

## “Pseudo tumor de Krukenberg” e pseudo síndrome de Meigs em câncer gástrico?

*“Pseudo Krukenberg tumor” and pseudo Meigs syndrome in gastric cancer?*

Vitorino Modesto dos Santos<sup>1</sup>, Priscilla Souza Faria<sup>2</sup>, Renata Athayde Casasanta<sup>3</sup>, Francisca  
Germany Moraes Borges Viana<sup>4</sup>, Mayza Lemes Duarte<sup>5</sup>, Viviane Vieira Passini<sup>6</sup>

### Resumo

Relata-se o caso de uma paciente na pós-menopausa portadora de adenocarcinoma gástrico invasivo bem diferenciado, além de imagens neoplásicas no ovário esquerdo e no útero. Queixava náuseas, vômitos e dor abdominal, além de inapetência e perda de peso. Endoscopia digestiva alta mostrou lesão infiltrativa na pequena curvatura gástrica, medindo 4 cm de diâmetro, e análise de amostras de biópsia confirmaram o diagnóstico. Estudos de imagem do abdome e da pelve detectaram imagens consistentes com malignidade no ovário e paramétrio esquerdos, no colo uterino, além do miométrio. Testes laboratoriais revelaram anemia, níveis séricos elevados de CA 19-9, de CA 125 e de proteína C-reativa. Como as células em anel de sinete não foram visualizadas, não foi caracterizado o diagnóstico de tumor de Krukenberg. Para fazer o estadiamento e tratamento especializado a paciente foi encaminhada à Oncologia. O câncer gástrico insuspeitado teria originado um “pseudo tumor de Krukenberg”. Já a massa ovariana em associação com ascite e derrame pleural constituiu a pseudo síndrome de Meigs.

**Palavras-chave:** câncer gástrico; massas pélvicas; síndrome de Meigs; tumor de Krukenberg

### Abstract

We report the case of a postmenopausal patient with a well-differentiated invasive gastric adenocarcinoma, as well as neoplastic images in the left ovary and uterus. He complained of nausea, vomiting and abdominal pain, in addition to lack of appetite and weight loss. Upper digestive endoscopy showed an infiltrative lesion in the small gastric curvature, measuring 4 cm in diameter, and analysis of biopsy specimens confirmed the diagnosis. Imaging studies of the

181

1. Doutor em Patologia Tropical. Professor Adjunto I do UCB e Preceptor do Departamento de Medicina Interna do HFA

2. Médica Residente de Clínica Médica, Hospital das Forças Armadas

3. Médica Residente de Clínica Médica, Hospital das Forças Armadas

4. Médica Residente de Clínica Médica, Hospital das Forças Armadas

5. Médica Residente de Clínica Médica, Hospital das Forças Armadas

6. Médica Residente de Clínica Médica, Hospital das Forças Armadas

E-mail do primeiro autor: vitorinomodesto@gmail.com

abdomen and pelvis detected images consistent with malignancy in the left ovary and ipsilateral parametrium, uterine cervix and myometrium. Laboratory tests revealed anemia, elevated serum levels of CA 19-9, CA 125, and C-reactive protein. As signaling ring cells were not visualized, the diagnosis of Krukenberg tumor was not characterized. To perform staging and specialized treatment the patient was referred to Oncology. Unsuspected gastric cancer would have originated a "Krukenberg pseudo tumor". Whereas the ovarian mass in association with ascites and pleural effusion constituted the pseudo Meigs syndrome.

