

RELATO DE CASO

Sarcoma do estroma endometrial metastático em paciente com sangramento uterino anormal refratário: relato de caso

Metastatic endometrial stromal sarcoma in a patient with refractory abnormal uterine bleeding: case report

Samya Hamad Mehanna¹ , Júlia Costa Linhares^{2*} , Elisa Klug Hansen¹ ,
Regina Maria Blan Vieira¹ , Teresa Cristina Santos Cavalvanti³ 

RESUMO

Introdução: Sarcomas do estroma endometrial são raros, originando-se no tecido de sustentação das glândulas endometriais. Classificam-se em baixo grau (SEEBG), alto grau e indiferenciado. Os SEEBGs, agressivos, costumam apresentar sintomas, como sangramento uterino anormal, dor pélvica e dismenorreia. **Relato do caso:** Mulher de 44 anos, inicialmente diagnosticada com leiomioma epitelióide; dois anos mais tarde, em avaliação histopatológica, o mioma pariu, sugerindo SEEBG. Histerectomia total confirmou o diagnóstico por imuno-histoquímica. Houve metástases para fígado, pulmões, ovários, linfonodos e cavidade peritoneal, levando a paciente a óbito. **Conclusão:** O diagnóstico é desafiador, frequentemente confundido com outros tumores. Metástases extragenitais podem surgir anos depois do diagnóstico inicial, exigindo acompanhamento contínuo. **Palavras-chave:** neoplasias endometriais; sarcoma do estroma endometrial; imuno-histoquímica.

ABSTRACT

Introduction: Endometrial stromal sarcomas are rare, originating in the supportive tissue of endometrial glands. They are classified into low-grade (LG-ESS), high-grade, and undifferentiated. LG-ESS, known for their aggressiveness, typically present symptoms such as abnormal uterine bleeding, pelvic pain, and dysmenorrhea. **Case report:** A 44-year-old woman initially diagnosed with epithelioid leiomyoma. Two years later, the fibroid delivered, suggesting LG-ESS upon histopathological evaluation. Total hysterectomy confirmed the diagnosis through immunohistochemistry. Metastases to the liver, lungs, ovaries, lymph nodes, and peritoneal cavity ensued, leading to the patient's demise. **Conclusion:** The diagnosis is challenging, often mistaken for other tumors. Extra-genital metastases may arise years after the initial diagnosis, requiring continuous monitoring. **Keywords:** endometrial neoplasms; endometrial stromal sarcoma; immunohistochemistry.

INTRODUÇÃO

Os sarcomas do estroma endometrial (SEEs) representam tumores raros com origem em qualquer um dos elementos conectivos do estroma uterino endometrial. Os SEEs são classificados em três categorias pela Organização Mundial da Saúde (OMS): sarcomas

endometriais de baixo grau (SEEBGs), de alto grau e indiferenciado. Essa categorização baseia-se na morfologia celular e na quantidade de mitoses¹.

A incidência do SEEBG representa menos de 1% de todas as malignidades uterinas, afetando geralmente mulheres com média de idade

¹Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná – Curitiba (PR), Brasil.

²Hospital Erasto Gaertner – Curitiba (PR), Brasil.

³Hospital Universitário Mackenzie do Paraná – Curitiba (PR), Brasil.

*Autor correspondente: juliacostalinhares93@gmail.com

Fonte de financiamento: nenhuma

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 12/12/2023 – Aprovado em: 12/01/2024.

de 40 anos^{2,3}. Os principais sintomas incluem sangramento uterino anormal, dor pélvica e dismenorria⁴. Diante de sintomatologia clínica, exames de imagem complementares, bem como curetagem uterina, podem ser empregados para investigação — a curetagem uterina é a abordagem diagnóstica mais indicada⁴.

OBJETIVO

Relatar um caso de SEEBG metastático em paciente de 47 anos, cujo diagnóstico diferencial inicial era de mioma uterino.

RELATO DO CASO

Paciente feminina, 44 anos, iniciou atendimento em hospital terciário em 2018 com queixa de sangramento vaginal recorrente. Referia episódios havia um ano, em uso de ácido tranexâmico. Declarou ser ex-tabagista e tido quatro gestações (três cesarianas e um aborto), sendo o último parto quase 20 anos antes. Negava comorbidades e histórico familiar de câncer.

