

Tumor de Krukenberg Associado a Virilização Durante a Gestação

Relato de um Caso e Revisão da Literatura

Krukenberg Tumor and Virilization in Pregnancy Report of a Case and Review of the Literature

Cícero de A. Urban ¹, Linei A. B. Dellê ², Cíntia A. Cavalin ³, Júlio C. F. Batista ⁴,
Claudinei de A. e Cruz ⁵, Calixto A. Hakim Neto ⁶

Resumo

O tumor de Krukenberg (TK) é uma entidade rara, caracterizada por neoplasia ovariana secundária a um tumor do trato gastrointestinal, freqüentemente bilateral, volumoso e assintomático. Afeta geralmente mulheres na quarta década de vida, correspondendo a 1%-5% de todos os tumores ovarianos. Histologicamente são caracterizados por células neoplásicas em anel de sinete, com proliferação estromal não neoplásica e reativa. Poucos casos de TK funcionante são relatados, sendo a associação com virilização durante a gravidez rara. Os autores relatam o caso de uma paciente do sexo feminino, 35 anos de idade, que no segundo trimestre de gestação iniciou com hirsutismo, acne, voz grave e hipertensão arterial sistêmica. A ecografia pré-natal evidenciou volumoso tumor em ovário esquerdo. Foi submetida a cesariana, com nascimento de recém-nato masculino normal. Na evolução, a laparotomia para excisão do tumor em ovário esquerdo revelou carcinomatose peritoneal, metástase hepática e lesão infiltrativa em pequena curvatura gástrica. Exame histológico do tumor ovariano demonstrou adenocarcinoma pouco diferenciado, tipo anel de sinete. A biópsia da lesão gástrica também revelou adenocarcinoma pouco diferenciado, tipo anel de sinete. Foi conduzida com quimioterapia e radioterapia, sem resposta. Evoluiu a óbito oito meses após o diagnóstico.

PALAVRAS-CHAVE: neoplasia de ovário, câncer gastro-intestinal, tumor de Krukenberg, células em anel de sinete.

1. Médico Residente do Serviço de Oncologia Cirúrgica do Hospital Nossa Senhora das Graças.

2 e 3. Acadêmicas de Medicina e estagiárias do Hospital Nossa Senhora das Graças.

4 e 5. Médicos do Serviço de Oncologia Cirúrgica do Hospital Nossa Senhora das Graças.

6. Chefe do Serviço de Oncologia Cirúrgica do Hospital Nossa Senhora das Graças.
Serviço de Oncologia Cirúrgica do Hospital Nossa Senhora das Graças - Curitiba - PR.

Endereço para correspondência:

Cícero de Andrade Urban, MD.

Oncoclínica: Rua Rosa Saporki, 320 - CEP 80410-030 - Mercês - Curitiba - Paraná. Tel. (041) 335-3300

Abstract

Krukenberg tumor (KT) is a rare disease characterized by a secondary ovarian neoplasm to a gastrointestinal tract tumor, it is frequently bilateral, voluminous and asymptomatic. It corresponds from 1% to 5% of all ovarian tumours that affect women in their fourth decade. Histologically it is like signet ring cells with reactive and intense non neoplastic stromal proliferation. Few cases of functional KT are related, and association with virilization during pregnancy is rare. The authors report one case of a female patient, 35 years old, in the second quarter of pregnancy, with hirsutism, acne, masculine voice and systemic arterial hypertension. Prenatal ultrasonography showed a voluminous tumor on the left ovary. She was then submitted to cesarian section and the newborn male was normal. A laparotomy to take off the tumor on the left ovary revealed peritoneal carcinomatous, ascites, liver metastasis and lesion on the small gastric curvature. Histologic test of the ovarian tumor and gastric biopsies showed adenocarcinoma with little differentiated signet ring cells. Chemotherapy and radiotherapy had been done, with no answer. The patient died eight months after the diagnosis.

KEY-WORDS: Ovary neoplasm, Krukenberg tumor, signet ring cells, gastrointestinal cancer.

