

## Hemorragia digestiva obscura por tumor estromal de delgado: relato de caso

### Obscure gastrointestinal bleeding for stromal tumor in the small intestine: a case report

LUIS GUSTAVO CAVALCANTE REINALDO<sup>1</sup>, HELOISE CAROLINE DE SOUZA LIMA<sup>2</sup>, OLIVAL CIRILO LUCENA DA FONSECA NETO<sup>3</sup>, ANTÔNIO LOPES MIRANDA<sup>4</sup>

#### RESUMO

**Introdução:** A hemorragia digestiva obscura ocorre em 3% a 5% de todos os casos de hemorragia digestiva, estando a lesão localizada no intestino delgado em aproximadamente 75% das vezes. Tumores nessa região em geral são raros, representando 1% a 3% de todos os tumores primários do trato gastrointestinal, e, dentre esses, o tumor gastrointestinal estromal (GIST) é a neoplasia mesenquimal mais comum. São tumores que variam em tamanho, morfologia e comportamento biológico, podendo surgir em qualquer local do trato gastrointestinal. O tratamento padrão ouro para GIST é a ressecção cirúrgica completa do tumor. Relata-se o caso de um paciente de 65 anos, masculino, que apresentou episódios recorrentes de hematoquezia e melena, cuja lesão não foi diagnosticada através da endoscopia e colonoscopia, caracterizando a hemorragia digestiva obscura. A tomografia de abdome mostrou massa sólida em contato com alça colônica. Paciente foi submetido a uma laparotomia exploratória, cujo achado foi de massa tumoral em intestino delgado. Realizou-se a enterectomia segmentar com margens livres, o histopatológico da peça sugeriu tratar-se de GIST, confirmado pela imunohistoquímica.

**Unitermos:** Hemorragia Digestiva de Origem Obscura, Sangramento Gastrointestinal, Tumor Estromal Gastrointestinal (GIST), Tumor de Intestino Delgado.

#### SUMMARY

The obscure gastrointestinal bleeding occurs on 3% to 5% of all cases of digestive bleeding, with the injury located in the small intestine in approximately 75% of cases. Tumors in this site in general are rare, representing 1% to 3% of all primary tumors of the gastrointestinal (GI) tract, and among these, the gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most common mesenchymal neoplasm. These tumors range in size, morphology and biological behavior, and may arise at any site of the GI tract. The gold standard treatment for GIST is complete surgical resection of the tumor. It is reported a case of a 65-year-old man, who presented recurrent episodes of hematochezia and melena, whose injury was not diagnosed by endoscopy or colonoscopy, featuring obscure gastrointestinal bleeding. Abdominal CT scan showed a solid mass in contact with colonic handle. The patient underwent an exploratory laparotomy, whose tumor mass was found in the small intestine. A segmental enterectomy was performed with free margins, the histopathology of the piece suggested it was GIST, what was confirmed by immunohistochemistry.

**Keywords:** Gastrointestinal Bleeding of Obscure Origin, Gastrointestinal Bleeding, Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST), Small Intestine Tumors.

**1.** Residente de Cirurgia Geral do Serviço de Cirurgia Geral e Trauma do Hospital da Restauração - SUS - Recife-PE. **2.** Estudante do Oitavo Período do Curso Médico da Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco- FCMUPE. **3.** Cirurgião do Serviço de Cirurgia Geral e Trauma do Hospital da Restauração -SUS - Recife - PE. **4.** Cirurgião e Responsável pela Residência Médica de Cirurgia Geral do Serviço de Cirurgia Geral e Trauma do Hospital da Restauração -SUS - Recife - PE. **Endereço para correspondência:** Olival Cirilo Lucena da Fonseca Neto - Rua Jacobina, 45 - apt.1002 - CEP 52011-180 - Recife-PE/ **e-mail:** olivalneto@globo.com. Recebido em: 20/02/2015. **Aprovado em:** 12/05/2015.

## INTRODUÇÃO

A hemorragia digestiva obscura é a hemorragia do trato gastrointestinal (TGI) em que não se consegue identificar sua origem mesmo após uso da endoscopia digestiva alta e colonoscopia. É classificada em hemorragia obscura evidente ou oculta, a depender da clínica.<sup>1</sup>

Sua frequência é estimada em 3% a 5% dos pacientes que apresentam hemorragia do TGI.<sup>2</sup> A dificuldade de diagnóstico etiológico, assim como de sua terapêutica, implicam na realização e repetição de vários exames antes que um diagnóstico etiológico definitivo seja estabelecido.<sup>1</sup>

Em aproximadamente 75% dos casos de hemorragia digestiva obscura, a lesão está localizada no intestino delgado, caracterizando a Hemorragia Digestiva Média.<sup>1</sup> As principais etiologias para a hemorragia obscura nessa região vão depender da faixa etária do paciente.

