

Tumor de GIST pediátrico. Presentación de dos casos y revisión de la literatura

Adrián Morales Peralta¹
Gilberto Covarrubias Espinoza²
Candy Guadalupe Ríos García¹
Tania Clarisa Larios Farak¹

Luis Omar Millán Valenzuela³
Vanessa Guadalupe Galván Ruiz⁴

RESUMEN

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) son neoplasias mesenquimales, originadas en las células intersticiales de Cajal. Tienen una incidencia anual de 0.02 por millón de habitantes, con predisposición por la población femenina. Se presentan después de la cuarta década de la vida, sin embargo, existen informes sobre la presencia de dichos tumores en pacientes pediátricos y adultos jóvenes. Por lo común, se localizan en el estómago (50-60%). Los GIST pediátricos tienen grandes diferencias clínico-patológicas y moleculares en relación con su contraparte adulta. Los síntomas de presentación más frecuentes son anemia, dolor y distensión abdominal, vómito y sangrado de tubo digestivo.

En el presente estudio, se exponen dos casos de GIST, cuyas manifestaciones iniciales correspondieron al síndrome anémico. Las tumoraciones se localizaron en el estómago y, en ambos casos, se resecaron completas. Al momento actual, cumplen uno y dos años en vigilancia, respectivamente.

Palabras clave: tumor del estroma gastrointestinal, anemia, inhibidores de tirosincinasa.

ABSTRACT

Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) are mesenchymal neoplasms originating in the Interstitial Cells of Cajal. It has an annual incidence of 0.02 per million inhabitants, with a predisposition for the female. They occur after the fourth decade of life, however, there are reports of these tumors in pediatric patients and young adults. They are usually located in the stomach (50-60%). Pediatric GISTs have large clinical-pathological and molecular differences of their adult counterpart. The most frequent presenting symptoms are anemia, abdominal distension and pain, vomiting and digestive tract bleeding. Two cases of GIST were presented whose initial manifestation was anemic syndrome. The tumors were located in the stomach and both were completely resected. At the moment they are one and two years old in surveillance

Keywords: gastrointestinal stromal tumor, anemia, tyrosine kinase inhibitors.

Fecha de recepción: 1/08/2017

Fecha de aceptación: 18/09/2017

1 Adscritos al servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

2 Jefe de Servicio de Oncología Pediátrica del HIES.

3 Adscrito al servicio de Cirugía Pediátrica del HIES.

4 Estudiante de Medicina, 7º semestre, Universidad de Sonora.

Correspondencia: Dr. Adrian Morales Peralta. Hospital Infantil del Estado de Sonora. Reforma 355 norte. Colonia Iey 57. Hermosillo Sonora México. Correo electrónico: ronmperalta@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Los tumores del Estroma Gastrointestinal (GIST) son poco frecuentes en la edad pediátrica.¹ En el adulto, corresponden al subgrupo más común de tumores mesenquimales del tracto Gastrointestinal (GI), antiguamente clasificados como neurofibromas, leiomiosarcomas o leiomiomas.^{2,3} Estos tumores se originan a partir de las células intersticiales de Cajal, ubicadas en los plexos mientéricos de la pared gastrointestinal; pueden localizarse, a su vez, en cualquier porción del tubo digestivo, aunque el estómago (60-70%) y duodeno (20-30%) son los más frecuentemente afectados; además, puede presentar afección extraintestinal en omento, mesenterio y retroperitoneo.^{4,5}

Según el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NCI, por sus siglas en inglés), los GISTS ocupan de 0.1 a 3% de los tumores del tracto GI en la población adulta.³ En Europa, la incidencia es de 15 casos por millón de habitantes.⁶ La edad de presentación es entre 40 y 60 años, con predilección en hombres. De 50 a 70% se localiza en el estómago.⁷ En México, un estudio multicéntrico, que incluyó 44 casos, encontró un predominio en mujeres de 54% y 40% de localización gástrica.⁸

En pediatría, los GIST se consideran una entidad con características clínicas, biológicas y genéticas distintas a los GIST de pacientes mayores.⁹ La incidencia es de 0.02-0.08 casos por millón.¹⁰ Afecta predominantemente a mujeres (70%).¹¹ Tiene dos picos de incidencia: el primero, en menores de 1 año; y el segundo, de entre 10 y 15 años.^{12,13} El 85% se localiza en estómago, 70% son multifocales, en tanto, el sitio de metástasis más frecuente son los ganglios linfáticos.¹⁴

