

# Tumor del estroma gastrointestinal (GIST): descripción de una rara observación

## Gastrointestinal stromal tumor (GIST): An infrequent observation

Rafael Pila Pérez, MD,<sup>1</sup> Pedro Rosales Torres, MD,<sup>2</sup> Rafael Pila Peláez, MD,<sup>3</sup> Víctor A. Holguín Prieto, MD,<sup>4</sup> Lisel López Peláez, MD.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Especialista de II grado en Medicina Interna. Profesor Titular y Consultante. Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech". Servicio de Medicina Interna. Camagüey, Cuba.

<sup>2</sup> Especialista de I grado en Anatomía Patológica. Profesor Instructor. Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech". Servicio de Medicina Interna. Camagüey, Cuba.

<sup>3</sup> Especialista de II grado en Medicina Interna. Profesor Asistente. Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech". Servicio de Medicina Interna. Camagüey, Cuba.

<sup>4</sup> Residente de II año en Medicina Interna. Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech". Servicio de Medicina Interna. Camagüey, Cuba.

<sup>5</sup> Médico general. Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech". Servicio de Medicina Interna. Camagüey, Cuba.

Fecha recibido: 12-08-09

Fecha aceptado: 21-10-09

### Resumen

Los tumores estromales gastrointestinales (GIST) son las neoplasias mesenquimales más frecuentes del tracto gastrointestinal. Históricamente, estas lesiones fueron clasificadas como leiomiomas o leiomyosarcomas; sin embargo, el verdadero origen de los GISTs es una célula madre mesenquimal pluripotencial, programada para diferenciarse en la célula intersticial de Cajal. Estos avances han conducido a la clasificación de los GISTs como una entidad separada de los tumores de músculo liso. Presentamos el caso de un paciente de 39 años con el diagnóstico de un tumor del estroma gastrointestinal del intestino delgado, hecho infrecuente en la presentación clínica de esta rara entidad. Se analizan las manifestaciones clínicas, la epidemiología y la importancia de la inmunohistoquímica en el diagnóstico de estos tumores. Por último, se señala el diagnóstico diferencial y la terapéutica, resaltándose la importancia de la cirugía y el uso del Imatinib (Glivec) en estos procesos.

### Palabras clave

Tumor del estroma gastrointestinal, intestino delgado, terapéutica.

### Abstract

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most common mesenchymal neoplasms of the gastrointestinal tract. Historically, these lesions were classified as leiomyomas or leiomyosarcomas, but the actual cell of origin of GISTs is a pluripotential mesenchymal stem cell programmed to differentiate into the interstitial cell of Cajal. These advances have led to the classification of GISTs as an entity separate from smooth muscle tumors. The case of 39-year-old male patient with the diagnosis of gastrointestinal stromal tumor of the small intestine is presented. The clinical manifestations, epidemiology and immunohistochemical diagnostic features are discussed. Finally, differential diagnosis and therapeutics are exposed. We stood out the importance of the surgical management and Imatinib (Glivec) in these tumors.

### Key words

Gastrointestinal stromal tumor, small intestine, therapeutics.

## INTRODUCCIÓN

El término "tumor del estroma gastrointestinal" (GIST: **G**astrointestinal **S**tromal **T**umors) fue introducido por Mazur y Clark en 1983 (1) y aceptado mundialmente por la OMS en su clasificación internacional de los tumores en 1990. Se estima que la incidencia anual de los GIST es de

10-20 casos por millón de habitantes, de ellos el 20-30% son malignos, y aunque representan solo el 2% de las neoplasias del tubo digestivo, son las neoplasias mesenquimales más frecuentes del tracto gastrointestinal (2). Estas cifras pueden variar después de la revisión de los nuevos criterios de clasificación pues ahora son reportados como GIST y anteriormente eran incluidos en otra variedad de

tumores del tracto gastrointestinal desde las primeras descripciones de Golden y Stout, ya que este grupo de lesiones mesenquimales se consideró de origen muscular y recibió diferentes nombres como: leiomioma, leiomioma celular, leiomioma epitelioides, leiomioblastoma, leiomioma bizarro y leiomiosarcoma (3). Hoy, se sabe que su origen está en derivados mesenquimales como los progenitores de células fusiformes y epitelioides (1). En general, los GISTs ocupan un distante tercer lugar en prevalencia detrás de los adenocarcinomas y los linfomas, entre los tipos histológicos de los tumores del tracto gastrointestinal (1).

Kindblom y asociados reportaron, en 1998, que el real origen de los GISTs es una célula madre mesenquimal pluripotencial programada para diferenciarse en la *célula intersticial de Cajal* (4) que funciona como marcapasos del intestino coordinando la peristalsis y requiere la expresión y función normal del receptor tirosina quinasa KIT para su desarrollo (5, 6).