Em ultrassonografia transvaginal prévia, evidenciou-se miométrio com textura heterogênea, apresentando massa alongada, hiperecogênica, com vascularização acentuada, que preenchia toda a cavidade endometrial (6,7 x 2,1 cm). No ovário direito, foi identificado cisto com volume de 3,3 cm³. Em exame físico ginecológico, observou-se massa exteriorizada pelo colo uterino, móvel e não aderida, medindo aproximadamente 8,0 x 4,0 cm, com aspecto necrótico e friável, odor fétido e saída de secreção purulenta. Exame anatomopatológico de amostra da lesão revelou neoplasia de potencial maligno incerto, com características de células epitelioides e fusocelulares, e presença de três mitoses em dez campos de grande aumento. A hipótese sugerida era de leiomioma epitelióide.

Dois anos depois, a paciente foi encaminhada novamente ao hospital em decorrência de dor no baixo-ventre, que já durava quatro dias, e sangramento uterino anormal. Relatava corrimento amarelo-esverdeado com odor fétido. No exame físico, observou-se mioma de aproximadamente 5,0 x 5,0 cm. A ultrassonografia complementar mostrou útero medindo 9,26 x 7,05 cm, com volume de 181 cm³, e ovário direito medindo 4,76 x 3,68 cm, de aspecto cístico bilocado e volume de 19,63 cm³. A conduta adotada foi miomectomia por torção com sedação, realizada em centro cirúrgico.

Na análise histopatológica do espécime, identificou-se neoplasia fusocelular extensamente ulcerada e sem atipias. Em exame imuno-histoquímico complementar, destacamos a positividade para vimentina e WT1 nas células neoplásicas e de forma multifocal para CD34, desmina e CKAE1/AE3. Marcadores como actina de músculo liso, caldesmon, S100, melan-A, EMA e miogenina eram negativos. O índice de proliferação celular com Ki67 foi de 10% aproximadamente. Assim, o perfil imuno-histoquímico, em conjunto com

os achados morfológicos, é compatível com o sarcoma do estroma endometrial de baixo grau (SEEBG).

Duas semanas mais tarde, a paciente foi submetida a histerectomia total abdominal e salpingectomia bilateral. No ato cirúrgico, o útero apresentava leve aumento de tamanho, sem outras alterações na superfície externa. O material foi enviado para análise anatomopatológica. Na avaliação macroscópica, o útero pesava 150,0 g e media 10,8 x 6,8 cm nos maiores eixos. À abertura, a extensão da cavidade uterina era de 5,2 cm, com presença de lesão polipoide pediculada, medindo 5,0 x 2,0 cm, localizada em fundo uterino e paredes anterior e posterior do corpo. Nos cortes, detectaram-se áreas sugestivas de invasão do miométrio.

Na histopatologia, evidenciou-se neoplasia maligna de localização submucosa com infiltração do miométrio subjacente (Figura 1). As células tumorais malignas eram redondas/ovoides a fusiformes e

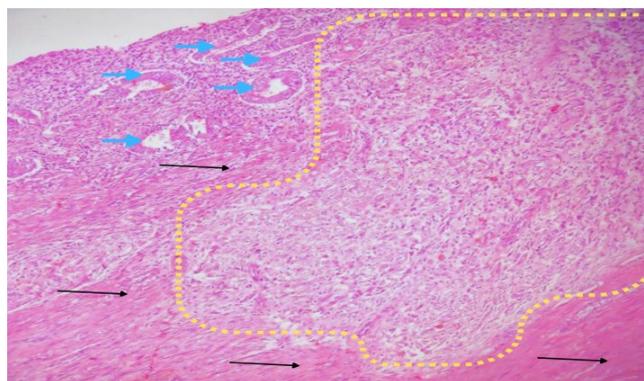


Figura 1. Observa-se neoplasia centrada no estroma endometrial (pontilhado amarelo) com infiltração do miométrio adjacente (setas pretas). Presença adjacente de glândulas endometriais sem atipias (setas azuis). Microscopia óptica, hematoxilina-eosina, magnificação 100x.

