



## Reflujo gastroesofágico severo asociado a tumor gástrico del estroma (GIST). Reporte de un caso

Gaby Alarcón Jarsún,\* Alberto Chousleb Kalach,\* Ariel Shuchleib Cung,\*\* Samuel Shuchleib Chaba\*

### Resumen

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tienen su origen en las células intersticiales de Cajal. En 90-95% de los pacientes, esta enfermedad está relacionada con una mutación en el receptor denominado KIT (receptor tirosin-kinasa) que se demuestra por análisis inmunohistoquímico. La identificación del antígeno CD 117 y el CD 34 han marcado una característica celular en estas neoplasias. Tienen una incidencia anual de aproximadamente 14.5 por millón. Ocurren en estómago (60-70%), intestino delgado (20-30%), colon y recto (10%). La mayoría son tumores esporádicos y solitarios (primarios), la edad media de presentación es de 50-60 años. Pueden presentar dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal o una masa abdominal palpable, sin embargo la mayoría son asintomáticos y se descubren durante otro estudio. La resección quirúrgica ha sido la única modalidad terapéutica efectiva. Presentamos el caso clínico de un paciente sexo femenino, 67 años de edad, que acude por síntomas de reflujo gastroesofágico severo y por hallazgo en la endoscopia se diagnostica compresión a nivel de antro gástrico, se realiza tomografía computada de abdomen, que evidencia tumoración delineada de aprox. 7 cm, entre antro y duodeno. Se interviene quirúrgicamente por abordaje laparoscópico, se afrontan pilares del diafragma + funduplicatura Nissen, y resección completa del tumor, localizado en pared de antro gástrico. El reporte histopatológico confirma que se trata de un tumor gástrico del estroma, riesgo intermedio CD 117 (+) CD 34 (+). Con buena evolución posoperatoria. Se dará seguimiento periódico a la paciente.

**Palabras clave:** Neoplasia, estómago, reflujo gastroesofágico, estroma, dolor, endoscopia, laparoscopia.

### INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal (GISTs, gastrointestinal stromal tumors por sus siglas en inglés) representan un grupo histopatológico distinto de las neoplasias

### Abstract

*Gastrointestinal stromal tumors (GISTs), have their origin in the interstitial cells of Cajal. In 90-95% of the patients, this disease is related to a KIT mutation (tyrosin-kinases receptor) that is demonstrated by immunohistochemical analysis. The identification of antigen CD 117 and CD 34 gives a distinctive cellular characteristic to these tumors. The incidence is low, approximately 14.5 by million annually. The most frequent affected organs are the stomach (60-70%), small bowel (20-30%), colon and rectum (10%). The majority are sporadic and solitary tumors (primary), the average age of presentation is of 50-60 years. Common symptoms are abdominal pain, gastrointestinal bleeding or palpable abdominal mass, however, most patients are asymptomatic and the lesions are discovered incidentally for other reasons. Surgical resection has been the only effective therapeutic modality. Case report, female, 67 years old, symptoms of severe gastroesophageal reflux, and during an endoscopy, a gastric compression was noted, an abdominal CT scan demonstrates a gastric tumor of approx 7 cm, between antrum and duodenum. Laparoscopic Nissen fundoplication and hiatal repair was done and at the same time a complete tumor resection from the gastric wall. Without any complication. Histopathologic report a complete resection and confirm the diagnosis of stromal gastric tumor intermediate risk CD 117 (+) CD 34 (+).*

**Key words:** Gastric neoplasms, stomach, gastric tumor, gastroesophageal reflux, stroma, pain, endoscopy, laparoscopy.

intestinales de origen mesenquimatoso. Antes, la mayoría de estos tumores se clasificaban como leiomiomas, leiomioblastomas y leiomiomasarcomas, debido a la creencia de que se originaban en el músculo liso.<sup>1</sup>

Ahora sabemos que tienen su origen en las células intersticiales de Cajal, que es el marcapaso gastrointestinal.<sup>2</sup> Estas células tienen una arquitectura miogénica y neurogénica y se encuentran en el plexo mientérico, submucosa y muscular propia del tracto gastrointestinal.<sup>1</sup>

En 90-95% de los pacientes, esta enfermedad está relacionada con una mutación en el receptor denominado KIT

\* Departamento de Cirugía, Centro Médico ABC.

