

Tumores del estroma gastrointestinal. Presentación de dos casos

Roberto Pérez-García,* Carlos Alberto Xochipostequi-Muñoz**

Resumen

Objetivo: Presentar dos casos de gistoma gastrointestinal con comprobación histológica e inmunohistoquímica, atendidos en un hospital de tercer nivel de atención.

Casos clínicos: *Caso 1.* Mujer de 39 años de edad, con evolución de cuatro años caracterizada por cólico localizado en cuadrante inferior izquierdo, masa abdominal de 16 cm, de consistencia firme, así como pérdida de 28 kg de peso en un periodo de seis semanas. El ultrasonido abdominopélvico mostró masa de anexo izquierdo de 12 x 17 x 15 cm, de características mixtas, útero en anteversoflexión de 7 cm, hígado con filtración grasa; telerradiografía de tórax con opacidad basal derecha de 5 mm, marcador tumoral CA-125 de 4 ng/ml. Fue sometida a laparotomía exploradora por probable carcinoma de ovario izquierdo, con los siguientes hallazgos: masa tumoral intestinal de 15 cm, multilobulada, con varias proyecciones extracapsulares adosadas al borde mesentérico a asas de intestino delgado en una porción de 60 cm; además, múltiples implantes a epiplón, mesenterio, pelvis, diafragma y vejiga. Se realizó resección paliativa en intestino; las reacciones de inmunohistoquímica contra CD-117 y CD-34 fueron positivas. *Caso 2.* Mujer de 37 años de edad. Padecimiento de tres años de evolución con astenia, adinamia y hematoquecia de tres al día, requiriendo tres paquetes globulares; el cuadro remitió en forma espontánea. A los seis meses se repitió y ameritó transfusión de sangre. El cuadro se presentó de nuevo dos días antes del ingreso a esta institución. A la exploración física sin datos anormales, biometría hemática con hemoglobina de 8.3 g/dl, plaquetas 135,000/dl y leucocitos de 8.8/dl; el ultrasonido abdominopélvico mostró poliquistosis ovárica. Se realizó gammagrama con tecnecio-99 por considerar hematoquecia consecutiva a divertículo de Meckel, identificando banda horizontal que se continuaba en todo el mesogastrio, permeabilidad del cordón umbilical con divertículo de Meckel persistente. Se encontró masa tumoral de intestino delgado a 70 cm del asa fija de 5 x 5 cm, lisa, de coloración rojiza. Se hace resección amplia proximal y distal y entero-enteroanastomosis término-terminal. Estudio inmunohistoquímico de la pieza contra CD-34 focalmente positivo.

Conclusiones: Los gistomas son neoplasias mesenquimatosas del tracto gastrointestinal de diagnóstico preoperatorio difícil; el tratamiento del tumor primario y localizado es quirúrgico. El tratamiento del gistoma no resecable, recurrente o metastásico es con imatinib, o con inhibidores de la tirosinasa, como el subitinib. El diagnóstico definitivo se realiza con estudio inmunohistoquímico de la pieza resecada.

Palabras clave: Gistoma intestinal, reacciones de inmunohistoquímica, resección quirúrgica.

Summary

Objective: We undertook this study to describe two cases of intestinal gistoma histologically and immunochemically proven.

Clinical cases: The study took place at a third level health care hospital in Mexico. *Case 1.* We report the case of a 39-year-old female with 4 years evolution of lower abdominal pain and with a 16-cm tumoral mass. The patient reported a 28-kg weight loss during the previous 6 weeks. Ultrasound revealed a left adnexal mass (12 x 17 x 15 cm) and CA125 tumor marker value of 4 ng/ml. Laparotomy identified a 15-cm intestinal mass with metastasis to mesentery, diaphragm and bladder. Palliative resection was performed of the small bowel, intestinal mass and termino-terminal anastomosis. *Case 2.* We report the case of a 37-year-old female with digestive hemorrhage (hematoquezy) during a period of 3 years who needed a blood transfusion on several occasions. The most recent transfusion was 2 days prior to her hospitalization. Physical examination did not reveal any abnormalities; hemoglobin was 8.3 g/dl, platelets 135,000/dl and white blood cells 8.8/dl. Abdominopelvic ultrasound revealed polycystic ovaries, technetium-99 nuclear scan revealed the presence and persistence of Meckel diverticulum. Laparotomy showed intestinal mass of 5 x 5 cm, 70 cm from Treitz angle. We used a wide intestinal resection, proximal and distal from the mass and termino-terminal anastomosis. Histochemical study was CD34 positive.

