

Adenocarcinoma de Intestino Delgado em Adolescente: Relato de Caso

Adenocarcinoma of Small Intestine in Adolescents: Case Report

Adenocarcinoma del Intestino Delgado en Adolescente: Relato de Caso

Angélica Ramos Lira Fontes¹; Luís Fábio Barbosa Botelho²; Alexandre Rolim da Paz³

Resumo

Introdução: O câncer infantojuvenil corresponde de 2% a 3% de todos os tumores malignos, sendo as leucemias, os linfomas e os tumores do Sistema Nervoso Central as neoplasias pediátricas mais comuns. O câncer de intestino delgado é raro, apresentando maior incidência em indivíduos com mais de 40 anos. O adenocarcinoma representa cerca de 30% a 40% dos casos. O diagnóstico é geralmente tardio, devido à baixa suspeição clínica e à sintomatologia inespecífica. O tratamento pode incluir ressecção cirúrgica e/ou quimioterapia, apresentando uma taxa de sobrevivência em cinco anos de 20% a 30%. **Relato de caso:** Descreveu-se o caso de um adolescente com adenocarcinoma de intestino delgado. Anemia, dor abdominal e sinais de obstrução intestinal dominaram o quadro clínico. O diagnóstico foi confirmado por imuno-histoquímica após seis meses do início dos sintomas, apresentando um estadiamento avançado que impossibilitou a terapia curativa. **Conclusão:** A baixa prevalência e a sintomatologia inespecífica podem justificar o atraso diagnóstico e, conseqüentemente, o prognóstico ruim. Nesse contexto, a imuno-histoquímica assume papel relevante na confirmação da origem tumoral. O diagnóstico precoce e os avanços no tratamento podem, portanto, melhorar a sobrevivência nesse tipo de câncer.

Palavras-chave: Neoplasias Intestinais; Adenocarcinoma; Adolescente; Relatos de Casos

¹ Graduada em Medicina pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB). João Pessoa (PB), Brasil. *E-mail:* angelr1988@hotmail.com.

² Professor e Médico Hematologista da UFPB. João Pessoa (PB), Brasil. *E-mail:* luisfabio@superig.com.br.

³ Professor e Médico Patologista da UFPB. João Pessoa (PB), Brasil. *E-mail:* rolimpaz@yahoo.com.br.

Endereço para correspondência: Angélica Ramos Lira Fontes. Rua Jovita Gomes Alves, 73 - Ipês. João Pessoa (PB), Brasil. CEP: 58028-870.

INTRODUÇÃO

O câncer infantojuvenil é um evento raro, correspondendo de 2% a 3% de todos os tumores malignos¹. A estimativa, para o Brasil, em 2014, aponta a ocorrência de 11.840 casos novos, excluindo-se os tumores de pele não melanoma².

As neoplasias pediátricas mais comuns incluem as leucemias, os linfomas e os tumores do Sistema Nervoso Central, nessa ordem para a população brasileira³, perfazendo uma porcentagem média em torno de 60% dos casos.

Os aspectos morfológicos, a topografia e o comportamento clínico divergem dos tumores encontrados em adultos. Geralmente, apresentam curto período de latência, rápido crescimento e são mais invasivos; porém respondem melhor ao tratamento¹.

As neoplasias malignas do intestino delgado são consideradas patologias raras em todo o mundo, apresentando uma incidência global inferior a 1:100.000 habitantes⁴. A incidência de adenocarcinoma de cólon em crianças é estimada em 1 para cada 10 milhões, sendo o adenocarcinoma de intestino delgado muito mais raro^{1,4}.

Os subtipos histológicos mais comuns são adenocarcinoma, tumor carcinoide, linfoma e sarcoma. Vale salientar que o acometimento do intestino delgado pode ser secundário ao melanoma e aos cânceres de cólon, reto, próstata e pulmão⁵.

O diagnóstico é geralmente tardio, devido à raridade da doença, à presença de sintomas inespecíficos ou à ausência de sintomatologia por longo período de tempo^{6,7}, associado ao fato de não haver testes simples para rastreamento dessa patologia⁷.