Até os 40 anos, as principais lesões são tumores intestinais, divertículo de Meckel, lesão de Dieulafoy e a doença de Crohn. Após os 40 anos, é mais provável que sejam sangramentos provenientes de lesões vasculares, que compõem mais de 40% das causas, e doença intestinal secundária ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais.<sup>1</sup>

Tumores localizados no intestino delgado em geral são raros, com uma prevalência de aproximadamente 1% a 3% de todos os tumores primários do TGI.<sup>2</sup> Dentre esses, o tumor gastrointestinal estromal (GIST) é a neoplasia mesenquimal mais comum, apesar de ter uma incidência muito baixa - 1% dos tumores primários gastrointestinais clinicamente relevantes.

Dependendo do método diagnóstico utilizado - a cápsula endoscópica ou enteroscopia de duplo balão - e do local do estudo, a prevalência de GIST no intestino delgado em pacientes com hemorragia digestiva obscura varia entre 0,7% e 2,6%.<sup>2</sup>

Originado das células intersticiais de Cajal, alguns estudos populacionais demonstram sua incidência clínica de 0.65-1.45 por 100.000 habitantes, sendo mais prevalente na faixa etária entre 60 e 65 anos, sem preferência por sexo.<sup>3-5</sup> Podem surgir em qualquer local do trato gastrointestinal, sendo mais prevalente no estômago (50 a 70%), intestino delgado (30% a 45%), cólon, reto e ânus (10%-15%), peritônio e mesentério (<10%), e esôfago (<5%).<sup>4,5</sup> Enquanto que a maioria dos GIST localizados no estômago é benigna, mais da metade

dos presentes no intestino delgado é maligno.<sup>2</sup> Sua apresentação clínica varia de acordo com o seu sítio de origem. Quando localizados no intestino delgado, os sintomas podem ser dor abdominal, massa palpável, sintomas de obstrução intestinal e sangramentos.

No entanto, pacientes portadores de GIST podem ser assintomáticos, tendo seu diagnóstico acidental através de exames de imagem ou endoscopias.<sup>4,5</sup>

Esse trabalho relata um caso de hemorragia digestiva obscura causada por GIST de intestino delgado, que se apresentou clinicamente com hematoquezia e melena.

## RELATO DE CASO

PBP, 65 anos, sexo masculino, agricultor aposentado, foi admitido na enfermaria de Cirurgia Geral do Hospital da Restauração-PE com queixa de fezes escuras há 2 meses. Relata mudança do hábito intestinal - maior frequência em evacuações - e episódios de hematoquezia e melena. Além disso, refere uma perda de peso discreta - 2 kg em 1 mês - e astenia.

Portador de um distúrbio neuropsiquiátrico inespecífico, em acompanhamento e sob tratamento farmacológico (Clonazepam 2mg/dia e Tioridazina 50mg/dia). Nega passado cirúrgico. Tabagista por 36 anos e etilismo moderado que parou há 25 anos.

Ao exame físico: bom estado geral, eupneico, anictérico, hipocorado (+/4+), consciente e orientado. IMC de 26 kg/m<sup>2</sup>, FC: 68 bpm, Pa: 120x80mmHg, FR: 12 ipm. Aparelho cardiovascular, respiratório e digestivo sem alterações significativas. Ao toque retal, presença de fezes escurecidas (melena) em dedo de luva.

Aos exames laboratoriais, o hemograma possuía como alterações hemoglobina de 6,7 mg/dl e hematócrito de 22,3%; foi realizado hemotransfusão de 3 concentrados de hemácias.

Foram solicitados exames laboratoriais, tomografia axial computadorizada (TAC) de abdome, EDA e colonoscopia. Tanto a EDA como a colonoscopia tiveram laudos sem alterações. A TAC de Abdome Total observou, em hipocôndrio direito, uma formação sólida com realce pós contraste endovenoso, medindo aproximadamente 6,6 cm x 6,1 cm em topografia de alça intestinal em íntimo contato com a mesma;

**Figura 1. Formação sólida em topografia de alça intestinal.**



aspecto que sugeria processo blastomatoso primário de alça colônica à direita (Figura 1). A partir dos resultados conflitantes da colonoscopia e TAC de abdome decidiu-se aprofundar a investigação através de enteroscopia por duplo balão via retrógrada. O aparelho progrediu até o íleo proximal e não evidenciou alterações.