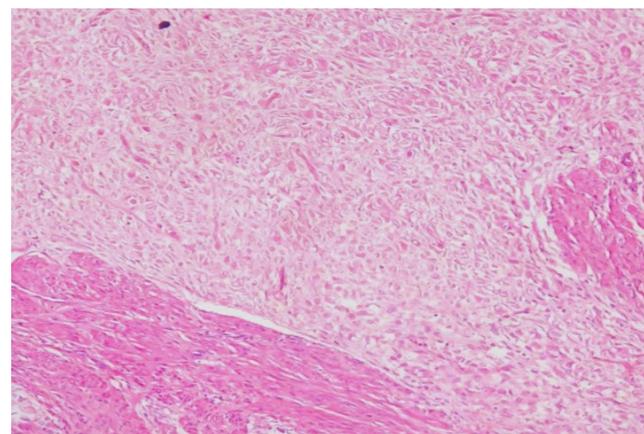


Figura 2. Em maior aumento, podem-se observar células de aspecto ovoides a fusiformes, com pleomorfismo discreto a moderado. Microscopia óptica, hematoxilina-eosina, magnificação 400x.

apresentavam pleomorfismo discreto a moderado (Figura 2) com até três mitoses por campo de grande aumento. Não foram detectadas mitoses atípicas ou necrose, e havia invasão angiolímfática extensa. As margens cirúrgicas estavam livres. Sugeriu-se o diagnóstico de SEEBG com necessidade de complementação com estudo imuno-histoquímico.

Os resultados da imuno-histoquímica demonstraram positividade para a WT1 e CD10 (Figura 3). Os receptores de estrogênio e progesterona também demonstram expressão nas células neoplásicas. A ciclina D1 foi positiva em cerca de 40% da amostra tumoral. Os demais marcadores, como MyoD1, miogenina, actina de músculo liso e desmina, foram negativos. O diagnóstico de sarcoma do estroma endometrial de baixo grau foi estabelecido com base nas observações descritas.

No mesmo mês, a paciente foi encaminhada ao serviço de urologia por causa da dificuldade de sondagem durante a histerectomia. Ela apresentava queixa de jato fraco, intermitência, hesitação e urgência urinária, além da sensação de esvaziamento incompleto. O ultrassom da bexiga mostrou possível estenose da uretra proximal. Uretroplastia foi realizada com enxerto de mucosa oral para corrigir a estenose na parede anterior, o que melhorou parcialmente o quadro.

Nova avaliação física ginecológica revelou área enrugada na parede anterior da vagina, indicando cicatriz de uretroplastia prévia. Pequena área dolorosa foi palpada na parede anterior alta, próxima ao fundo vaginal, e no exame especular, observou-se urina acumulada, sugerindo trajeto fistuloso. Cistoscopia identificou fistula de aproximadamente 10 mm pós-trígono vesical adjacente ao fundo da bexiga. Na evolução, optou-se por procedimento com cateter duplo J bilateralmente, além de fio-guia no trajeto fistuloso. Durante a cirurgia, identificou-se cisto ovariano à direita, que foi aberto para drenar secreção hemática e material friável.

No final de 2021, a abordagem posterior foi com laparotomia exploratória para melhor avaliação, seguida de ooforectomia bilateral. O laudo anatomopatológico do espécime revelou tumor na fossa obturadora direita e metástases do SEEBG nos ovários. Nesse ano,

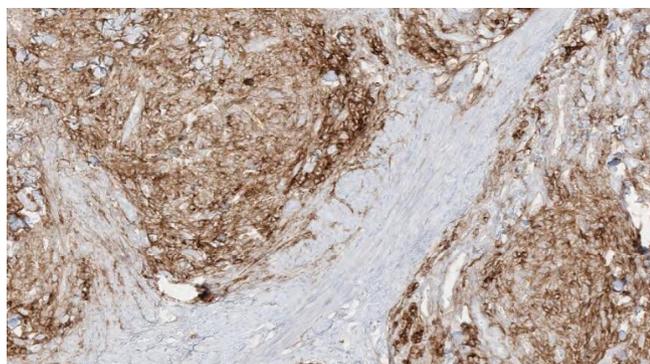


Figura 3. Positividade para CD10 nas células neoplásicas. Microscopia óptica, imuno-histoquímica, magnificação 200x.

em exames adicionais para estadiamento, não foram identificadas outras lesões metastáticas.