**Key-words:** gastric cancer; pelvic masses; Meigs syndrome; Krukenberg tumor

### Introdução

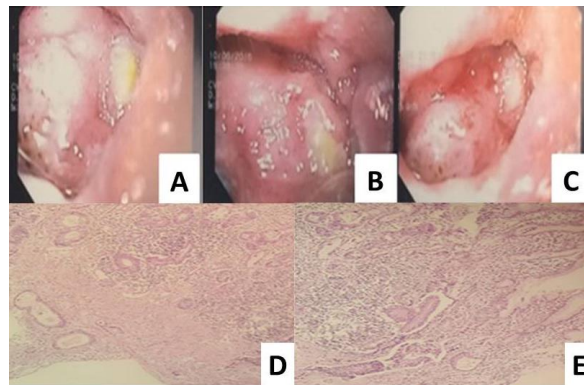
O tumor de Krukenberg (TK) é uma condição incomum caracterizada por metástase ovariana de adenocarcinoma, e corresponde a aproximadamente 2% dos tumores nessa localização.<sup>1-5</sup> O critério diagnóstico de TK inclui a invasão do estroma fibroblástico denso do ovário por metástases de um câncer secretor de mucina e com a presença de células em anel de sinete.<sup>1-5</sup> A média etária no diagnóstico de TK é 45 anos, uma década a menos que do câncer ovariano; portanto, essa malignidade predomina no grupo de mulheres no período pré-menopausa.<sup>2-5</sup> Sítios primários do TK incluem estômago (até 80% dos casos), cólon (até 20% dos casos), mama, vias biliares, pâncreas, apêndice, rim, bexiga e pulmão.<sup>1-5</sup> Usualmente as metástases pélvicas são detectadas depois de se identificar o tumor primário; o envolvimento ovariano bilateral é mais comum e, se unilateral, predomina à direita.<sup>2,4-6</sup> Os implantes ocorrem por via linfática, hematogênica ou disseminação peritoneal;<sup>1-5</sup> e os sítios mais

frequentes são: ovário, colo uterino, paramétrio, miométrio e vagina onde níveis de estrogênio são mais elevados.<sup>2-4</sup> A ocorrência de ascite constitui um fator de pior prognóstico nesse grupo de pacientes,<sup>2-4</sup> e sua associação com o derrame pleural pode caracterizar uma pseudo síndrome de Meigs.<sup>5-7</sup> Essa síndrome classicamente inclui um tumor ovariano benigno e os derrames cavitários.<sup>5-7</sup> Outras condições paraneoplásicas podem ocorrer em portadores de TK, como a síndrome de Trousseau com coagulação intravascular disseminada, confirmada em estudo de necropsia.<sup>1</sup> No presente caso não se firmou o diagnóstico de TK por falta de células em anel de sinete.<sup>1-5</sup> Considerando que os dados clínicos, laboratoriais e de imagem foram consistentes com essa hipótese, por analogia poder-se-ia considerar o caso como de “pseudo tumor de Krukenberg”.

### Relato do caso

Mulher na pós-menopausa (76 anos) há três meses iniciou com dor epigástrica em queimação, intermitente, sem irradiação, associada com inapetência e emagrecimento de oito quilos. Uma semana antes da admissão ocorreu aumento de volume abdominal, náuseas e vômitos. Portadora de doença renal crônica não dialítica e hipertensão, em uso de losartana (50mg/dia); negou tabagismo e etilismo. Ao exame físico estava hipocorada e desidratada; com abdome distendido e doloroso à palpação superficial no epigástrio, sem visceromegalias ou massa palpável, mas com ascite e edema de membros inferiores com cacifo; IMC: 16,7 kg/m<sup>2</sup>. A evolução dos exames laboratoriais da paciente encontra-se descrita na Tabela 1. Amostra de líquido ascítico mostrou aspecto turvo, com predomínio de mononucleares, gradiente albumina soro-ascite indicando exsudato. A citologia oncótica revelou células sobrepostas, de núcleos volumosos hipercromáticos e irregulares, de permeio com células mesoteliais reativas e numerosos linfócitos e foi positiva para malignidade. Os marcadores tumorais alterados foram CA 19.9: 708,2 U/ml (VR: < 34 U/ml) e CA 125:

649,6 U/ml (VR: < 35 U/ml). Endoscopia digestiva alta (EDA) mostrou lesão infiltrativa de 4,0 cm na pequena curvatura gástrica (Figura 1 A a C), onde foram realizadas biopsias. Os resultados de exames de imagem constam nas Figuras 2 e 3. Em D1 a tomografia contrastada de abdome mostrou ascite volumosa e espessamento parietal no antro pilórico, sugestivo de tumor gástrico primário, além de imagem no ovário esquerdo medindo 26 x 29 mm consistente com metástase. Em D2 a ultrassonografia transvaginal confirmou a massa ecogênica no ovário esquerdo. Em D4 a ressonância magnética detectou ascite volumosa, afilamento do colédoco e dilatação de vias biliares intra-hepáticas à montante e derrame pleural bilateral. Em D5 a ressonância magnética mostrou lesões infiltrativas no útero e no paramétrio esquerdo. Estudo de biopsias da neoplasia evidenciaram glândulas mucosas atípicas que infiltravam o estroma desmoplásico, que são características de adenocarcinoma bem diferenciado (Figura 1 D e E). Como não foram encontradas as células em anel de sinete, não foi possível caracterizar o TK. A paciente foi encaminhada à Oncologia para o estadiamento do tumor e início de tratamento.



