

Tumor estromal gastrointestinal: a propósito de un caso

DR. ALFREDO CHICLAYO-PADILLA¹, DRA. LUZ CHUNGA-TÁVARA¹, DR. RICARDO MONTALVÁN-DÁVILA¹

RESUMEN

Se presenta un caso de GIST de estómago, entidad antes diagnosticada como Neoplasia de músculo liso; los estudios de inmunohistoquímica permiten ahora diferenciar esta entidad; se considera que se originan en las células de Cajal.

Palabras clave: GIST, células de Cajal; CD 117, CD 34.

INTRODUCCIÓN

La identificación apropiada de los tumores estromales gastrointestinales (TEGI; GIST, por su siglas en inglés) se ha convertido en prioritaria, por la actual disponibilidad de un tratamiento específico patogenéticamente dirigido con inhibidores de tirosinasa Kit/PDGFR (siglas en inglés de receptor alfa de factor de crecimiento derivado de plaquetas), como el mesilato de imatinib (Gleevec[®], Novartis Pharma) y nuevos agentes de terapia oncológica, usados para TEGI metastáticos o TEGI irresecables.⁽¹⁻⁶⁾

Los TEGI son neoplasias específicas, generalmente, Kit (CD117) positivas, con características histológicas que incluyen células fusiformes, epitelioides y, raramente, pleomórficas. Son tumores con un amplio espectro de comportamiento biológico en los diferentes lugares de ocurrencia.^(1-4,7)

Los TEGI comprenden la mayoría de tumores previamente diagnosticados como leiomiomas, leiomioblastomas y leiomiomas sarcomas gastrointestinales, y a muchos tumores previamente considerados neurofibromas o schwannomas.⁽¹⁻³⁾

Los TEGI ocurren en todo el tracto gastrointestinal (GI), desde el esófago bajo hasta el ano: estómago (60%), yeyuno-íleon (30%), duodeno (5%), y colon-recto (< 5%). Solo un pequeño número de casos (< 1%) se han reportado en el esófago y el apéndice. Los tumores estromales fuera del tracto GI —en el abdomen, especialmente en el omento, mesenterios y retroperitoneo— son usualmente metastáticos o posiblemente desprendidos de su origen en el tubo digestivo. Algunos TEGI son diagnosticados como tumores abdominales diseminados.⁽¹⁻⁴⁾

El 20 a 25% de los tumores estromales gástricos y 40 a 50% del intestino delgado son clínicamente malignos. Las metástasis se desarrollan comúnmente en la cavidad abdominal e hígado, raramente en huesos, tejidos blandos y piel y extremadamente raros en ganglios linfáticos y pulmones. Las metástasis pueden desarrollarse 10 a 15 años o más después de la cirugía primaria, por lo que es necesario el seguimiento clínico a largo plazo.⁽¹⁻⁴⁾

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 46 años, ama de casa, procedente de Huancaabamba, departamento de Piura que desde un año antes de su ingreso presenta dolor tipo cólico y sensación de pesadez persistente en epigastrio y mesogastrio, con irradiación dorsal asociado a hiporexia y pérdida ponderal no precisada. No tiene antecedentes de importancia. Acude por emergencia, se hospitaliza en el servicio de Gastroenterología.

Los signos vitales al ingreso mostraron: presión arterial, 110/70 mmHg; frecuencia cardíaca 70/min; frecuencia respiratoria, 20/min; temperatura, 36,8 °C. En el examen físico, se encontró una piel ligeramente pálida; ruidos hidroaéreos conservados; a la palpación, una masa que ocupaba las regiones epigástrica y mesogástrica, de aproximadamente 15 x 10 cm, dura, de superficie irregular, móvil, desplazable y dolorosa. El resto del examen físico estuvo dentro de límites normales.

Los exámenes de laboratorio mostraron: hemoglobina, 10,6 g/dL; hematocrito, 30%; recuentos leucocitario y de plaquetas dentro de límites normales. Thevenon en heces, 3+. Las transaminasas, fosfatasa alcalina, proteínas totales y fraccionadas, alfa-fetoproteínas, ACE y CA 19-9 estuvieron en cifras normales.