Em março de 2022, a paciente iniciou a terapia com anastrozol, contudo, em julho, tomografia computadorizada abdominal (TAC) revelou volumosa lesão expansiva pélvica, sólida e mal-delimitada, obliterando os planos adiposos adjacentes e estendendo-se superiormente em direção ao mesogástrio. Ainda lesões sólidas esparsas foram observadas no peritônio, indicando disseminação neoplásica, com quantidade moderada de líquido livre na cavidade peritoneal. No fígado, foram identificadas dimensões preservadas, contornos lobulados e parênquima heterogêneo, com imagens nodulares e hipoa-tenuantes, sugerindo implantes secundários. Nota-se evolução progressiva da doença, apesar da abordagem terapêutica em andamento.

Por causa das limitações relacionadas ao acesso e à tolerabilidade da paciente, não foi viável realizar biópsias para obter amostras da lesão pulmonar. Em junho, o quadro evoluiu para lesão renal pós-renal acompanhada de infecção do trato urinário e ascite. Realizou-se nefrostomia bilateral, que envolveu a retirada do cateter duplo J.

A paciente foi acompanhada por equipe multidisciplinar, envolvendo os serviços de ginecologia, oncologia, nefrologia, urologia e cuidados paliativos com o intuito de oferecer-lhe suporte amplo e abrangente. Programou-se a biópsia da lesão hepática como parte da investigação diagnóstica. Lamentavelmente, em julho de 2022, a paciente veio a óbito em decorrência do avanço da doença, marcando o desfecho desse complexo quadro clínico.

DISCUSSÃO

Os sarcomas de estroma endometrial (SEEs) representam uma categoria de neoplasias mesenquimais uterinas raras, com comportamento agressivo e prognóstico desfavorável em comparação com os carcinomas endometriais, que têm origem epitelial⁵. Entretanto, o diagnóstico preciso desses sarcomas pode ser desafiador em virtude da variabilidade morfológica e histopatológica e até da imprecisão dos laudos diante da recorrência⁴. Nesse sentido, é crucial descartar outras entidades, como carcinomas pouco diferenciados e leiomiomas. Por vezes, o diagnóstico por microscopia óptica com as colorações convencionais pode se revelar complexo, tornando necessárias técnicas de imuno-histoquímica para estabelecer o diagnóstico definitivo⁶.

Há amplas alterações genéticas associadas ao SEE. A mutação genética mais comum (em 50% dos casos) no SEEBG envolve a translocação equilibrada t(7; 17) (p21; q15), que resulta na fusão de JAZF1 e SUZ12 (JJAZ1). Essa fusão desestabiliza o complexo repressor polycomb 2, anulando a atividade da metiltransferase e ativando genes normalmente suprimidos pelo PRC2⁷. A identificação dessa ou

outras alterações gênicas tem papel significativo na escolha do tratamento apropriado, quando se verificam alvos terapêuticos relevantes.

No presente caso, transcorreram mais de três anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico, seguido da histerectomia e da salpingectomia. A primeira metástase extrauterina, ocorrida nos ovários, manifestou-se mais de um ano depois da cirurgia. Posteriormente, iniciou-se o tratamento adjuvante com anastrozol, no entanto, quatro meses mais tarde, a paciente veio a óbito. Nesse contexto, desde o surgimento dos sintomas até o desfecho fatal, transcorreram aproximadamente cinco anos e sete meses.

É importante salientar que, apesar da progressão da doença, o SEEBG apresenta um prognóstico relativamente mais favorável. Estudos indicam sobrevida global superior a 90% no período de cinco anos para esse subtipo⁸. O relato evidencia a complexidade associada ao diagnóstico tardio e ao acompanhamento de casos raros de SEEBG.