Introdução

O ovário é um sítio pouco frequente de metástases, correspondendo a 10% de todos as neoplasias ovarianas⁽¹⁾. O tumor de Krukenberg é um raro tipo de neoplasia maligna metastática no ovário, inicialmente descrito por Friedrich Krukenberg em 1896, que erroneamente classificou-o como tumor primário do ovário, de origem sarcomatosa, denominando-o de *Fibrosarcoma ovarii mucocellulare carcinomatodes*^(1,2,3,4). Em 1902, Schlegelhauser estabeleceu a origem epitelial e metastática desses tumores, identificando o trato gastrointestinal como o sítio primário mais freqüente^(1,2,4). Posteriormente, o termo "tumor de Krukenberg" foi aplicado para qualquer adenocarcinoma metastático para os ovários. Em 1938, Novak e Gray propuseram os seguintes critérios para o diagnóstico do TK: 1) câncer no ovário, 2) produção intracelular de mucina por células neoplásicas em anel de sinete e 3) difusa proliferação do estroma ovariano⁽¹⁾. Esses critérios foram revisados por Woodruff e Novak em 1960 e por Hale em 1968, sendo atualmente também propostos como diagnóstico pela Organização Mundial da Saúde^(1,2,3,4). A apresentação do TK na fase gestacional é considerada rara e a virilização habitualmente ocorre devido aos estímulos hormonais presentes nesse período. Os autores relatam um caso de virilização durante a gravidez por

um tumor de Krukenberg proveniente de um carcinoma gástrico em uma paciente de 35 anos, durante o segundo trimestre gestacional. Este é o primeiro caso de virilização durante a gravidez por TK relatada na América Latina.

Relato de caso

Paciente do sexo feminino, 35 anos, iniciou no segundo trimestre de gestação com hirsutismo em abdomen, tórax e membros, acne, voz grave e hipertensão arterial sistêmica. História pregressa de gestação há sete anos, sem complicações e laparotomia por tumor anexial direito com diagnóstico de teratoma há 5 anos em outro serviço. Apresentou ciclos menstruais regulares nesse período. A ecografia pré-natal demonstrou feto do sexo masculino, com desenvolvimento normal e idade gestacional de 35 semanas, além de um volumoso tumor sólido cístico em ovário esquerdo. A paciente até então apresentava acompanhamento pré-natal irregular. Foi submetida à cesariana, com nascimento de recém-nato do sexo masculino, normal e a termo, sendo também realizada biópsia do tumor em ovário esquerdo. A análise histológica revelou adenocarcinoma pouco diferenciado, tipo anel de sinete. No quarto dia pós-cesária, evoluiu com hemorragia digestiva alta, sendo realizada endoscopia digestiva alta, que evidenciou gastrite hemorrági-

ca e biópsia negativa para malignidade. Foi encaminhada ao Serviço de Oncologia do HNSG 15 dias após o parto, apresentando-se na admissão com acne em face e tronco, voz discretamente grave, hirsutismo abdominal e torácico e sinal de piparote positivo. O hemograma revelava uma discreta anemia hipocrômica microcítica (Hb=10mg/dl; VG=32mg/dl). Punção do líquido ascítico foi negativo para a malignidade. A ecografia abdominal demonstrou hepatomegalia difusa, com parênquima hepático homogêneo e ascite densa de moderada quantidade. Durante laparotomia eletiva foi realizada a exérese do tumor anexial esquerdo e evidenciada carcinomatose peritoneal, múltiplas metástases hepáticas e lesão esbranquiçada, endurecida, de aproximadamente 5 cm em parede posterior da pequena curvatura gástrica. O exame anatomopatológico do tumor anexial evidenciou uma infiltração por adenocarcinoma pouco diferenciado, tipo anel de sinete. No pós-operatório, foi submetida à endoscopia digestiva alta que revelou lesão infiltrante e levemente friável em parede gástrica posterior, entre corpo e antro, com 3 cm de diâmetro, de limites imprecisos, onde foi realizada biópsia com resultado de adenocarcinoma pouco diferenciado, tipo anel de sinete. Após a ressecção do tumor de ovário, houve melhora progressiva da virilização. Foi então submetida a quimioterapia com 5-Fluorouracil (3 ciclos de 500 mg/m²) e leucovorin (20 mg/dia). Evoluiu com suboclusão intestinal e ascite, com alívio sintomático através de paracentese. Em seguida foi submetida a esquema FA-MTX (5-Fluorouracil 600 mg/m² d1+8+29+36, Doxorubicina 30 mg/m² d1+29, Metotrexate 1500 mg/m² d1), por 3 ciclos. Novamente apresentou quadro de suboclusão intestinal e ascite progressiva. Foi então realizado um ciclo de EAP 2 (Doxorubicina 20 mg/m² d1+7, Cisplatina 40 mg/m² d2+8 e Etoposide 120 mg/m² d4-6) porém a paciente evoluiu para oclusão intestinal. Nessa ocasião uma nova laparotomia foi realizada, mas não foi possível realizar uma derivação gastrointestinal em virtude da extensa carcinomatose. Foi submetida a radioterapia (3.000 rads) associada a 5-Fluorouracil (500 mg/m²) sem

