

I tumori stromali del tenue a localizzazione meckeliana. A proposito di un'osservazione clinica



Ann. Ital. Chir., LXXIV, 6, 2003

R. Lorusso, A. Forte, V. Urbano, G. Soda*,
A. D'Urso, M.R. Bosco, P. Mancini,
M. Bezzi

Università degli Studi di Roma "La Sapienza"
Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Tecnologie Mediche
Applicate
S.S. Chirurgia Mini-invasiva e Laparoscopica
*Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia
Azienda Policlinico Umberto I

Introduzione

Le neoplasie mesenchimali del piccolo intestino costituiscono una eventualità assai rara e presentano talora problematiche di carattere fisiopatologico, diagnostico e terapeutico di difficile interpretazione; ciò è ancor più vero qualora la loro sede sia costituita dal diverticolo di Meckel. Il residuo del dotto onfalo-mesenterico nella maggior parte dei casi rimane privo di significato clinico; costituisce infatti un reperto occasionale nell'1.4-2.3% della chirurgia addominale eseguita per altra indicazione (5).

Il diverticolo di Meckel assume invece una rilevanza sintomatologica, meritevole di trattamento chirurgico nel 4-25% dei casi (5, 16), quando è responsabile di una emorragia digestiva da ulcera o diviene sede di una flogosi acuta o di una perforazione, di una invaginazione o di una stenosi cicatriziale, eventualità quest'ultima che rappresenta da sola il 31.2-39.3% delle complicanze (12, 17).

Ancor più rara è l'insorgenza sul diverticolo di Meckel di una patologia neoplastica; questa evenienza ha un'incidenza dello 0.5-3.2% nella patologia meckeliana (5, 11, 12, 16, 17). Si tratta per lo più di forme epiteliali a tipo carcinomatoide, o più raramente a tipo adenocarcinoma, mentre meno frequenti sono le neoplasie stromali (16) o GIST, delle quali se ne trovano descritti solamente alcune decine di casi per lo più eterogenei sia dal punto di vista istopatologico che dell'espressione clinica.

Abstract

SMALL BOWEL STROMAL TUMORS IN A "MECKELIAN" LOCATION. ABOUT A CLINICAL OBSERVATION

The Meckel's diverticulum has a prevalence of the 0.3-3%. It is surgically removed only when arise a complication or a neoplasia.

The Meckel's diverticulum tumors are unfrequent and observed in only the 0.5-3.2% of the Meckel's diverticula. The 12% of these tumors are a GIST.

We report a case of a gastrointestinal stromal tumor with neural immunophenotype, observed in a patient presenting a deep venous thrombosis perhaps with a paraneoplastic origin.

We also report some observations about the state of the art about the GIST management and particularly of all of them arising in a Meckel's diverticulum.

Key words: Gastrointestinal stromal tumor, Meckel's diverticulum, treatment.

Il caso che a tale proposito viene riportato si riferisce ad un caso di tumore stromale di tipo neurale del diverticolo di Meckel responsabile di un quadro clinico caratterizzato da episodi a tipo sub-occlusivo e da un'espressione clinica a tipo para-neoplastico.

Caso clinico

Un paziente di 55 anni è giunto alla nostra osservazione per l'insorgenza di edema duro agli arti inferiori rivelatosi all'ecocolore doppler ascrivibile a trombosi venosa profonda (DVT) femoro-iliaco-cavale estesa fino alla vena cava sovraepatica. Un esame CT total body confermava la DVT con atresia parziale con depositi calcifici parietali della cava intraepatica a tipo Budd-Chiari con atrofia del fegato destro; come reperto occasionale, a livello di una delle ultime anse ileali si osservava un ispessimento parietale di 10-12 mm con sub-stenosi a manico di non univoca interpretazione, accompagnata da una dilatazione sacciforme nel cui interno era possibile osservare almeno due immagini calcifiche riferibili in pri-

ma ipotesi a coproliti (Foto 1). Il paziente nella sua storia clinica, peraltro del tutto aspecifica, riferiva una certa frequenza di episodi a tipo sub-occlusivo riferiti a "colica gassosa" che condizionava restrizioni alimentari di varia natura; le indagini di laboratorio non mostravano alterazioni significative, e così la valutazione del pattern immunologico.