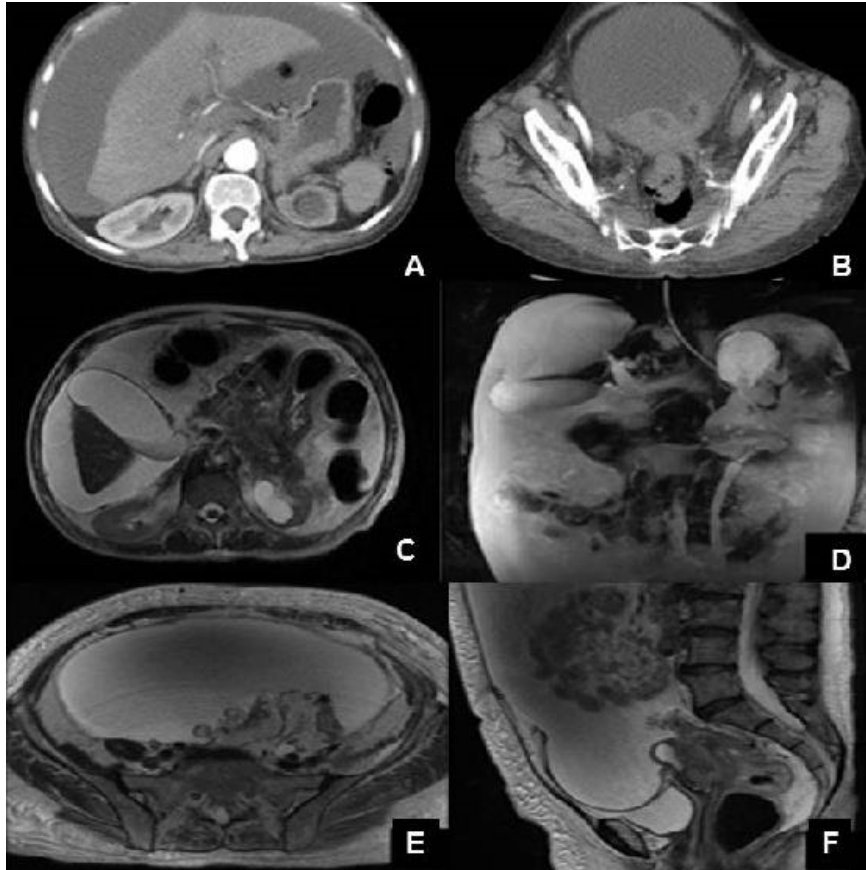
**Figura 1.** Endoscopia digestiva alta. **A, B e C:** metaplasia intestinal difusa na mucosa gástrica; na pequena curvatura do corpo observa-se lesão infiltrativa com aproximadamente 4cm de diâmetro; e **D e E:** fotomicrografia de amostra de biopsia revelando mucosa gástrica com glândulas atípicas infiltrando o estroma desmoplásico, aspecto que é consistente com adenocarcinoma bem diferenciado de estômago (HE x 40).

