

CANCER GASTRIC ANTRAL LA ADULTUL TÂNĂR ASOCIAT CU PSEUDOPOLIPOZĂ INTESTINALĂ ȘI ANEMIE MACROCITARĂ PRECOCE POSTGASTRECTOMIE - PREZENTARE DE CAZ

Irina Ciortescu¹, Dana Cozma¹, Vasilescu A.²,
Târcoveanu E.², Elena Cotea², Mărioara Stan¹

1. Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa” Iași,
Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie Iași
2. Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa” Iași
Clinica I Chirurgie, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași

HEMATOLOGICAL EVOLUTION OF A GASTRIC CANCER. CASE REPORT (ABSTRACT): The gastric cancer is usually found in the older population and is associated, in long-term follow-up, with two types of anaemia: microcytic and macrocytic. We present the case of a 21 year-old women with corporeal gastric cancer treated by total gastrectomy, who further develops hemolytic anaemia, which normalize after therapy. Immediately after chemotherapy, in short-term follow-up, she develops macrocytic anaemia, corrected by vitamin B12 treatment. Another interesting founding is the discordance between the macroscopic aspect of the surgical resection piece (duodenal polyps) and histopatologic aspect (chronic inflammation).

KEY WORDS: GASTRIC CANCER, POST-GASTRECTOMY ANEMIA, INTESTINAL POLYPOSIS, B12 HYPOVITAMINOSIS

Corespondență: Dr. Ciortescu Irina, Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie Iași, B-dul Independenței, Nr. 1, Iași*.

INTRODUCERE

Cancerul gastric rămâne una din principalele cauze de mortalitate în lume. În țările dezvoltate incidența cancerului gastric este în continuă scădere de la sfârșitul celui de al doilea război mondial. Din 1996 a trecut pe locul doi ca și cauză de deces secundară cancerului, cu peste 600000 de decese pe an. Vârsta predilectă de diagnostic se situează între 65 și 74 de ani. Este mai frecvent la bărbați, raportul bărbați/femei fiind între 1,5-4/1 [1].

Pacienții cu polipoză adenomatoasă familială (sdr. Gardner) și cancer colorectal ereditar nonpolipozic au risc crescut de dezvoltare a cancerului gastric, motiv pentru care la aceștia se impune un screening endoscopic [2]. Tratamentul chirurgical este singura modalitate curativă și trebuie tentată la majoritatea pacienților. [3]

Anemiile cronice constituie probleme serioase și frecvente la gastrectomizați.

* received date: 07.06.2011

accepted date: 28.10.2011

Studiile demonstrează că peste 50% din cei care au suferit o rezecție gastrică totală sau subtotală vor dezvolta un sindrom anemic, fie datorită deficitului de absorbție a fierului (anemii microcitare) fie ale vitaminei B12 și acidului folic (anemii macrocitare), fie mixte [4].

Deficitul de fier apare cel mai adesea prin lipsa acidului clorhidric și dificultatea disocierii fierului feric și dizolvării mineralelor. Digestia cărnii, principala sursă de fier, este îngreunată de lipsa acidului clorhidric. La pacienții cu gastro-jejunoanastomoză (Billroth II), by-pasul duodenului este cauza malabsorbției fierului, calciului și acidului folic [5].

Deficitul de vitamina B12 apare după 2-4 ani sau chiar mai mulți post gastrectomie datorită scăderii producției de factor intrinsec [6].

Tratamentul constă în suplimentări de fier feros în anemiile feriprive și vitamina B12 și acid folic în cele macrocitare.

PREZENTARE DE CAZ

Prezentăm cazul unei paciente, M. A. în vârstă de 21 de ani, fără antecedente heredocolaterale oncologice, care se adresează pe data de 30 martie 2010 Ambulatoriului Institutului de Gastroenterologie și Hepatologie Iași, pentru dureri abdominale difuze cu maxim de intensitate în epigastru, accentuate postprandial, inapetență, scădere ponderală, 15 kg în 8 luni și tranzit intestinal accelerat de aproximativ o săptămână, pentru care primește tratament cu inhibitor de pompă de protoni (IPP), rifaximina, probiotice, antispastice și recomandarea de a reveni la control peste 2 săptămâni.

Pe data de 13 aprilie 2010 revine declarând persistența aceleași simptomatologii dar cu normalizarea tranzitului intestinal.