I livelli dei diversi marcatori tumorali sierici (CEA, TPA, CA 19-9, CA 72-4, CYFRA e Ferritina) erano anch'essi nella norma mentre la enolasi neurone-specifica (NSE) era aumentata con valori di 22.5 ng/ml (v.n. <10 ng/ml). Uno studio RX seriato del tenue mostrava, ad un'altezza non meglio precisabile dell'ileo terminale, un'ansa non spostabile né dissociabile sede di dilatazione sacciforme con difetti di riempimento seguita da un tratto intestinale immediatamente successivo di calibro ridotto. Tale reperto rimaneva ben visualizzato anche nella fase tardiva dell'esame (Foto 2).

Una seconda valutazione della NSE, associata a quella

della cromogranina A e dei metaboliti urinari della serotonina indicava livelli nel range di normalità.

All'intervento chirurgico era presente, a circa 80 cm dalla valvola ileo-cecale, un'ansa intestinale il cui versante antimesenterico presentava una zona di retrazione parietale duro-fibrosa all'imbocco di una formazione sacciforme della grandezza di un mandarino, rivestita da sierosa rosea, lucente senza zone di iperemia, e che alla palpazione si presentava di consistenza molle-elastica con al suo interno alcune formazioni mobili e dure del diametro di circa 1.5 cm riferibili a coproliti. La zona di ispessimento e retrazione del colletto del diverticolo coinvolgeva la parete intestinale e ne determinava una sub-stenosi del lume; l'ansa immediatamente a monte appariva infatti decisamente dilatata rispetto a quella subito a valle.

Il reperto chirurgico resecato, della lunghezza di circa 14 cm, era costituito da un'ansa ileale con una estroflessione parietale a tutto spessore di 2.5x3.5 con un evidente ispessimento intramurale.

Al taglio, rimossi due coproliti di circa 1.5 cm di diametro, in prossimità del colletto di impianto del diverticolo, la parete intestinale risultava fortemente ispessita ed in particolare era presente un'area biancastra translucida di consistenza aumentata dello spessore di circa 1 cm ed estesa nella parete per circa 1,5 cm (Foto 3).

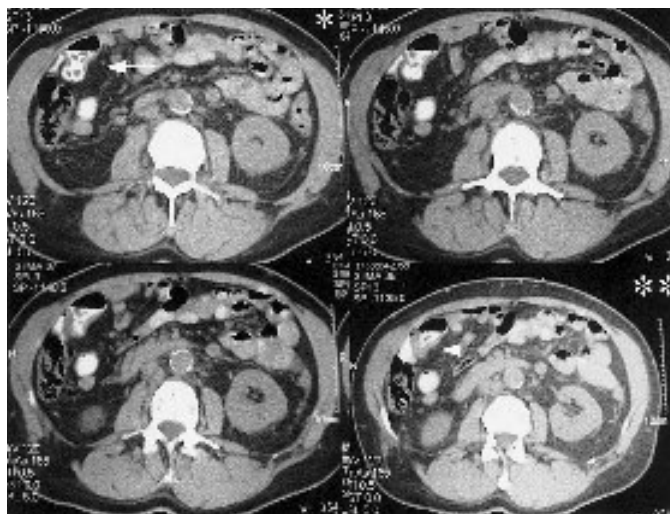


Foto 1: Immagini CT: le frecce indicano il diverticolo di Meckel con i coproliti (*) e sul suo colletto l'ispessimento parietale (**).