resposta. Evoluiu para o óbito oito meses após o diagnóstico do tumor primário.

Discussão

O tumor de Krukenberg (TK) é uma variedade incomum de câncer metastático no ovário, caracterizado pela presença de células neoplásicas em anel de sinete, com um estroma celular não neoplásico^(1,2,3,4). A incidência do TK segundo os critérios de Novak e Gray é de aproximadamente 1%-5% de todos os tumores ovarianos, representando 28,8% de todos as metástases ovarianas e incidindo em 0,16 em 100 mil mulheres/ano^(2,4,5). O sítio primário é encontrado em 90% dos casos, e a grande maioria é de origem gástrica (60%-70%). Os outros sítios incluem: cólon (14%-18%), pâncreas e vias biliares (5%) e apêndice em 2%. Todavia, estudos recentes ressaltam um aumento da incidência do cólon como sítio primário, em decorrência da diminuição da incidência do câncer gástrico^(2,3,4). O TK acomete preferencialmente mulheres jovens, na quarta e quinta décadas de vida^(2,4), com uma média de idade variando de 42 a 47 anos, sendo cerca de um quarto abaixo de 40 anos^(2,3,6). O binômio tumor e gestação é raro e, quando presentes, geralmente estão associados à virilização^(3,4).

As manifestações clínicas do TK são inespecíficas. Os principais sintomas são dor e massa abdominal. Outros achados são menos frequentes e, na maioria das vezes, são decorrentes das demais metástases em peritônio, pulmão e ossos^(3,4). Em 36% dos casos, o TK pode ser funcionante, levando a manifestações endócrinas, como irregularidade menstrual e sangramento pós-menopausa. Os casos de virilização são relatados em sua maioria associados à gravidez, manifestando-se com hirsutismo, pigmentação de pele, queda de cabelo em região fronto-lateral, voz masculinizada e virilização fetal, principalmente hipertrofia de clitóris, sinais que usualmente regredem após o parto^(4,7,9,10). Em nosso caso, a paciente não apresentava nenhuma manifestação do tumor primário, nem das metástases, previamente ao estado gravídico. Foi somente no segundo trimestre, quando ocorreu o maior nível de HCG que se iniciou o quadro.

Os exames complementares utilizados para auxiliar o diagnóstico incluem: endoscopia digestiva alta, ultra-sonografia, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética^(4,11,12,13). Entretanto, o diagnóstico pré-operatório de TK é realizado em apenas 20% dos casos⁽⁶⁾. Neste caso, o diagnóstico do TK foi realizado durante a cesariana. As metástases em fígado e peritônio eram assintomáticas durante a gravidez, e o tumor primário somente manifestou-se após a cesariana através de uma hemorragia digestiva alta, sendo confirmado por uma segunda endoscopia digestiva alta.