Sem um diagnóstico firmado por exames complementares programou-se uma laparotomia exploratória. O achado cirúrgico foi uma tumoração a cerca de 160 cm do ângulo de Treitz, pediculada e medindo aproximadamente 6 cm (figura 2). Foi realizada a enterectomia segmentar com margens de 10 cm acima e abaixo do tumor pediculado e o mesentério correspondente a esse segmento (figura 3). A reconstrução realizada foi a enteroanastomose.

**Figura 2. Tumoração pediculada.**



**Figura 3. Tumor ressecado com margens de segurança.**



O exame histopatológico identificou como neoplasia mesenquimal, predominantemente fusocelular com focos epitelioides, ausência de invasão da serosa, margens ressecadas livres e mesentério sem alterações. O índice mitótico foi 1/50 CGA e a imunohistoquímica da peça teve resultado positivo para KIT e DOG1. Concluiu-se o diagnóstico de tumor estromal gastrointestinal (GIST).

O paciente evoluiu bem no pós-operatório imediato. Recebeu alta após 10 dias da cirurgia, sem queixas e com orientações de retornar ao ambulatório.

## DISCUSSÃO

O tumor estromal gastrointestinal compreende menos de 1% de todos os tumores do TGI<sup>6</sup> e apresentam clínica sintomática em aproximadamente 70% dos casos. Destes, a maioria (53%) vai se apresentar clinicamente com hemorragia gastrointestinal, com 34% apresentando hemorragias evidentes e cerca de 19% com anemia por sangramento oculto. Outros sintomas importantes são dor abdominal (32%) e a presença de massa palpável (13%)<sup>5</sup>

O caso relatado possui a clínica de hemorragia digestiva e exames endoscópicos normais, sendo então enquadrado como portador de hemorragia digestiva obscura. Devido à dificuldade de localizar a área responsável pelo sangramento, pacientes com hemorragia obscura geralmente apresentam prolongados períodos com perda oculta de sangue ou episódios recorrentes de melena.

Segundo a American Gastroenterological Association (AGA, 2007), a abordagem diagnóstica de pacientes com melena ou enterorragia sem instabilidade hemodinâmica deve ser a realização de EDA e colonoscopia. Na ausência de achados nestes exames deverão ser submetidos à avaliação do intestino delgado através da cápsula endoscópica, método indicado pela qualidade de seu exame e por ser não invasivo.<sup>1</sup>

Na sequência da investigação endoscópica do paciente relatado foi realizada uma enteroscopia de duplo balão, apesar de a AGA advogar a cápsula endoscópica. Contudo, diversos trabalhos em diferentes centros compararam a porcentagem diagnóstica entre cápsula endoscópica e enteroscopia de duplo balão e demonstraram uma eficácia significativa de ambos os métodos nos resultados diagnósticos.

Arakawa *et al.* concluíram, após estudo incluindo 74 pacientes com hemorragia obscura, que tanto a cápsula quanto a enteroscopia de duplo balão são bons métodos complementares; a cápsula endoscópica por ser menos invasiva deve ser realizada inicialmente e a enteroscopia de duplo-balão após o diagnóstico da cápsula para intenção terapêutica ou quando o sangramento for intenso. Os achados positivos foram de 54% para cápsula e de 64% para enteroscopia de duplo-balão ( $p = 0,12$ ).<sup>7</sup>

Em outro estudo mais específico, Nakatani *et al.* analisou 12 pacientes (1,7%) que tiveram diagnóstico de GIST em uma amostra de 705 casos de hemorragia digestiva obscura, comparando a taxa de detecção da lesão utilizando enteroscopia de duplo-balão, cápsula endoscópica e tomografia computadorizada, com resultados de 92%, 60% e 67% respectivamente.<sup>2</sup>

No caso descrito optou-se pela realização da enteroscopia de duplo balão por ser um exame disponível no hospital, o qual teve resultado normais.

