

TUMORI STROMALE INTESTINALE ASOCIATE CU NEUROFIBROMATOZĂ – CAZ CLINIC

C.N. Neacșu, D. Vintilă, Paula Popa
Clinica I Chirurgie, Spitalul Universitar „Sf. Spiridon” Iași

STROMAL INTESTINAL TUMORS ASSOCIATED WITH NEUROFIBROMATOSIS – CASE REPORT

(Abstract): We describe a 42 year old man admitted in our clinic for peritonitis. After laparotomy we found three tumors in the jejunum, one of them with necrosis and perforation. We performed jejunal resection with end-to-end anastomosis. Histologically the diagnosis was stromal intestinal tumors, two of them with malign aspects. Staining for CD-117 (c-kit) was positive and negative for neurofilaments and cromogranine. Also the patient had multiple small size, café-au-lait skin tumors on the chest and arms histologically diagnosed as neurofibromas. Postoperatively the patient’s outcome was good, with no relapses after six months.

KEY WORDS: STROMAL INTESTINAL TUMORS, NEUROFIBROMATOSIS, GIST

Correspondență: C.N. Neacșu, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași - Clinica I Chirurgie, B-dul Independenței nr. 1, Iași, 700111; e-mail: cnneacsu@yahoo.com*

INTRODUCERE

Tumorile stromale intestinale (TSI) sunt neoplazii digestive rare derivate din celulele interstițiale Cajal [1-4]. Diagnosticul acestor tumori este posibil doar prin corelarea interpretării aspectelor histopatologice cu testele imunohistochimice [2]. Asocierea TIS cu neurofibromatoza este întâlnită și mai rar, existând totuși cazuri menționate în literatură [5-8]. Deseori aceste tumori sunt depistate cu ocazia unor complicații, așa cum s-a întâmplat și în cazul prezentat.

PREZENTAREA CAZULUI

În serviciul nostru este internat de urgență un bărbat în vârstă de 42 de ani, din mediul urban, de profesie mecanic. Bolnavul prezenta stare generală alterată, durere abdominală difuză, vărsături și febră. Pacientul a relatat debutul brusc în urmă cu cinci zile prin durere intensă în etajul abdominal superior, ce nu a cedat la medicație (Piafen), vărsături inițial alimentare apoi bilioase și febră; de 24 de ore intensitatea durerii a crescut brusc, cu interesarea întregului abdomen și alterarea marcată a stării generale. Antecedentele heredo-colaterale și personale sunt ne semnificative.

La examenul local s-a constatat abdomenul normal conformat, ce nu participa la mișcările respiratorii, dureros difuz la palparea superficială, având contractură musculară generalizată, matitate la percuție, tăcere abdominală și distensia dureroasă a fundului de sac Douglas la tușeul rectal. Din examenul general pe aparate și sisteme, reținem prezența a multiple tumori cutanate cu diametrul maxim de aproximativ 1 cm, diseminate la nivelul toracelui și membrilor superioare, unele fiind pigmentate cu aspect de „cafea cu lapte”; de asemenea s-au mai remarcat arii de depigmentare cutanată la nivelul antebrațelor vitiligo-like. (Fig. 1). Leziunile cutanate există din copilărie.

Patologic bolnavul prezenta leucocitoză cu neutrofilie, uree și creatinină serice crescute. La ecografia abdominală s-a constatat ficat normal ecografic, venă portă, cale biliară principală normale; intensă pneumatizare colică ce nu permite vizualizarea pancreasului; splină normală; rinichi normali; în hipogastru imagine hipoecogenă relativ bine delimitată,

* received date: 25.08.2006
accepted date: 5.09.2006

neomogenă, cu o mică zonă transsonică posterior și imagini reflectogene în interior; anse de intestin subțire destinse, hipoperistaltice; lichid liber în cavitatea peritoneală în cantitate medie. Pe radiografia abdominală simplă s-au evidențiat nivele hidro-aerice pe intestinul subțire.

S-a intervenit chirurgical de urgență sub anestezie generală. Prin laparotomia exploratorie s-au găsit la nivelul jejunului, la circa 1 m de unghiul Treitz, trei tumori extralumenale situate la aproximativ 6 cm una de alta, cu următoarele aspecte macroscopice (Fig. 2):

- tumora A – diametrul de 2,5 cm, ușor boselată, culoare roz, bine delimitată;
- tumora B – diametrul de 6 cm, infiltrază peretele, cu o zonă centrală de aspect albicios, cu o ulcerăție de circa 2 cm, cu false membrane, în profunzimea căreia se constată un orificiu de circa 5 mm ce comunică cu lumenul intestinal;
- tumora C – diametrul de 3,5 cm cu zone de necroză.