Frequentemente, essa condição é diagnosticada inicialmente como outro tipo de neoplasia, equívoco que pode resultar em atrasos no tratamento, até que ocorra recidiva. O leiomiossarcoma, por exemplo, é frequentemente considerado como hipótese diagnóstica e até mesmo leiomiomas celulares, portanto é imperativo fazer curetagem pré-operatória seguida de análises anatomopatológicas e imuno-histoquímicas para obter diagnóstico preciso e abordagem adequada dos pacientes⁴.

No exame anatomopatológico, serão avaliados tanto o grau quanto o subtipo específico do SEE. No caso do baixo grau (SEEBG), é comum observar um padrão de crescimento para a cavidade uterina irregular, juntamente com a invasão nodular ou difusa do miométrio e a formação de estruturas semelhantes a tampões vermiformes. Na microscopia, podem ser identificadas atipias nucleares leves, bem como um plexo vascular distintivo (similar a arteríolas espiraladas). As células tumorais frequentemente infiltram o miométrio com um padrão de crescimento em forma de língua (crescimento *tongue-like*), sem resposta estromal associada (desmoplasia), enquanto a invasão linfovascular pode ser proeminente⁷.

Por outro lado, nos sarcomas de alto grau e indiferenciados, é observado pleomorfismo nuclear mais evidente, além de alta atividade mitótica, e podem ocorrer hemorragia e necrose intensas³. Os marcadores imuno-histoquímicos comumente expressos nos SEEs incluem CD10, actina de músculo liso, receptores de estrogênio e progesterona, desmina em alguns casos, ciclina D1 e c-Kit⁷.

Outro aspecto relevante é que o ovário representa a localização extrauterina mais comum para a apresentação do SEEBG. A disseminação metastática pode ocorrer vários anos depois do diagnóstico inicial da doença, portanto a análise histológica desempenha papel essencial para assegurar a distinção entre metástases e o SEEBG primário fora do trato genital⁹.

A abordagem terapêutica padrão para o SEEBG com doença limitada ao útero consiste na histerectomia¹⁰, no entanto, ainda não

há consenso na literatura sobre se a preservação ovariana durante o procedimento cirúrgico tem impacto significativo nos casos iniciais de SEEBG. Quando se trata de recidiva ou metástases a distância, a ooforectomia torna-se uma intervenção indicada⁴. Em cenários específicos, a preservação ovariana, incluindo a abordagem conservadora da fertilidade e terapias adjuvantes hormonais ou radioterápicas, poderia ser considerada como opção viável¹¹.

A sensibilidade dos tumores ao hormônio progesterona serve como indicativo para o tratamento hormonal, especialmente em pacientes em estágios avançados ou com recorrência da doença, podendo acarretar complicações, como edema, sangramentos vaginais, hipertensão e risco de eventos tromboembólicos⁸. Os inibidores não hormonais da aromatase, particularmente os da terceira geração, como o anastrozol, apresentam a vantagem de não possuir atividade progestagênica, androgênica ou estrogênica, isso os torna uma opção mais eficaz em razão da sua maior seletividade e tolerância, minimizando a toxicidade. No entanto, é necessário embasamento mais sólido por meio de estudos mais amplos para a indicação formal desses tratamentos⁸.

No contexto dos procedimentos cirúrgicos, as complicações urológicas emergem como uma das principais preocupações em intervenções ginecológicas. Tais complicações podem se manifestar tanto durante o procedimento cirúrgico quanto no período pós-operatório¹². No presente caso, a fistula apresentada pela paciente é classificada como complicação pós-operatória. Em histerectomias totais, a taxa de ocorrência de fistulas vesicovaginais é de aproximadamente 2%, enquanto a retenção urinária se situa em torno de 14%¹².

Fortalezas

O relato descreveu de forma abrangente e minuciosa o caso de neoplasia rara, abordando informações clínicas anteriores ao diagnóstico, englobando achados de exames de imagem, descobertas anatomopatológicas e o desfecho depois do tratamento cirúrgico e do diagnóstico definitivo. Dessa forma, forneceu valiosas informações à comunidade médica sobre essa condição patológica pouco frequente.

Limitações

A pesquisa de alterações genéticas, que poderia ter contribuído para a personalização do tratamento, não foi possível graças a restrições financeiras e limitações inerentes ao serviço de saúde.