Los GIST aparecen en forma esporádica, solo 10% se asocia con síndromes genéticos como GIST familiar con mutación germinal KIT, neurofibromatosis tipo 1, triada de Carney y síndrome de Carney-Stratatis.¹⁵⁻¹⁶ Diversos estudios muestran mejor pronóstico en pacientes pediátricos comparado con los adultos.¹⁷

Caso Clínico 1

Se describirá el caso de una paciente de 6 años de edad con padecimiento de un mes de evolución, caracterizado por dolor abdominal, palidez progresiva, astenia, adinamia, disnea de pequeños esfuerzos, náuseas y vómito de contenido alimentario. Acudió a su centro de salud, donde le realizaron citometría hemática con hemoglobina (Hb) 4.4 g/dL, por lo cual fue referida para estudio. El registro de la exploración física al ingreso fue el siguiente: palidez +++, soplo funcional, sin visceromegalias. Se trató con múltiples transfusiones; fue valorada por hematología, y se le diagnosticó anemia microcítica hipocrómica. Se tomaron niveles de hierro sérico en 8.18 ug/dL, aspirado de médula ósea normal. El gammagrafia con eritrocitos marcados mostró sangrado a nivel del ángulo esplénico del intestino grueso. La TAC evidencia formación sólida de baja densidad, márgenes delimitados en el interior del estómago que reducen su luz (veáse imagen 1).

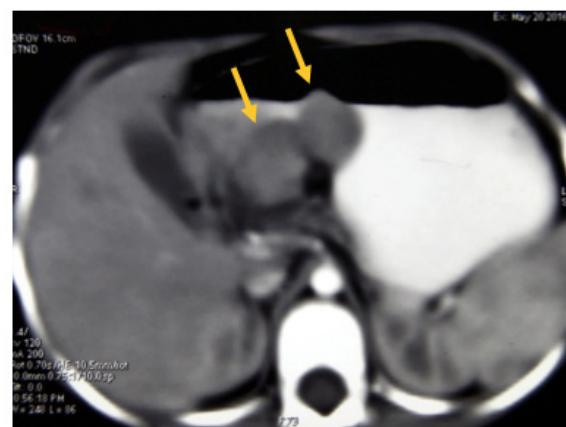


Imagen 1. TC abdomen con doble contraste: se observan dos lesiones sólidas intragástricas de baja densidad, con márgenes delimitados.

Se realizó endoscopía y se encontraron múltiples tumoraciones friables con sangrado activo de antró y cuerpo del estómago, que desplazaban el piloro (veáse imagen 2). El reporte de patología indica neoplasia mesenquimal-epitelioide y fusocelular de bajo grado (veáse imagen 3), immunohistoquímica CD117 +, compatible con GIST (veáse imagen 4).

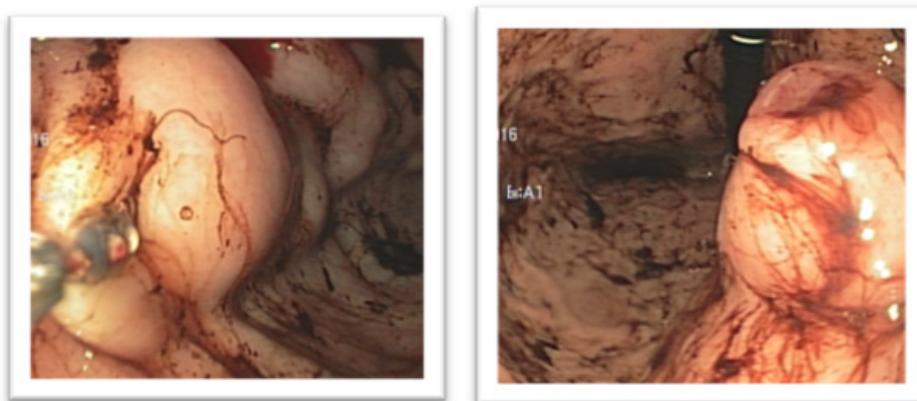


Imagen 2. Endoscopía. Se observan múltiples tumoraciones friables, redondeadas, de aspecto polipoides, heterogéneas, localizadas en antro y cuerpo del estómago.