Casi todos los casos de GIST son considerados el resultado de mutaciones somáticas en el proto-oncogen *c-kit*, existiendo raros casos KIT negativos asociados a síndromes hereditarios, como la neurofibromatosis tipo I (1, 7).

El objetivo de este trabajo es presentar un GIST situado en el intestino delgado en un paciente de 39 años de edad, lo que constituye datos clínicos bastante infrecuentes en esta entidad.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 39 años, que no presenta antecedentes dignos de mención; es hospitalizado por presentar dolor abdominal de carácter cólico, difuso, que después se hace más intenso, localizado en hipocondrio derecho e irradiado en cinturón a la espalda; se acompaña de náuseas, vómitos ocasionales, estreñimiento y pérdida de 12 kg en los últimos 2 meses.

## Examen físico

Afectación del estado general, adinámico, consciente, orientado y con ligera deshidratación. *Aparato cardiorrespiratorio*: frecuencia respiratoria: 20 resp/min, auscultación pulmonar normal en ambos hemitórax; auscultación cardíaca: tonos rítmicos de buena intensidad, no soplos; frecuencia cardíaca central: 100 lat/min, tensión arterial: 120/70 mm Hg. *Abdomen*: blando, depresible, con dolor a la palpación profunda en hemiabdomen derecho; a nivel del flanco se palpa una masa abdominal, polilobulada, algo movable, de 20 cm de diámetro, dolorosa discretamente; en el lóbulo derecho del hígado se palpa una lesión nodular única de 3 cm, irregular y no dolorosa, siendo el resto del abdomen

negativo. En el examen de los otros sistemas, incluyendo el tacto rectal y el fondo de ojo, no hay nada que señalar.

## Estudio analítico y evolución

Hb: 11 g/dL, hematocrito: 35%, leucocitos:  $5,6 \times 10^9/L$  con fórmula diferencial normal. Velocidad de sedimentación globular: 112 mm/1ª h. LDH: 515 U/L (N < 400 U/L). Glucemia, creatinina, enzimas pancreáticas, iones, ácido úrico: normales. Enzimas hepáticas normales, excepto la fosfatasa alcalina: 435 U/L (N < 190 U/L). Alfa fetoproteína: 6 ng/mL (N: 0-8,5 ng/mL). VIH y VDRL: no reactivos.

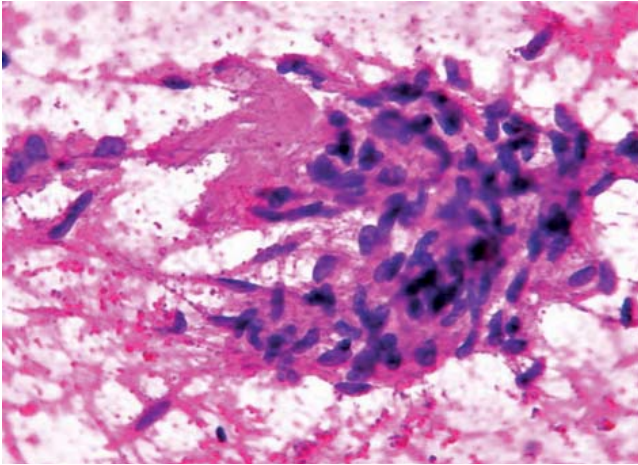
*Electrocardiograma*: taquicardia sinusal. *Radiografía de tórax*: elevación del hemidiafragma derecho. *Ultrasonido abdominal*: masa con imagen compleja, predominantemente sólida, de 25x18 cm, que desplaza asas delgadas y que ensancha y distiende segmentos del intestino delgado. Se observa imagen nodular de 3,5 cm en el lóbulo hepático derecho, de posible etiología metastásica, se sugiere biopsia de dicha lesión. *Tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen*: masa hiperdensa de 26x18 cm que desplaza el intestino delgado, a nivel del lóbulo hepático derecho se aprecia lesión metastásica de 3,5-4 cm, resto del examen sin alteraciones. Se realiza *citología por aspiración con aguja fina (CAAF)* dirigida por ultrasonido de la tumoración con el siguiente informe: positiva de células neoplásicas fusoeptelioides de bajo grado citológico, se realiza estudio inmunohistoquímico al extendido citológico, el cual fue positivo para CD117, confirmándose el diagnóstico de un GIST e igualmente se realizó citología a la metástasis hepática y se obtuvo el mismo resultado (figuras 1 y 2).

