

TUMORES ESTROMALES GASTROINTESTINALES

Eugenio Americo Palomino Portilla*.

El concepto de Tumor Estromal Gastrointestinal (GIST), ha sido introducido hace relativamente pocos años y es uno de los campos en la patología gastrointestinal de mayor desarrollo e investigación en la actualidad. Interesantemente, sus características peculiares incluyen todo un abanico de conceptos sobre histogénesis, inmunorreacción, conducta clínica, pronóstico, alteraciones genéticas puntuales, terapéutica y otras que se investigan en la actualidad y que, sin duda, serán de gran impacto en los próximos años.

La relativa novedad del concepto trae, lógicamente, interrogantes que deben intentar aclararse. Por ejemplo, el nombre mismo plantea algunas disquisiciones. Se suele intercambiar los conceptos de estroma y mesénquima, no siendo sinónimos necesariamente. El estroma es definido como el componente histológico no funcionante de un órgano, que le brinda sostén al componente realmente funcionante, llamado parénquima. Un buen ejemplo al azar, sería el páncreas, en donde los acinos pancreáticos (componente exócrino) y los islotes de Langerhans (componente endócrino) representan el parénquima, mientras que los tabiques conectivos, constituidos por fibroblastos, colágeno y vasos sanguíneos, constituyen el estroma⁽¹⁾.

En cambio, el concepto de mesénquima corresponde al tejido embrionario que se creía derivado exclusivamente del mesodermo, la capa germinal media del embrión. Actualmente se sabe que aunque casi todo el mesénquima es mesodérmico en su origen, en la región cefálica una parte de él deriva de la cresta neural. El mesénquima se caracteriza por una población de células estrelladas, muy espaciadas entre sí, que se tiñen débilmente y presentan largos procesos citoplasmáticos de interconexión, estando además, inmersas en una sustancia gelatinosa intersticial amorfa. Todas las células del tejido conectivo laxo derivan directa o indirectamente de las células del mesénquima embrionario⁽²⁾.

Ahora, es necesario exponer algunas características importantes de unas células que han cobrado inusitada importancia en la patología digestiva, no sólo tumoral, sino también funcional. Estoy refiriéndome a las Células Intersticiales de Cajal.

CÉLULAS INTERSTICIALES DE CAJAL (CIC):

Fueron descritas a inicios del siglo pasado, por Santiago Ramón y Cajal⁽³⁾, como una red de células fusiformes en varios órganos y lugares, incluyendo redes adyacentes a las capas musculares intestinales, las cuales aparentaban estar intercaladas entre las fibras nerviosas y el músculo liso. Por muchos años, no hubieron métodos definitivos para su identificación y hubo gran debate sobre sus funciones y estirpe, proponiéndose que eran tipos de neuronas, glía, músculo liso modificado o fibroblastos.

Actualmente existe un consenso relacionado a las células intersticiales de Cajal (CIC) asociadas al músculo

liso del tracto gastrointestinal. Estas células están consistentemente localizadas en regiones en donde la actividad rítmica muscular es generada. Están conectadas a los leiomiocitos (células musculares lisas) mediante uniones gap y adecuadamente cercanas a los axones de las neuronas motoras entéricas. Estos hechos sugieren que las CIC están involucradas en la generación de la actividad eléctrica muscular (función marcapaso), o en la conducción/coordinación de la actividad entre las células musculares. Se ha demostrado actividad eléctrica espontánea de las CIC aisladas, las cuales generan despolarizaciones eléctricas en forma de ondas lentas⁽⁴⁾. Se considera entonces, que las CIC son Células Marcapaso⁽⁵⁾, pero no todas, solo un grupo restringido.

Otros grupos tienen función desconocida o se encargarían de la inhibición de neurotransmisores. Dentro de éste concepto, las CIC poseen guanilil ciclasa soluble, el receptor para el neurotransmisor inhibidor Oxido nitroso (ON). También el receptor NK1 para la sustancia P, de función excitatoria. Se ha reportado que en animales de experimentación con CIC dañadas, la transmisión inhibitoria dependiente del ON está reducida. Algunos trabajos describen que los transmisores de las neuronas motoras entéricas pueden actuar directamente sobre el músculo liso del tracto gastrointestinal. Entonces, al menos una parte del control podría estar mediada por las CIC, y esto podría variar de región a región del tracto digestivo. De lo que no hay duda, es que las CIC están fuertemente involucradas en los mecanismos generadores o reguladores de la motricidad digestiva⁽⁶⁾.

Histogénicamente, las CIC poseen un origen mesenquimal y se diferencian desde una célula precursora común intestinal, la cual también da origen a las células musculares lisas⁽⁷⁾. La falla en el desarrollo de las CIC se ha relacionado a la enfermedad de Hirschprung y la estenosis pilórica infantil⁽⁸⁾. Igualmente, las CIC se consideran implicadas en desórdenes de la motilidad tales como pseudo-obstrucción o problemas funcionales.