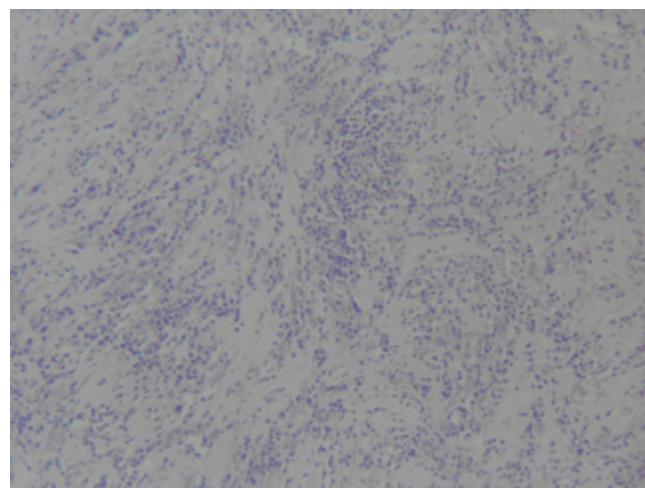


Imagen 3. Tumor GIST. Patrón fusiforme. HE 40X.

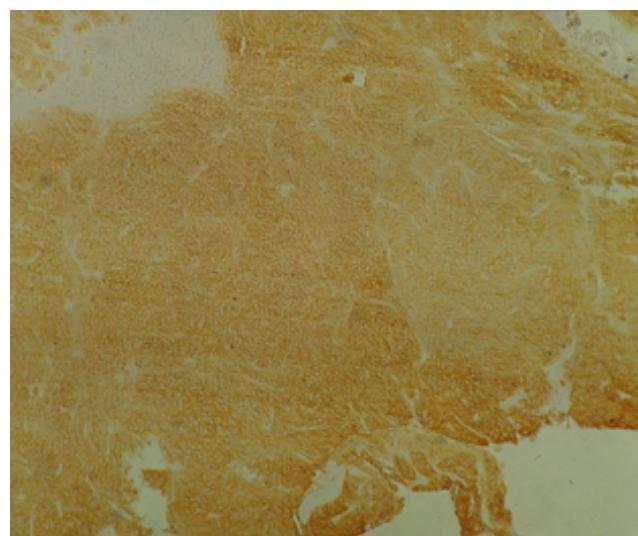


Imagen 4. Células neoplásicas con intensa inmunorreactividad a CD 117. Inmunohistoquímica 10X.

Asimismo, se llevó a cabo gastrectomía parcial con anastomosis gastroduodenal; el tumor media 6x5x5 cm. Evolucionó de manera satisfactoria en el posquirúrgico. Después de un año en vigilancia, se realizó una endoscopía que no mostró evidencia de actividad tumoral.

Caso Clínico 2

Se trata de un sujeto masculino de 14 años, sin antecedentes patológicos de importancia. Su padecimiento inició 4 años previos al diagnóstico, con presencia de astenia, adinamia y palidez de tegumentos. Para ese entonces, en su centro de salud se tomó citometría hemática, que registró Hb 8 gr/dL; fue manejado con hierro vía oral por un mes. El nuevo control se efectuó con base en prueba rápida de Hb en 6 gr/dL. Al final, fue referido a pediatría. En la consulta externa se trató con hierro, ácido fólico y complejo B; aunque no acudió a citas regulares. Al ser valorado por hematología ante la anemia refracta-

ria, fue manejado con múltiples trasfusiones de paquete globular, hierro dextrán, ácido fólico, complejo B, eritropoyetina. La exploración pertinente determinó palidez importante y esplenomegalia 5 cm. Se descartaron collagenopatías, anemia hemolítica hereditaria y toxicidad por metales pesados.

El estudio de sangre realizado al inicio del padecimiento fue negativo, aunque el realizado de manera posterior resultó positivo. Ante dicho evento, gastroenterología realizó endoscopía digestiva alta, donde se observaron dos masas tumorales: desde la unión esofagogastrica hasta la parte baja del cuerpo, se extendía a la curvatura menor y cara posterior del estómago (véase imagen 5), mucosa con superficie de empedrado en parte baja de cuerpo, compatible con gastritis asociada a *Helicobacter Pylori*. El reporte de patología confirmó gastritis crónica.