\*\* Escuela de Medicina, Universidad Anáhuac, México D.F.

(receptor tirosin-kinasa), que se demuestra por análisis inmunohistoquímico. Un receptor es una proteína que produce cambios químicos específicos sobre otras sustancias. El receptor KIT está implicado en la regulación de la proliferación de las células intersticiales de Cajal, controla cuándo y cómo se multiplican. La identificación del antígeno CD117, un producto proto-oncogen c-Kit, y el CD34, un progenitor humano del antígeno celular, en la mayoría de GIST ha marcado una característica celular en estas neoplasias.<sup>1</sup>

Universalmente, estos tumores tienen una incidencia anual de aproximadamente 14.5 por millón, ocurren principalmente en estómago (60-70%) e intestino delgado (20-30%),<sup>3</sup> colon y recto (10%), raramente en esófago, apéndice, vesícula biliar, epiplón, mesenterio, retroperitoneo.<sup>4</sup> Constituyen aproximadamente el 2.2% de los tumores gástricos, 13.9% de tumores de intestino delgado y 0.1% de tumores de colon.<sup>4</sup>

Entre el 10 y 30% de estos tumores son malignos, desarrollando metástasis.<sup>2</sup> El sitio común de metástasis incluye el hígado y el epiplón, menos frecuente en pulmón, y raramente en nódulos linfáticos regionales y hueso.<sup>4</sup>

La mayoría de éstos son esporádicos y solitarios (primarios), ocurren en adultos. Aparte existe un subgrupo de GIST que corresponde a los síndromes familiares de tumores del estroma gastrointestinal, que se presentan a una edad más joven, pueden estar asociados a lesiones de piel, desde hiperpigmentación a melanoma, GIST asociado a la tríada de Carney's (condromas pulmonares, paragangliomas y GIST), GIST asociado a neurofibromatosis I, GIST pediátrico.<sup>4,6</sup>

En este artículo nos referiremos a tumores esporádicos solitarios, en los cuales la edad media de presentación es de 50 a 60 años, y los síntomas están relacionados con el tamaño del tumor y el sitio.<sup>3</sup> Pueden presentar dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal o una masa abdominal palpable; sin embargo la mayoría de los pacientes son asintomáticos y la lesión se descubre incidentalmente durante otro estudio.<sup>1</sup>

**Cuadro 1.** Consenso del riesgo de malignidad en GIST primario.

Riesgo	Tamaño (cm)	Mitosis (por campo)
Muy bajo	< 2	< 5/50
Bajo	2-5	< 5/50
Intermedio	< 5	6-10/50
	5-10	< 5/50
Alto	> 5	> 5/50
	> 10	cualquiera
	cualquiera	> 10/50

Existen factores que se atribuyen al potencial de malignidad del GIST primario, y los factores más predictivos aparentemente son el tamaño (mayor diámetro) y el número de mitosis por campo. En base a esto se estableció un consenso de criterio histológico, (*Cuadro 1*).<sup>11</sup> A pesar de estos criterios, la actividad benigna o maligna de estos tumores es impredecible, porque aun los más pequeños (< 1 cm) recurren a los 10 años o más de haber realizado el diagnóstico.

El tratamiento quirúrgico ha sido la única modalidad terapéutica efectiva;<sup>2</sup> son resistentes a la radioterapia y a la quimioterapia. Un avance terapéutico ha sido el desarrollo de agentes inhibidores selectivos de tirosin-kinasa, como el mesilato de imatinib,<sup>2</sup> que es considerado el tratamiento de primera línea para GIST inoperable o metastático. También existe el sunitinib malate que inhibe múltiples receptores de tirosin-kinasa asociados con el crecimiento del tumor y angiogénesis.<sup>5</sup>

## REPORTE DEL CASO

Paciente sexo femenino, de 67 años de edad. Antecedentes patológicos: hipertensión arterial sistémica, posoperada de colecistectomía abierta hace 30 años. Diagnóstico de hernia hiatal y enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) de 18 meses de evolución con episodios de broncoaspiración, en tratamiento médico a base de inhibidores de la bomba de protones con mejoría parcial.