En resumen, las CIC forman parte integral de la patofisiología de las funciones motoras intestinales, como células marcapaso, controladoras de la peristalsis, contracción muscular y posiblemente como mediadores de neurotransmisores⁽⁹⁾. Se les ha descrito similitudes con los fibroblastos, leiomiocitos y fueron consideradas como parte del Sistema Nervioso Entérico. Sin embargo, no migran con las células nerviosas y se desarrollan del mesénquima intrínseco.

Dentro de sus características genéticas, las CIC poseen el C-kit (CD-117) ligando del Factor de Células Stem (Steel), SCF. La interacción kit-SCF es limitada en su expresión, a las CIC, células germinales, células stem de la médula ósea, melanocitos, mastocitos, siendo requerida para su maduración. Dentro del tracto gastrointestinal solo se encuentra en CIC y mastocitos. El c-kit está presente en precursores comunes de leiomiocitos y CIC. Los leiomiocitos perderán el c-kit, persistiendo en las CIC. Por lo tanto, las CIC serán inmunorreactivas para el anticuerpo CD-117.

* Médico Asistente. Departamento de Anatomía Patológica HNERM. EsSalud.

Inmunorreacción de componentes normales de la pared intestinal

Tejido	Vim	CD117	CD34	a-Actina	Desm	Neural inesp.	NSE	S100
CIC	+	+	+	-	-	-	-	-
Muscular*	+	-	-	+	+	-	-	-
Músculo vascular	+	-	-	+	+	-	-	-
Ganglio nervioso	+	+/-	-	-	-	+	+	+
Células de Schwann,nervios	+	-	-	-	-	+	+	+
Mastocitos	+	+	-	-	-	-	-	-

* Muscularis mucosae y muscular propia.

Morfológicamente, las CIC son células uninucleadas con un citoplasma que contiene gran número de mitocondrias, reflejo de su alto índice metabólico. Ultraestructuralmente, presentan rasgos mioides: abundantes caveolas, retículo endoplasmático liso, abundantes mitocondrias y filamentos delgados e intermedios, con ausencia de filamentos gruesos. Estas características varían algo en las distintas ubicaciones de las CIC, en relación a la capa muscular. Las abundantes caveolas de superficie relacionadas con el retículo endoplasmático, indican un activo transporte de iones.

Considerando su ubicación, se consideran 4 grupos:

- 1) CIC-PM: en plexo mioentérico.
- 2) CIC-PMP: plexo muscular profundo del intestino delgado.
- 3) CIC-SM: región submuscular del intestino delgado.
- 4) CIC-IM: intramuscular, en esófago, estómago e intestino grueso.⁽¹⁰⁾

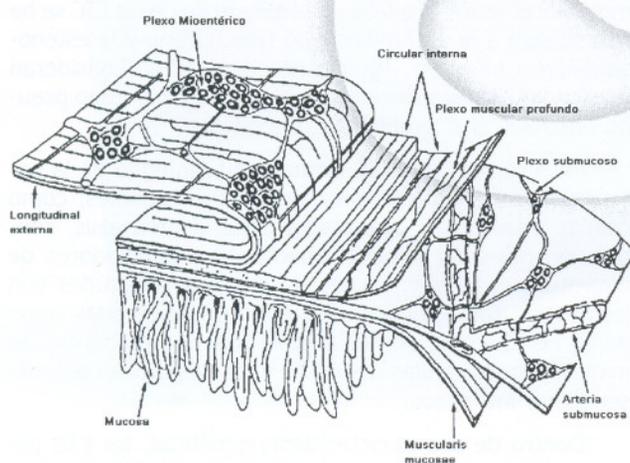


Fig. 1.- Esquema que muestra la ubicación de algunos grupos de CIC.

Existen variaciones morfológicas entre las CIC. Las asociadas al plexo mioentérico se caracterizan por largos procesos de ramificación dicótoma que constituyen redes celulares independientes del plexo nervioso y forman muchas uniones gap en sus extremos. Al microscopio elec-

trónico son similares a los fibroblastos y carecen de lámina basal. Dentro de la capa muscular circular, las CIC están asociadas cercanamente con finas bandas nerviosas, su forma puede ser bipolar o estrellada, dependiendo del patrón con el que discurren las fibras nerviosas a las que están asociadas. Forman uniones gap con los leiomiocitos. Se conectan entre sí y con otras células por aposición cercana y contactos intermedios.