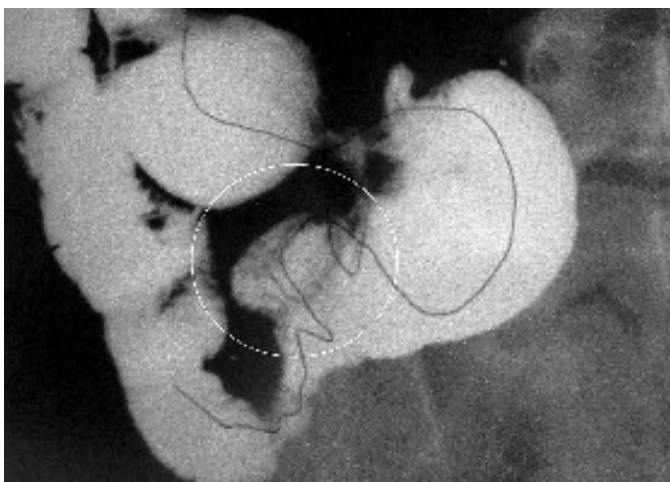


Foto 2: Immagine radiografica: il cerchio evidenzia il diverticolo di Meckel.

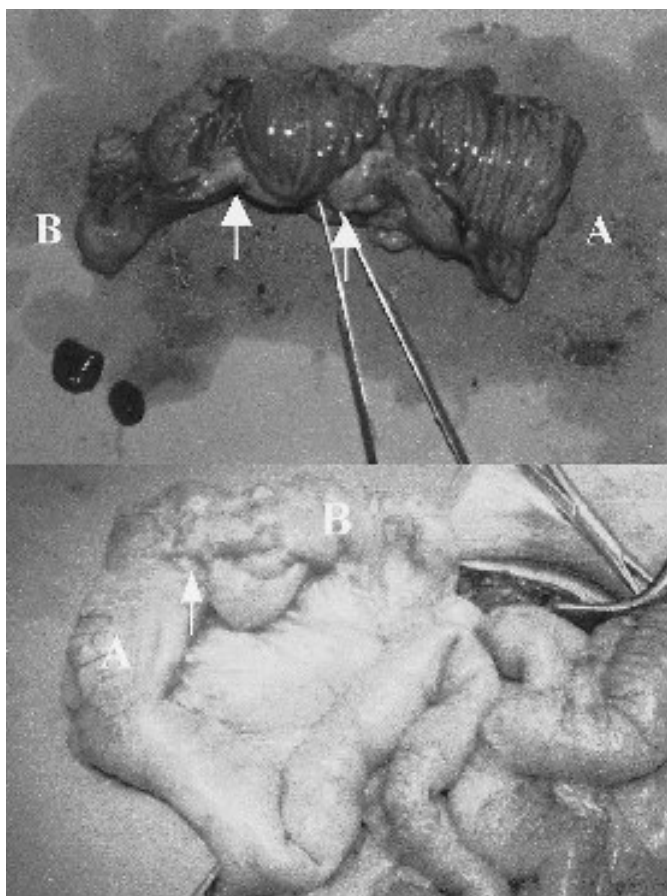


Foto 3: Segmento di intestino tenue con diverticolo di Meckel everso sul cui ciletto è presente un ispessimento parietale di colore biancastro (frecce). L'ansa craniale (A) appare più dilatata dell'ansa distale (B).