Ao estudo anatomopatológico, o TK apresenta-se volumoso, de aspecto benigno e bilateral em 80% dos casos. A superfície é geralmente nacarada, bocelada e sem aderências. Aos cortes, apresenta cápsula individualizada, consistência gelatinosa, com zonas polimórficas, ora duras e esbranquiçadas, ora moles, amareladas e necróticas^(4,8). À microscopia óptica, o TK caracteriza-se por apresentar células neoplásicas em anel de sinete, disseminadas em um estroma não neoplásico e reacional, segundo a descrição de Woodruff, Novak e Hale^(1,2,3,4). As células em anel de sinete são constituídas por um grande vacúolo de muco mucocarminófilo, PAS positivo, que ocupa o centro da célula, afastando o citoplasma, que é reduzido a uma estreita camada periférica, enquanto o núcleo ovalado simula o aspecto em “anel de sinete”. O estroma apresenta fibrócitos circundados por fibras elásticas e feixes de colágeno, apresentando zonas ricas em células e outras acelulares, edematosas e com necrose. Em alguns casos, esse estroma é funcionante, o que explica as manifestações endócrinas ocorridas em alguns pacientes^(3,4,8,14). A embolia linfática por células carcinomatosas pode ser identificada em 51,1% dos casos, embora se acredite que sua frequência seja maior, devido às regiões do hilo, mesoovário e mesosalpinge, ricos em vasos linfáticos não serem sempre analisadas⁽⁴⁾. O estudo histoquímico demonstra a mucina intracitoplasmática, através da técnica do PAS. Com isto, permite-se a visualização das células neoplásicas em áreas que, usualmente, não seriam identificadas^(4,8). À

microscopia eletrônica, demonstra-se um estroma ovariano com células com núcleos grandes, nucléolo evidente e retículo endoplasmático granular, mais evidentes que ovários de mulheres normais na mesma idade. Essas alterações podem refletir uma hipertrofia reativa devido à infiltração pelas células neoplásicas^(1,3).

Existem quatro vias de propagação das neoplasias para o ovário: por continuidade, contigüidade, via hematogênica ou linfática. Inicialmente acreditou-se que a do TK se originaria da transmissão peritoneal e por contigüidade, teoria esta afastada devido a ausência de aderências dos ovários a órgãos vizinhos e a serosa do órgão primário frequentemente estar intacta^(4,8,15). A via hematogênica também pode ser descartada, pois o acometimento do ovário deveria ser acompanhado de uma disseminação generalizada⁽⁸⁾. Atualmente, a teoria mais aceita é que a via de propagação seja predominantemente linfática⁽⁴⁾. A drenagem proveniente dos ovários e as vias linfáticas que drenam o trato gastrointestinal superior desembocam no canal lombar⁽⁴⁾. Da mesma forma, o tropismo pelo ovário também não está totalmente elucidado. Alguns autores acreditam que haveria uma disseminação da neoplasia para os demais órgãos, que seria bloqueada através de mecanismos de defesa locais. Entretanto, acredita-se que no ovário o pH alcalino, a fraca tensão superficial e o ambiente hormonal poderiam favorecer o desenvolvimento das células neoplásicas^(4,8,15). No nosso caso, no momento do diagnóstico a paciente já apresentava metástases para peritônio e fígado, evidenciando a fase avançada da doença, apesar de previamente assintomática.

O TK pode ser funcional, em virtude da produção de hormônios sexuais pelo estroma celular reativo, que geralmente apresenta-se luteinizado⁽³⁾. A luteinização das células estromais foi primeiro descrita por Scully e Richardson em 1960, sendo associada à produção de estrogênios e androgênios⁽¹⁶⁾. A irregularidade menstrual, a dismenorréia e o sangramento em mulheres pós-menopausa são as principais manifestações dos tumores

funcionantes no ovário e estão relacionados a produção anormal de estrogênios. Os androgênios estão associados habitualmente à gravidez e se manifestam por virilização na mãe e no feto (7,8). Estudos recentes com o uso de microscopia eletrônica demonstraram que as células estromais luteinizadas tumorais são em sua ultra-estrutura semelhantes a células normais da teca interna, apresentando um rico retículo endoplasmático granular e hipertrofia mitocondrial (1). As células da teca interna, em condições normais, são conhecidas por produzir D-4 androsterona, em resposta a gonadotropinas. Dessa maneira, os elevados níveis de HCG durante a gravidez tem sido propostos como a causa da luteinização das células estromais do TK e conseqüente produção de androgênios. A virilização inicia-se geralmente no segundo trimestre da gravidez, e que diminui após o parto, independente da retirada do tumor, desaparecendo no feto alguns meses após o nascimento (8,17,18). No presente caso, o recém nato do sexo masculino, apresentava-se sem nenhuma alteração ao nascimento e houve melhora significativa da virilização da paciente com a retirada do tumor, não se observando hirsutismo abdominal após a tricotomia para a cirurgia.