Um importante fator que pode ter contribuído para o resultado negativo da enteroscopia de duplo-balão foi o fato da lesão não estar sangrando no momento da sua realização, pois Arakawa *et al.* demonstraram que a acurácia diagnóstica da enteroscopia de duplo balão depende da presença ou ausência de sangramento no momento do exame.<sup>7</sup>

Pacientes que possuem exames de EDA e colonoscopia sem identificar a fonte para o sangramento obscuro e sem sinais sistêmicos de doença, devem também ser submetidos a

uma tomografia computadorizada de abdome para rastrear a presença de neoplasia de intestino delgado.<sup>8,9</sup> Além de identificar a neoplasia, a TAC é importante ao contribuir no estadiamento e na identificação de sinais de malignidade.

Em pacientes portadores de hemorragia digestiva obscura em que a clínica sugere uma origem tumoral, a laparotomia exploradora é uma alternativa racional e eficaz.<sup>8,9</sup>

No caso clínico descrito, como não se firmou diagnóstico através dos exames, foi programado uma laparotomia exploradora cujo achado foi de um tumor com características macroscópicas de GIST, sendo ressecado com margens de segurança e posteriormente comprovado por histopatológico e imunohistoquímica a origem estromal do tumor.

GISTs são neoplasias que se desenvolvem mais frequentemente através da mutação com ganho de função do gene KIT10. Caracteriza-se pela expressão do receptor de fator de crescimento de tirosina quinase, o KIT (CD117), responsável por diferenciá-lo de outros tumores mesenquimais.

Através do conhecimento da patogênese molecular do GIST houve um avanço importante na imunohistoquímica desse tumor. Em 95% dos casos é demonstrada a expressão do CD117, parte do receptor KIT4, enquanto o marcador DOG1, um anticorpo monoclonal que reage contra uma proteína expressa pelo GIST, tem uma imunoreatividade de 95% dos GIST não se relacionando com suas mutações e não sendo específico dessa neoplasia.<sup>4,5</sup>

Quando analisados juntos, o DOG1 e o KIT são capazes de diagnosticar praticamente 100% dos casos.<sup>3</sup> No caso descrito, a imunohistoquímica da peça cirúrgica foi positiva para DOG1 e KIT, concluindo o diagnóstico de GIST.

O tratamento padrão ouro para GIST primário maior que 2 cm não metatático é a ressecção cirúrgica completa do tumor. Quando em intestino delgado, a ressecção faz-se com o segmento intestinal a ele pertencente ou próximo com margens de segurança livre cerca de 2 cm de tumor.<sup>4,11</sup>

Realizar linfadenectomia não é indicado, visto que metástases linfonodais são raras.<sup>4,5</sup> Para tumores descobertos de forma acidental cujo tamanho é inferior a 2cm ainda não há consenso sobre sua abordagem.<sup>5</sup> A ressecção R0 (ausência de doença residual) é alcançada em torno de 40% a 60% de todos os casos de GIST e em mais de 70% nos casos de doença não



metastática.<sup>12</sup> Apesar disso, a taxa de recidiva desse tumor é bem elevada. A taxa de sobrevivência de 5 anos após a ressecção cirúrgica como único método curativo é de apenas 54%, sendo a quimioterapia citotóxica e radioterapia pouco eficazes nesse tumor.<sup>4,6</sup>

A doença metastática atinge mais comumente o fígado e a superfície do peritônio, omento e serosa da cavidade abdominal. Metástases para o pulmão, osso, ou tecidos moles são raras, observadas apenas em doença metastática em um estágio bem avançado.<sup>4,5,10</sup>

O tratamento padrão nos GISTs irrecorríveis ou metastáticos é o uso do mesilato de imatinibe, que é capaz de impedir a fosforilação da tirosinaquinase KIT.<sup>10</sup>

Essa terapia revolucionou o tratamento e prognóstico dessa doença, tanto em pacientes com tumores primários ou recorrente,<sup>4</sup> sendo aprovado em 2009 pela Food and Drug Administration dos EUA (FDA) a indicação de 400 mg de imatinibe diariamente como tratamento adjuvante em pacientes com GIST, que já foram operados e classificados como alto risco de recidiva.<sup>6,10</sup>

Quando utilizado como terapia neoadjuvante promove a redução tumoral, possibilitando a realização de uma cirurgia completa menos mutilante.<sup>13</sup>