O adenocarcinoma primário de intestino delgado corresponde a menos de 1% de todas as neoplasias do trato gastrointestinal (TGI), sendo 40 a 60 vezes menos frequente do que no cólon⁸. As localizações mais comuns envolvem o duodeno e jejuno proximal⁴ e faixa etária entre 50 e 70 anos é a mais acometida⁸.

Os mecanismos genéticos envolvidos na carcinogênese permanecem obscuros. Por apresentarem fatores de risco comuns e semelhança morfológica, supôs-se que o adenocarcinoma de cólon e intestino delgado poderiam apresentar alterações genéticas e moleculares semelhantes, entretanto, ambos diferem imunofenotipicamente⁹.

Doença de Crohn, doença celíaca, polipose adenomatosa familiar, síndrome de Peutz-Jeghers e síndrome de Lynch atuam como fatores de risco, assim como a fibrose cística e úlcera péptica^{8,10}. Fatores dietéticos, tais como: carne vermelha e comidas defumadas, também foram sugeridos, além do fumo e álcool¹⁰.

O quadro clínico é inespecífico, podendo apresentar dor abdominal, anemia, sangramento oculto nas fezes, perda de peso, vômitos, obstrução intestinal, massa

palpável, entre outros^{7,8}. À época do diagnóstico, portanto, os tumores são geralmente invasivos, apresentando metástase para linfonodos regionais ou metástases a distância⁸.

Os exames disponíveis incluem: endoscopia digestiva alta, principalmente para tumores duodenais, a qual apresenta alta sensibilidade e possibilita o envio de material para biópsia; trânsito intestinal; tomografia computadorizada, cujo principal papel é avaliar a extensão do tumor; e a cápsula endoscópica, que possibilita avaliar toda a extensão do intestino delgado, sendo promissora para tumores jejunoileais^{8,11}.

O tratamento cirúrgico depende da localização e extensão do tumor, podendo ser curativo ou paliativo⁸. A quimioterapia (QT) é utilizada em tumores localmente avançados ou metastáticos; porém seu uso não está totalmente definido, baseando-se em descrições de casos isolados^{8,10}.

A taxa de sobrevida em cinco anos é de 20% a 30%⁸. Os fatores de mau prognóstico incluem: idade avançada, localização no duodeno, estadiamento avançado, irresssecabilidade do tumor e metástases linfonodais¹⁰.

O presente estudo relata o caso de uma rara neoplasia maligna sólida na faixa etária pediátrica, o adenocarcinoma de intestino delgado, de comportamento agressivo e evolução fatal. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba (HULW/UFPB), sob parecer 566.958.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 16 anos, iniciou quadro de palidez, associada à intensa adinamia em agosto de 2012. Procurou auxílio médico apresentando acentuada palidez cutâneo-mucosa e sopro sistólico mitral, sem outras alterações significativas. Os exames evidenciaram: hemoglobina: 4,04 g/dL; VCM: 54,07 fL; HCM: 14,62 pg; RDW: 14,71%, DHL: 167 U/L, bilirrubina total: 0,23 mg/dL, reticulócitos: 2,89%, ferro sérico: 13 mg/dL, capacidade latente de ligação do ferro: 379 mcg/dL, capacidade total de ligação do ferro: 392 mcg/dL, índice de saturação de transferrina: 3,32%, além de discreta ascite à ultrassonografia (USG) de abdômen total. Realizou-se transfusão de concentrados de hemácias (CH) e iniciou-se tratamento para anemia ferropriva.

Após dois meses, passou a apresentar uma massa endurecida e dolorosa em hipocôndrio esquerdo, a qual foi visualizada pela USG de abdômen, medindo 7,8 x 6,3 cm (Figura 1). Houve piora da adinamia, dispneia aos médios esforços e perda ponderal significativa, sendo necessária nova reposição de CH. A colonoscopia não revelou alterações. A TC de abdômen evidenciou lesão expansiva sólida em hipocôndrio/flanco esquerdo, envolvendo alças

jejunais, com realce heterogêneo pelo contraste iodado (10,3 x 10,2 x 10 cm).



Figura 1. USG de abdômen evidenciando massa sólida heterogênea em hipocôndrio esquerdo

Realizou-se, então, biópsia por laparotomia, com anatomopatológico da lesão intestinal demonstrando “neoplasia maligna sólida de alto grau histológico, de padrão linfoide”.