1. Médicos patólogos, Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, Essalud.

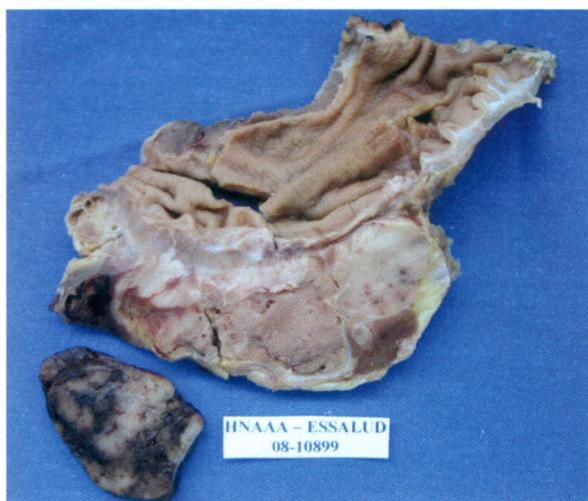


Figura 1. Segmento distal del estómago con tumor estromal que compromete la pared; además un segmento tumoral recortado.

La ecografía y la tomografía mostraron una masa heterogénea, lobulada, en hipocondrio derecho de 11 x 11 x 9 cm, con áreas hiperdensas y otras hipodensas que rodeaban el antro y el duodeno, asociada a alteración de la grasa adyacente, compatible con neoplasia maligna (linfoma vs. TEGI). El resto de estructuras con caracteres normales. Se realizó gastroscopia y colonoscopia, con resultados normales.

Fue intervenida quirúrgicamente, se realizó resección del tumor y gastrectomía subtotal. La pieza (segmento de estomago que incluía cuerpo y antro) fue enviada al laboratorio de Anatomía patológica. Medía 9 cm a nivel de su curvatura menor y 16 cm a nivel de su curvatura mayor. La superficie estaba parcialmente recubierta por tejido adiposo de aspecto aplastronado. Al retirar el tejido adiposo se observó una tumoración multinodular que hacía cuerpo con la superficie del órgano, tanto a nivel de la curvatura mayor como de la cara anterior. Al corte del tumor y del

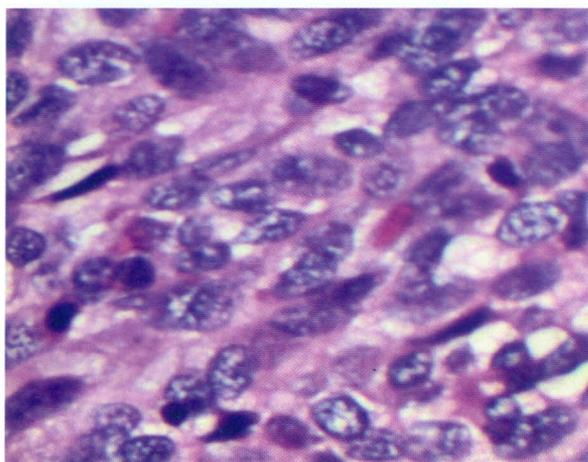


Figura 2. Tumor estromal, fusocelular, con gran número de mitosis

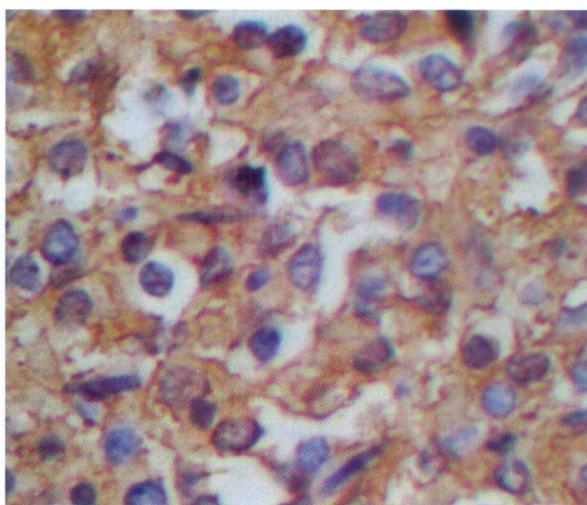


Figura 3. CD 117 positivo

estómago, se observó un parénquima tumoral multinodular, de color beige y extensas áreas de aspecto hemorrágico, oscuras. El tumor se ubicaba por debajo de la mucosa e infiltraba difusamente la pared, atravesando la serosa y extendiéndose ampliamente hacia el tejido graso, con una dimensión de 15 x 7 x 5 cm (Figura 1). Los cortes histológicos coloreados con hematoxilina-eosina mostraron un tumor fusocelular, con gran celularidad y 40 mitosis por 50 campos de mayor aumento (Figura 2).