Fig. 1 Tumori cutanate și arii depigmentate la nivelul antebrățelor

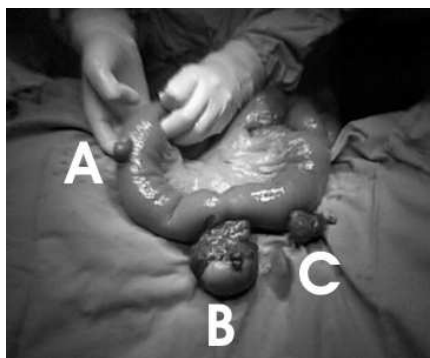


Fig. 2 Aspectul macroscopic al tumorilor jejunale

S-a practicat enterectomie segmentară, cu entero-entero-anastomoză termino-terminală. Pe secțiune, tumorile au o culoare alb-roz cu aspect sarcomatos. De asemenea, s-au mai extirpat și trei formațiuni cutanate.

Examenul histopatologic a relevat următoarele aspecte:

- tumora A – formațiunea prezintă o proliferare tumorală de natură conjunctivă cu dispoziție fasciculară, cu densitate celulară moderată, cu mase hialine în interstițiu ce sugerează fibre skeinoide și depozite fibrino-leucocitare la seroasă; formațiunea este situată intramural, cu dezvoltare până în submucoasă; aspect benign.
- tumora B – fragmentele tumorale prezintă o proliferare cu dispoziție fasciculară, relativ dens celularizată, cu frecvente mitoze, ulcerăție la mucoasă și necroză centrală,

cu formarea unei fistule. Se mai constată bogat depozit fibrino-leucocitar la seroasă și inflamație polimorfă asociată; aspect malign.

- tumora C – formațiunea prezintă aspecte similare cu cele ale tumorii A, particularizându-se prin densitate celulară ușor crescută, apariția de mitoze și absența fibrelor skeinoide, aspecte ce sugerează o evoluție malignă; se mai constată tromboze recente și depozit fibrino-leucocitar la seroasă.

tumorile cutanate prelevate au aspect de neurofibrom.

La testarea imunohistochimică cu sistem revelator LSAB-2, peroxidază și diaminobenzidină, celulele tumorale din formațiunile jejunale sunt pozitive la imunomarcajul c-kit (CD117) și negative la imunomarcaj neurofilamente și cromogranină, diagnosticul final fiind cel de tumori stromale intestinale.

După stabilirea diagnosticului de neurofibromatoză s-au solicitat consult oftalmologic și neurochirurgical fără a se depista modificări patologice.

Evoluția postoperatorie a fost simplă, bolnavul fiind luat în evidența serviciului de oncologie. Controalele efectuate la trei, respectiv șase luni nu au evidențiat recidive sau diseminări secundare.

DISCUȚII

Tumorile stromale sunt neoplazii rare, dar sunt cele mai frecvente tumori de origine mezenchimală de la nivelul tubului digestiv [1,2]. În SUA incidența anuală este de aproximativ 5000 de cazuri noi [9], cu mediana vârstei de 58 de ani [10]. Înainte de anul 1940, tumorile stromale gastro-intestinale (TSGI) erau considerate ca fiind de origine musculară netedă (leiomiocarcome, leiomioblastoame, leiomiome), dar progresele ulterioare înregistrate în histopatologie și imunohistochimie au clarificat etiopatogenia distinctă a acestora [2].

Etiopatogenia TSGI reprezintă un subiect amplu de discuții în literatură, dar s-au conturat deja unele aspecte. Normal, există un echilibru între ciclul celular (diviziunea și creșterea celulară) și apoptoză (moartea celulară programată), ruperea acestei balanțe conducând la apariția neoplaziei [11]. Protooncogenul kit codifică sinteza unui receptor denumit KIT (sinonime: CD117, receptorul factorului celular stem) [2]. Activarea KIT de către factorul celular stem reprezintă evenimentul central ce activează o cascadă de semnale intracelulare cu impact asupra proliferării celulare, adeziunii intercelulare, diferențierii și apoptozei [12]. Astfel, TSGI ar fi consecința alterării diferențierii pe linia celulelor interstițiale Cajal [1-4].

Tirozin-kinazele reprezintă unul dintre cele mai importante grupuri de molecule de semnal, cu rol în reglarea ciclului celular, fiind dependente de activarea KIT [13]. În TSGI s-au evidențiat mutații somatice la nivelul genei kit, care conduc la activarea receptorului KIT în absența ligandului [14]. Studii efectuate pe șoareci au demonstrat că modificările KIT ce induc inactivarea sa, sunt urmate de absența peristalticii intestinale [15], în timp ce mutațiile care activează KIT conduc la mastocitoză și/sau TSGI [16].