Se somete a laparotomía exploratoria y se encuentra una masa tumoral de 25x6x7 cm, que afectaba la pared del intestino delgado con distensión de asas, con las cuales hace cuerpo. Se practicó exéresis del tumor, cuyo estudio informó un *GIST de intestino delgado fusoeptelioides de alto grado* con estudio inmunohistoquímico de: CD117+, CD34+, S-100-, desmina+ (figuras 3-6). Se inicia tratamiento con Imatinib (STI-571-Glivec) con dosis de 400 mg diarios durante 6 meses. Hasta el momento, el paciente ha manifestado regresión de los síntomas y no se han reportado recurrencias ni nuevas metástasis después de este tiempo con controles periódicos.

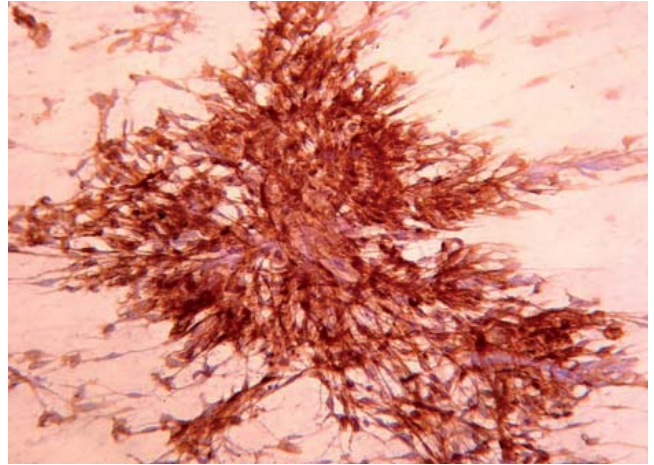
## DISCUSIÓN

Los GIST aparecen frecuentemente en ancianos y personas mayores de 50 años; la edad media reportada en largas series está en el rango de 55-65 años, en proporciones similares en hombres o mujeres; sin embargo, como lesión maligna puede presentarse en edades más tempranas (7); nuestro paciente tenía 39 años y pertenecía al sexo masculino.

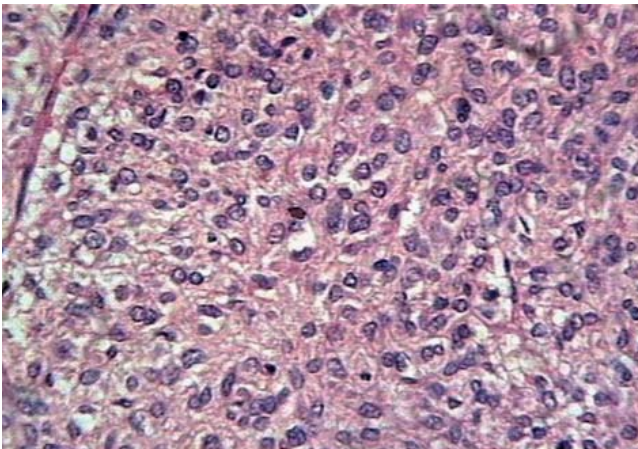




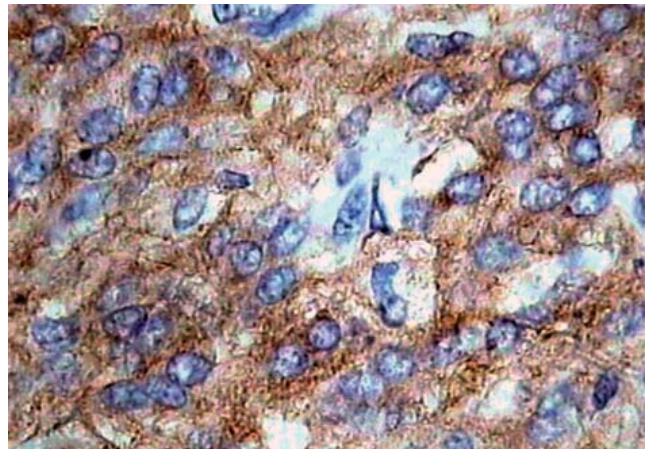
**Figura 1.** Extendido citológico de un nódulo hepático. Observe las células fusopiteloides de grado citológico bajo, formando conglomerados o remolinos (H/E 40x).