El estudio de inmunohistoquímica con marcadores CD117(kit) y CD34 fueron positivos (Figura 3). Se concluyó con el diagnóstico de TEGI gástrico, con características de malignidad. La paciente evolucionó favorablemente y recibió tratamiento con imatinib.

DISCUSIÓN

Los TEGI se cree que son originarios de las células intersticiales de Cajal (CIC) o de precursores tipo células madre. Las CIC son intermediarias entre el sistema nervioso autónomo GI y las células de músculo liso, y regulan la motilidad GI y la función nerviosa autónoma. Son células localizadas alrededor del plexo mioentérico y en la muscular propia en todo el TGI. Las CIC son o incluyen un subconjunto de células tipo células madre multipotenciales que pueden diferenciarse en células de músculo liso si la señal Kit es interrumpida.^(1-4,8)

Los TEGI tienen un amplio espectro clínico-patológico, van desde nódulos incidentales pequeños hasta grandes tumores. La apariencia macroscópica es también variable. Los TEGI pequeños comúnmente forman masas sólidas subserosas, intramurales o, con menos frecuencia, tumores polipoides intraluminales. La mayoría de los TEGI grandes forma masas externas pedunculadas unidas a la superficie externa del TGI que involucran las capas musculares. Muchos de estos grandes tumores son quísticos.^(2,3) En el caso presentado, el tumor se ubicaba por debajo de la mucosa e infiltraba difusamente la pared, atravesó la serosa y se extendió hacia el tejido graso.

La presentación clínica más común de los TEGI es la hemorragia del TGI. Esta puede ser aguda (melena o hematemesis) o crónica insidiosa, que da lugar a anemia.⁽¹⁾ En el caso presentado, la paciente cursó con hemoglobina de 10,6 g/dL y Thevenon positivo 3+ en heces, lo que está en relación con la clínica mencionada. Antiguamente, el diagnóstico se retrasaba frecuentemente por años después del primer episodio hemorrágico. La ruptura tumoral, obstrucción GI o un dolor parecido al de la apendicitis pueden causar un cuadro de abdomen agudo.⁽¹⁻³⁾

Las características microscópicas son dependientes del sitio afectado, pero la mayoría de los TEGI corresponde a tumores fusocelulares y una minoría está compuesta de células epiteloides o mixtas fusocelulares y epiteloides o raramente tienen una histología pleomórfica. El tumor puede ser hiper celular o sarcomatoso; el primero está caracterizado por una actividad mitótica baja, mientras que el segundo muestra actividad mitótica frecuentemente mayor de 20 por 50 CMA.⁽¹⁻⁴⁾ En el caso presentado, la microscopía con H-E mostró un tumor fusocelular, con gran celularidad, de aspecto sarcomatoso, con 40 mitosis por 50 campos de mayor aumento (Figura 2).

La característica clave de los TEGI es su positividad para el receptor tirosincinasa Kit (CD117), observado en más del 95%. Otro antígeno comúnmente expresado por los TEGI es el CD34, aunque menos frecuentes= que el Kit. Los TEGI son variablemente positivos para marcadores de músculo liso pero son generalmente negativos para desmina.^(1-4,7-10) En este caso, se realizó estudio de inmunohistoquímica con marcadores CD117(kit) y CD34, ambos con resultado positivo (Figura 3).

El comportamiento biológico de los TEGI depende del lugar del TGI afectado. En el caso del TEGI localizado a nivel del estómago, los criterios de malignidad son tamaño, celularidad y actividad mitótica. En general, los TEGI gástricos menores de 6 cm, raramente metastatizan. El 30% de los tumores que miden entre 6 y 10 cm de diámetro metastatiza. El índice mitótico se determina evaluando 50 campos de gran aumento (CGA) (40X). Aproximadamente el 50% de los tumores con índice mitótico de 4 por 50 CGA, metastatizan; mientras que el 95% de los tumores con 5 o más mitosis por 50 CGA, metastatizan. Los tumores con gran celularidad tienen un gran riesgo de comportamiento maligno. Los tumores que invaden órganos adyacentes son obviamente malignos y tienen una supervivencia de cero a los cinco años.⁽¹⁻⁴⁾ En el caso presentado, el tamaño tumoral (17 x 7 x 5 cm), la gran celularidad de aspecto fusiforme y el índice mitótico (40 mitosis por 50 CGA) le dan características de malignidad con un mal pronóstico.