Por persistencia de síntomas de reflujo, se realiza endoscopia en mayo de 2007 con reporte de hernia hiatal, esofagitis por reflujo, comprobado por biopsia, Hp(+) y compresión extrínseca a nivel de antro gástrico. Por tomografía axial



**Figura 1.** TAC abdominal- Tumor en antro gástrico.

computada de abdomen se evidencia una tumoración delimitada, de aproximadamente 7 cm, localizada entre antro y duodeno, arriba del páncreas (*Figuras 1 y 2*).

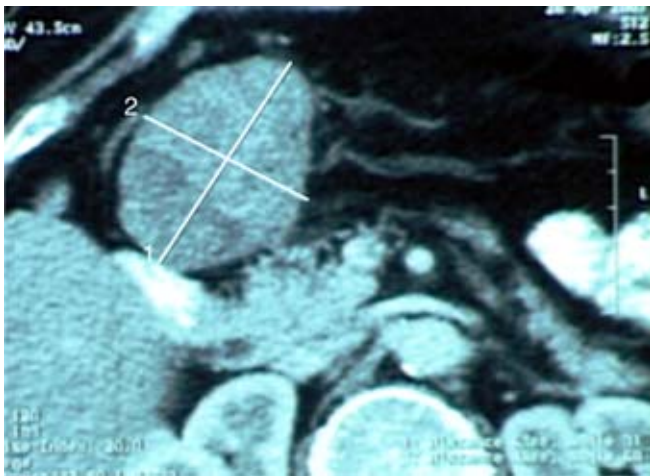
En la serie esofagogastroduodenal (SEGD) se identifica hernia hiatal y por fluoroscopia reflujo importante. La tumoración se localiza a nivel del antro sin obstruirlo con mucosa gástrica intacta (*Figuras 3 y 4*).

Se programa intervención quirúrgica para corregir el reflujo y resección de la tumoración por vía laparoscópica.

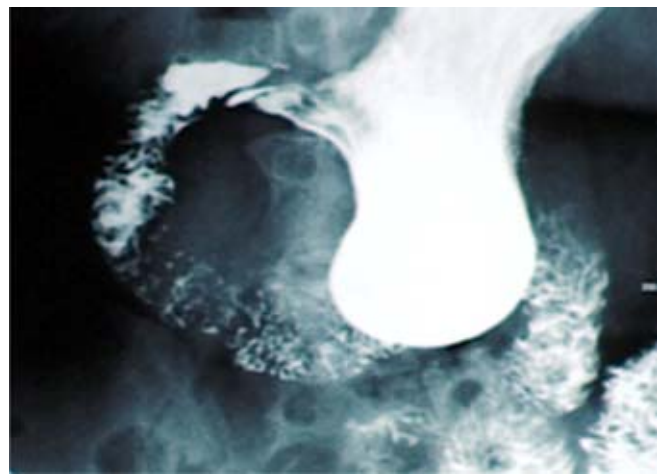
Técnica quirúrgica, posición supina con piernas separadas, sonda nasogástrica y Foley. Se colocaron 5 trócares (a. 11 mm sobre cicatriz umbilical, b. 11 mm subxifoideo, c. 11 mm subcostal derecho, línea medio clavicular, d. 12 mm

subcostal izquierdo línea medio clavicular, e. 5 mm flanco izquierdo).