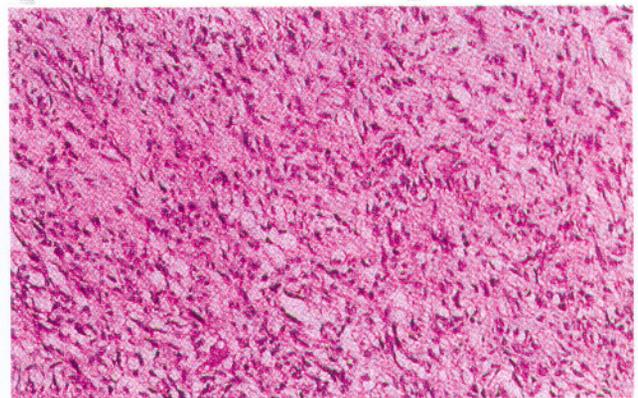


Fig. 2.- Células Intersticiales de Cajal, uninucleadas y con citoplasma claro.

TUMORES ESTROMALES GASTROINTESTINALES (GIST).-

Históricamente los tumores mesenquimales primarios gastrointestinales fueron clasificados como leiomiomas, leiomiomas celulares o leiomiomas, y los tumores con rasgos epitelioides fueron designados como leiomioblastomas o leiomiomas epitelioides, siendo clasificados por la OMS y AFIP bajo el rubro de Tumores estromales/musculo liso⁽¹¹⁾. Sin embargo estudios de microscopía electrónica en la década de 1960 demostraron una carencia de diferenciación muscular lisa en los llamados «leiomiomas gástricos». Mazur y Clark encuentran que éstos tumores son S-100 negativos y que ultraestructuralmente no tenían características de leiomiocitos. Proponen entonces la designación de «tumores estromales gástricos», lo cual se amplía luego a otros tumores intestinales, derivando en el concepto GIST. En líneas generales, el término GIST fue introducido para designar un grupo histogénicamente neutral y el más grande, en donde no se verificaba origen neurogénico o muscular⁽¹²⁾. Posteriormente, se adiciona el hecho que éstos tumores poseen la expresión inmunohistoquímica del c-kit.

Definición.-

Los GIST se definen como Tumores mesenquimales de células fusiformes, epitelioides y ocasionalmente pleomórficos, primarios del tracto gastrointestinal, que expresan el c-kit. Esto excluye específicamente los tumores reales de músculo liso, schwannomas y neurofibromas. Otros tumores que pueden expresar c-kit raramente entran en el diagnóstico diferencial, como melanoma metastásico, angiosarcoma, carcinoma de células pequeñas pulmonar, sarcoma de Ewing, mastocitoma y seminoma⁽¹³⁾.

Histogénesis de los GIST.-

Se postula que derivan de las CIC, ya que éstas expresan c-kit y poseen similitudes ultraestructurales. Otra posibilidad es que los GIST deriven de células stem primitivas que pueden diferenciarse ya sea en CIC o en leiomiocitos. Entonces, los GIST también podrían ser considerados tumores derivados de células precursoras comunes mesenquimales intestinales. Esta última hipótesis podría explicar que los GIST puedan originarse fuera del tracto gastrointestinal, por ejemplo, en el omento o mesenterio⁽¹⁴⁾.

Epidemiología.-

Se considera que la incidencia es de 10-20 casos/millón, de éstos, 20-30% de los casos son malignos. En relación a la edad, hay predominio por mayores de 50 años⁽¹⁵⁾, con una media de 55-65 años. Son raros en menores de 40 años y muy raros en niños. En cuanto al sexo, hay leve predominancia masculina.

Ubicación.-

Preferentemente en estómago 60-70%, seguido por intestino delgado 20-30%, colon-recto 5% y esófago menos del 5%. Raros en omento y mesenterio⁽¹⁴⁾. En una serie, se reportó la siguiente distribución de casos:

1° Estómago	524
2° Intestino delgado	252
3° Intestino grueso	108
4° Omento, mesenterio	60
5° Esófago	53
6° Peritoneo	7

Presentación clínica.-

Algunos GIST pequeños, generalmente los tumores que miden menos de 2 cm, son hallazgos incidentales, durante cirugía, endoscopia o radiología. El cuadro clínico depende del tamaño tumoral y lugar de presentación.

Los casos sintomáticos esofágicos suelen debutar con disfagia o tumor mediastinal. Los tumores gástricos sintomáticos presentan dolor vago superior (50-70%) y sangrado (20-50%). Los tumores intestinales debutan con dolor, sangrado o signos de obstrucción. Los casos colorectales con hemorragia digestiva baja, perforación, dolor, obstrucción o una combinación de los anteriores.

La mayoría de GIST son benignos. Los casos de GIST malignos (10-30% del total) suelen ocurrir en pacientes más jóvenes. En cualquier ubicación, un GIST palpable es

mas probable que sea maligno⁽¹⁶⁾. La mayoría de GIST esofágicos y rectales son malignos y fusocelulares.