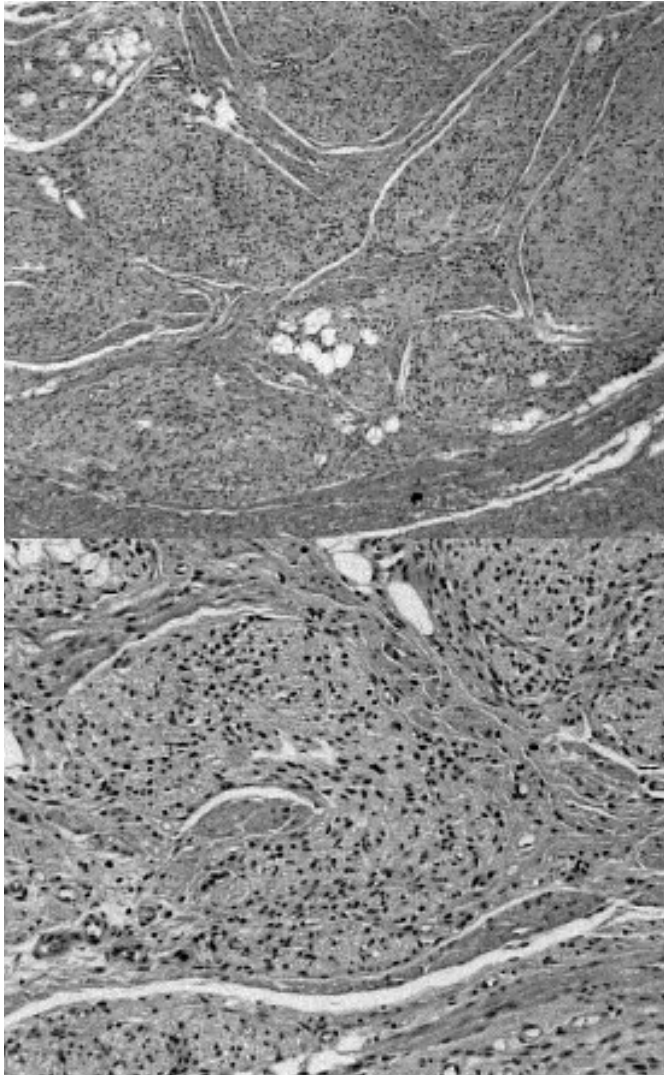


Foto 4: Caratteristiche microscopiche del colletto del diverticolo di Meckel: si possono notare gli elementi cellulari allungati con un pattern di crescita storiforme, immersi in stroma lasso.

Lo studio istopatologico ha richiesto alcune sezioni colorate con ematossilina-eosina, mentre altre, previste per lo studio immunohistochimico, sono state montate su vetrini a carica positiva e trattate con una soluzione allo 0,3% di protossido di idrogeno in metanolo per 30 minuti al fine di bloccare le perossidasi endogene. Sono state processate infine con un forno a microonde a 750 watt in tampone citrato a PH 6 per 35 cicli di 5 minuti ciascuno e lasciate raffreddare per 20 minuti a temperatura ambiente.

Le sezioni sono state incubate per tutta la notte a 4 °C con anticorpi monoclonali per i seguenti antigeni: CD 34, desmina, CD 117, actina di muscolo liscio, S-100, Ki 67. Per la colorazione è stato usato il kit streptavidina-biotina; per visualizzare l'attività perossidasi è stata utilizzata la DAB (diaminobenzidina) e al fine di ottenere un leggero contrasto è stata usata ematossilina di

Mayer. Le colorazioni sono state effettuate in accordo con le istruzioni emanate dalle case produttrici.

Per il controllo negativo è stato utilizzato siero non immune invece che l'anticorpo primario.

Per la valutazione dell'indice mitotico sono stati esaminati almeno 50 campi a forte ingrandimento (HPF).

L'esame microscopico evidenziava a livello dell'estroflessione aree focali di mucosa gastrica ectopica associata a displasia ghiandolare di grado lieve con disepitelizzazione e aumento della quota linfomononucleata. In prossimità del colletto venivano invece messi in evidenza degli elementi cellulari allungati, organizzati in fasci intrecciati, con un pattern di crescita storiforme, immersi in stroma lasso e con necrosi e attività mitotica atipica assenti (Foto 4). Questi elementi cellulari all'esame immunohistochimico risultavano positivi per le proteine S-100 e focalmente CD 117 e negativi per actina di muscolo liscio, desmina e CD 34.

Il quadro complessivo era compatibile con tumore stromale gastrointestinale di tipo neurale in prossimità del colletto di un diverticolo di Meckel. I 3 linfonodi periviscerali reperiti mostravano le caratteristiche istologiche della linfadenite iperplastica reattiva di tipo misto.