**Tabela 1.** Controle laboratorial de uma paciente de 76 anos com tumor de Krukenberg

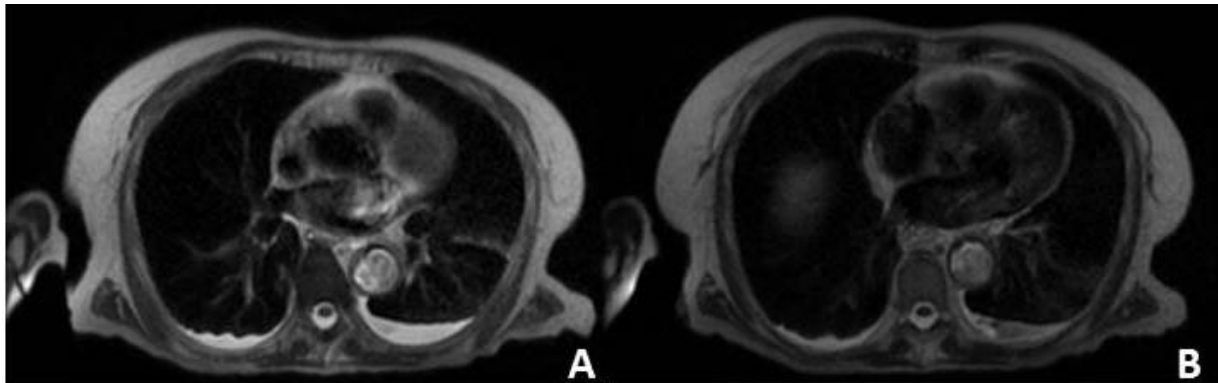
<b>Parâmetros</b> (intervalo normal)	<b>D1</b>	<b>D4</b>	<b>D5</b>	<b>D8</b>	<b>D10</b>	<b>D14</b>	<b>D16</b>
Hemoglobina (13,5-18,0 g/dL)	<b>12,1</b>	<b>10,4</b>	<b>9,7</b>	<b>10,0</b>	<b>10,0</b>	<b>9,7</b>	<b>9,2</b>
Hematócrito (42-52%)	<b>39,5</b>	<b>34,6</b>	<b>29,3</b>	<b>31,1</b>	<b>30,0</b>	<b>29,5</b>	<b>28,9</b>
Leucócitos (4-11 x 10 <sup>9</sup> /L)	7,7	8,4	6,9	10,2	8,9	11,2	10,5
Plaquetas (140-450 x 10 <sup>9</sup> /L)	304	239	230	299	348	377	338
VHS (< 15 mm/h)	<b>69</b>	-	-	<b>124</b>	<b>123</b>	-	-
PCR (0,5-0,9 mg/dL)	<b>8,3</b>	-	<b>10,2</b>	<b>16,7</b>	<b>15,9</b>	-	-
Sódio (135-145 mmol/L)	-	<b>133</b>	<b>132</b>	<b>134</b>	135	135	-
Potássio (3,5-5,2 mmol/L)	-	3,8	3,5	3,9	-	4,0	-
AST (< 32 UI/dL)	19,1	-	13,8	16,5	24,3	14,6	-
ALT (< 33 UI/dL)	10,2	-	8,4	10,9	12,8	7,7	-
FA (40-130 UI/L)	-	-	41,0	55,0	81,6	-	-
GGT (5-36 UI/L)	-	-	<b>38</b>	<b>61</b>	<b>162</b>	-	-
Ureia (10-50 mg/dL)	34,7	53,5	-	36,3	27,0	13,1	10,7
Creatinina (0,6-1,3 mg/dL)	1,05	<b>1,9</b>	<b>1,6</b>	0,79	0,70	0,61	0,55

D1: 19 de dezembro de 2016; D16: transferência da paciente aos cuidados da Oncologia; VHS: velocidade de hemossedificação; PCR: proteína C-reativa; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina

aminotransferase; FA: fosfatase alcalina; GGT: gamaglutamiltransferase. Os dados anormais são mostrados em **negrito**



**Figura 2.** Em A e B, TC contrastada. **A:** volumosa ascite, espessamento das paredes do estômago no antro pilórico, sugerindo tumor gástrico primário; aumento de volume do corpo e da cauda do pâncreas sem evidência de tumor; dilatação do colédoco (13 mm) e de vias biliares intra-hepáticas; **B:** dilatação da cavidade uterina e imagem anexial esquerda (26 x 29 mm) sugestiva de metástase. Em C e D, colangiorressonância magnética. **C:** ascite volumosa e vesícula biliar muito distendida; **D:** ascite volumosa e afilamento do colédoco e moderada dilatação de vias biliares. Em E e F, ressonância magnética da pelve com contraste. **E:** lesão expansiva e infiltrativa no colo uterino e moderada quantidade de líquido na cavidade endometrial; e **F:** lesão envolvendo os paramétrios, com sinais de invasão do miométrio.



**Figura 3.** Em A e B, ressonância magnética do tórax mostrando o derrame pleural bilateral.

### Discussão

O título inovador desse estudo de caso visa chamar a atenção para histórica controvérsia sobre o TK envolvendo a descrição original do autor cujo nome está ligado a essa entidade clínica. Friedrich Krukenberg (1896) publicou seis casos de tumores ovarianos bilaterais de contorno ovoide bocelado e associados com ascite, que chamou de *fibrosarcoma ovarii mucocellulke*. Embora intrigado com o aspecto carcinomatoso das células em anel de sinete, que denominou *mucocellulare*, ele considerou a proliferação de células fusiformes como o tumor primário.<sup>8,9</sup> Análise retrospectiva de dados macroscópicos da autopsia de um dos casos indicou tratar-se de adenocarcinoma com sede na parede gástrica sem comprometer a camada mucosa; nos casos restantes, a avaliação limitou-se a massas pélvicas extirpadas ou amostras de biópsias.<sup>9</sup> O aspecto fusiforme exuberante representava apenas uma reação do estroma cortical ovariano, mas esse equívoco original do patologista não impediu que o epônimo