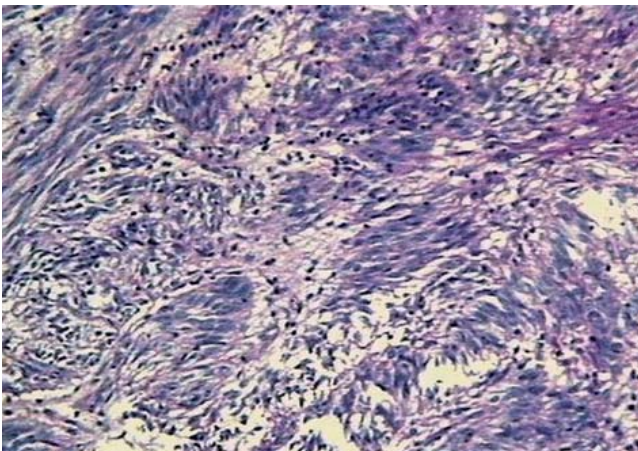
**Figura 2.** Estudio inmunohistoquímico. Obsérvese un campo del extendido citológico del nódulo del hígado intensamente positivo al CD117.



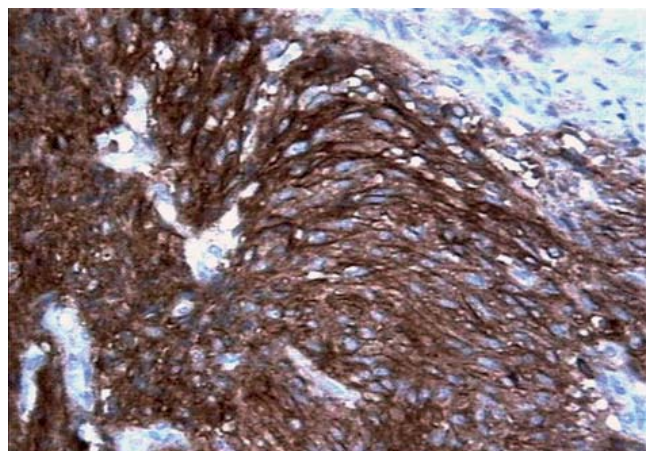
**Figura 3.** Microfotografía de un campo del tumor del intestino delgado, que muestra un patrón epitelioides (H/E 40x).



**Figura 4.** Imagen anterior intensamente positiva al CD117.



**Figura 5.** Histología de otra área de la tumoración, que muestra un patrón en empalizada típica (H/E 40x).



**Figura 6.** Figura anterior que muestra la positividad al CD117.



Estos tumores pueden encontrarse con menor frecuencia de forma incidental en la serosa del intestino delgado y del estómago durante cirugías por otras causas, durante gastroscopias como nódulos mucosos o, accidentalmente, en lesiones esofágicas en estudios radiográficos (8). En alrededor del 95% de los pacientes se presenta como un tumor primario único y en el 10-40% como tumores que invaden otros órganos, y se reporta una estrecha relación entre la localización anatómica y el pronóstico; así, tumores pequeños del intestino delgado tienen un peor pronóstico que grandes tumores del estómago (2, 3, 7). Los GIST gástricos pueden formar parte del síndrome de Carney (tumores estromales gástricos epitelioides, condromas pulmonares y paragangliomas extraadrenales) (1, 9).

La clínica varía de acuerdo a la localización, el patrón de crecimiento y el tamaño del tumor; no obstante, dentro de la inespecífica sintomatología que presentan, algunos estudios han mostrado: dolor (40-70%), hemorragia (20-50%) y masa palpable (20%), siendo los signos más constantes (10) los dos primeros, y que estaban presentes en nuestro caso; también puede ocurrir perforación y obstrucción (11). Los más agresivos pueden presentarse con diseminación abdominal y/o metástasis hepáticas, pulmonares y peritoneales (10, 11). En este enfermo se presentó una metástasis hepática única de 3,5 cm.

Estos tumores se localizan en el estómago (50-60%), intestino delgado (20%), intestino grueso (10%), esófago (5%) y ocasionalmente en el epiplón, mesenterio y en el retroperitoneo (~2%) (12). Su aspecto macroscópico depende del tamaño, que oscila entre 0,8 y 38 cm; microscópicamente se distinguen tres categorías: tumores de células fusiformes (77%), tumores epitelioides (8%) y tumores mixtos (15%) (3, 5, 7). En nuestro enfermo, el tumor se localizaba en el intestino delgado, medía 25x16x7 cm y estaba constituido por células fusiformes.

Se estableció un cambio importante en la interpretación de estas patologías debido fundamentalmente a los aportes de la inmunohistoquímica, microscopía electrónica, biología molecular y estudios de histogénesis (13). Los GISTs pueden expresar gran cantidad de antígenos, el más constante es el CD117 que se encuentra en, prácticamente, el 100% de los casos; de hecho, las únicas células del tracto gastrointestinal que normalmente expresan CD117 son las células intersticiales de Cajal por lo que se cree que comparten un precursor común (4, 14); es recomendable utilizar otros marcadores simultáneamente para su diagnóstico, tales como: CD34, actina, desmina, S-100, enolasa, cromogranina (13, 14); de estos, varios fueron realizados en nuestro paciente.