Macroscopía.-

La forma suele ser redondeada, lobulada o multilobulada, de bordes bien definidos, color blanquecino, parcial o predominantemente extramurales, centrados en la submucosa, muscular propia o ambas. La ulceración mucosa es frecuente. Al corte seriado, no hay protrusión, la superficie es de aspecto lobulado, a veces granular, con frecuentes áreas de hemorragia, necrosis y, raramente, cambios quísticos. No tienen la característica macroscopía de los tumores de músculo liso, es decir, superficie arremolinada y protruyente al corte.



Fig.3.- Ulceración gástrica causada por un GIST.



Fig. 4.-Superficie de corte de la lesión anterior: patrón nodular y granular, con ulceración mucosa. Necrosis y hemorragia central.

Microscopía.-

Una de sus principales características, es que los GIST son histológicamente diferentes de los leiomiomas, leiomiomas y schwannomas, destacando entre otras cosas, por ser mucho más celulares. Además tienen menor eosinofilia citoplasmática, lo cual es reflejo de su menor contenido en filamentos citoplasmáticos. El patrón histológico predominante corresponde a células fusiformes, epitelioides o en combinación, configurando un patrón organoide. El espectro histológico incluye variantes

con sábanas sólidas, disposición fascicular o estoriforme, patrón de núcleos en empalizada que recuerdan a tumores de la vaina del nervio, disposición alveolar en grupos celulares similares a tumores neuroendocrinos, o ejemplos con prominente vacuolización citoplasmática, patrón mixoide o hialinización focal/extensa⁽¹⁷⁾. La ulceración de la mucosa suprayacente es habitual.

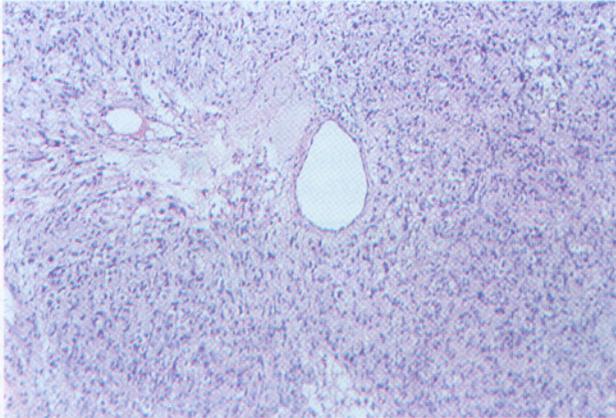


Fig. 5.- Histología usual en GIST: combinación de células fusiformes y otras de aspecto epitelioide.

La histología de los GIST benignos, usualmente corresponde a grupos de células fusiformes, con citoplasma fibrilar eosinofílico o pálido, con poca variación en forma y tamaño, dispuestas en remolinos o fascículos largos, con núcleos uniformes, y escaso o nulo conteo mitótico.

A veces, vacuolas perinucleares que indentan el núcleo en un polo. Se encuentra necrosis en un buen porcentaje, dependiendo usualmente del tamaño, siendo una necrosis de coagulación, dejando ver células fantasma («ghost cells»). El crecimiento de los bordes del tumor suele ser de tipo expansivo.

El espectro histológico de los GIST, suele variar en relación a las diferentes ubicaciones, por ejemplo, en los casos gástricos predomina el patrón de células fusiformes (70-80%), con leve a moderado colágeno intersticial. A veces con patrón en empalizada similar a tumores schwannianos, otros muestran vacuolización perinuclear. Además, el patrón epitelioide, que corresponde al 20-30%; otros con patrón sólido o mixoide y ocasionalmente patrones parecidos a paraganglioma o carcinoides.

Los GIST pequeños del intestino delgado, son generalmente fusiformes. Los casos benignos suelen presentar fibras de colágeno extracelular espiraladas, llamadas fibras eskenoides, basadas en su apariencia ultraestructural filamentosa⁽¹⁸⁾. Los casos en colon y recto casi siempre son fusocelulares.

Uno de los criterios más importantes a definir por el anatomopatólogo, se refiere a la benignidad o malignidad de éstos tumores. El grado de celularidad y cantidad de matriz extracelular varía en los casos benignos y malignos. El pleomorfismo nuclear es común. En líneas generales, predomina la alta celularidad, la pérdida de la relación núcleo/citoplasma, la presencia de células bizarras, pleomórficas, con citoplasma de mayor eosinofilia y mitosis evidenciables por campos de gran aumento (CGA). Muchos semejan leiomiomas. Se puede observar un patrón de crecimiento infiltrativo, con invasión de tejidos adyacentes e incluso compromiso ganglionar satélite. El

pleomorfismo nuclear, no obstante muy notorio a veces, no es patognomónico.