Conclusions: Gistomas are tumors of the gastrointestinal tract that are difficult to diagnosis because they are located in the submucosa. Treatment for primary tumor is surgical. Treatment for recurrent or metastatic GIST is imatinib or, if the patient is allergic to imatinib, another new tyrosine kinase inhibitor such as subitinib may be used. Definitive diagnosis is made by immunohistochemistry against CD117, and CD34, in the same manner as our cases.

Key words: Intestinal gistomas, immunohistochemical reaction, intestinal resection.

* Jefe de la División de Cirugía, Hospital Juárez de México.

** Residente de segundo año de Cirugía General, Hospital Juárez de México.

Solicitud de sobretiros:

Roberto Pérez-García, Tuxpan 45a-403, Col. Roma Sur, Deleg. Cuauhtémoc, 06670 México, D. F. Tels.: 5584 8552, 5579 3367.

Recibido para publicación: 20-06-2006

Aceptado para publicación: 09-01-2007

Introducción

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST por sus siglas en inglés) tienen su origen en las células intersticiales de Cajal; el marcapaso gastrointestinal y la marca de la movilidad de este aparato constituyen menos de 3 % de las neoplasias malignas del mismo.

Esta enfermedad ha tenido una definición cambiante. Anteriormente, la nomenclatura internacional los definía como leiomiomas o leiomiosarcomas, pero las nuevas técnicas de inmunohistoquímica permiten identificar la sobreexpresión del C-kit presente en 95 % de los pacientes. Los tumores GIST tienen un perfil inmunofenotípico y genético claramente diferente de otros tumores mesenquimatosos del tracto gastrointestinal.

Los tumores del estroma gastrointestinal son un reto desde el punto de vista clínico, pero la confirmación anatomopatológica debe estar sustentada en estudios de inmunohistoquímica basados en kit CD-117, CD-34, en SMA, en desmina y en la proteína S100. Los estudios de citogenética ocupan también un lugar determinante en entender la biología y los mecanismos genéticos de esta neoplasia, para comprenderla mejor y ofrecer opciones terapéuticas específicas.^{1,2} En pacientes con tumores primarios localizados, la cirugía representa la única oportunidad de curación. La resección quirúrgica acarrea poca morbilidad cuando los tumores son menores de 10 cm confinados al estómago o intestino; usualmente no se requiere una cirugía extensiva.

Los hallazgos de la cirugía permiten establecer el pronóstico en la mayoría de los casos, con base en el índice mitótico y el tamaño del tumor primario. La recurrencia o persistencia son fenómenos frecuentes, y en estos casos el uso de imatinib (Gleevec) ha permitido el control de enfermedad localmente extensa, metastásica o recurrente, con una mejoría significativa en la calidad de vida y supervivencia.³⁻⁵

El objetivo del presente trabajo es presentar dos casos de gistoma vistos en el Servicio de Cirugía General del Hospital Juárez de México, comprobados con estudios histopatológicos e inmunohistoquímicos.



Figura 1. Gistoma gigante localizado en región terminal de íleon.

Casos clínicos

Caso 1

Mujer de 39 años de edad sin antecedentes relacionados importantes para su padecimiento actual, que se inicia cuatro años antes con cólico abdominal localizado en el cuadrante inferior izquierdo, tratado en forma irregular e intermitente con antiespasmódicos y analgésicos hasta hace un año, cuando la paciente nota volumen a nivel del cuadrante inferior izquierdo del abdomen y pérdida de peso de 28 kg en un periodo de seis semanas.

Paciente pálida, caquéctica, abdomen asimétrico con masa abdominal localizada en cuadrante inferior izquierdo del abdomen, de 16 cm, firme, fija a planos profundos, no dolorosa y con bordes regulares. Hemoglobina 10 g/dl, leucocitos 14,000/dl, fosfatasa alcalina 386 U, albúmina 2 g/dl. El ultrasonido abdominopélvico muestra masa de anexo izquierdo de $12 \times 17 \times 15$ cm, de características mixtas y útero en anteversoflexión de 7 cm; páncreas y vesícula normales; hígado con infiltración grasa. Telerradiografía de tórax con opacidad basal derecha de 5 mm. Marcador tumoral CA-125 de 4 nanogésimos.

