

PRESENTACIÓN DE CASOS**Tumor del estroma gastrointestinal: Informe de caso y revisión de la literatura****Gastrointestinal stromal tumor: case report and review of literature****Andrés Ricardo Latorre Rodríguez MD¹, Camilo Andrés Mateus Patarroyo MD¹, Natalia Olaya MD. PhD²**

¹Médico Cirujano. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia; ² Médica Patóloga. Profesora asociada, Dpto. Patología, Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia - Hospital Universitario Nacional de Colombia.

arlatorrer@unal.edu.co, camateusp@unal.edu.co, naolayamo@unal.edu.co

**TUMOR DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL: INFORME DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA****RESUMEN**

El tumor del estroma gastrointestinal (GIST) es infrecuente; sin embargo, corresponde a la neoplasia de origen mesenquimal más común del tracto gastrointestinal. Se informa el caso de un paciente de 60 años con GIST gástrico, que se manifestó como hemorragia de vías digestivas de alto riesgo y síndrome constitucional; fue tratado con citorreducción tumoral quirúrgica de urgencia mediante gastrectomía subtotal. La presentación clínica de esta entidad es muy inespecífica, por lo cual se convierte en un reto de diagnóstico tanto clínico como patológico y requiere un profundo conocimiento histo-morfológico de la pared gástrica.

Palabras clave: Tumor del Estroma Gastrointestinal; Neoplasias Gástricas; Inmunohistoquímica; Informe de Caso.

SUMMARY

Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) is unusual; however corresponds to the most common mesenchymal neoplasm in the gastrointestinal tract. In this report we present a case of gastric GIST in a 60-year-old man, who presented high risk upper gastrointestinal bleeding and constitutional syndrome; was treated with urgent surgical tumoral reduction (subtotal gastrectomy). This entity has very unspecific manifestations which makes it clinical as well as a pathological diagnostic challenge, requiring a deep knowledge of the gastric wall histomorphology.

Key Words: Gastrointestinal Stromal Tumor; Stomach Neoplasm; Immunohistochemistry; Case Report.

INTRODUCCIÓN

El tumor del estroma del tracto gastrointestinal (GIST) es raro, y corresponde aproximadamente a 1% de las neoplasias del tubo digestivo (1). La pared gástrica es el sitio de presentación más común seguido por el intestino delgado (2). Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, dependiendo de la localización y estado clínico (3). Usualmente al momento del diagnóstico no existe compromiso metastásico y el

pronóstico es favorable (3,4). Por su comportamiento biológico e histogénesis, el tratamiento varía en función del estadio tumoral y la estratificación (1,3,5). El presente artículo incluye una revisión actualizada del tema abarcando: histogénesis, epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico, histo-morfología, inmunohistoquímica y tratamiento de esta entidad.

PRESENTACIÓN DE CASO

Hombre de 60 años, con antecedentes de hipotiroidismo, hipertensión arterial, colecistectomía y esplenectomía; consultó a urgencias por melenas de un día de evolución asociadas a mareo, inestabilidad en posición sedente, cinetosis, astenia y adinamia.

En estudios complementarios se documentó anemia normocítica normocrómica moderada, la endoscopia de vía digestiva alta identificó una lesión subepitelial de 4cm, de centro umbilicado, ulcerado y con estigmas de sangrado reciente a nivel de la curvatura mayor del cuerpo proximal; en la ecoendoscopia se caracterizó un engrosamiento de pliegues y una lesión hipoecoica de 2.1 x 2.5 cm en la muscular propia; los hallazgos fueron interpretados como sugestivos de GIST. El estudio histopatológico de las biopsias gástricas reveló un proceso inflamatorio crónico (gastritis multifocal), sin identificación de bacilos tipo *H. pylori*.

Mediante ecografía abdominal se observó un nódulo hipoecoico en flanco izquierdo de 1.3 x 0.9 cm, en relación con la cámara gástrica y el bazo; la tomografía abdominal contrastada evidenció discreta esplenosis en región subdiafragmática (Figura No. 1). No se documentó compromiso nodal, los marcadores tumorales séricos resultaron negativos.