TK fosse consagrado.<sup>9</sup> O câncer de estômago representa a quarta malignidade mais frequente e a segunda causa de morte por câncer no mundo, com mais de 400 mil novos casos diagnosticados anualmente.<sup>2-4</sup> Entretanto, a incidência de TK é muito inferior, e estimada em 0,16 por 100.000 por ano.<sup>5</sup> Essa paciente na pós-menopausa com adenocarcinoma gástrico bem diferenciado e massas no ovário, colo uterino, miométrio e paramétrio, referiu sintomas descritos em casos de TK.<sup>2-4</sup> Exames laboratoriais mostraram anemia e elevação significativa de CA 125 e CA 19.9;<sup>3-6</sup> e estudos de imagens da área abdominopélvica foram consistentes com implantes tumorais. Mas, diferente da literatura o tumor gástrico foi identificado quase ao mesmo tempo em que as massas pélvicas, não havia células em anel de sinete e só foi afetado o ovário esquerdo.<sup>2,4,5</sup> No presente caso, o diagnóstico da malignidade e os sítios de implantes foram evidenciados no curto prazo de oito dias, com base na avaliação histopatológica e exames de

imagem.<sup>1-5</sup> Porém, o tumor primário evoluiu insuspeito e só foi identificado em fase muito avançada. Nesses casos, a sobrevida média das pacientes fica limitada à duração de 7 a 14 meses.<sup>2-5</sup> Devido ao prognóstico reservado, deve ser enfatizado o papel do diagnóstico precoce para a adequada abordagem terapêutica e cuidados paliativos visando melhor qualidade de vida. Ainda não há suficiente consenso quanto à otimização de esquema terapêutico para TK.<sup>2-5</sup> Quando o tumor primário é passível de ressecção, tem sido realizada a retirada cirúrgica das metástases, além de quimioterapia paliativa, que contribuem para prolongar a sobrevida.<sup>2-6</sup> Avaliação ginecológica anual de rotina pode identificar alterações pélvicas em fase inicial, mas a identificação precoce de câncer gastrointestinal exige endoscopias em assintomáticos. Mesmo assim, em aproximadamente 10% dos casos não se caracteriza o tumor primário.<sup>3</sup> Considerando os desafios diagnósticos que envolvem a caracterização de TK, mesmo com dados de necropsias completas,<sup>1,9</sup> justifica-se em parte o limitado número de casos descritos.

## Referências

1. Santos VM, Rodrigues DB, Castro EC, Saldanha JC, Soares S, Teixeira VP, dos Reis MA. Widespread hematogenous metastases and Trousseau's syndrome in gastric adenocarcinoma. *Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo*. 2001;56(3):91-6.
2. Mehandar Kumar, Abhishek Kumar, Michael Maroules, Vanessa Abrina, Vinod Kumar. Postmenopausal vaginal bleeding as initial presentation of gastric cancer: a case report with literature review of prognostic factors and treatment of Krukenberg tumor. *Ann Transl Med*. 2016;4(4):84.
3. Lee SH, Lim KH, Song SY, Lee HY, Park SC, Kang CD, et al. Occult gastric cancer with distant metastasis proven by random gastric biopsy. *World J Gastroenterol*. 2016;22(16):4270-4.
4. Matsushita H, Watanabe K, Wakatsuki A. Metastatic gastric cancer to the female genital tract. *Mol Clin Oncol*. 2016;5(5):495-99.
5. Spinelli C, Liloia C, Piscioneri J, Ugolini C3, Strambi S. An unusual evolution of Krukenberg tumour: A case report. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(10):PD07-11.
6. Horimatsu T, Miyamoto S, Mashimo Y, Okabe H, Mikami Y, Chiba T, et al. Pseudo-Meigs' syndrome caused by a Krukenberg tumour of gastric cancer. *Intern Med*. 2015;54(20):2595-7.
7. Krukenberg F. Über das Fibrosarcoma ovarii mucocellulare (carcinomatodes). *Arch Gynlkol*. 1896; 50:287-321.
8. Ober WB. Selected items from the history of pathology. Friedrich Krukenberg and his tumor. *Am J Pathol*. 1978; 93(3): 792.