CRITERIOS DE MALIGNIDAD:

- a) Mitosis >5/50 CGA.
- b) Tamaño > 5 cm.
- c) Necrosis tumoral.
- d) Pleomorfismo celular.
- e) Densidad celular.
- f) Invasión definida a pared o vasos.

Los signos de malignidad más confiables son metástasis mesentérico-epiploicas, peritoneales o invasión a órganos adyacentes. El conteo mitótico, alta celularidad, escasez del estroma, necrosis de coagulación, son asociados a conducta maligna. Appellmann, basándose en el conteo mitótico (número de mitosis/campo de gran aumento) y el tamaño tumoral, definió algunos criterios para definir la naturaleza benigna o no de éstos tumores:

Malignos :	>5 mitosis/50CGA
Borderline :	<5mitosis/50CGA y >5cm
Benignos :	<5mitosis/50CGA y <5cm.

Conducta tumoral y factores pronósticos.-

Es un espectro de posibilidades en relación a su ubicación. Los casos gástricos suelen ser benignos (3-5 casos benignos/1 caso maligno), mientras que la mayoría de los casos esofágicos y rectales son malignos. Se consideran factores favorables el tamaño pequeño (relacionado a excisión completa) y la baja tasa mitótica (<5mitosis/50 CGA), no obstante algunos de estos casos ha metastatizado. La calificación de «potencial maligno incierto» se puede aplicar, requiriendo seguimiento cercano. En líneas generales, los tumores gástricos son menos agresivos que los intestinales con idéntica tasa mitótica y tamaño.

Los GIST con >5mitosis/50CGA se consideran malignos, los que tienen más de 50mitosis/50 CGA son designados de alto grado de malignidad., teniendo el más alto riesgo de diseminación difusa intraabdominal y metástasis hepática, las dos principales vías de su diseminación. Las metástasis óseas, pulmonares y a tejidos blandos son raras. Otros factores pronósticos clinicopatológicos adversos son la aneuploidia, tamaño mayor a 5cm, necrosis de coagulación y alto porcentaje de positividad para el Ki-67.

Evaluación del potencial maligno y pronóstico.-

Se considera casos de pronóstico favorable, cuando la ubicación es gástrica (opuesta a tumores más distales), el tamaño menor de 5cm, una o ninguna mitosis por 50 campos de gran aumento, índice de proliferación bajo (con PCNA o Ki-67, menor al 10%), ausencia de infiltración de órganos adyacentes y la diploidía del ADN por citometría de flujo. Una inmunorreacción al Ki-67 mayor al 10% se relaciona con conducta maligna. Sería el mejor predictor histológico individual⁽¹⁹⁾. Obviamente, criterios opuestos a los anteriores indican mal pronóstico. Algunos estudios consideran además a la edad menor, lo cual es controversial.

El tamaño igual o mayor a 5 cm y la tasa mitótica de 2/10CGA o mayor indican riesgo de metástasis o recurrencia. A pesar de estas consideraciones, algunos tumores con tasas mitóticas muy bajas han causado metástasis.

Mutación del gen c-kit en los GIST.-

El gen c-kit, localizado en el brazo largo del cromosoma 4 (4q11-12, muy cerca de los genes del factor de crecimiento derivado de plaquetas y del factor de crecimiento epidermal), es casi siempre expresado en todos los GIST. Este gen es el homólogo celular al del virus del Sarcoma felino, (oncogene v-kit, que causa fibrosarcoma multicéntrico en el gato doméstico) y codifica una proteína receptora transmembrana con un componente interno de tirosin-kinasa. En condiciones normales, un ligando externo, activa la tirosin-kinasa, la cual luego fosforila otras proteínas en secuencia compleja, conduciendo a la activación de la maquinaria de la proliferación celular⁽²⁰⁾.

Hirota y cols fueron los primeros en describir mutaciones en el exon 11 del gen c-kit⁽²¹⁾. Ultimamente se han descrito en los GIST, mutaciones «ahorrafunciones» del dominio extramembrana del c-kit, ya sea deleciones o mutaciones puntuales en el exon 11. Estas mutaciones conducen a una activación tirosin-kinasa espontánea, ligando-independiente⁽²²⁾. En casos de GIST familiares, se detectó esta mutación tanto en los leucocitos como en los GIST de dichos pacientes. Estos hallazgos se han ampliado, encontrándose que la mutación en el exon 11 ocurre principalmente en 60 % de los GIST histológica y clínicamente malignos. El resto de las tumores mostrarían otro tipo de mecanismo patogénico o mutaciones en sitios alternativos.

Posteriormente se han reportado c-kit mutado en casi la mitad de los GIST, aunque existen estudios que demuestran frecuencias menores (15-31%). Estas mutaciones son más frecuentes en los tumores malignos. En casos sin la mutación del exon 11, se encontraron mutaciones en exones 9 y 13 (61%). La activación ligando-independiente del kit parece ser el más fuerte candidato en la patogenia molecular de los GIST, y sería un blanco futuro para la terapéutica⁽¹³⁾.