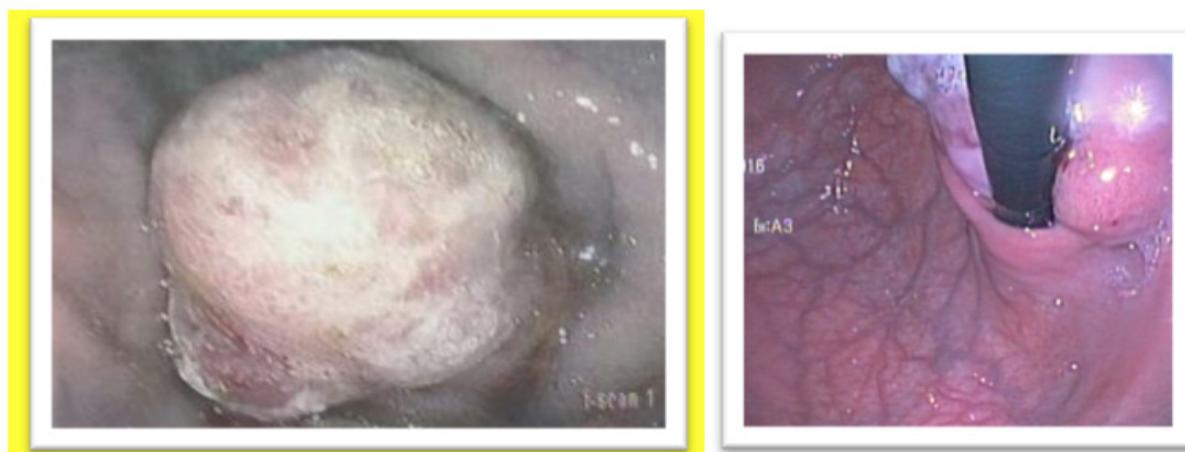


Imagen 5. Imágenes endoscópicas en donde se aprecia lesión polipoidea, esférica, de superficie blanco-grisácea, friable y edematizada, en la unión gastroesofágica.

Se inició tratamiento para erradicar *H. Pylori*, sin embargo, después de 3 meses, el paciente persistía con anemia y sangrado de tubo digestivo alto; se le realizaron 2 endoscopías más, cuyo reporte fue el mismo que de patología. La TAC abdominal de doble contraste evidenció gran lesión sólida-intragástrica, con macrocalcifica-

ciones y mínima captación del medio de contraste (véase imagen 6).

Se solicitó valoración por oncología, con base en la cual se decidió llevar a cabo Laparotomía Exploratoria (LAPE). La lesión media 10 cm, de consistencia pétreas; se tomó biopsia y muestreo de ganglios. Patología repor-

tó tumor fusocelular con celular epiteloides, dispuestas en haces con áreas de hialinización, calcificaciones e infiltrado linfoplasmocitario. En el espesor de la neoplasia

se encontraron haces de fibras musculares compatibles con tumor deGIST con escasas mitosis (veáse imagen 7). La inmunohistoquímica, CD 117 +.



Imagen 6. TC con doble contraste: lesión de baja densidad al interior de la luz gástrica, dependiente de la pared posterior, con una gran calcificación en su interior.

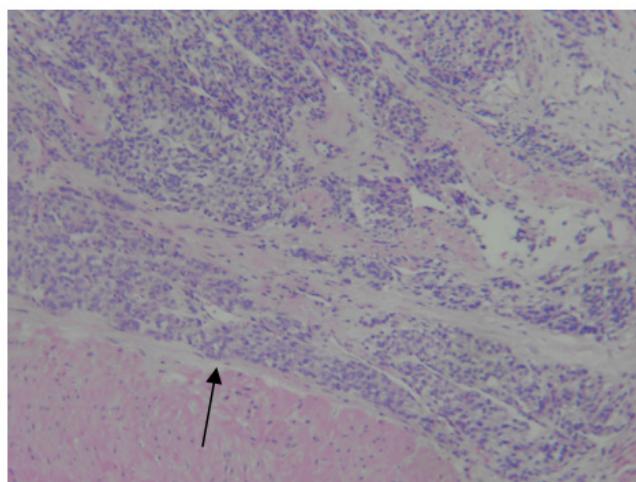


Imagen 7. Tumor fusocelular, con células epiteloides, emergiendo de la pared intestinal (flecha). HE 10X.