Seguindo a investigação, solicitaram-se outros exames: AFP: 0,75; BHCG: <1; CEA: 1,11; CA19.9: <2; PSA: <0,09, USG da bolsa escrotal/testículos e cintilografia óssea (todos normais), além da imuno-histoquímica. Esta revelou positividade para AE1/AE3, CDX-2, CK8/18 e Ki67 de 60%, indicando uma neoplasia de alto índice proliferativo, além dos marcadores negativos: PSA, proteína p63-células basais, cromogranina A, CK5, OCT3/4.

O carcinoma pouco diferenciado de origem intestinal localmente avançado foi estadiado após TC de tórax evidenciar sugestivo acometimento pulmonar (estádio IV). Nesse momento, a TC de abdômen revelava formação de aspecto expansivo acometendo alças intestinais em topografia de flanco esquerdo e mesogástrio (12,0 x 7 cm em seus maiores eixos), deslocamento contralateral das alças intestinais e distensão gasosa dos cólons transverso e ascendente. Iniciou-se, então, QT quinzenal no esquema FOLFOX.

Antes da segunda sessão da QT e cerca de 30 dias depois da primeira cirurgia, realizou-se nova intervenção para desvio do trânsito intestinal, com colostomia à direita. A análise histopatológica do produto da enterectomia (intestino delgado) revelou adenocarcinoma intestinal ulcerado, com padrão morfológico tubular, pouco diferenciado, apresentando invasão angiolímfática e perineural, com infiltração neoplásica até mesentério (Figura 2).

O atraso para o reinício da QT deveu-se também ao quadro de varicela. Após seis ciclos, a Ressonância Magnética do abdômen evidenciou volumosa lesão expansiva sólida em flanco e fossa ilíaca esquerda,

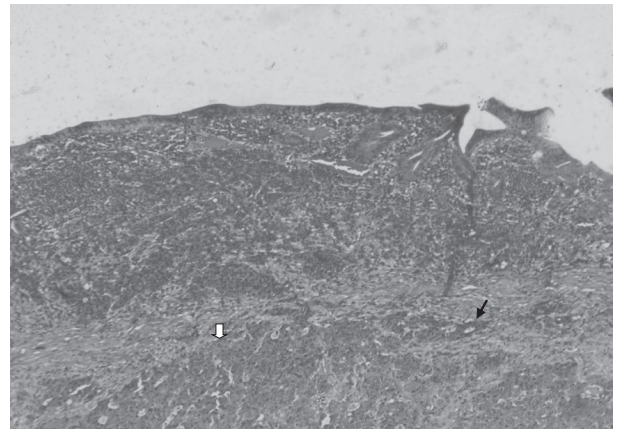


Figura 2. Adenocarcinoma de intestino delgado infiltrando toda a espessura da parede intestinal. Focos (seta fina) com formação de túbulos de permeio a extensas áreas de blocos sólidos de células epitelioides (seta larga)

apresentando íntima relação com alças intestinais e promovendo efeito de massa sobre as estruturas circunjacentes (14 x 9 x 11 cm). A partir de então, estabeleceu-se o tratamento paliativo.

Após várias internações para suporte clínico, o paciente faleceu em agosto de 2013, decorrente de complicação infecciosa. A não realização da necropsia deveu-se ao fato de a família não consentir tal procedimento.

DISCUSSÃO

As neoplasias malignas do intestino delgado são responsáveis por apenas 2% dos casos de câncer do TGI⁴. A incidência aumenta em indivíduos com mais de 40 anos⁸, sendo sua ocorrência em crianças e adolescentes um evento pouco frequente. Entre os subtipos histológicos, o adenocarcinoma corresponde a cerca de 30% a 40% dos casos⁸.

A maior parte dos tumores do intestino delgado não apresenta sintomatologia por longos períodos ou possui um quadro clínico inespecífico⁶. No presente estudo, as queixas iniciais foram anemia e dor abdominal. Posteriormente, o quadro obstrutivo teve maior destaque, com necessidade de cirurgia para reconstrução do trânsito intestinal.