Examenul obiectiv a evidențiat paloare sclerotelementară, țesut conjunctivo-adipos slab reprezentat (BMI=17,8 kg/m²), ușoară hipotensiune arterială (TA=80/55 mmHg) și abdomen sensibil la palpare în epigastru.

Bilanțul hematologic arată anemie hipocromă feriprivă (Hb=7,2g/dl, Ht=27,7%, GR=3,93mil/mm³, VEM=70,5μ³, HEM=18,3pg/dl, Fe seric=12μg/dl). Bilanțul biochimic hepatic, renal și electrolitic a fost în limite normale. Anticorpii anti-Helicobacter pylori (Hp) și anticorpii anti-gliadina tip IgG (recomandați pentru sindromul diareic și anemie) au fost în limite normale. Endoscopia digestivă superioară pune în evidență o formațiune vegetantă, dezvoltată circumferențial pe mica curbura gastrică, spre fata posterioară până la nivelul unghiului gastric, ulcerată și friabilă. Se efectuează biopsie de la acest nivel.

Radioscopia eso-gastro-duodenală descrie imagini lacunare la nivelul corpului gastric și pe mica curbură, până la nivelul unghiului gastric, cu mucoasa duodenală ocupată de numeroase formațiuni lacunare, bine delimitate, cu dimensiuni de 1-3mm.

Ecografia abdominală nu decelează imagini metastatice la nivelul ficatului sau a altor organe abdominale.

Coroborând examenele imagistice și anatomia patologică se pune diagnosticul de: Neoplasm corp gastric. Anemie hipocromă feriprivă secundară. Denutriție proteino-calorică.

Pe parcursul internării primește tratament cu fier injectabil, antalgice și hidratare parenterală. După echilibrare se îndrumă către Clinica Chirurgicală pentru intervenție chirurgicală.

În perioada 19 aprilie – 5 mai este internată în Clinica I Chirurgie a Spitalului „Sf. Spiridon”, unde se practică laparotomie exploratorie care evidențiază formațiunea tumorală gastrică, localizată în corp și antrum (Fig. 1). Se efectuează gastrectomie totală cu anastomoză eso-jejunală în Y „a la Roux”, visceroliză și drenaj. La nivelul duodenului și jejunului se observă multiple formațiuni polipoide pe toată suprafața mucoasei (Fig. 2).

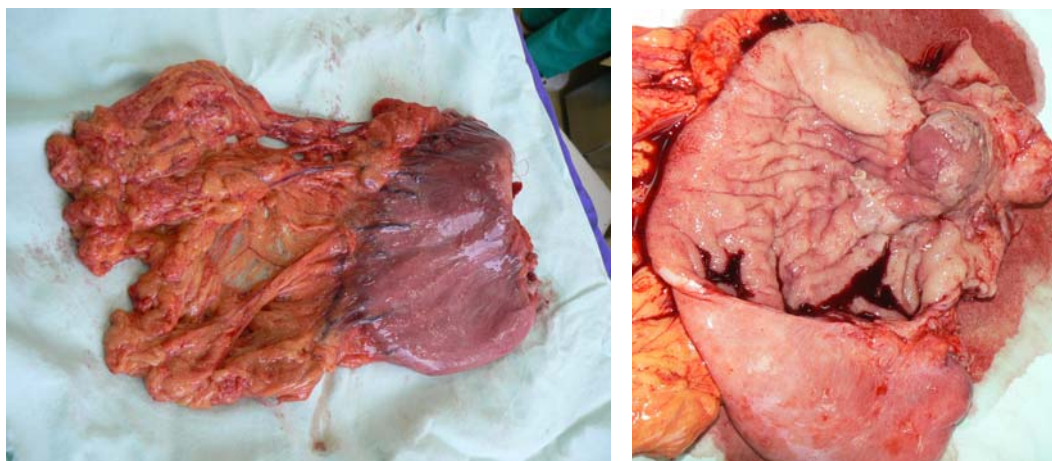


Fig. 1 Aspect macroscopic al piesei de rezecție și pe secțiune



Fig. 2 Aspecte intraoperatorii: multiple formațiuni polipoide pe toată suprafața mucoasei

Examenul anatomo-patologic descrie carcinom gastric de tip difuz cu "celule în inel cu pecete" ce asociază focare de carcinom coloid, tumoră ce infiltrază peretele gastric în totalitate, cu largă penetrare în mezou și cu focare de penetrare a seroasei; invazie vasculară și perineurală prezentă, ganglionii de pe mica și marea curbură cu metastază carcinomatoasă; fragment duodenal cu marcată inflamație cronică foliculară; fragment de mucoasă jejunală cu focare de inflamație cronică, edem, congestie și hemoragie în submucoasă.