O diagnóstico diferencial deve ser realizado com os casos de hiperplasia estromal intensa: fibromas, tecomas ou demais neoplasias do estroma ovariano (3,4). O arranjo fusiforme das células estromais pode, ocasionalmente, sugerir um histiocitoma fibroso (4). No caso de TK funcionantes, o diagnóstico diferencial deve ser realizado também com cistoadenomas e tumor de Brenner (8).

O tratamento do TK é sempre cirúrgico (4,8,19). A conduta difere de acordo com três situações possíveis no momento do diagnóstico: 1) O diagnóstico inicialmente realizado é do tumor do trato gastrointestinal, sendo indicada a exérese cirúrgica da lesão; caso exames pré-operatórios demonstrem ovários acometidos, deve-se realizar histerectomia com anexectomia bilateral; se os ovários estiverem normais, um seguimento clínico pós-operatório será necessário para diagnóstico de possíveis lesões futuras; 2) O diagnósti-

co inicialmente realizado é do tumor ovariano, sendo então realizada laparotomia exploradora com congelação, e se o exame histológico confirmar-se o diagnóstico de TK, indica-se uma histerectomia com anexectomia bilateral e análise do trato gastrointestinal, à procura do sítio primário; 3) Caso o diagnóstico do TK e do tumor gastrointestinal primário sejam realizados concomitantemente durante o pré-operatório, uma cirurgia envolvendo a exérese do tumor do trato gastrointestinal e a histerectomia com anexectomia bilateral em tempo único é o mais recomendado (8). O tratamento com quimioterapia adjuvante ainda é controverso, sendo o esquema FA-MTX, o mais largamente utilizado, com aproximadamente 58% de resposta parcial, 12% de resposta completa e sobrevida menor que 10% em 5 anos (20,21). O esquema EAP 2, com toxicidade hematológica maior, apresenta uma resposta parcial de 43% e completa de 11% (22). A imunoterapia, proposta por alguns autores, também não está totalmente estabelecida (1,4). O nosso caso não apresentou resposta aos esquemas utilizados, manifestado pela presença constante de suboclusão intestinal e ascite, que evoluiu para oclusão intestinal. Na laparotomia ficou comprovada a ausência de resposta através da extensa carcinomatose presente.

O prognóstico habitualmente é sombrio, em virtude principalmente do diagnóstico em fase avançada. A sobrevida varia de 9 a 20 meses, com uma média de 12 meses após o diagnóstico (4,8,15). Estudos realizados por Gilliland e Gill em 1992, demonstraram que a ascite, presente em 40%-50% dos casos, é relacionado como um fator de pior prognóstico, com uma média de 15,5 meses de sobrevida, comparada com 30 meses em pacientes sem ascite (2). Nossa paciente, que apresentava ascite ao diagnóstico, apresentou uma sobrevida de oito meses após o diagnóstico, menor do que a relatada na literatura.

Referências

1. WONG, P.C.; FERENCZY, A.; FAN, L.D.; MCCAUGHEY, E. - Krukenberg tumores of the ovary: ultrastructural, histochemical and immunohistochemical - study of 15 cases. *Cancer*, 57: 751-760, 1986.