CONCLUSÃO

O SEEBG é uma neoplasia mesenquimal maligna rara, que se apresenta com sangramento uterino anormal em mulheres na perimenopausa. A suspeita radiológica e na fase pré-operatória usual é de leiomioma uterino ou outras condições benignas locais, e a avaliação definitiva, em geral, só é alcançada por meio de análise histopatológica e imuno-histoquímica

da peça cirúrgica (histerectomia). O diagnóstico tardio dificulta a intervenção oportuna, reduzindo a sobrevida das pacientes. Dessa forma, a suspeita clínica, a investigação adequada e o tratamento precoce são fundamentais para garantir melhor prognóstico à doença.

Aprovação do comitê de ética em pesquisa

Trabalho submetido e aprovado pelo CEP do Instituto Presbiteriano Mackenzie, com Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 70175923.0.0000.0103 e número de parecer de aprovação 6.120.517.

REFERÊNCIAS

1. Rauh-Hain JA, del Carmen MG. Endometrial stromal sarcoma: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2013;122(3):676-83. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182a189ac>
2. Pinto APO, Camac LAL, Frota TC, Muniz EROP. Sarcoma do estroma endometrial de baixo grau (SEEBG): estudo bibliográfico. *REAS.* 2018;(Sup 17):e79. <https://doi.org/10.25248/reas.e79.2019>
3. Xue WC, Cheung ANY. Endometrial stromal sarcoma of uterus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(6):719-32. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.07.004>
4. Cui R, Yuan F, Wang Y, Li X, Zhang Z, Bai H. Clinicopathological characteristics and treatment strategies for patients with low-grade endometrial stromal sarcoma. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(15):e6584. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006584>
5. Capozzi VA, Monfardini L, Ceni V, Cianciolo A, Butera D, Gaiano M, et al. Endometrial stromal sarcoma: a review of rare mesenchymal uterine neoplasm. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020;46(11):2221-36. <https://doi.org/10.1111/jog.14436>
6. Subbaraya S, Murthy SS, Devi GS. Immunohistochemical and molecular characterization of endometrial stromal sarcomas. *Clin Pathol.* 2020;13:2632010X20916736. <https://doi.org/10.1177/2632010X20916736>
7. World Health Organization. *Female genital tumours.* 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020.
8. Ryu H, Choi YS, Song IC, Yun HJ, Jo DY, Kim S, et al. Long-term treatment of residual or recurrent low-grade endometrial stromal sarcoma with aromatase inhibitors: a report of two cases and a review of the literature. *Oncol Lett.* 2015;10(5):3310-4. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3674>
9. Niu S, Zheng W. Endometrial stromal tumors: diagnostic updates and challenges. *Semin Diagn Pathol.* 2022;39(3):201-2. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2022.01.004>
10. Capozzi VA, Monfardini L, Scarpelli E, Barresi G, Rotondella I, Finis A, et al. Urologic complication after laparoscopic hysterectomy in gynecology oncology: a single-center analysis and narrative review of the literature. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(12):1869. <https://doi.org/10.3390/medicina58121869>
11. Gadducci A, Multinu F, De Vitis LA, Cosio S, Carinelli S, Aletti GD. Endometrial stromal tumors of the uterus: epidemiology, pathological and biological features, treatment options and clinical outcomes. *Gynecol Oncol.* 2023;171:95-105. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2023.02.009>
12. Capozzi VA, Monfardini L, Scarpelli E, Barresi G, Rotondella I, De Finis A, et al. Urologic complication after laparoscopic hysterectomy in gynecology oncology: a single-center analysis and narrative review of the literature. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(12):1869. <https://doi.org/10.3390/medicina58121869>

Participação de cada autora

SHM: Administração de projeto, Análise formal, Conceitualização, Curadoria de dados, Disponibilização de recursos, Investigação, Metodologia, Redação do manuscrito, Revisão e validação da versão final, Supervisão, Validação. JCL: Administração de projeto, Conceitualização, Investigação, Metodologia, Redação do manuscrito, Revisão, edição e validação da versão final, Supervisão, Validação. EKH: Metodologia, Redação do manuscrito e validação da versão final. RMBV: Metodologia, Redação do manuscrito e validação da versão final. TCSC: Validação da versão final.