Na biópsia endoscópica, o linfoma foi a principal hipótese diagnóstica, dada a morfologia caracterizada por células epitelioides agrupadas em blocos, sem formação de arranjos tubuloglandulares, além da maior prevalência nessa faixa etária. Assim, solicitou-se o estudo imuno-histoquímico que revelou positividade para os marcadores AE1/AE3, definindo a origem epitelial da lesão; CDX2 e CK8/18, favorecendo a origem intestinal, e negatividade para marcador linfoide (CD45 - antígeno leucocitário comum) e marcadores neuroendócrinos (Cromogranina A e S100), apoiando o diagnóstico de um adenocarcinoma

intestinal pouco diferenciado. Isso confirma a importância do exame complementar de imuno-histoquímica no direcionamento do diagnóstico e do tratamento ao indicar o tubo digestivo como possível sítio primário do tumor.

Grande número de adenocarcinomas de intestino delgado apresenta um padrão de citoqueratina (CK) 20 negativa com expressão aberrante de CK7⁹, o que não foi visto no caso descrito, em que ambos foram negativos. A CK8, CK18 e CDX2 também se expressam em tumores gastrointestinais¹², como observado neste relato.

O tempo decorrido entre o início do quadro e a confirmação diagnóstica foi de seis meses, sendo compatível com os dados já descritos na literatura. Assim, geralmente observam-se tumores invasivos, com metástases linfonodais ou a distância⁷, como encontrado nesse paciente.

A evolução extremamente rápida e agressiva do tumor impossibilitou uma abordagem cirúrgica curativa. Isso influencia diretamente o prognóstico, uma vez que as taxas de sobrevida em cinco anos são de 40% a 60% nos tumores ressecados contra 15% a 30% nos não ressecados¹⁰.

Nos casos irressuscáveis e na recorrência, a quimioterapia é considerada, apesar de não haver um regime específico estabelecido, sendo utilizada a estratégia de tratamento para o câncer de cólon por apresentar uma histologia semelhante¹³. Os principais agentes utilizados incluem o 5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan e gemcitabina⁷. No caso descrito, optou-se por utilizar o esquema FOLFOX (oxaliplatina/leucovorin/5-fluorouracil).

CONCLUSÃO

A baixa prevalência do adenocarcinoma de intestino delgado, principalmente na faixa etária pediátrica, associada à sintomatologia inespecífica, contribui para o atraso diagnóstico, gerando um impacto negativo na evolução da doença.

Considerar tal hipótese diante de um quadro clínico de dor/massa abdominal, anemia e obstrução intestinal direciona a investigação diagnóstica. Nesse contexto, o anatomopatológico e a imuno-histoquímica assumem papel de fundamental importância na confirmação do sítio primário do tumor.

Com relação ao tratamento, a quimioterapia ainda necessita de maiores avanços, uma vez que não há um regime específico estabelecido. Isso assume relevância à medida que grande parcela dos tumores são localmente avançados ou apresentam metástases a distância, ocasiões em que a ressecção curativa não é possível.

CONTRIBUIÇÕES

Os autores participaram da concepção e planejamento do projeto de pesquisa; da obtenção e análise dos dados; da redação e revisão crítica do artigo.