Los TEGI del intestino delgado tienen un comportamiento más agresivo que los TEGI con similar tamaño y mitosis ubicados en el estómago. Los TEGI de intestino delgado tienden a ser más grandes y más avanzados al momento de diagnóstico. La causa de este alto potencial maligno en intestino delgado comparado con el gástrico es desconocida.^(1,2,4)

Los tumores que son confundidos frecuentemente con TEGI son los verdaderos tumores de músculo liso, los de nervio periférico, los miofibroblásticos inflamatorios, los pólipos fibroides

inflamatorios y los sarcomas indiferenciados. Estos tumores han sido casi uniformemente reportados como Kit negativos y muchos tienen otros marcadores distintivos que son generalmente no expresados en los TEGI. Ocasionalmente, algunos carcinomas pobremente diferenciados y sarcomas histiocíticos pueden también entrar en el diagnóstico diferencial, problemas frecuentemente resueltos con la inmunohistoquímica.⁽¹⁻⁴⁾

En general, la escisión completa es el tratamiento de elección. Los pacientes con tumores irsecables o aquellos con enfermedad metastásica son tratados con inhibidores de tirosincinasa Kit/PDGFR, tal como imatinib (también usado en la leucemia mielógena crónica), que inhibe la tirosincinasa Bcr-Abl y, con ello, inhibe la proliferación tumoral y promueve la apoptosis del tumor. Este tratamiento oral (400-800 mg/d) es generalmente bien tolerado y la mayoría de los pacientes alcanza remisiones completas o parciales. El éxito a largo plazo está limitado por la resistencia al imatinib desarrollada vía mutaciones secundarias o selección clonal. En tales casos, otros inhibidores de receptores Kit/PDGFR, como la proteína cinasa theta, han sido aplicados.^(1,5,6)

En otros centros se utiliza la aspiración con aguja fina guiada por ultrasonografía endoscópica (EUS-FNA), un procedimiento menos invasivo con menos costo y menos riesgo, para diagnosticar neoplasias gastrointestinales; el estudio de inmunohistoquímica y el análisis molecular se pueden realizar también en el bloque celular obtenido por este procedimiento, de esta manera se puede determinar preoperatoriamente, si el tumor encontrado por imágenes se trata de un TEGI.^(7,11,12)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:1466-1478.
- Sternberg S. *Diagnostic surgical pathology.* 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- Rosai J. In: Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology.* 9th Ed. St Louis: Mosby; 2004.
- Blay Y, Bonvalot S, Casali P, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol.* 2005;16(4):566-578.
- Gold, J, van der Zwan S, Gönen M, et al. Outcome of metastatic GIST in the era before tyrosine kinase inhibitors. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(1):134-142.
- Demetri GD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347:472-480.
- Forcelledo F. Determinación inmunohistoquímica de CD117/c-kit en el GIST (tumor estromal gastrointestinal). *Oncología (Barc.).* 2004; 27:114-117.
- Yazigui R. Rincones olvidados de la Gastroenterología: las células intersticiales de Cajal. *Gastr Latinoam.* 2006;17(1):35-42.
- Tornillo L, Terracciano L. An update on molecular genetics of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol.* 2006;59(6):557-563.
- Corless C, Fletcher J, Heinrich M. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2004;22:3813-3825.
- Stelow E, Murad F, Debol S, et al. Limited immunocytochemical panel for the distinction of subepithelial gastrointestinal mesenchymal neoplasms sampled by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Am J Clin Pathol.* 2008;129:219-25.
- Gomes A, Bardales R, Milanezi F, et al. Molecular analysis of C-Kit and PDGFR in GISTs diagnosed by EUS. *Am J Clin Pathol.* 2007;127:89-96.