Por persistencia de melenas, ortostatismo e hipotensión persistente sin adecuada respuesta a manejo transfusional secundaria a hemorragia de vías digestivas altas de alto riesgo (Rockall 4 puntos) en el contexto de neoplasia gástrica de histología incierta, el paciente fue llevado a cirugía de emergencia por grupo de cirugía oncológica, quienes decidieron realizar resección amplia mediante gastrectomía subtotal por riesgo vital.

En el estudio macroscópico del espécimen se identificó fondo gástrico sacular que medía 9 x 3 x 3 cm; la serosa presentaba un área indurada de 2.8 x 1.4 x 1 cm,

localizada a 1 cm del borde proximal y 5 cm del borde distal, al corte la pared

alcanzaba 0.5 cm de espesor, la submucosa era violácea, engrosada y hemorrágica.

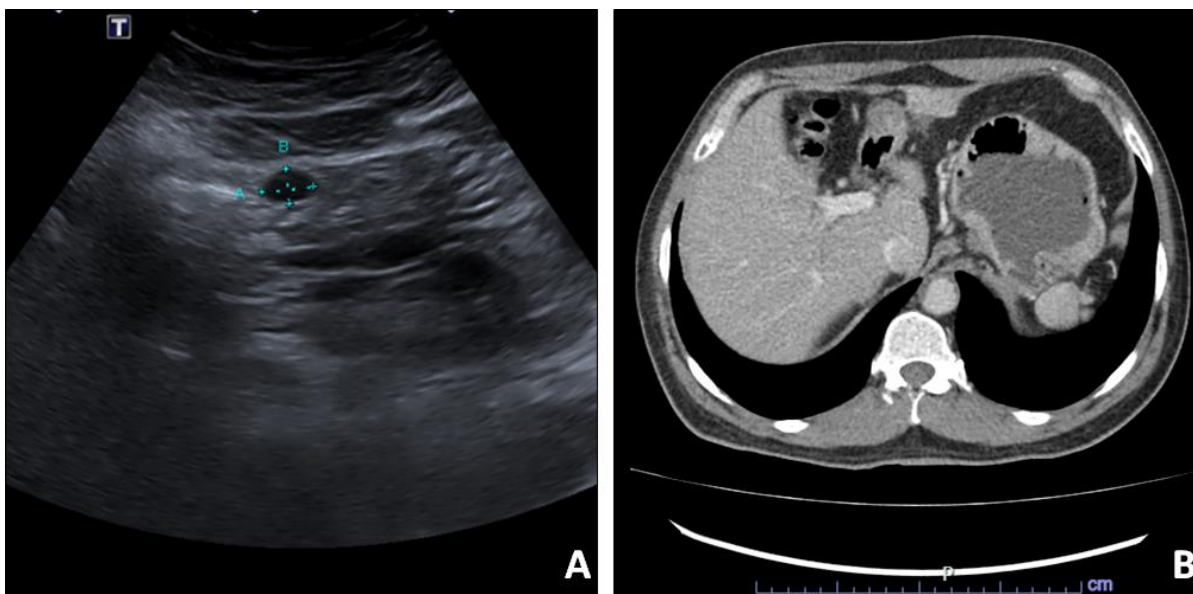


Figura No. 1. Hallazgos radiológicos. A: Ecografía abdominal. Se visualiza imagen nodular hipoeoica hacia el flanco izquierdo de 13 x 9 mm, en relación a cámara gástrica y bazo. B: Tomografía abdominal contrastada. Cámara gástrica con pliegues de apariencia habitual en donde no se logra definir una masa dependiente de las paredes gástricas, discreta esplenosis en región subdiafragmática.

Microscópicamente la lesión se encontraba en la muscular propia, era nodular y constituida por dos focos; el de mayor tamaño de 1.1 cm y el menor de 0.6 cm a 0.4 cm del primero; se trataba de proliferaciones neoplásicas bien definidas, no encapsuladas, ovoides, fusocelulares, de células con escaso pleomorfismo, de citoplasma indistinto, eosinófilo, sin mitosis ni necrosis, disponiéndose en fascículos de haces cortos. Los bordes de resección no presentaban compromiso tumoral (Figura No. 2). No se observó compromiso nodal en ganglios aislados.