Inmunorreacción en los Tumores Estromales Gastrointestinales.-

Existe gran cantidad de estudios que han fijado el perfil de reacción inmunohistoquímica en éstos tumores, el cual es mostrado a continuación:

- **El CD-117 (proto-oncogen c-kit):** Es expresado (y funcionalmente importante) en diversos tipos celulares, tales como células stem hematopoyéticas, mastocitos, células germinales, melanocitos, algunas células epiteliales y en las células intersticiales de Cajal⁽²³⁾. La positividad al CD-117 es citoplasmática, fuerte y generalizada, a veces con acentuación de membrana o en la zona golgi. En los casos de patrón epitelioide la inmunoreacción suele ser más débil. Se refiere que hay expresión consistente de CD-117 en casi todos los casos, independientes del patrón histológico, naturaleza benigna/maligna y ubicación. Debe recordarse que el CD-117 es negativo en fibromatosis, tumor fibroso solitario y sarcoma de Kaposi (éstos dos últimos positivos para el CD-34). Raramente hay que ha-

cer diagnóstico diferencial histopatológico entre éstos, debido a la ubicación o conducta clínica. Es de interés comentar que un buen grupo de tumores CD-117 (+) expresan alfa-actina, focal o globalmente, interesantemente en relación proporcional inversa a la positividad del CD-34. A veces con patrón «en mosaico», es decir, áreas opuestas de positividad actina-positivas y CD34-positivas, en «tablero de ajedrez».

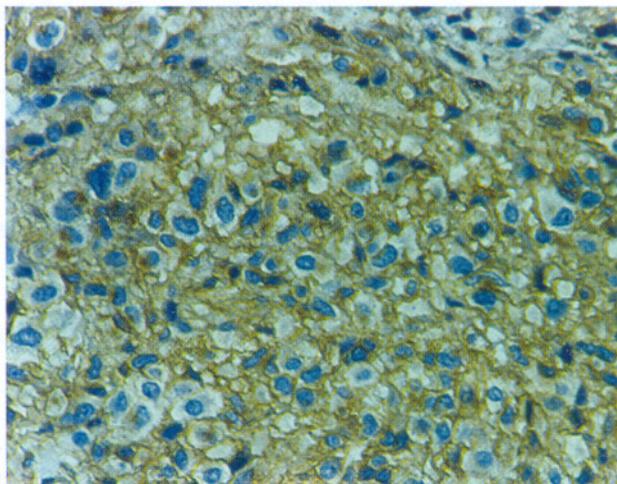


Fig. 6.- Inmunorreacción positiva para C-kit(CD-117). Positividad citoplasmática y refuerzo en membrana.

- **El CD-34:** es una glicoproteína transmembrana de 115 kd, inicialmente descrita en células progenitoras hematopoyéticas, pero luego hallada en varios tejidos y neoplasias⁽²⁴⁾. Miettinen dice: «la presencia de CD-34 no define linaje, sólo sugiere su naturaleza como primitiva, una célula mesenquimal neutral probablemente relacionada a fibroblastos estromales»⁽²⁵⁾. Entre los tejidos mesenquimales, también se presenta en células endoteliales, subpoblaciones de fibroblastos y en una variedad de neoplasias endoteliales y fibroblásticas, tales como Sarcoma de Kaposi, 50% de angiosarcomas, dermatofibrosarcoma protuberans y Tumor fibroso solitario⁽²⁶⁾. El tipo de inmunomarcaje es similar al del CD-117.

Este CD-34 es positivo en 60-70% de los GIST, mayormente en casos esofágicos y rectales (casi 90% de ellos). Incluso los casos malignos, son positivos en porcentaje similar (85%). Los GIST intestinales muestran la más baja positividad al CD-34 (50%) ya sean benignos o malignos.

Debido al hecho de que los GIST comparten expresión del CD-34, CD-117 y similitudes ultraestructurales con las CIC, Kindblom y colaboradores propusieron que se debía cambiar el nombre de GIST por el de Tumores de Células Marcapaso Gastrointestinales (GIPACT: Gastrointestinal pacemaker cell tumors)⁽²⁷⁾. Esta idea no ha sido apoyada por la mayoría de investigadores, más aún, cuando el concepto original está siendo revisado actualmente.

Se ha propuesto que la pérdida de inmunorreacción para CD-34 y CD-117, podría identificar un subgrupo de GIST propensos a ser clínicamente malignos, obviamente, en unión a los tradicionales criterios histopatológicos.

- **Vimentina:** obviamente, en virtud de su naturaleza mesenquimal⁽²⁸⁾.