La paciente es sometida a laparotomía exploradora por probable carcinoma de ovario izquierdo, con los siguientes hallazgos: masa tumoral intestinal de 15 cm, multilobulada, con varias proyecciones extracapsulares adosadas al borde mesentérico a dos asas del intestino delgado en una porción de 60 cm del asa fija, y otra a 10 cm de la válvula ileocecal (figuras 1 y 2). Se realiza resección intestinal de los segmentos afectados y doble anastomosis término-terminal de intestino. Se observan múltiples implantes a epiplón, mesenterio, pelvis, diafragma y vejiga. Reporte histopatológico: leiomioma de alto grado (gistoma). Reacciones de inmunohistoquímica contra CD-117 y CD-34 posi-

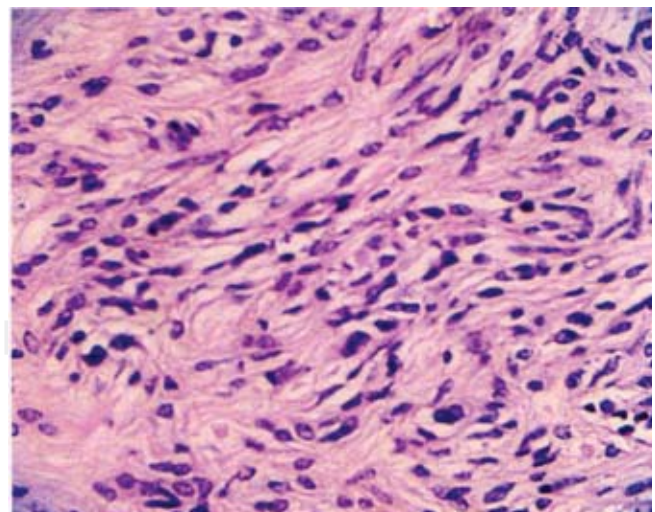


Figura 2. El estudio histopatológico demuestra células fusiformes, núcleos en puro, con un patrón en olas.

vas en intestino delgado. Evolución satisfactoria por lo que la paciente es enviada a oncología médica para tratamiento adyuvante (doxirubicina).

Caso 2

Mujer de 37 años de edad con antecedentes de diabetes mellitus 2 por la rama paterna. Su padecimiento se inicia tres años antes con astenia, adinamia y hematoquecia de tres al día, requiriendo tres paquetes globulares; el cuadro remite en forma espontánea. A los seis meses se repite el mismo cuadro y amerita igualmente transfusión de sangre. Finalmente, el cuadro se presenta dos días antes del ingreso a nuestra institución.

A la exploración física: cabeza, cuello, tórax y abdomen sin datos anormales; leucocitos 8.8/dl, hemoglobina 8.3 g/dl, plaquetas 135,000/dl, glucosa 164/dl, urea 18/dl, sodio 138, potasio 3.7, tiempo parcial de tromboplastina 31', tiempo de protrombina 13.1/83 %; panendoscopia y colonoscopia sin datos anormales; el ultrasonido abdominopélvico muestra poliquistosis ovárica. Se realiza gammagrama con tecnecio-99 por considerar que la hematoquecia era consecutiva a divertículo de Meckel con mucosa gástrica ectópica. Resultado: banda horizontal que se continúa en todo el mesogastrio, permeabilidad del cordón umbilical con divertículo de Meckel persistente.

La paciente es llevada a quirófano para realizar laparotomía exploradora con el diagnóstico de divertículo de Meckel con mucosa gástrica ectópica. Los hallazgos fueron presencia de masa tumoral de intestino delgado a 70 cm del asa fija, de 5 × 5 cm, lisa, de coloración rojiza; se hace resección amplia tanto proximal como distal, y entero-enteroanastomosis término-terminal (figura 3).

El estudio histopatológico reporta gistoma de bajo grado de yeyuno; reacciones de inmunohistoquímica contra CD-34 focal-

mente positivas (figura 4). La paciente evoluciona en forma satisfactoria y es enviada a oncología médica para tratamiento adyuvante. Asintomática a tres meses de la intervención.