Evoluția pe parcursul internării este grevată de apariția unei pneumonii asociată cu leucopenie severă ($GA=1300/mm^3$), care a fost tratată cu Linezolid și Sulperazonă, cu evoluție ulterioară favorabilă.

Diagnosticul final a fost de Neoplasm gastric T4N3M0. Anemie secundară. Cașexie neoplazică. Pneumonie nozocomială. Leucopenie severă și Duodenită cronică foliculară. La externare, se recomandă dispensarizare oncologica cu posibilitatea efectuării chimioterapiei și monitorizare în serviciul de gastroenterologie pentru continuarea tratamentului, în contextul clinic actual (gastrectomie totală).

Controlul oncologic efectuat temporează efectuarea chimioterapiei datorită prezenței anemiei și leucopeniei.

În perioada 12 mai – 25 mai este internată la Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie Iași cu stare generală influențată, astenie fizică, paloare sclero-tegumentară, tuse neproductivă și febră.

Hematologic se remarcă sindrom anemic sever ($Hb=4g/dl$, $Ht=14\%$), cu indici eritrocitari în limite normale ($VEM=81\mu^3$, $HEM=23pg/dl$), cu reticulocitoză, (reticulocite=6%) și Fier seric normal ($Fe=222\mu g/dl$) cu leuco-trombocitopenie ($GA=2880/mm^3$, $Trombocite=107.000/mm^3$), bilirubina totală crescută (Bilirubina totală=2,2 mg%), pe seama fracției indirecte (Bilirubina indirectă=1,9mg%), LDH foarte crescut (=1313 UI/l), aspect sugestiv pentru diagnosticul de anemie hemolitică.

Pacienta urmează tratament cu Metilprednisolon 125 mg/zi i.v., Filgrastim 24 MU/zi, nutriție parenterală cu evoluție favorabilă, cu ameliorarea sindromului anemic ($Hb=9,1g/dl$, $Ht=30\%$, Reticulocite=4%) și normalizarea leuco-trombocitopeniei și a nivelului LDH (665 UI/l).

Diagnosticul a fost de Anemie hemolitică. Gastrectomie totală pentru neoplasm gastric. Malnutriție protein-calorică cu recomandarea începerii chimioterapiei în Clinica Oncologie Iași.

Se efectuează 2 cure de Oxaliplatin 120 mg la interval de 3 săptămâni, Capecitabină 1 lună per os, apoi intravenos, asociate cu Eritropoetină 40.000 UI.

Evoluția este inițial favorabilă după care apare din nou astenia fizică marcată motiv pentru care pacienta se internează în perioada 9 august – 16 august în Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie Iași, cu anemie macrocitară ($Hb=6,8g/dl$, $Ht=20\%$, $VEM=120\mu^3$, $HEM=40pg/dl$), deficit de vit. B12 în sânge (vitamina B12=59pg/dl, normal=191-663pg/ml), cu valori normale ale acidului folic (folati serici=16ng/dl, normal=14,6-18,7ng/ml), ușoară leucopenie ($GA=3380/mm^3$), reticulocitele, fierul seric și trombocitele fiind în limite normale (Reticulocite=2,9%, Fier seric=161μg/dl, $Trombocite=221.000/mm^3$). Se efectuează colonoscopia care este normală și endoscopia digestivă superioară, care nu evidențiază recidiva.

Diagnosticul final a fost de Anemie macrocitară prin hipovitaminoză de B12, Neoplasm gastric operat chimiotratat (gastrectomie totala) și malnutriție protein-calorică.

Evoluția sub tratament cu vitamina B12 parenteral, KCl 1g/zi per os, Filgrastim 30 MU s.c. și Eritropoetină 30.000 UI a fost favorabilă, cu criză reticulocitară prezentă (reticulocite=6,6%) și ameliorarea sindromului anemic

Evaluarea după 6 și 12 luni de tratament cu vitamina B12 și chimioterapie arată absența recidivei, normalizarea hemogramei, creșterea în greutate, stare generală bună.