Il paziente dimesso in VI giornata dalla resezione ileale con terapia a base di dicumarolici ed elastocompressione agli arti inferiori, a 7 mesi di distanza dall'intervento è in buone condizioni generali. Un ecocolor doppler di controllo ha evidenziato parziale ricanalizzazione della vena cava inferiore e retroepatica, completa ricanalizzazione femoro-iliaca e persistenza di una parziale trombosi poplitea. Una CT di controllo non ha mostrato dati patologici.

Discussione

Il diverticolo di Meckel, persistenza residua del dotto onfalo-mesenterico nello 0.3-3% dei casi (4, 5, 11, 16, 17), assume una rilevanza clinica solo nel caso se ne manifesti una complicanza. Nell'adulto, l'evento complicativo più frequente è costituito nel 31.2-39.1% dei casi da un episodio di ileo meccanico; tuttavia possono osservarsi anche sanguinamenti ex ulcera nel 25-29.6% dei casi e flogosi suppurative nel 6.2-24% dei casi (12, 17).

L'insorgenza di una neoplasia, è evenienza rara che si osserva nello 0.5-3.2% dei diverticoli (5, 11, 12, 16, 17).

Si tratta per lo più di carcinoidi, mentre il 30% dei casi è rappresentato da neoplasie stromali, o GIST, di varia origine istopatologica, ed il 12% dagli adenocarcinomi (16).

Gli 81 casi di GIST a carico del diverticolo di Meckel descritti in letteratura sono per il 87,7% di origine muscolare, per il 8,6% neurale, per il 1,2% misto e per il 2,5% di tipo non specificato. Tuttavia nei casi di tumore definito di tipo neurale, la diagnosi istopatologica non

Tab. I – CASI DI TUMORI STROMALI DEL DIVERTICOLO DI MECKEL DESCRITTI IN LETTERATURA

<i>Authors</i>	<i>year</i>	<i>Neural origin</i>	<i>Smooth-muscle origin</i>	<i>Mixed origin</i>	<i>Unspecified origin</i>
Stolk M.F	2002	–	1	–	–
Johnston A.T.	2001	–	–	–	1
Cazadan-Mazerolles D.	2000	–	1	–	–
Napolitano L.	2000	–	1	–	–
Drobco J.	1999	–	1	–	–
Tan J.C	1997	–	1	–	–
Shimizu N.	1997	–	60	–	–
Sanchez J.L.	1997	–	–	–	1
Calderale S.M	1997	–	–	1	–
Antes G.	1994	1	1	–	–
Gaidabrus V.N	1994	–	1	–	–
Andrew D R.	1994	–	1	–	–
Herreros-Guilarte B.	1993	–	1	–	–
Vieux U.	1985	–	1	–	–
Margoltes M.N.	1985	1	–	–	–
Seitz W.	1978	1	–	–	–
Parodi A.G.	1977	1	–	–	–
Sokolowsky Z.	1977	1	–	–	–
Tyszkiewicz S.	1976	1	–	–	–
Sailer R.	1968	–	1	–	–

è stata confortata da uno studio immunohistochimico approfondito (Tab. I).

Nel paziente giunto alla nostra osservazione il GIST meckeliano presentava invece una spiccata positività dei marcatori di differenziazione neurale per cui è stato possibile classificarlo come GIST di tipo neurale.

I GIST costituiscono una entità neoplastica a diffusione gastrointestinale ubiquitaria;

anche se ne è stato individuato come unico progenitore la cellula interstiziale di Cajal (6, 7, 8), considerata il “pace maker” gastrointestinale, occorre dire che oggi ne sono definite numerose varianti di differenziazione fenotipica: a differenziazione muscolare liscia, neuronale, mista o “null” (CD 34 +) (8, 14).