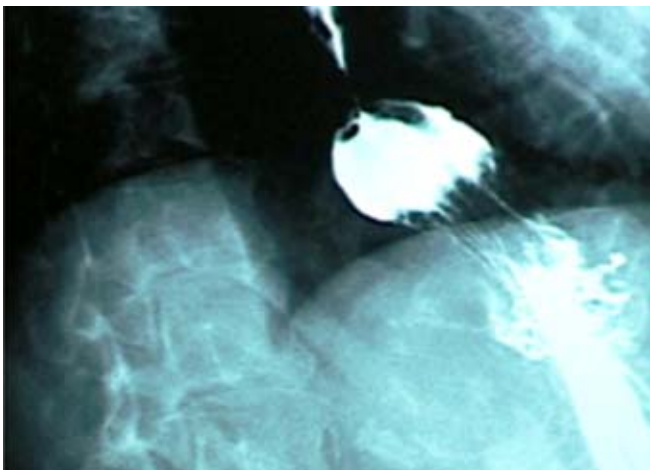
En primera instancia se disecan adherencias (colecistectomía previa) y se explora la cavidad abdominal, las superficies hepáticas y esplénicas normales, tumoración localizada al antro gástrico cubierta por epiplón, móvil. Se inicia la disección a nivel de hiato esofágico, identificando hernia hiatal de aproximadamente 8 cm de diámetro y periesofagitis severa. Se realiza sutura de pilares y funduplicatura Nissen (holgado) (*Figura 5*). Para la resección del tumor gástrico se moviliza el epiplón. La disección se efectúa con bisturí armónico y se identifica una tumoración de aproximadamente 7-8 cm de longitud y diámetro de 5 cm con



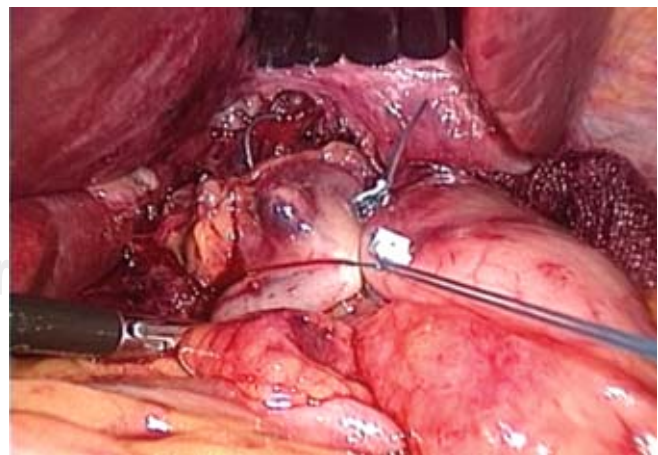
**Figura 2.** TAC abdominal- Tumor en antro gástrico.



**Figura 4.** SEG- El tumor no obstruye el estómago.



**Figura 3.** SEG- Hernia hiatal.



**Figura 5.** Funduplicatura Nissen.



bordes regulares, adherencias laxas a estructuras contiguas, que se liberan con facilidad. Al tener totalmente delimitado el tumor (*Figura 6*), el cual se manipula con gentileza para evitar ruptura, se resecta en bloque a nivel de la base seccionando con engrapadora lineal 60 mm (*Figuras 7 y 8*), fueron necesarios dos disparos y la pieza se extrae dentro de una bolsa estéril (*Figuras 9 y 10*), por la herida umbilical, la cual se amplió. La resección se llevó a cabo con control endoscópico, que corrobora la posición de la funduplicatura y permeabilidad gástrica hasta llegar al duodeno. Se realiza prueba neumática, descartando posibles fugas (*Figura 11*). Se dejó un drenaje cerrado cercano a la línea de sutura.

**Postoperatorio.** La evolución postoperatoria fue adecuada, se realizó trago con material hidrosoluble a las 48 h, demostrando funduplicatura sin reflujo y paso del medio de contraste al duodeno (*Figura 12*). Se inicia vía oral con líquidos

claros, y se progresa a dieta blanda. El drenaje se retira al tercer día postoperatorio (escaso líquido serohemático). Es egresada al cuarto día posoperatorio, sin complicaciones.

En el seguimiento a dos meses la paciente se encuentra asintomática.