Declaração de Conflito de Interesses: Nada a Declarar.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer (BR). Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. Rio de Janeiro: INCA; 2008.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2014.
3. Reis RS, Santos MO, Thuler LCS. Incidência de tumores pediátricos no Brasil. *Rev Bras Cancerol.* 2007;53(1):5-15.
4. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer JL, Vigneau FD. The epidemiology and pathogenesis of neoplasia in the small intestine. *Ann Epidemiol.* 2009 Jan;19(1):58-69.
5. Delaunoy T, Neczyporenko F, Limburg PJ, Erlichman C. Pathogenesis and risk factors of small bowel adenocarcinoma: a colorectal cancer sibling? *Am J Gastroenterol.* 2005 Mar;100(3):703-10.
6. Hatzaras I, Palesty JA, Abir F, Sullivan P, Kozol RA, Dudrick SJ, et al. Small-bowel tumors: epidemiologic and clinical characteristics of 1260 cases from the connecticut tumor registry. *Arch Surg.* 2007 Mar;142(3):229-35.
7. Pan SY, Morrison H. Epidemiology of cancer of the small intestine. *World J Gastrointest Oncol.* 2011 Mar 15;3(3):33-42.
8. Higashi D, Ishibashi Y, Tamura T, Nii K, Egawa Y, Koga M, et al. Clinical features of and chemotherapy for cancer of the small intestine. *Anticancer Res.* 2010 Aug;30(8):3193-7.
9. Zhang MQ, Chen ZM, Wang HL. Immunohistochemical investigation of tumorigenic pathways in small intestinal adenocarcinoma: a comparison with colorectal adenocarcinoma. *Mod Pathol.* 2006 Apr;19(4):573-80.
10. Dabaja BS, Suki D, Pro B, Bonnen M, Ajani J. Adenocarcinoma of the small bowel: presentation, prognostic factors, and outcome of 217 patients. *Cancer.* 2004 Aug 1;101(3):518-26.
11. Friedrich-Rust M, Ell C. Early stage small bowel adenocarcinoma: review of local endoscopic therapy. *Endoscopy.* 2005 Aug;37(8):755-9.
12. Lee MJ, Lee HS, Kim WH, Choi Y, Yang M. Expression of mucins and cytokeratins in primary carcinomas of the digestive system. *Mod Pathol.* 2003 May;16(5):403-10.
13. Ruiz-Tovar J, Martínez-Molina E, Morales V, Sanjuanbenito A. Adenocarcinoma primário de intestino delgado. *Cir Esp.* 2009 Jun;85(6):354-9.
14. Wangler MF, Chavan R, Hicks MJ, Nuchtern JG, Hegde M, Plon SE, et al. Unusually early presentation of small-bowel adenocarcinoma in a patient with Peutz-Jeghers syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013 May;35(4):323-8.

Abstract

Introduction: Infantile and juvenile cancer accounts for 2-3% of all malignant tumors, being leukemia, lymphoma and central nervous system tumors the most common pediatric neoplasias. The small intestine cancer is rare, presenting major incidence in individuals aged over 40. Adenocarcinoma represents approximately 30-40% of the cases. Diagnosis is usually late due to low clinical suspicion and the unspecific symptomatology. Treatment can include surgical resection and/or chemotherapy, presenting a survival rate in 5 years of 20-30%. **Case report:** The case of an adolescent with small intestine adenocarcinoma was described. Anemia, abdominal pain and signs of intestinal obstruction were predominant in clinical features. The diagnosis was confirmed by means of immunohistochemistry after six months of the symptoms onset, presenting advanced staging that hindered the healing therapy. **Conclusion:** The low prevalence and the unspecific symptomatology can justify the late diagnosis and, consequently, the poor prognosis. In this context, the immunohistochemistry takes over a relevant role in the confirmation of the tumor origin. The early diagnosis and the advances in the treatment can, however, improve the survival in this type of cancer.

Key words: Intestinal Neoplasms; Adenocarcinoma; Adolescent; Case Reports

Resumen

Introducción: El cáncer infantojuvenil constituye del 2% al 3% de todos los tumores malignos, siendo las leucemias, los linfomas y los tumores del Sistema Nervioso Central las neoplasias pediátricas más corrientes. El cáncer de intestino delgado es raro, presentando mayor presencia en individuos con más de 40 años. El adenocarcinoma representa cerca del 30% al 40% de los casos. El diagnóstico es generalmente tardío, por causa de la baja sospecha clínica y de la sintomatología inespecífica. El tratamiento puede englobar resección quirúrgica y/o quimioterapia, ofreciendo al 20% o al 30% una tasa de supervivencia de 5 años. **Relato de caso:** Describimos el caso de un adolescente con adenocarcinoma de intestino delgado. Anemia, dolor abdominal y señales de obstrucción intestinal dominaron el cuadro clínico. El diagnóstico fue confirmado por inmunohistoquímica luego de transcurridos seis meses del inicio de los síntomas, exhibiendo una estadificación evolucionada que frenó la terapia curativa. **Conclusión:** La baja prevalencia y la sintomatología inespecífica pueden explicar el retraso en el diagnóstico y por consiguiente, el mal pronóstico. En este contexto, la inmunohistoquímica asume un papel sobresaliente en la confirmación del origen tumoral. El diagnóstico precoz y los avances en el tratamiento pueden, por lo tanto, prosperar la sobrevida en ese tipo de cáncer. **Palabras clave:** Neoplasias Intestinales; Adenocarcinoma; Adolescente; Informes de Casos