Quelle a fenotipo neurale sembrano essere le più rare rappresentando solo il 3-6% dei GIST presenti a livello intestinale (2). Queste considerazioni sembrano essere confermate anche dalle indagini immunohistochimiche; se infatti il CD 117 (c-kit), il marcatore più riproducibile dell'origine stromale della neoplasia, è presente in tutti i GIST (7,8), il marcatore di differenziazione neurale, S-100, è meno presente con positività per quest'ultimo solamente nel 5% dei casi (8, 15)

Anche se le neoplasie per le quali è stata dimostrata un'origine neurale vengono considerate maligne (10), per i GIST i criteri prognostici si basano invece sulle caratteristiche macroscopiche del tumore quali, ad esempio le dimensioni, l'infiltrazione locale e le metastasi a distanza, e sulle caratteristiche microscopiche come l'indice mitotico, calcolando le mitosi per 50 HPF (high power fields), la presenza di necrosi, aneuploidia e dei marcatori di replicazione cellulare (PCNA, MIB-1, Ki67) (1, 6, 7, 8, 13, 18). Secondo questi criteri possono essere

classificati i GIST come a basso rischio quando presentano meno di 5 mitosi per 50 HPF, a rischio intermedio quando presentano 5 mitosi o più per 50 HPF ma sono più piccoli di 5 cm, infine a rischio elevato quando presentano più di 5 mitosi per HPF e dimensioni più grandi di 5 cm (8).

Complessivamente comunque i GIST con caratteristiche di malignità incidono per il 3-38% dei casi (9, 13) e sono caratterizzati da una sopravvivenza del 50-56% a 5 anni e del 35-43% a 10 anni (14); le metastasi a distanza per lo più per via ematogena sono presenti nel 68% dei casi (13) ed interessano gli organi parenchimosi (3). L'indicazione terapeutica è costituita esclusivamente dal trattamento chirurgico resettivo con intendimento radicale (7, 9, 18) anche se non è stata dimostrata la rilevanza dal punto di vista prognostico di una estesa dissezione linfonodale (3).

Di dubbia efficacia è poi il trattamento chemioterapico (18) anche se nuove prospettive si sono aperte con l'impiego del STI 571, inibitore del recettore della tirosinasi che bloccando il funzionamento della proteina kit attivata (7), può giocare un ruolo rilevante soprattutto in caso di malattia metastatica. È tuttavia ancora da dimostrare l'efficacia del farmaco come trattamento adiuvante o neoadiuvante (3, 8).

In conclusione possiamo dire che la presenza di un GIST sul diverticolo di Meckel è una eventualità assai rara da tenere in considerazione in caso di sindromi sub-occlusive intercorrenti non ascrivibili ad altre patologie (2, 11), e soprattutto qualora si osservi l'insorgenza di una sindrome trombotica a tipo paraneoplastico senza che vi siano dati clinici e strumentali che ne permettano la correlazione con patologie tumorali più frequenti.

Riassunto

Il diverticolo di Meckel, presente nello 0,3-3% della popolazione, viene rimosso chirurgicamente solamente in caso sia sede di un evento complicativo o neoplastico. Quest'ultima eventualità è rara e coinvolge solamente lo 0,5-3,2% dei diverticoli. Circa il 12% dei tumori del diverticolo di Meckel sono GIST.

Noi riportiamo un caso di tumore stromale gastrointestinale con immunofenotipo deponente per il sottotipo neurale, insorto in un paziente affetto da trombosi femoro-iliaco-cavale di verosimile origine paraneoplastica.

Vista l'eccezionalità del caso, esponiamo alcune osservazioni riguardanti lo stato dell'arte sul trattamento dei casi affini al nostro e, più in generale, dei tumori gastrointestinali stromali.