În TSGI s-au identificat mutații ale genei kit, ce interesează cel mai frecvent exonul 11 [2,17,18]. Pacienții ai căror tumori stromale prezintă această mutație, răspund mai bine la tratamentul cu inhibitori de tirozin-kinaze (imatinib-mesilate), decât cei cu tumori ce au mutații ale exonului 9 (sinonim: tipul sălbatic) [19,20].

Simptomatologia TSI este nespecifică, cel mai frecvent manifestându-se cu ocazia complicațiilor reprezentate de hemoragie [21], perforație [22] sau metastazare. Computer-tomografia, ecografia sau arteriografia evidențiază tumora dar fără a-i putea preciza natura [1]. Asocierea cu neurofibromatoza (boala von Recklinghausen) este menționată în literatură [5-8]. Neurofibromatoza se caracterizează prin prezența de mici tumori cutanate, cu aspect „cafea cu lapte”. În neurofibromatoza tip I se asociază frecvent tumori de origine nervoasă:

gliom optic (cel mai frecvent), astrocitoame, schwanoame vestibulare, ependimoame și meningioame. Tipul II de neurofibromatoză se asociază frecvent cu neurinomul de acustic. Se mai menționează asocierea altor tumori rare ca: neurofibrosarcomul, feocromocitomul sau rabdomiosarcomul [23].

Cel mai frecvent, tumorile stromale se localizează la nivelul stomacului (60%), urmate de intestinul subțire (25%), colon și rect (10%); foarte rar, mai pot fi întâlnite în colecist, apendice, marele epiploon sau mezenter [2]. Microscopic, tumorile prezintă celule fuziforme, rotunde, plasmacitoide, mixoide, granulare sau multinucleate. Arhitectura în care sunt dispuse celulele poate fi fasciculată, în palisade, în rețea, mixoidă, inflamatorie sau alveolară, iar prezența fibrelor skeinoide constituie un criteriu de benignitate [1]. Alte criterii pentru stabilirea malignității și a prognosticului sunt reprezentate de: grading-ul tumoral (Tabelul I), numărul mitozelor observate pe câmpul optic (Tabelul II), precum și dimensiunile tumorilor (Tabelul III).

Tabelul I
Grading-ul tumorilor stromale gastro-intestinale [26]

| GRAD | NR. MITOZE | CELULARITATE | ATIPIE | NECROZĂ |
|------|---------------|-----------------|----------|--------------|
| I | <3/10 câmpuri | Minimă-moderată | Absentă | Absentă |
| II | <6/10 câmpuri | Moderată | Minimă | Absentă |
| III | >6/10 câmpuri | Marcată | Moderată | Focală |
| IV | >6/10 câmpuri | Marcată | Marcată | Predominantă |

Tabelul II
Criterii prognostice în tumorile stromale gastrointestinale [27]

| TIP CELULAR | NR. MITOZE | ATIPIE | PROGNOSTIC |
|-------------|----------------|--------------|------------|
| Fuziforme | 0-2/30 câmpuri | Absentă | Benign |
| Epiteloid | 0/30 câmpuri | Absentă | Benign |
| Fuziforme | 4/30 câmpuri | Minimă | Borderline |
| Epiteloid | 1/30 câmpuri | | |
| Fuziforme | >5/30 câmpuri | Absentă | Malign |
| | >3/30 câmpuri | Predominantă | |
| Epiteloid | >2/30 câmpuri | | |

Tabelul III
Criterii prognostice în tumorile stromale gastrointestinale [28]

| HISTOPATOLOGIE | MĂRIME | NR. MITOZE |
|----------------|--------------|---------------|
| Benign | <5 cm | <1/10 câmpuri |
| Borderline | >5 cm | <1/10 câmpuri |
| Malign | Orice mărime | >1/10 câmpuri |

Diagnosticul pozitiv de TSI se poate stabili doar prin corelarea examenului histopatologic cu testele imunohistochimice. Cheia diagnosticului este expresia CD117,

întâlnită în 85-95% din TSGI. Cu toate acestea trebuie avut în vedere că CD117 mai apare exprimat și în celulele stem hematopoetice, celulele germinale și în melanocite [24]. Expresia receptorului CD34 este specifică celulelor interstițiale Cajal și TSGI, constituind un argument pentru legătura dintre acestea [25]. Prognosticul este rezervat dacă se constată un index Ki-67 crescut și hiperexpresia proteinelor Bcl-2, p53, factorului de creștere endotelial și c-Myc [2].

Tratamentul TSI este în principal chirurgical și urmărește atât extirparea tumorii primare cât și a eventualelor metastaze. Ca tratament adjuvant, inhibitorii de tirozin-kinaze și-au probat eficiența în unele cazuri. Tratamentul cu imatinib-mesilate (Gleevec) este larg discutat în literatură, rezultatele fiind încurajatoare [29].