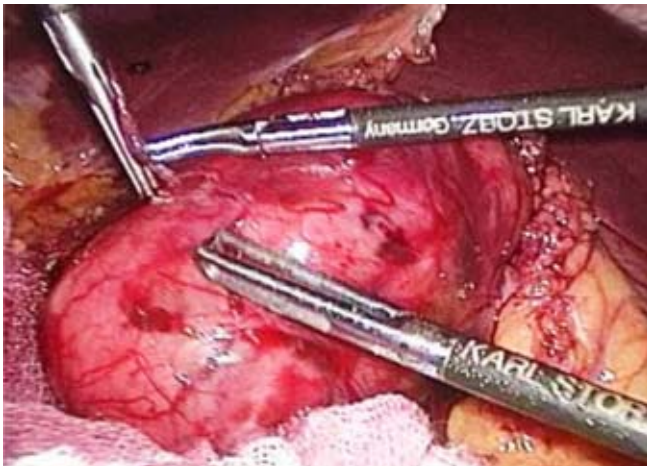
**Reporte histopatológico.** Tumor gástrico. Tumor del estroma gastrointestinal (GIST) de riesgo intermedio. El tamaño del tumor es de 7 cm eje mayor y presenta 4 mitosis en 50 campos. CD 117 positivo difuso en células neoplásicas. CD 34 positivo difuso en células neoplásicas. Bordes libres de tumor.

## DISCUSIÓN

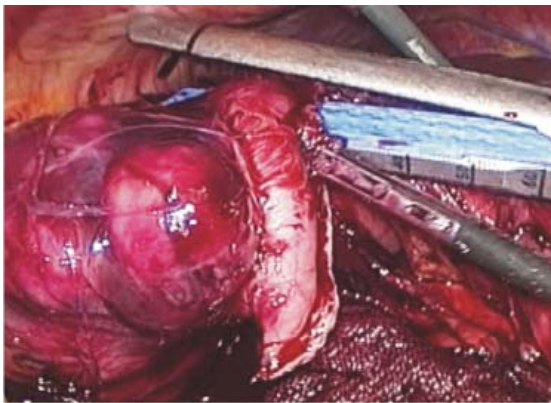
La mayoría de tumores estromales del tubo digestivo son esporádicos y solitarios, un 60-70% ocurren en estómago, y la lesión se descubre frecuentemente como hallazgo secundario a otro estudio.

En la revisión de la literatura, la gran mayoría de estos tumores son diagnosticados en forma incidental. En una serie de 50 pacientes, Novitsky y colaboradores reportan que el diagnóstico se llevó a cabo durante endoscopia porque referían datos de dispepsia y reflujo ( $n = 16$ ), otros presentaban anemia por sangrado gastrointestinal ( $n = 10$ ) o bien sangrado masivo por tumor ulcerado ( $n = 14$ ), dolor abdominal ( $n = 8$ ), saciedad temprana ( $n = 4$ ), disfagia ( $n = 4$ ), asintomático ( $n = 8$ ) que se descubrió durante cirugía abdominal por otra causa.<sup>1</sup>

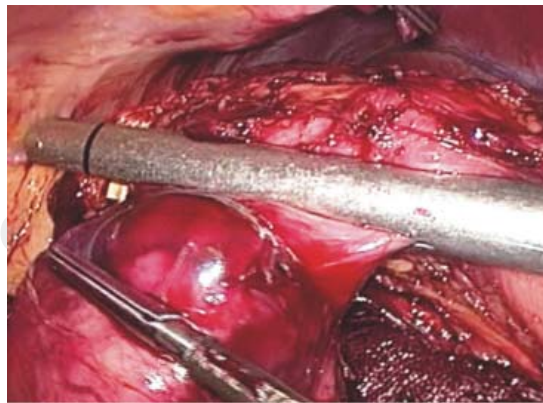
En otra serie de 1,765 casos de GIST, del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas, Washington, D.C., la mayoría de los pacientes presentaron sangrado ( $n = 676$ ), dolor abdominal alto ( $n = 209$ ), tumor palpable asintomático ( $n = 46$ ), saciedad temprana ( $n = 18$ ), abdomen agudo por ruptura del tumor causando hemorragia intraabdominal ( $n = 21$ ), tumor gástrico proximal que causa disfagia