2. GILLILAND, R.; GILL, P.J. - Incidence and prognosis of Krukenberg tumor in Northern Ireland. *Br J Surg*, 79: 1364-1366, 1992.
3. HOLTZ, F.; HART, W.R. - Krukenberg tumores of the ovary. *Cancer*, 50: 2438-2447, 1982.
4. BORTELHO, C.C.R.; GONÇALVES, W.J.; HAIDAR, M.A.; STÁVALE, N.J.; BARACAT, E.C.; LIMA, G.R. - Considerações a respeito do tumor de Krukenberg. *Ginecol Obstet*, IV: 284-292, 1995.
5. LORIMIER, G.; REIHNER, B.; RIVE, C.; CRONIER, P.; TALHA, A.; GUNTZ, M.; Ovarian metastasis of digestive cancers: diagnosis and manangement. *J Chir*, 125: 699-703, 1988.
6. CACCIAGUERRA, S.; MIANO, A.E.; DI BENEDETTO, A.; VASQUEZ, E.; MAGRO, G.; FRAGGETTA, F. - Gastric carcinoma with ovarian metastases in an adolescent. *Pediatr Surg Int*, 14:98-99, 1998.
7. SCULLY, R.; RICHARDSON, G.S. - Luteinization of the stroma of metastatic cancer involving the ovary and its endocrine significance. *Cancer*, 14: 827-840, 1961.
8. SPADONI, L.R.; LINDBERG, M.C.; MOTTET, N.K.; HERRMANN, W.L. - Virilização coexisting with Krukenberg tumor durint pregnancy. *Am J Obst & Gynec*, 92: 981-991, 1965.
9. VAUTHIER, B.D.; VANNA, L.Y.K.; SEBAGH, E.; LEVEBVRE, G.; DARBOIS, Y. - Krukenberg tumor during pregnancy with maternal and fetal virilization: a difficult diagnosis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 26:831-833, 1997.
10. ARNEDILLO, M.A.; RODRIGUES, G.M.C.; PUENTE, M.; GARCÍA, P.J. - Dyspnea as the only symptom in a Krukenberg tumor. *An Med Interna*, 13:564-565, 1996.
11. CHOU, M.M.; HO, E.S.; LIN, N.F.; LEE, Y.H. - Color doppler sonografic appearance of a Krukenberg tumor in pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 11:459-460, 1998.
12. CHO, J.Y.; SEONG, C.K.; KIM, S.H. - Krukenberg tumor findings at color and power Doppler US: correlation with findings at CT, MR imaging, and pathology: case reports. *Acta Radiol*, 39:327-329, 1998.
13. KIM, S.H.; KIM, W.H.; PARK, K.J.; LEE, J.K.; KIM, J.S. - CT and MR findings of Krukenberg tumors: comparation with primary ovarian tumors. *J Comput Assist Tomogr*, 20:393-398, 1996.
14. TAMUSSINO, K.; SCHÖLL, W.; REICH, O.; WINTER, R. - Gastric carcinoma presenting as a Krukenberg tumor in the 24th week of gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 62:251-252, 1995.
15. DE PALMA, P.; WRONSKY, M.; BIFERNINO, V.; BOVANI, I. - Krukenberg tumor in pregnancy with virilization: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol*, 16:59-64, 1995.
16. WOODRUFF, J.D.; MURPHY, Y.S.; BHASKAR, J.N.; BORDBAR, F.; TSENG, S.S. -Metastatic ovarian tumors. *Am J Obstet*, 202-209, 1970.
17. FOREST, M.G.; ORGIAZZI, J.; TRANCHANT, D.; MORNEX, R.; BERTRAND, J. - Approach to the mechanism of androgen overproduction in a case of Krukenberg tumor responsible for virilization during pregnancy. *JCE & M*, 47: 428-734, 1978.
18. TURUNEN, A. - Hormonal secretion of Krukenberg tumours. *Acta endocrinol*, 20: 50-56, 1955.
19. BULLON, A.; ARSENEAU, J.; PRAT, J.; YOUNG, R.H.; SCULLY, R.E. - Tubular Krukenberg tumor: a problem in histopathologic diagnosis. *Am J Surg Pathol*, 5: 225, 1981.
20. MACKAY, J.R.; HUGH, J.; SMYLIE, M. - Krukenberg tumor complicated by pregnancy. *Gynecol Oncol*, 61:153-5, 1996.
21. KLEIN, H.O. - Long-term results wifh FAMTX in advanced gastric cancer. *Anticancer Res*, 9:1025, 1989.
22. HAIM, L. - Etoposide, doxorubicin, cisplatin (EAP 2) chemotherapy for advanced gastric adenocarcinoma. *Oncology*, 51:102-107, 1994.