Inició neoadyuvancia con Imatinib durante 5 meses. Durante este tiempo persistieron la anemia y sangre oculta en heces +; el PET-scan no mostró reducción tumoral, por consiguiente, se programó para gastrectomía

total con exclusión pilórica y anastomosis yeyunoesofágica en Y de Roux (Bilroth III), además de colecistectomía secundaria a vagotomía bilateral. Se corroboró resección completa y evoluciona satisfactoriamente. Los

controles de HB se registran por arriba de 12 g/dL y no hay sangre oculta en heces. En la actualidad cumple 2 años en vigilancia; La TAC y la endoscopía de control han resultado sin evidencia de malignidad. En cuanto al estado nutricional, presenta mejoría significativa del peso para la edad y talla.

DISCUSIÓN

Los GIST son tumores con rara presencia durante la edad pediátrica,¹⁴ por ende, es difícil determinar la incidencia y sobrevida a nivel nacional. En el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES), solo se han documentado 2 casos en 30 años, probablemente, antes fueron diagnosticados como leiomiomas, leiomioblastomas o leiomiosarcomas.

Los GIST provienen de las células intersticiales de Cajal (CIC) o células “marcapaso”; se intercalan entre las fibras nerviosas y las células musculares, así como también alrededor de los plexos mientéricos.¹⁵ Poseen características inmuhistoquímicas y ultraestructurales de músculo liso y de diferenciación neural en grados variables. Su función es la regulación de la peristalsis.¹⁸ Un aproximado de 60% de tumores GIST en adultos presenta mutaciones de c-kit. La alteración de este protooncogén favorece la promoción del crecimiento celular o resistencia a la apoptosis.^{7,17,19}

El comportamiento biológico de estos tumores difiere en gran medida entre niños y adultos.¹⁹ El 85% de los casos pediátricos carece de mutaciones en el c-kit/CD117, o del receptor alfa del factor de crecimiento, derivado de plaquetas (PDGFRA), lo cual condiciona a menor efectividad en el tratamiento con base en Inhibidores de Tirosicinasa (ITK), a diferencia de los GIST en el adulto, que son 95% positivos para CD117.^{15-18,20}

Los pacientes pediátricos con frecuencia son tratados de manera errónea, en consecuencia, pasa un largo tiempo de evolución antes del diagnóstico definitivo.^{16,17,21} En la población adulta, hasta 30% es asintomática, situación que no se presenta en pediatría. En

diferentes series de casos recopiladas por Kaemer y colaboradores, se documentó que 86% presentó anemia (aguda o crónica). Este hallazgo se asoció a sangrado gastrointestinal (33%) con melena o hematemesis, palidez, fatiga y sícope.^{11,20} Otros síntomas son dolor abdominal (16%), vómitos (11%) y una tumoración palpable (10%). Además, puede ser causa de invaginación, obstrucción intestinal o biliar.^{1,19-21}

El dolor abdominal que presentó el Caso 1 fue el estímulo que lo llevó a solicitar atención médica, mientras que en el Caso 2 no se presentó dolor abdominal y eso pudo influir en el largo y retrasado diagnóstico. Respecto al abordaje, en el caso 2 se realizaron endoscopías en tres ocasiones sin llegar a un diagnóstico definitivo y hubo necesidad de una biopsia por LAPE. El tiempo de evolución en este caso, confirma el comportamiento de un tumor de bajo grado y crecimiento lento.

Histológicamente, los GIST pueden presentar un patrón de arquitectura variable, epiteloides o mixtos, y con menor frecuencia de células fusiformes, pero en pediatría no tiene relevancia pronóstica.²⁰

En las diferentes series, el porcentaje de metástasis al momento del diagnóstico fue de 20%.²¹ Los sitios más comunes para la metástasis son hígado, ganglios linfáticos y peritoneo; también puede afectar pulmón, pleura, hueso y sistema nervioso.^{1,9,21,22} Como resultado de la rareza del GIST pediátrico, es difícil hacer estimaciones de sobrevida libre de enfermedad. El riesgo de recaída es de 25%, sin embargo, la mortalidad por progresión de la enfermedad oscila entre 10-14%.²⁴

El abordaje diagnóstico incluyó fluoroscopía, TAC y resonancia magnética abdominal, interpretadas por personal con experiencia pediátrica.^{7,22-24} De los estudios invasivos para el abordaje de pacientes con GIST, el más recomendado es la endoscopía digestiva.^{11,25,26} Para la búsqueda de metástasis extraabdominales, el Canadian Advisory Committee on GIST (CAC) recomienda el PET Scan, pero la European Society of Medical Oncology (ESMO) no lo recomienda de rutina.²⁸