Bibliografia

- 1) Adani G.L., Marcello D., Sanna A., Mazzetti J., Anania G., Donini A.: *Gastrointestinal stromal tumours: evaluation of biological and clinical current opinions*. Chir Ital, 54:127-131, 2002.
- 2) Antes G., Bassermann R., Lessel W.: *Sarcomas originating in the small bowel diverticula*. Abdom Imaging, 19:339-341, 1994.
- 3) Bermann J.J., O'Leary T.J.: *Gastrointestinal stromal tumor workshop*. Hum Pathol, 32:578-582, 2001.
- 4) Burchi C., Moretti M., Cavallaro A.: *Inusuale presentazione clinica del diverticolo di Meckel. Descrizione di un caso clinico*. Ann Ital Chir, 68:101-105, 1997.
- 5) Calderale S.M., Marchioni L., Malizia A., Riminucci M., Corsi A.: *Malignant stromal tumor consistent with fibrosarcoma arising from Meckel's diverticulum. Clinicopathological study of an incidentally discovered tumor and a review of the literature*. Tumori, 83:703-708, 1997.
- 6) Ciccolo A., Centorrino T., Rossitto M., Barbera A., Fonti M.T., Fedele F.: *Enterorragia acuta da tumore stromale gastrointestinale (GIST). Contributo clinico*. Ann Ital Chir, 73:635-641, 2002.
- 7) Dematteo R.P., Heirich M.C., El Rifai W.M., Demetri G.: *Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI 571*. Hum Pathol, 33:466-475, 2002.
- 8) Deron J.L., Traverso L.W.: *Gut stromal tumors and their clinical behavior*. Am J Surg, 173:390-393, 1997.
- 9) Fletcher C.D.M., Berman J.J., Corless C., Gorstein F., Lasota J., Longlay B.J., Miettinen M., O'Leary T.J., Remotti H, Rubin B.P., Shmookler B., Sobin L.H., Weiss S.W.: *Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach*. Hum Pathol, 33:459-465, 2002.
- 10) Franquemont D.W.: *Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumor*. Am J Clin Pathol, 103:41-47, 1995.
- 11) Johnston A.T., Khan A.L., Bleakney R., Keenan R.A.: *Stromal tumor within a Meckel's diverticulum: CT and ultrasound findings*. Br J Radiol, 74:1142-1144, 2001.
- 12) Kusumoto H., Yoshida M., Takahashi I., Anai H., Maehara Y., Sugimashi K.: *Complications and diagnosis of Meckel's diverticulum in 776 patients*. Am J Surg, 164:382-383, 1992.
- 13) Lee J.S.Y., Nascimento A.G., Farnell M.B., Carney J.A., Harmsen W.S., Ilstrup D.M.: *Epithelioid gastric stromal tumors (leiomyoblastomas): a study of fifty-five cases*. Surgery, 118:653-660, 1995.
- 14) Lauwers G.Y., Erlandson R.A., Casper E.S., Brennan M.F., Woodruff J.M.: *Gastrointestinal Autonomic Nerve Tumors. A clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study*. Am J Surg Pathol, 17:887-897, 1993.
- 15) Morelli M., Lattarulo S., Ugenti I., Lerario C., Brindicci D., Napoli A., Pezzolla A.: *Schwannomi del tubo digerente. Osservazioni su di un caso a localizzazione ileale*. Ann Ital Chir 68:549-553, 1997.
- 16) Shimizu N., Kuramoto S., Mimura T., Kobayashi K., Kobayashi M., Sakai S., Kaminishi M., Oohara T.: *Leiomyosarcoma originating in Meckel's diverticulum: report of a case and a review of 59 cases in the english literature*. Surg Today, 27:546-549, 1997.
- 17) Soltero M.J., Bill A.H.: *The natural history of Meckel's diverticulum and its relation to incidental removal*. Am J Surg, 132:168-171, 1976.
- 18) Stolk M.F., De Jong A.E., Van Ramshorst B., Biemans J.M., Blomjous F.J., Timmer R.: *Intestinal bleeding due to a stromal tumor in a Meckel's diverticulum*. Gastrointestinal Endosc, 56:147-149, 2002.

Autore corrispondente:

Dott. Riccardo LORUSSO

Via Piero Carnabuci, 9

00139 ROMA

Tel.: 338 8570580 - 06 49970630