DISCUȚII

Am prezentat cazul unei paciente de 21 ani, fără antecedente heredocolaterale neoplazice, diagnosticată cu cancer gastric antral, la care anemia macrocitară prin hipovitaminoză B12 a apărut precoce (4 luni) postgastrectomie totală și care asociază pseudopolipoză intestinală.

Vârsta tânără se asociază cu neoplasmul gastric la persoanele cu antecedente familiale neoplazice, cu sindroame de polipoză intestinală familială sau sindrom Lynch, aspecte neîntâlnite la pacienta noastră. Este de menționat totuși faptul că despre familia tatălui relațiile date au fost minime, tânăra fiind crescută doar de mamă.

Sindromul dispeptic este manifestarea clinică principală în cancerul gastric, având ca și caracteristică lipsa de răspuns la tratamentul cu inhibitori de pompă de protoni (IPP) și scăderea ponderală. În cazul prezentat, tratamentul cu IPP nu a dus la ameliorarea simptomelor, iar scăderea ponderală a fost semnificativă. Vârsta tânără, absența antecedentelor familiale neoplazice și sindromul diareic ne-au făcut să suspționăm inițial o boală celiacă și nu o leziune malignă. Endoscopia digestivă superioară este investigația de elecție care se impune în fața unei dispepsii cu semne de „alarmă”, indiferent de vârstă.

Anemia feriprivă se întâlnește frecvent la pacienții cu neoplasm gastric, explicată prin sângerarea tumorală, și reprezintă o indicație absolută pentru endoscopia digestivă superioară la pacienții cu sindrom dispeptic, indiferent de vârstă și antecedente. Pacienta a prezentat anemie feriprivă de la internare, pentru care prima supoziție de diagnostic a fost tot boala celiacă (diaree, dureri abdominale, anemie feriprivă).

Intraoperator particular a fost decelarea polipozei intestinale (zeci de polipi sesili în duoden și jejun), care a ridicat suspiciunea unui sindrom de polipoză familială. Această supoziție a fost însă infirmată de examenul anatomopatologic care a arătat natura inflamatorie a acestor formațiuni polipoide (pseudopolipi). Pentru a nu avea nici un dubiu asupra naturii polipilor intestinali, postoperator s-a efectuat și un examen colonoscopic care a fost în limite normale. Astfel, diagnosticul de polipoză familială nu se poate susține. Rămâne ca problemă neelucidată cauza acestei pseudopolipoze intestinale, care s-a evidențiat și la investigațiile endoscopice efectuate postoperator.

Infecțiile respiratorii nozocomiale postoperatorii se întâlnesc de obicei la vârstnici și tarați. În cazul nostru ne-am aflat în fața unei paciente tinere care a prezentat o pneumonie nozocomială cu leucopenie, care atestă o stare de imunosupresie asociată cu leziunea neoplazică. S-a suspționat o posibilă supresie medulară paraneoplazică sau chiar infiltrare neoplazică medulară, totuși răspunsul bun la tratamentul antibiotic a făcut puțin probabilă această ipoteză.

O problemă de diagnostic a reprezentat-o anemia severă acută hemolitică apărută la 1 lună postoperator. Ne-am gândit din nou la un sindrom paraneoplazic sau la o hemoliză infecțioasă. Evoluția favorabilă sub tratament cu corticoizi, recuperarea rapidă, au înclinat mai mult balanța spre a doua supoziție.

Am decis tratamentul citostatic în ciuda complicațiilor infecțioase și a sindromului anemic, după reechilibrare hematologică cu sânge având în vedere vârsta foarte tânără a pacientei și stadiul T4N3 postoperator. Cele două cure de Oxaliplatin la 3 săptămâni și Capecitabină per os 1 lună au fost relativ bine tolerate clinic și hematologic, în asociere de eritropoetină.

Surprinzătoare a fost apariția anemiei de tip macrocitar, cu valori normale ale fierului seric, fără reticulocitoză, la 4 luni postoperator, pentru care pacienta a fost din

nou spitalizată. O explicație firească ar fi fost malabsorbția de foliați având în vedere anastomoza esojejunală cu șuntarea duodenului și o eventuală contaminare bacteriană a intestinului subțire în condițiile aclorhidriei postgastrectomie totală. În acest sens am dozat acidul folic în sânge care a prezentat valori normale.