Os GISTs são tumores bastante heterogêneos, que variam em tamanho, morfologia e comportamento biológico,<sup>14</sup> Aproximadamente 10-30% dos GIST são classificados como malignos, embora nenhum GIST possa ser considerado totalmente benigno, visto que todos são potencialmente malignos.<sup>5</sup>

Por sua alta taxa de recidiva, foram definidos 3 principais preditores de malignidade e recidiva desses tumores, que são o seu sítio de origem (os de estômago apresentam menor risco que o de reto), o tamanho do tumor (> 3cm) e o índice mitótico (menor ou igual ou maior que 5 mitoses em 50 CGA).<sup>4,10,13</sup>

Através desses preditores, o GIST pode ser avaliado em baixo, médio e alto risco, que avaliam também a probabilidade de recidiva do tumor após cirurgia. Desses três, o principal preditor é o índice mitótico.<sup>4</sup> Além desses, um fator

que pode contribuir na probabilidade de recidiva é a ruptura tumoral no intraoperatório, o que possibilita uma maior disseminação locorregional das células cancerígenas.<sup>10,13</sup>

No caso do paciente, o histopatológico mostrou ausência de invasão da serosa e margens ressecadas livres de doença assim como o mesentério, conseguindo-se realizar uma cirurgia R0.

O paciente foi encaminhado para acompanhamento ambulatorial a fim de ser definida a melhor terapêutica.

## CONCLUSÃO

O paciente portador de hemorragia digestiva de origem obscura deve ser investigado de forma racional e com cautela. Dessa forma, evita-se que o paciente seja submetido a exames desnecessários ou que tenha seu diagnóstico tardiamente.

GIST de intestino delgado tem, como principal apresentação clínica, a hemorragia gastrointestinal, e, apesar de raro, deve ser pensado como diagnóstico diferencial nos casos de hemorragia de origem obscura.

## REFERÊNCIAS

1. Raju GS, Gerson L, Das A, Lewis B. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2007 Nov;133(5):1697-717.
2. Nakatani M, Fujiwara Y, Nagami Y, Sugimori S, Kameda N, Machida H, et al. The Usefulness of Double-balloon Enteroscopy in Gastrointestinal Stromal Tumors of the Small Bowel with Obscure Gastrointestinal Bleeding. *Intern Med* . 2012;51(19):2675-82.
3. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013 Jun;42(2):399-415.
4. Grover S, Ashley SW, Raut CP. Small Intestine Gastrointestinal Stromal Tumors. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012; 28(2): 113-123.
5. Huang R.-X, Xiang P, Huang C. Gastrointestinal stromal tumors : current translational research and management

- modalities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18:3076–85.
- 6.** Lai ECH, Lau SHY, Lau WY. Current management of gastrointestinal stromal tumors--a comprehensive review. *Int J Surg*. 2012;10(7):334–40.
  - 7.** Arakawa D, Ohmiya N, Nakamura M, Honda W, Shirai O, Itoh A, et al. Outcome after enteroscopy for patients with obscure GI bleeding: diagnostic comparison between double-balloon endoscopy and videocapsule endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2009;69:866–74.
  - 8.** Strate LL. Lower GI bleeding: epidemiology and diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2005 Dec; 34(4):643–64.
  - 9.** Yeh TS, Liu KH, Su MY, Lin CH, Chiu CT, Tseng JH. Laparoscopically assisted bowel surgery in an era of double-balloon enteroscopy: From inside to outside. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2009;23:739–44.
  - 10.** Louren LG, Caponero R. Artigo de Revisão Tratamento adjuvante nos GISTs. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2011;24(3):239–41.
  - 11.** Nishida T, Hirota S, Yanagisawa A, Sugino Y, Minami M, Yamamura Y, et al. Clinical practice guidelines for gastrointestinal stromal tumor (GIST) in Japan: English version. *Int J Clin Oncol*. 2008 Oct;13(5):416–30.
  - 12.** Valadão M, Linhares E, Jr JM. Novas perspectivas no tratamento do GIST. *Rev Bras Cancerol*. 2006; 52(4):373–9.
  - 13.** Obiol RM, Albir MG, Mozos FL, Serrano JO. Tratamiento quirurgico de los tumores del estroma gastrointestinal. Análisis de nuestra experiencia. *Cir Esp*. 2013;91(1): 38–43.
  - 14.** Socarrás AER, Gamboa MEV, Núñez JRR, Rodríguez CMN, O FAVL. Tumor del estroma gastrointestinal. *Ver Gastroenterol*. 2014;34(3):237–42.