- **Las actinas musculares, alfa actina:** son expresadas por los leiomiocitos de la muscular propia y de los vasos sanguíneos del tracto gastrointestinal. Los GIST muestran positividad para alfa-actina en un 20-40%, y ésta reactividad es frecuentemente focal. Esta positividad suele ser mayor entre los tumores del intestino delgado que en los casos gástricos.
- **Desmina:** raramente positiva, usualmente limitada a aisladas y dispersas células tumorales. Se encuentra positividad en un 5-10% de los GIST.
- **S-100:** casi un 10% de los GIST muestran positividad nuclear y citoplasmática.
- **Keratina:** extremadamente rara, en casos de GIST maligno epitelioides, en células aisladas.
- **Enolasa Neurono específica:** es vista comúnmente positiva en los GIST pero es inespecífica.

Tumores de Nervios Autonómicos Gastrointestinales (GANT) y su Interrelación con los GIST.-

Herrera y colaboradores, fueron los primeros en designar un grupo de tumores intestinales malignos pequeños como «plexosarcomas», con base en microscopía electrónica, en la cual se evidenciaba que mostraban complejos procesos celulares con gránulos de núcleo denso, similar a los nervios autonómicos gastrointestinales.

El término GANT fue introducido por Walker y Dvorak, basados en tres casos que mostraban diferenciación tipo axonal con procesos celulares y vesículas granulares pequeñas, todo definido por microscopía electrónica⁽²⁹⁾. Lawers y cols, presentaron posteriormente, una serie de 12 casos similares. A la microscopía óptica fueron fusiformes o epitelioides. Estuvieron ubicados en estómago, intestino delgado, mesenterio y retroperitoneo. Ninguno fue inmunorreactivo para actina, desmina, y excepto por un caso, también negativos para S-100. Mas de la mitad de casos fueron malignos, típicamente grandes, mayores de 10cm, con tasa mitótica mayor de 5mitosis/10CGA. Se encontró positividad para el CD-117 en 2 GANT definidos ultraestructuralmente, lo cual indicaría que los GIST y los GANT se sobrepondrían⁽³⁰⁾.

Entonces, los tumores formalmente denominados GANT, son un subgrupo de tumores estromales con prominentes procesos citoplasmáticos axonoides, filamentos intermedios difusamente organizados, microtúbulos dispersos y ocasionales gránulos de núcleo denso encontrados en la estructura bulbosa similar a una sinapsis. Las CIC no poseen estas estructuras, pero están íntimamente relacionadas con estructuras neurales. Desde que Kindblom reportó que 55 de 78 tumores kit (+) fueron inmunorreactivos para marcadores neurales inespecíficos, se induce que los tumores podrían lógicamente reflejar éstos rasgos.

Últimamente, se ha propuesto que los tumores benignos o malignos con definida diferenciación a músculo liso o neural deberían ser llamados por su nombre (es decir, leiomioma, schwannoma, neurofibroma, ganglioneuroma, paraganglioma y sus contrapartes malignas). Los tumores fusocelulares gastrointestinales sin evidencia definida, incompleta o totalmente carente de diferenciación muscular lisa o neural, pero que muestran positividad para el c-kit, deberían ser llamados GIPACT (Gastro-

intestinal pacemaker cell tumors), basados en la similitud inmunohistoquímica y ultraestructural con el sistema de las CIC. El término GIST debería permanecer para los tumores estromales sin ninguna clara diferenciación y sin expresión del c-kit. Esta propuesta tampoco ha sido acogida con mucho entusiasmo por la comunidad científica y se espera el resultado de estudios en curso, para definir mejor éstos conceptos.

Como se dijo al inicio, el estudio de éstos tumores, es uno de los más intensos y controversiales en la actualidad, resaltando como uno de los descubrimientos más útiles del mismo, el hallazgo de la mutación en el gen c-kit, el cual está siendo usado actualmente como blanco para el tratamiento farmacológico, complementario obviamente, de la resección quirúrgica, la cual es el tratamiento de elección en éste tipo de neoplasias.

Desde el punto de vista patológico, el anatomopatólogo aprovecha todas las características previamente descritas, para un mejor enfoque en su estrategia diagnóstica y la definición de benignidad, malignidad o potencial maligno incierto que ésta neoplasia trae consigo. Los Tumores Estromales Gastrointestinales continuaran siendo, entonces, un gran reto, que habrá de depararnos algunos dolores de cabeza a los médicos de diversas especialidades, que estamos involucrados en la patología digestiva.

AGRADECIMIENTOS:

- A los Doctores Pedro Chacón Yupanqui y Alejandro Yábar Berrocal, mis jefes directos, por el apoyo y constante estímulo a mi trabajo en ésta área.

Eugenio Américo Palomino Portilla.