Discusión

Los tumores del estroma del intestino delgado son raros, representan 2 a 6 % de todos los tumores del sistema gastrointestinal; aunque por lo general son únicos, en los casos asociados a diferentes síndromes familiares suelen ser múltiples.⁶⁻⁸ Su causa aún permanece obscura e involucra factores genéticos y ambientales relacionados con la ingesta de sustancias derivadas del benceno y grasas, o virales, como en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Por diversos motivos, el intestino delgado casi no se ve afectado por tumores malignos, algunos de ellos: contiene grandes cantidades de hidroxilasa de benzopireno, que convierte el benzopireno en un compuesto menos carcinogénico; no contiene bacterias anaerobias que transforman las sales biliares en carcinogénicas; el tránsito rápido en el intestino delgado minimiza el contacto de la mucosa intestinal con sustancias potencialmente carcinogénicas; la IgA secretoria, en gran cantidad en el intestino delgado, protege contra los virus oncogénicos.

Sesenta por ciento de los tumores del intestino delgado son malignos y corresponden a 3 % de los tumores del sistema gastrointestinal. El adenocarcinoma (47 %) es el más frecuente de los malignos y está asociado con esprue celiaco y enfermedades inflamatorias intestinales, o secundario a anastomosis entre el sistema urinario y el intestinal. El carcinoide (28 %) es más común en la región apendicular. El linfoma, también asociado con esprue, inmunosupresión o síndromes de Gardner o Turcot con poliposis intestinal, ocupa 17 % de los tumores malignos intes-



Figura 3. Aspecto macroscópico del gistoma a nivel de yeyuno

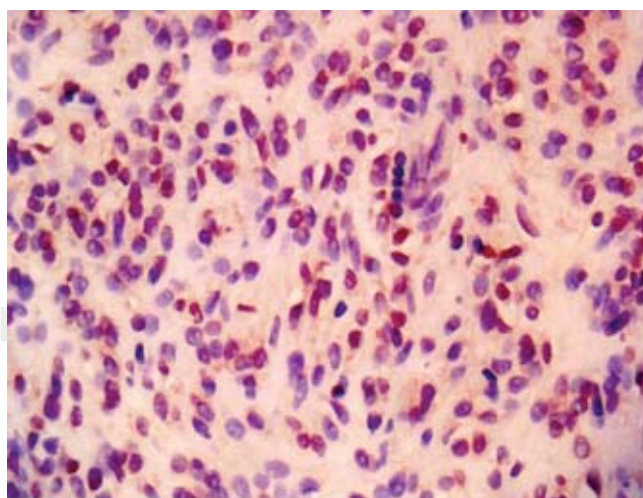


Figura 4. Inmunohistoquímica de la pieza quirúrgica; CD-117 color acro representa positividad en las células neo-plásicas.

tinales y éste es su segundo sitio extraganglionar después del estómago.⁹

Los gistomas ocupan 11 a 13 % de los tumores malignos intestinales, afectando todas las edades aunque es más frecuente entre los 50 y 70 años;¹⁰⁻¹² representan 0.1 a 3 % del total de los tumores de intestino delgado, y son más comunes en mujeres en relación 2:1 respecto a los hombres, aunque en algunas series es mayor el número de hombres. Pueden localizarse en cualquier segmento del intestino, preferentemente en íleon (53 %), yeyuno (37 %), duodeno (9 %), estómago o recto. Por lo general no dan metástasis linfáticas, por lo que sólo en 10 % de los casos tiene ganglios positivos, al contrario del adenocarcinoma que en 50 % de los casos tiene ganglios positivos; 75 % al diagnóstico mide más de 5 cm. La sobrevida a cinco años es en general de 22 %.

Según un estudio epidemiológico, cerca de 70 % de los pacientes son sintomáticos, 20 % asintomáticos y 10 % son detectados en autopsia.¹³ Cuando presentan síntomas pueden ser de forma aguda con pérdida de peso, oclusión intestinal, dolor abdominal (65 %), náuseas y vómito (35 %), sangrado y perforación, sin posibilidad de emitir un diagnóstico preciso o estudio preoperatorio adecuado; en la forma crónica, con aumento de volumen en la región abdominal y escasos síntomas intestinales, sangrado oculto en heces y pérdida de peso, lo cual retrasa el diagnóstico ya que al momento del mismo 75 % de los tumores son malignos.

