heterogênea do meio de contraste, medindo 9,2x7,7cm

tomopatológico revelou GIST, de padrão arquitetural epitelióide, índice mitótico de 1 por 50 campos de grande aumento e moderado pleomorfismo celular. Não apresentava sinais de necrose, nem de infiltração de mucosa gástrica. A imunoistoquímica foi negativa para DC117 e tem seus resultados demonstrados no quadro 1. Apesar de ser um quadro grave, o paciente evoluiu sem intercorrências e recebeu alta hospitalar no 5º dia do pós-operatório. Prosseguir em acompanhamento ambulatorial, sem sinais de recidiva da doença.

**Quadro 1.** Resultado da imunoistoquímica de peça cirúrgica

Marcador	Resultado
CD117 (c-KIT) MTB1	Negativo
Vimentina	Positivo difusamente
Proteína S-100	Negativo
Melan-A (M27C10)	Negativo
HMB-45	Negativo
CD56 123C3	Negativo
CD45 (LCA, antígeno leucocitário comum) PD7/26/16 e 2B11	Negativo
CD10 56C6	Negativo
AML (actina de músculo liso) 1A4	Negativo
CD34 QBEnd/10	Negativo
AE1 + AE3	Negativo
DOG1 SP31	Positivo focal

## DISCUSSÃO

GISTs representam apenas 1% de todos os tumores gástricos primários. Também constitui-se, na imunoistoquímica, positivo para o c-KIT (CD117). Sabe-se que cerca de 95% de todos os GIST são positivos para esse receptor<sup>(5)</sup>. Histologicamente, sabe-se que os tumores GIST são originalmente derivados de células do músculo liso. Nos anos 1990, observaram-se algumas inconsistências sobre os tumores classificados de maneira abrangente como GIST. Importante descoberta deu-se quando foi identificada a quase universalidade da expressão do receptor CD117 para os GIST, ao contrário dos leiomiomas, leiomiossarcomas e outras células fusiformes do trato gastrointestinal, que são comumente CD117 negativas<sup>(5,6)</sup>. Assim como é observado na literatura, o primeiro sintoma agudo do caso foi hemorragia gastrointestinal. Esse encontra-se presente em cerca de 40% dos casos<sup>(6,7)</sup>. O DOG1 é uma proteína transmembrana, descoberta pela análise do perfil da expressão gênica dos GISTs, que demonstrou ser útil como marcador imunoistoquímico<sup>(8)</sup>. Os resultados imunoistoquímicos da utilização concomitante de DOG1 e KIT nos GISTs mostraram 85% dos casos positivos para ambos

os marcadores (DOG+/KIT+), 6% negativos para DOG1 e KIT e 6% para DOG+/KIT-, contra 3% para DOG-/KIT+. A especificidade de DOG1 mostrou-se bastante elevada com poucos tipos de tumores não GISTs imunorreativos para DOG1<sup>(8)</sup>. A identificação de pacientes CD117- porém DOG1+ permite tratamento com inibidores de tirosinaquinase, da mesma forma que os C-KIT positivos. Em relação às vias de acesso, optou-se pela laparotomia exploradora, porém, na literatura, há autores<sup>(9)</sup> que descrevem um caso de hemoperitônio secundário a GIST gástrico tratado por via laparoscopia e gastrectomia vertical, sem intercorrências, e casos que se iniciaram por via laparoscópica e, em razão do sangramento intenso e da instabilidade hemodinâmica do paciente, houve conversão para laparotomia<sup>(10)</sup>.

## REFERÊNCIAS

- Demetri GD, Morgan J, Raut CP. Epidemiology, classification, clinical presentation, prognostic features, and diagnostic work-up of gastrointestinal mesenchymal neoplasms, including GIST [Internet]. UpToDate Feb 2010 [cited 2010 Jun 24]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-classification-clinical-presentation-prognostic-features-and-diagnostic-work-up-of-gastrointestinal-mesenchymal-neoplasms-including-gist>
- Miettinen M, Lasota J. Gastrontestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006;23(2):70-83.
- Kang YN, Jung HR, Hwang I. Clinicopathological and immunohistochemical features of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res Treat.* 2010;42(3):135-43.
- Medeiros F, Corless CL, Duensing A, Hornick JL, Oliveira AM, Heinrich MC, et al. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(7):889-94.
- Huang HY, Li CF, Huang WW, Hu TH, Lin CN, Uen YH, et al. A modification of NIH consensus criteria to better distinguish the highly lethal subset of primary localized gastrointestinal stromal tumors: a subdivision of the original high-risk group on the basis of outcome. *Surgery.* 2007;141(6):748-56.
- Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, Hishima T, Iwasaki Y, Saito K, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol.* 2006;37(12):1527-35.
- Bachet JB, Hostein I, Le Cesne A, Brahimi S, Beauchet A, Tabone-Eglinger S, et al. Prognosis and predictive value of KIT exon 11 deletion in GISTs. *Br J Cancer.* 2009;101(1):7-11.
- Lee CH, Liang CW, Espinosa I. The utility of discovered on gastrointestinal stromal tumor 1 (DOG1) antibody in surgical pathology-the GIST of it. *Adv Anat Pathol.* 2010;17(3):222-32.
- Costi R, Le Bian A, Creuze N, Prevot S, Cauchy F, Violi V, et al. Hemoperitoneum caused by a ruptured GIST located in the posterior gastric wall managed by endoscopic diagnosis and laparoscopic treatment: case report and literature review. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2011;21(6):e316-8.
- Varras M, Vlachakos N, Akrivis C, Vasilakaki T, Skafida E. Malignant gastrointestinal stromal tumor presenting with hemoperitoneum in puerperium: report of a case with review of the literature. *World J Surg Oncol.* 2010;8:95.