Correo electrónico: apalominoportilla@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Histología básica, Junqueira & Carneiro, 5ª edición, Edit Masson, 2000.
- 2.- Histología de Ham, David H Cormack, 9ª edición, Edit Harla, 1999.
- 3.- Cajal SRY. Histologie du système nerveux de l'homme et des vertèbres. Paris: Maloine, 1911.
- 4.- Langton P, Ward SM, Carl A, et al: Spontaneous electrical activity of interstitial cells of Cajal isolated from canine proximal colon, Proc Natl Acad Sci, 86(18): 7280-84, 1989.
- 5.- Thomsen L, Robinson TL, Lee JCF, et al: Interstitial cells of Cajal generate a rhythmic pacemaker current. Nat Med 1998, 4:848-851.
- 6.- Diagnostic Surgical Pathology, Stephen Sternberg, Third edition, Edit Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
- 7.- Klüppel M, Huizinga JD, Malysz, et al. Developmental origin and kit-dependent development of the interstitial cell of Cajal in the mammalian small intestine. Dev Dyn 1998; 211: 60-71.
- 8.- Vanderwinden JM, Rumessen JJ, Liu H. Interstitial cells of Cajal in human colon and in Hirschsprung's disease. Gastroenterology 1996;111:901-10.
- 9.- Huizinga JD, Thuneberg L, Vanderwinden JM, et al. Interstitial cells of Cajal as targets for pharmacological intervention in gastrointestinal motor disorders.
- 10.- Textbook of Gastroenterology, Third edition and Atlas of Gastroenterology, Second edition, Tadataka Yamada, Third edition, Edit Lippincott Williams & Wilkins, 1999).
- 11.- Miettinen M, Sarlomo-rikala M, Lasota J. GIST Recent advances in understanding of their biology. Human Pathology 1999, 30:1213-1220.

- 12.- Mazur MT, Clark HB: Gastric stromal tumors: Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 7:507-519, 1983.
- 13.- Miettinen M, Lasota J: GIST- definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 438: 1-12, 2001.
- 14.- Miettinen M, Moniham JM, Sarlomo-Rikala M et al: Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors/GISTs in the omentum and mesentery: Clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 23: 1109-1118, 1999.
- 15.- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-new findings on their biology. A review. *Hum Pathol* 23: 1209-1220, 1999.
- 16.- Ueyama T, Guo KJ, Hashimoto H, et al: A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 69: 947-955, 1992.
- 17.- Suster S: Gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol* 13: 297-313, 1996.
- 18.- Ming KW: Small intestinal stromal tumors with skeinoid fibers. Clinicopathological, Immunohistochemical and ultrastructural investigations. *Am J Surg Pathol* 16: 145-155, 1992.
- 19.- Rudolph P, Gloeckner K, Parvaresh R, et al: Immunophenotype, proliferation, DNA-ploidy, and biological behavior of gastrointestinal stromal tumors: A multivariate clinicopathologic study. *Hum Pathol* 29: 791-800, 1998.
- 20.- Williams DE, Eisenman J, Baird A et al: Identification of a ligand for the c-kit proto-oncogene. *Cell* 63: 167-174, 1990.
- 21.- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 279: 577-580, 1998.
- 22.- Nakahara M, Isozaki K, Hirota S: A novel gain-of-function mutation of c-kit gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* 115; 1090-1095, 1998.
- 23.- Tsuura Y, Hiraki H, Watanabe K, et al: Preferential localization of c-kit product in tissue mast cells, basal cells of skin, epithelial cells of breast, small cell lung carcinoma and seminoma/dysgerminoma in human: Immunohistochemical study of formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *Virchows Arch* 424: 135-141, 1994.
- 24.- Perrotti D, Bellon T, Trotta R, et al. A cell proliferation-dependent multiprotein complex NC-3^a positively regulates the CD-34 promoter via a TCATT-containing element. *Blood* 1996; 88:3336-48.
- 25.- Miettinen M, Virolainen M, Maarit-Sarlomo-Rikala. Gastrointestinal stromal tumors -value antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1995; 19:207-16
- 26.- Van de Rijn M, Rouse RV: CD-34: A review. *Appl immunohistochem*. 2:71-80, 1994.
- 27.- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, et al: Gastrointestinal pacemaker cell tumors (GIPACT): Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am Pathol* 152: 1259-1269, 1998.
- 28.- Wang L, Vargas H, French S: Cellular origin of GIST. A study of 27 cases. *Arch Pathol Lab Med* 124: 1471-1475, 2000.
- 29.- Walker P, Dvorak AM: Gastrointestinal autonomic nerve (GAN) tumor: Ultrastructural evidence for a newly recognized entity. *Arch Pathol Lab Med* 110: 309-316, 1986.
- 30.- Lawers GY, Erlandson RA, Casper ES, et al: Gastrointestinal autonomic nerve tumors: A clinicopathologic, immunohistochemical and ultrastructural study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 17: 887-893, 1993.