BIBLIOGRAFIE

1. Strickland L, Letson GD, Muro-Cacho CA. Gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control*. 2001; 8(3): 252-261.
2. D'Amato G, Steinert DM, McAuliffe JC, Trent JC. Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control*. 2005; 12(1): 44-56.
3. Seidal T, Edvardson H. Expression of c-kit (CD-117) and Ki67 provides information about the possible cell of origin and clinical course of gastrointestinal stromal tumors. *Histopathology*. 1999; 34: 416-424.
4. Popovska S, Betova T, Deliiski T. Gastrointestinal stromal tumors – clinical and morphological aspects. *Chirurgia*. 2004; 60(3): 33-39.
5. Joo M, Lee HK, Kim H, Kim MK, Chi JG. Multiple small intestinal stromal tumors associated with neurofibromatosis-1. *Yonsei Med J*. 2004; 45(3): 564-567.
6. Boldorini R, Tosoni A, Leutner M et al. Multiple small intestinal stromal tumours in a patient with previously unrecognised neurofibromatosis type 1: immunohistochemical and ultrastructural evaluation. *Pathology*. 2001; 33(3): 390-395.
7. Yantiss RK, Rosenberg AE, Sarran L, Besmer P, Antonescu CR. Multiple gastrointestinal stromal tumors in type I neurofibromatosis: a pathologic and molecular study. *Mod Pathol*. 2005; 18(4): 475-484.
8. Lespi J, Drut R. Gastrointestinal autonomic tumor associated with von Recklinghausen's disease. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 1997; 27: 271-274.
9. Kindblom LG, Meis-Kindblom JM, Bummig P. Incidence, prevalence, phenotype and biologic spectrum of gastrointestinal stromal cell tumors (GIST): a population-based study of 600 cases. *Ann Oncol*. 2002; 13(suppl 5): 157.
10. Clary BM, DeMatteo RP, Lewis JJ et al. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcoma of the abdomen and retroperitoneum: a clinical comparison. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8:290-299.
11. Rustgi AK, Podolski DK. Cellular growth and neoplasia. In: *Sleisenger&Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 7th Edition, Saunders; 2002. p. 53-70.
12. Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ et al. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Hum Pathol*. 2002; 33: 484-495.
13. Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*. 2000; 103: 211-225.
14. Nakahara M, Iozaki K, Hirota S et al. A novel gain-of-function mutation of c-kit gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology*. 1998; 115: 1090-1095.
15. Iozaki K, Hirota S, Nakama A et al. Disturbed intestinal movement, bile reflux to the stomach, and deficiency of c-kit-expressing cells in Ws/Ws mutant rats. *Gastroenterology*. 1995; 109: 456-464.
16. Furitsu T, Tsujimura T, Tono T et al. Identification of mutations in the coding sequence of the proto-oncogene c-kit in a human mast cell leukemia cell line causing ligand-independent activation of c-kit product. *J Clin Invest*. 1993; 92: 1736-1744.
17. Corless CL, McGreevey L, Haley A et al. KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size. *Am J Pathol*. 2002; 160: 1567-1572.
18. Rubin BP, Singer S, Tsao C et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res*. 2001; 61: 8118-8121.
19. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 4342-4349.
20. Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I et al. Use of c-KIT/PDGFRα mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer*. 2004; 40: 689-695.
21. Sass DA, Chopra KB, Finkelstein SD, Schaurer PR. Jejunal gastrointestinal stromal tumor: a cause of obscure gastrointestinal bleeding. *Arch Pathol Lab Med*. 2004; 128(2): 214-217.

22. Ajduk M, Mikulic D, Sebecic B et al. Spontaneously ruptured gastrointestinal stromal tumor of the jejunum mimicking acute appendicitis. *Coll Antropol.* 2004; 28(2): 937-941.
23. Ramirez CC, Berman B. Cutaneous signs and syndromes associated with internal malignancies. *SKINmed.* 2005; 4(2): 84-92.
24. Fleischman RA. From white spots to stem cells: the role of the Kit receptor in mammalian development. *Trends Genet.* 1993; 9: 285-290.
25. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 1998; 279: 577-580.
26. Suster S, Sorace D, Moran CA et al. Gastrointestinal stromal tumors with prominent myxoid matrix: clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of nine cases of a distinctive morphologic variant of myogenic stromal tumor. *Am J Surg Pathol.* 1995; 19: 59-70.
27. Grant CS, Kim CH, Farrugia G et al. Gastric leiomyosarcoma: prognostic factors and surgical management. *Arch Surg.* 1991; 126: 985-990.
28. Rosai J, editor. *Ackerman's Surgical Pathology.* 8th ed. St. Louis, Mo: Mosby; 1996.
29. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S et al. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol.* 2002; 3: 655-664.