El estudio más utilizado en el diagnóstico es la serie intestinal contrastada o de doble contraste, que provee datos sobre la función motora del intestino, su permeabilidad y presencia de lesiones intraluminales o extraluminales, así como la extensión del tumor en 63 % de los casos. La serie intestinal por enteroclisia da más sensibilidad al estudio. La enteroscopia con doble balón ha proporcionado un resultado positivo en 95 %.¹⁴ Igualmente útil resulta la cápsula endoscópica, que permite ver la mucosa de todo el intestino delgado y del colon. El estudio eco-doppler indica en forma indirecta la postura vascular de la lesión, con intensa proliferación de vasos característicos de los gistomas. La tomografía de contraste oral es de gran utilidad y ha desplazado a la serie intestinal contrastada, mostrando la naturaleza de la lesión con márgenes irregulares y reforzamiento periférico, con poca sensibilidad para demostrar diseminación peritoneal.

Actualmente la fluorodeoxiglucosa (FDG) con tomografía por emisión de positrones (PET) es altamente sensitiva pero no específica para el diagnóstico. FDG-PET puede dar información funcional acerca de la respuesta al tratamiento.¹⁵

El ultrasonido provee, según la literatura, mejores pistas para el diagnóstico de lesiones del intestino delgado, así como la endoscopia guiada con ultrasonido para la detección de lesiones parietales y de extensión tumoral. La laparoscopia puede establecer el diagnóstico cuando los demás procedimientos no han dado resultado.

Los GIST son lesiones de crecimiento lento que se originan más frecuentemente en el estómago, yeyuno e íleon, invaden tejidos adyacentes y dan metástasis a hígado, pulmón y huesos

por vía hematogena, predominantemente; hay dolor en 65 %, masa abdominal en 50 % y hemorragia; 75 % tiene más de 5 cm de tamaño al momento del diagnóstico.

Una vez diagnosticada la masa, se procede a la toma de biopsia de la región, cuando es accesible, y a la realización de estudios de inmunohistoquímica basados en kit CD-117, CD-34, en SMA, en desmina y en la proteína SMO; así como a la realización de tinciones especiales para vimentina o actina, útiles para diagnosticar los tumores del estroma gastrointestinal en 70 % de los casos.

Aun así, es difícil el diagnóstico diferencial entre tumores benignos o malignos porque la mayoría no puede estadificarse transoperatoriamente por corte en congelación; se necesitan estudios sucesivos para identificar estirpe y grado de diferenciación y la determinación de la mitosis.

El tratamiento depende del tipo del tumor, su tamaño, localización, afectación a otros órganos, diseminación y grado de diferenciación, así como de la integridad del mismo; por lo general en etapas tempranas está basado en resecciones amplias. La evolución transoperatoria predice el pronóstico con base en la presencia de complicaciones como perforación o extensión a vísceras. Se realiza resección del tumor en forma total o paliativa, la última cuando el tumor ha invadido órganos adyacentes imposibilitando la disección oncológica; en estos casos pueden efectuarse puentes entre intestino para evitar el sitio tumoral y prevenir o resolver la obstrucción intestinal. La quimioterapia es paliativa sólo en 35 % de los casos con metástasis a distancia; el medicamento utilizado es la doxorubicina. El empleo de mesilato de imatinib (Gleevec) ha marcado un nuevo paradigma en oncología. El mesilato de imatinib es un inhibidor de la tirosinasa bien tolerado, de fácil administración, con escasa toxicidad y efectivo, que ha dado buenos resultados en el control de la enfermedad. La indicación aprobada por la *Food and Drug Administration* hasta este momento es para enfermedad metastásica y para tumores irresecables; se recomienda a dosis de 400 a 800 mg por día.¹⁶

En la actualidad se encuentran en investigación otros inhibidores de la tirosinasa como el SU11248 (Sunitinib Maleato, Pfizer). En estudios^{17,18} en pacientes con progresión tras tratamiento con imatinib, 54 % de 98 pacientes obtuvo beneficio clínico (respuesta objetiva o enfermedad estable). En estos estudios se están evaluando las diversas mutaciones o características genómicas del tumor que permitan predecir la respuesta clínica del mismo, lo cual permitirá un tratamiento más selectivo y racional de las neoplasias malignas. A la fecha se están llevando a cabo investigaciones con indicación adyuvante y neoadyuvante que permitan definir con mayor precisión las indicaciones y el tiempo de administración del medicamento.