**Figura 6.** Tumor en pared de antro gástrico.



**Figura 7.**



**Figura 8.**

**Figuras 7 y 8.** Sección del tumor con engrapadora lineal de 60 mm.

(n = 7), tumor en región pilórica que causa obstrucción (n = 5), en otros pacientes provocaba contracciones gástricas pulsátiles (n = 3), o incidentalmente detectado durante otro procedimiento quirúrgico y/o médico (n = 220); de éstos, los más comunes fueron cirugía de vesícula biliar n = 42, carcinoma o adenoma colorrectal n = 28, otros tumores benignos o malignos abdominales n = 24, cirugía vascular n = 13, cirugía por hernia hiatal n = 7, gastrostomía en pacientes terminales n = 3.<sup>7</sup>

En un estudio realizado en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile entre 1995 y 2005, serie de 15 pacientes, el tiempo promedio de sintomatología fue de 20 días previo a la consulta, que en general se realizó en el Servicio de Urgencias. Sólo un paciente consultó con una tomografía de control y se encontró el tumor como hallazgo. El cuadro predominante de presentación fue hemorragia digestiva alta (melena 40% y hematemesis en 20%), dolor abdominal en 60% de los pacientes. Dos de los pacientes (13.3%) presentaron una anemia crónica.<sup>14</sup>

En el caso que presentamos, la paciente refería datos de reflujo severo y durante la endoscopia como hallazgo se reporta tumor gástrico. Se realizó biopsia por endoscopia que sólo nos reportó mucosa de características normales. Posterior a esto se completa el estudio preoperatorio con estudios sanguíneos que son normales, serie esofagogastroduodenal que muestra hernia hiatal, con reflujo importante durante la fluoroscopia y TAC abdominal, en la cual se describe una tumoración delineada, de aproximadamente 7 cm, localizada entre el antro y duodeno. El estudio histopatológico e inmunohistoquímico demostró que se trataba de un tumor del estroma gastrointestinal.

El tratamiento quirúrgico es la única modalidad terapéutica, ya que es un tumor resistente a radioterapia y quimioterapia. En caso de ser un tumor inoperable o presencia de metástasis, existen agentes inhibidores selectivos de tirosin-kinasa, como el mesilato de imatinib y sunitinib.<sup>2</sup> En nuestro caso, se realizó resección completa, en bloque del tumor por laparoscopia con control endoscópico transoperatorio.



Figura 9.

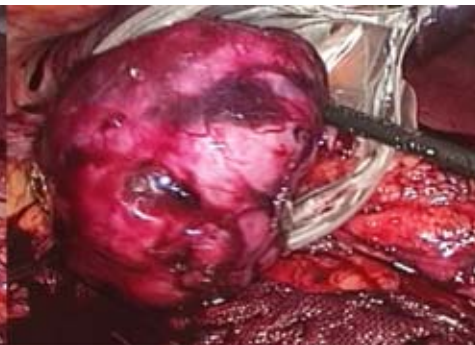


Figura 10.

Figuras 9 y 10. Extracción del tumor en bolsa estéril.



A. Funduplicatura Nissen



B. Antro gástrico



C. Duodeno.

Figura 11. Control endoscópico transoperatorio.



**Figura 12.** Trago con material hidrosoluble, a las 48 h postoperatorio.

El seguimiento es esencial, independientemente de si es benigno o maligno, ya que tiene un comportamiento biológico incierto. Aún no existe un consenso para un protocolo de seguimiento, pero la mayoría de los autores sugieren realizar examen físico cada 3 a 6 meses por 2 años, luego anualmente. Radiografía de tórax, TAC abdominal y estudios sanguíneos anualmente. Endoscopia a los 6 meses de la cirugía y al año, luego anualmente por 2 años. Se realiza PET (Positron Emission Tomography), resonancia magnética nuclear, tomografía computada de tórax, en caso de encontrar anomalías en los estudios mencionados.<sup>1</sup>

## CONCLUSIÓN

Los tumores estromales localizados en el estómago son poco frecuentes; actualmente se diagnostican con mayor frecuencia gracias a estudios endoscópicos y de imagen. La sintomatología puede estar relacionada a obstrucción y sangra-

do, aunque en la mayoría de las ocasiones son diagnosticados en forma incidental.