A doua cauză de macrociteză o reprezintă deficitul de vitamina B12, care s-a dovedit a fi prezent la pacienta noastră (valorile vitaminei B12 în sânge au fost scăzute). Am avut astfel explicația anemiei macrocitare: hipovitaminoza B12, dar nu și cauza acesteia.

Metabolismul vitaminei B12 este complex și implică: secreția de acid clorhidric necesară desfacerii vitaminei de proteinele animale, secreția proteinei R de către celulele salivare și parietale care leagă vitamina B12 și o transportă în duoden, secreția de factor intrinsec de către celulele parietale gastrice, secreția pancreatică care eliberează vitamina B12 de proteina R în duoden permițând legarea acesteia de factorul intrinsec, integritatea ileonului terminal unde are loc absorbția vitaminei B12 [6].

Deficitul de vitamina B12 apare la pacienții cu gastrectomie totală după 4-5 ani, datorită malabsorbției acesteia ca urmare a absenței factorului intrinsec, timp în care se consumă rezervele hepatice. În condițiile unor rezerve hepatice de vitamina B12 scăzute pre-gastrectomie, explicabile prin afectarea uneia din multiplele verigi ale metabolismului vitaminei B12, deficitul poate apare și precoce postgastrectomie.

Adachi S et al [7], într-un studiu pe 135 pacienți gastrectomizați total pentru cancer gastric găsesc un deficit de vitamina B12 documentat serologic la 31 dintre subiecți (23,48%). La 5 dintre pacienți deficitul de vitamina B12 s-a constatat precoce, în primul an, la 7 în al doilea an și la 3 în al treilea an iar la restul subiecților după 5 ani.

În cazul nostru deficitul de vitamina B12 s-a constatat precoce postgastrectomie totală (4 luni), cauza nefiind cu siguranță lipsa factorului intrinsec, în condițiile în care leziunea gastrică nu a avut localizare fundică, care să evolueze pe fondul unei gastrite atrofice de tip A. O explicație plauzibilă ar fi existența unui deficit de vitamina B12 anterior gastrectomiei, macrocitoza fiind mascată de sângerarea cronică din tumoră care a dus la un aspect de anemie feriprivă.

Neoplasmul gastric se dezvoltă în condiții de aclorhidrie ceea ce concură la un deficit de absorbție al vitaminei B12, pacienții cu cancer gastric până la momentul diagnosticului urmează perioade lungi tratament cu IPP pentru sindromul dispeptic și evită carnea ceea ce face ca rezervele de vitamina B12 să fie scăzute. Pentru a preveni instalarea unei hipovitaminoze B12 precoce postgastrectomie ar fi indicată dozarea acesteia în ser înaintea actului operator, chiar dacă aspectul anemiei la momentul diagnosticării cancerului este de tip feripriv.

Absorbția vitaminei B12, legată de factorul intrinsec, se face în ileonul terminal. Noi nu am avut relații despre aspectul ileonului terminal deoarece nu am efectuat examenul intestinului subțire cu videocapsula și nici nu am reușit instrumentarea acestuia la examenul colonoscopic.

Am decis inițierea tratamentului cu vitamina B12 parenteral, deoarece deficitul acesteia a fost cert dovedit prin dozarea serologică, deși există studii care sugerează efectul nociv al acesteia la pacienții cu afecțiuni maligne. Evoluția clinică după încărcarea cu vitamina B12 parenterală a fost favorabilă, cu normalizarea hemoglobinei și a nivelului de vitamina B12 în sânge.

Datele recente demonstrează posibilitatea tratării deficitului de vitamina B12 postgastrectomie cu preparate administrate pe cale orală sau nazală în doze mari [6], făcând tratamentul mai ușor de tolerat.

Explicațiile ar fi că după gastrectomie factorul intrinsec poate fi produs și în duoden și în jejun, și că există un sistem alternativ al absorbției vitaminei B12, independent de factorul intrinsec, prin difuziune pasivă de-a lungul intestinului [8].

Anemia macrocitară ca sindrom paraneoplazic ar fi trebuit să existe încă de la început, și mai mult s-ar fi remis după rezecția completă a tumorii și chimioterapie, astfel încât această ipoteză este puțin probabilă.