En una serie de la Clínica Mayo en Rochester,¹⁹ en 89 casos resecados del estómago los tumores fueron clasificados en grados de riesgo alto, medio y bajo; la sobrevida a cinco años fue de 45 % para los de riesgo alto y de 100 % para los de riesgo medio y bajo.

Conclusiones

Los gistomas son neoplasias mesenquimatosas del tracto gastrointestinal de diagnóstico preoperatorio difícil por su localización submucosa. El tratamiento del tumor primario localizado es quirúrgico para obtener la curación del paciente. El tratamiento del GIST no resecable recurrente o metastásico es de primera línea con imatinib. Para cuando el paciente sea alérgico a éste, se están empleando nuevos inhibidores de la tirosinasa, como el subitinib. El diagnóstico definitivo se realiza con estudio inmunohistoquímico de la pieza reseçada, tal como aconteció con nuestros casos.

Referencias

1. Nishida T, Hirota SL. Biological and clinical review of stromal tumor in the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol* 2000;15:1293-1301.
2. Kindblom LG Meis-Kindblom J, Bummine P, et al. Incidence, prevalence, phenotype and biologic spectrum of gastrointestinal stromal cell tumors (GIST): a population-based study of 600 cases. *Ann Oncol* 2002;13:157.
3. Eisenberg BL. Imatinib mesylate: a molecularly targeted therapy for gastrointestinal stromal tumors. *Oncology* 2003;7:1615-1620.
4. Eisenberg BL. Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2004;11:465-475.
5. Gold J, DeMateo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stroma tumor model. *Ann Surg* 2006;244:176-184.
6. Harvey JC, Beatle E. *Cancer Surgery*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders;1996. pp. 53-87.
7. Bifulco V, Profili S, Conti M, Meloni GB, Rovasio SS, Nieddu LA, Canalis GC. Diagnostic imaging of gastrointestinal leiomyosarcoma. Experience with 12 cases. *Radiol Med (Torino)* 1998;96:470-479.
8. North JH, Pack MS. Malignant tumors of the small intestine: a review of 144 cases. *Am Surg* 2000;66:46-51.
9. Wilson JM Melvin DB, Gray GF, et al. Primary malignancies of small bowel. *Ann Surg* 1974;179:175-181.
10. Fiora E, Ansali A, Galati G, Graziano P, Drudi FM, Maccioni F, Cangemi V. Leiomyosarcoma in jejunal diverticulum. A case report and review of the literature. *G Chir* 1996;17:269-275.
11. Ng Eh, Pollock RE, Musell MF, et al. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcoma. Implications for surgical management and staging. *Ann Surg* 1992;215:68-77.
12. Kimura H, Yonemura Y, Kadoya N, et al. Prognostic factors in primary gastrointestinal leiomyosarcoma: a retrospective study. *World J Surg* 1991;15:771-777.
13. Kindblom LG. Gastrointestinal stromal tumors; diagnosis epidemiology, prognosis. ASCO Annual Meeting. Chicago;2003.
14. Durazo ET. Hemorragia gastrointestinal de origen obscure. *Rev Gastrointestinal Mex* 2006;71:54-55.
15. Crosby JA, Catton CN, Davis A, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol* 2001;8:50-59.
16. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor ST1571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001;344:1052-1056.
17. Demitri GO, Desai J, Fletcher JA, et al. SU11248, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, can overcome imatinib (IM) resistance caused by diverse genomic mechanism in patients with metastatic gastrointestinal stroma tumor (GIST). *J Clin Oncol* 2004;22(14 Suppl):3001.
18. Desai J, Fakir, Heinrich MC, et al. Activity and tolerability of the multitargeted tyrosine kinase inhibitor SU11248 in patients with metastatic gastrointestinal tumor (GIST) refractory to imatinib mesylate. *Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco*;2004.
19. Maki RG, Fletcher JA, Heinrich MC, et al. Results from continuation trial of SU11248 in patients (PTS) with imatinib (IM)-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol* 2003;23(16 suppl):9011.