Las técnicas imagenológicas son útiles en el diagnóstico de los GIST y de las metástasis. Las imágenes endoscópicas muestran masas que hacen protrusión hacia la luz desde la

pared, en ocasiones con signos de ulceración y hemorragia (15). La presencia de una masa > 4 cm, de bordes irregulares, focos ecogénicos y espacios quísticos es muy sugestiva de GIST (2, 3, 8, 10, 12) y fue observada en este caso. La TAC y la RMN son esenciales en la evaluación del tumor primario y la presencia de metástasis (2, 3).

El diagnóstico diferencial debe tener presente a las neoplasias fibrohistiocitarias, a las de la vaina nerviosa periférica, a las del músculo liso, al sarcoma de Kaposi y a los adenocarcinomas poco indiferenciados (16). El pronóstico depende de factores que se interrelacionan entre sí como son: edad, presencia de metástasis, características histológicas, tamaño tumoral, número de mitosis, inmunofenotipo, ploidía y mutaciones genéticas (9, 12).

El principal tratamiento es la resección quirúrgica completa (17) como fue practicado en este paciente. Si el tumor se rompe en el interior de la cavidad abdominal mientras se intenta extirpar, la recaída es segura, por este motivo la cirugía laparoscópica está contraindicada (17).

El mesilato de Imatinib (STI-571-Glivec) es un medicamento fabricado para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. BCR-ABL es una enzima aberrante que ocasiona la leucemia en las células de la sangre de manera análoga a como KIT origina los GIST en las células de Cajal (18). El Glivec fue producido para interferir con la reacción química mediante la cual el ATP proporciona energía a la enzima BCR-ABL; se emplea en tumores irreseccables principalmente (19). En nuestro caso, además de la cirugía se empleó el Glivec, con dosis de 400 mg diarios, durante seis meses desde el día posterior a la operación hasta el momento actual, y nuestro paciente se encuentra libre de sintomatología y metástasis, con controles analíticos e imagenológicos frecuentes debido a las reacciones adversas del medicamento.

## REFERENCIAS

1. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, El-Rifai W. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-58.
2. Mukherjee S, Talavera F, Williams N, Mechaber AJ, Katz J, editors. *Gastrointestinal Stromal Tumors* [monograph on the Internet]. New York: www.emedicine.com; 2008 [last Updated 2008 March 4]. Available from: <http://www.emedicine.com/med/topic1179.htm>
3. Domínguez L, Torre Grosa L. Tumores gástricos estromales. *Rev Colom Cir* 2003; 18: 110-5.
4. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 152(5): 1259-69.

5. Dávila R, Fardel D. Stromal tumors. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 80-8.
6. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279(5350): 577-80.
7. D'Amato R, Steinert DM, McAuliffe JC, Trent J. Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 2005; 12: 44-56.
8. Kindblom L-G, Meis-Kindblom, Bümming P. Incidence, prevalence, phenotype and biologic spectrum of gastrointestinal stromal cell tumors (GIST): a population based study of 600 cases. *Ann Oncol* 2002; 13(Suppl 5): 157.
9. Corless CH, Fletcher CD. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J of Oncology* 2004; 22: 3813-25.
10. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33(5): 459-65.
11. Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002; 33(5): 466-77.
12. Trupiano J, Stewart R, Misick C. Gastric stromal tumors: a clinicopathologic study of 97 cases with correlation of features with nonaggressive and aggressive clinical behaviours. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 705-14.
13. González R, Araya J, Madila T. Diferenciación inmunohistoquímica con CD117 en tumores estromales gastrointestinales. Madrid: Congreso Virtual Hispoamericano de Anatomía Patológica. 2004.
14. Sanatameria M, Bertol A. Citología intraoperatoria de GIST. *Rev Esp Patología* 2003; 36: 113-8.
15. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): a review. *Europ J of Cancer* 2002; 38(Suppl 5): S37-S51.
16. Goss G, Merriam P, Manola J. Clinical and pathological characteristics of gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 559-65 [Abstract].
17. Eisenberg B, Judson I. Surgery and Imatinib in the management of GIST: Emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 465-475.
18. Lydon N, Druker BJ. Lessons learned from development of Imatinib. *Leuk Res* 2004; 28: S29-38.
19. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Brief report: effect of the tyrosine kinase inhibitor STI-571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344: 1052-1056.