La quimioterapia citotóxica es ineficaz en los GIST.²⁸ Antes de la introducción de los ITK, el pronóstico para los pacientes adultos con enfermedad metastásica era pobre, con una mediana de sobrevida menor a 2 años. El pronóstico mejoró drásticamente después de la introducción de tratamientos específicos como el Imatinib.^{28,29} Los GIST pediátricos no responden a las terapias estándar utilizadas en los pacientes adultos.²⁹

En ambos casos, los estudios moleculares de la TK no se realizaron por falta de infraestructura. El Caso 1 no recibió terapia blanco, ya que era factible de inicio la resección completa del tumor. En el Caso 2, se dio neoadyuvancia con Imatinib debido al gran tamaño tumoral, sin embargo, después de 5 meses no se observó reducción tumoral, como se describe en la literatura.^{15,17,27-29} Actualmente, el uso de los ITK se limita a aquellos pacientes con enfermedad metastásica, donde además se demuestre mutación en la TK.²⁸⁻²⁹

La cirugía juega un papel fundamental en los pacientes con GIST pediátrico, ya que es el único tratamiento curativo.²⁷ El riesgo de recaída es de 25%, con mortalidad de 10-14%. La mayor parte de los GIST pediátricos se da en el estómago, por lo cual se debe recibir atención integral por parte de los departamentos de nutrición y medicina interna para evitar desnutrición. Al momento, los dos casos se encuentran en remisión completa, y cumplen uno y dos años de vigilancia, respectivamente.

CONCLUSIONES

Los GIST pediátricos son extraordinariamente raros, por lo tanto, los diagnósticos decisivos están condicionados a su naturaleza extraña, y suelen hacerse con retrasos. Los GIST deben ser considerados como diagnóstico diferencial en pacientes con anemia y sangrado de tubo digestivo.

El abordaje diagnóstico de este tipo de tumores es multidisciplinario; para su diagnóstico definitivo, se requiere un equipo de patología con experiencia para complementar con inmunohistoquímica y estudios moleculares.

Agradecimientos:

Dr. Jaime Corella Valencia, del Servicio de Radiología del HIES; Dra. Adela Rascón Alcantar, del Servicio de Patología del HIES; Dr. Minor Raúl Cordero Bautista, del Centro de Patología Avanzada de Sonora.

REFERENCIAS

1. Lima M, Gargano T, Ruggeri G, Pession A, Mariotto A, Maffi M. Laparoscopic resection of a rare gastrointestinal stromal tumor in children. *Sprin Plus*. 2015; 4 (1).
2. Bareck E, Ba-Ssalamah A, Brodowicz T, Eisterer W, Häfner M, Högenauer C, et al. Gastrointestinal stromal tumors: Diagnosis, therapy and follow-up care in Austria. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2013; 163 (5-6): 137-152.
3. Rammohan A. A gist of gastrointestinal stromal tumors: A review. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2012; 5 (6): 102.
4. Miettinen, M., Lasota, J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006; 23: 70-83.
5. Tapia E, Roa JC. Tumores del Estroma Gastrointestinal (GIST): Características Clínico-Morfológicas y Perfil Inmunohistoquímico. *Int J Morphol*. 2001; 29 (1): 244-251.
6. Mucciarini C, Rossi G, Bertolini F, Valli R, Cirilli C, Rashid I, et al. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. *BMC Cancer*. 2007; 7 (230):1-7. (1).
7. Aakanksha PA, Alex V. Mejia AP, Madhavan V. Pillai. Gastrointestinal Stromal Tumors: A Review. *American Journal of Therapeutics*. 2016; 23: e550–e557.
8. Azcoitia, F. Tumores del estroma gastrointestinal, definición, generalidades y epidemiología. *Cirujano General*. 2008; (30): S1.
9. Pappo A, Janeway K, LaQuaglia M, Kim S. Special considerations in pediatric gastrointestinal tumors. *Jour Surg Oncol*. 2011; 104 (8): 928-932.