El 90-95% se debe a una mutación en el receptor KIT, el cual está implicado en la regulación de la proliferación de células de Cajal, y se diagnostican por histopatología e inmunohistoquímica.

El tratamiento curativo es la resección completa del tumor, con márgenes negativos. Se ha demostrado que la cirugía laparoscópica o laparoendoscópica es una alternativa segura y eficaz.

En el caso clínico que se describe, el tumor se diagnosticó incidentalmente al realizar una endoscopia por sintomatología de reflujo severo. Quirúrgicamente se realizó con técnica laparoscópica, funduplicatura Nissen y resección completa del tumor con control endoscópico transoperatorio, sin complicaciones. Se reportó tumor con márgenes negativos, y la evolución postoperatoria a los 2 meses es buena.

El seguimiento como ya se describió, independientemente de que el tumor sea benigno o maligno, debe realizarse en forma periódica.

## REFERENCIAS

1. Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg* 2006; 243: 738-47.
2. Ochoa CFJ. Tumores del estroma gastrointestinal. *Reto diagnóstico y nueva esperanza terapéutica*. 2005; 4: 1.
3. Gelmini R, Bertolini F, Rossi G. Laparoscopic approach of gastric gastrointestinal stromal tumors (GISTs). Is it still a courageous Choice? Report of two cases. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2007; 17(2): 133-7.
4. Trent J, Benjamin RS. New developments in gastrointestinal stromal tumor. *Current Opinion in Oncology* 2006; 18: 386-95.
5. Heikki J. Second line therapies for the treatment of gastrointestinal stromal tumor. *Current Opinion in Oncology* 2007; 19: 353-8.
6. Haller F, Schulten H-J, Armbrust T. Multicentric sporadic gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the stomach with distinct clonal origin: Differential diagnosis to familial and syndromal GIST variants and peritoneal metastases. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(6): 33-302.
7. Miettinen M, Sobón LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1,765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(1): 52-68.
8. Kirsh R, Zu-Hua Gao, Riddell R. Gastrointestinal stromal tumors. Diagnostic challenges and practical approach to differential diagnosis. *Adv Anat Pathol* 2007; 14(4): 261-285.
9. Piccini G, Marzullo A, Angrisano A. Endoscopic resection of benign very low-risk gastric gastrointestinal stromal tumors. Is



- it enough? *European J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19(2): 177-9.
10. Azcoitia M. Tumores del estroma gastrointestinal. Una visión del presente hacia el futuro. *Cirujano General* 2007; 29(1): 7-9.
11. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Int J Surg Path* 2002; 10: 81-9.
12. Martín-Lorenzo JG, Aguayo-Albasini JL, Torralba-Martínez JA. Tumores gástricos estromales. Diagnóstico, pronóstico y tratamiento quirúrgico actual. Seguimiento de 18 pacientes tratados. *Cirugía Española* 2006; 79(1): 22-7.
13. Arroyo-Martínez L, Álvarez-Pertuz H, Acuña-Calvo J. Tumor gástrico estromal como causa de sangrado digestivo. *Acta Med Costarric* 2006; 48(3): 1-8.
14. Braghetto I, Parada FJ, Cardemil G. Tumores gastrointestinales estromales (GIST): Experiencia del Servicio de Cirugía de la Universidad de Chile entre 1999 y 2005. *Rev Med Chile* 2007; 135: 551-7.
15. Rossi S, Dei Tos AP. Advances in gastrointestinal stromal tumor therapy. *Adv Anat Pathol* 2007; 14(4): 302.

*Correspondencia:*

**Gaby Alarcón Jarsún**

Centro Médico ABC

Torre de Consultorios, Núm. 515

Sur 136 Núm. 116,

Col. Las Américas,

01120 México DF.