În literatură anemia macrocitară prin deficit de vitamina B12 se descrie în asociere cu cancerul gastric cu localizare fundică, dezvoltat pe fondul gastritei atrofice tip A, la pacienții vârstnici cu anemie Biermer [9,10]. La pacienții cu leziune gastrică antrală, anemia macrocitară prin deficit de vitamina B12 apare tardiv, la 4-5 ani după gastrectomie totală datorită absenței factorului intrinsec. Din acest punct de vedere cazul prezentat este particular; anemia macrocitară prin deficit de vitamina B12 a apărut la o pacientă tânără cu neoplasm antral, la 4 luni după gastrectomie totală, cel mai probabil datorită rezervelor hepatice de vitamina B12 reduse preoperator.

Particulară pentru acest caz este asocierea cu pseudopolipoza intestinală, a cărei explicație rămâne încă necunoscută și prezența a trei tipuri de anemie: feriprivă (în momentul diagnosticului), hemolitică (postoperatorie precoce) și macrocitară la 4 luni postgastrectomie totală.

CONCLUZII

Cancerul gastric nu este frecvent la adultul tânăr (decada 2-3 de viață) fără antecedente familiale neoplazice. Sindromul dispeptic non-responder la tratamentul cu IPP, asociat cu scădere ponderală și anemie obligă la efectuarea unei endoscopii digestive superioare, indiferent de vârsta pacientului și de antecedentele familiale.

Anemia feriprivă este frecvent întâlnită în cancerul gastric datorită sângerării tumorale. Anemia pernicioasă însoțește de obicei cancerul gastric cu localizare fundică, dezvoltat pe fondul unei gastrite atrofice autoimune. Deficitul de vitamina B12 poate apare precoce, în cursul primului an post gastrectomie, datorită unei malabsorbții preexistente, nelegate de factorul intrinsec.

Supravegherea pacienților postgastrectomie pentru deficitul de fier, acid folic și vitamina B12 trebuie să înceapă precoce. Tratamentul enteral de substituție cu fier, acid folic și vitamina B12 trebuie prescris de rutină la toți pacienții gastrectomizați total. În fața unei anemii macrocitare dozarea folaților și vitaminei B12 în sânge tranșează diagnosticul.

Cazul prezentat are ca particularitate prezența anemiei macrocitare prin deficit de vitamina B12 apărută precoce postgastrectomie totală pentru cancer gastric antral, cu răspuns favorabil la tratamentul parenteral de substituție.

BIBLIOGRAFIE

1. El-Serag HB, Mason AC, Petersen N, Key CR. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the oesophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia in the USA. *Gut*. 2002; 50(3): 368-372.
2. Lynch HT, Grady W, Suriano G, Huntsman D. Gastric cancer: new genetic developments. *J Surg Oncol*. 2005; 90(3): 114-133.
3. MacDonald JS. Gastric cancer: new therapeutic options. *N Engl J Med*. 2006; 355(1): 76-77.
4. Kelly WD, Maclean LD, Perry JF, Wangenstein OH. A study of patients following total and near-total gastrectomy. *Surgery*. 1953; 35: 964-982.
5. Beyan C, Beyan E, Kaptan K, Ifran A, Uzar AI. Postgastrectomy anemia: evaluation of 72 cases with post-gastrectomy anemia. *Hematology*. 2007; 12(1): 81-84.

6. Fernández-Bañares F, Monzón H, Forné M. A short review of malabsorption and anemia. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(37): 4644-4652.
7. Adachi S, Kawamoto T, Otsuka M, Todoroki T, Fukao K. Enteral vitamin B12 supplements reverse postgastrectomy B12 deficiency. *Annals of Surgery*. 2000; 232(2): 199-201.
8. Okuda K. Discovery of vitamin B12 in the liver and its absorption factor in the stomach: a historical review. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 14(4): 301-308.
9. Katz S, Berernheim J, Kaufman Z, Lazar L, Erez I, Wolach B. Pernicious anemia and adenocarcinoma of the stomach in an adolescent: clinical presentation and histopathology. *J Pediatr Surg*. 1997; 32(9): 1384-1385.
10. Park JY, Cornish TC, Lam-Himlin D, Shi C, Montgomery E. Gastric lesions in patients with autoimmune metaplastic atrophic gastritis (AMAG) in a tertiary care setting. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34(11): 1591-1598.