10. Benesch M, Leuschner I, Wardelmann E, Thielen M, Schmid I, Kontny U, et al. Gastrointestinal stromal tumours in children and young adults: A clinicopathologic series with long-term follow-up from the database of the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS). *Europ Jour Can.* 2011; 47 (11): 1692-1698.
11. Janeway K, Weldon C. Pediatric gastrointestinal stromal tumor. *Sem Pedia Surg.* 2012; 21, 31-43.
12. Gunaydin M, Bıçakçı Ü, Bozkurter A, Elli M, Tander B, Barış S, et al. Gastrointestinal stromal tumor: a very rare cause of jejunoileal intussusception in a 6-year-old girl. *Jour Pedia Surg.* 2012; 47 (5): e15-e18.
13. Hayashi Y, Okazaki T, Yamataka A, Yanai T, Yamashiro Y, Tsurumaru M, Kajiyama Y, Miyano T. Gastrointestinal stromal tumor in a child and review of the literature. *Pediatr Surg Int.* 2005 (Nov)21 (11): 914-7.
14. Kang G, Park Y, Jung E, Joo M, Kang M, Ahn S, et al. Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults: a clinicopathologic and molecular genetic study of 22 Korean cases. *APMIS.* 2013; 121 (10): 938-944.
15. Cioffi A, Maki R. GI Stromal Tumors: 15 Years of Lessons From a Rare Cancer. *Jour Clin Oncol.* 2015; 33 (16): 1849-1854.
16. Kim S, Janeway K, Pappo A. Pediatric and wild-type gastrointestinal stromal tumor: new therapeutic approaches. *Curr Opin Oncol.* 2010; 22 (4): 347-350.
17. Agaram N, Laquaglia M, Ustun B, Guo T, Wong G, Soccia N, et al. (2008). Molecular Characterization of Pediatric Gastrointestinal Stromal Tumors. *Clin Can Res.* 14 (10): 3204-3215.
18. Miettinen M, Virolainen M, Maarit Sarlomo R. Gastrointestinal stromal tumors—value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol.* 1995; 19: 207-16.
19. Janeway K, Pappo A. Treatment Guidelines for Gastrointestinal Stromal Tumors in Children and Young Adults. *Jour Pedia Hemat/Oncol.* 2012; 34: S69-S72.
20. Miettinen M, Lasota J, Sabin LH. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29: 1373-1381.
21. Benesch M, Wardelmann E, Ferrari A, Brennan B, Verschuur A. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) in children and adolescents: A comprehensive review of the current literature. *Pediatr Blood Can.* 2009; 53 (7): 1171-1179.
22. Bareck E, Ba-Ssalamah A, Brodowicz T, Eisterer W, Häfner M, Högenauer C et al. Gastrointestinal stromal tumors: Diagnosis, therapy and follow-up care in Austria. *Wie Medizin Woch.* 2013; 163 (5-6): 137-152.
23. Zea-Arévalo F, Juárez E, Quevedo F, Mejía -Duarte N, Guerrero-Avendaño, G. Tumor del estroma gastrointestinal: hallazgos tomográficos y correlaciones anatomo-patológica e inmunohistoquímica. *An Radiol Méx.* 2013; 4: 241-247.
24. Cano I, Avendaño I, Cuervo I. Tumores del estroma gastrointestinal: revisión por imagen y correlación anatomo-patológica. Presentación de cuatro casos. *An Radiol Méx.* 2011; 1: 48-59.
25. DeMatteo R, Ballman K, Antonescu C, Corless C, Kolesnikova V, Von Mehren M, et al. Long-term Results of Adjuvant Imatinib Mesylate in Localized, High-Risk, Primary Gastrointestinal Stromal Tumor. *Ann Surg.* 2013; 258 (3): 422-429.
26. Tran S, Dingeldein M, Mengshol S, Kay S, Chin A. Incidental GIST after appendectomy in a pediatric patient: a first instance and review of pediatric patients with CD117 confirmed GISTs. *Pedia Surg Intern.* 2013; 30 (4): 457-466.
27. Durham MM, Gow KW, Shehata BM, Katzenstein HM, Lorenzo RL, Ricketts RR. Gastrointestinal stromal tumors arising from the stomach: a report of three children. *J Pediatr Surg.* 2004; 39 (10): 1495-1499.

28. Mullassery D, Weldon C. Pediatric/“Wildtype” gastrointestinal stromal tumors. Sem Pedia Surg. 2016; 25 (5): 305-310.

29. Call J, Walentas C, Eickhoff J, Scherzer N. Survival of gastrointestinal stromal tumor patients in the imatinib era: life raft group observational registry. BMC Cancer. 2012; 12(90): 1-12.1-12)