Como diagnósticos diferenciales se plantearon proliferación mesenquimal, probablemente tumor del estroma gastrointestinal o leiomioma gástrico. Las células tumorales presentaron inmunorreactividad fuerte y difusa para CD117 (c-KIT) y DOG-1 (ANO1). La marcación con actina de músculo liso (AML) resultó negativa. El índice de proliferación con Ki-67 fue de 3%, confirmando el diagnóstico de GIST gástrico de bajo riesgo, pT2N0M0, estadio IA. (Figura No. 3).

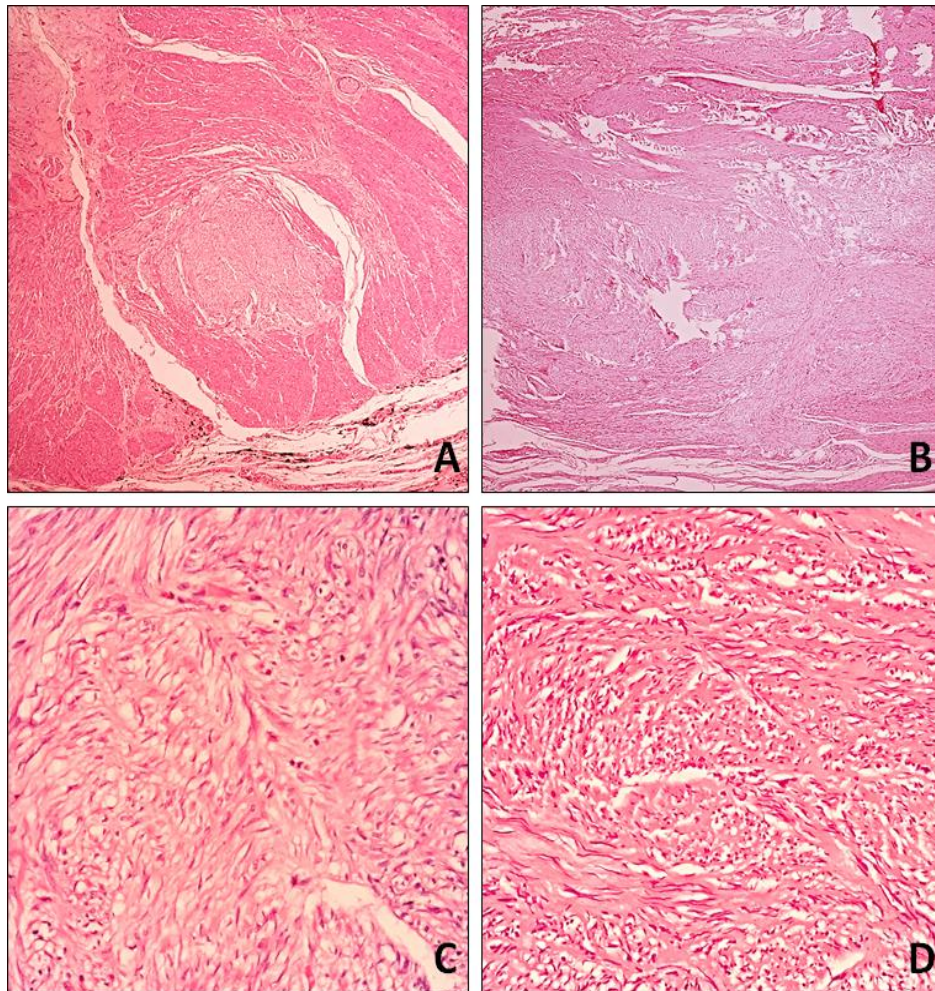


Figura No. 2. Estudio histopatológico, coloración básica. A y B: Se observa neoplasia maligna, de aspecto fusocelular y multifocal, inmersa en la capa muscular de la pared gástrica. (H-E 4x). C Y D: Proliferación de células fusiformes de citoplasma indistinto eosinófilo, sin mitosis, ni necrosis, que se disponen en haces cortos (H-E 40x).

El paciente fue dado de alta cuatro días después de la intervención quirúrgica. Tres semanas después, es remitido desde otro hospital con diagnóstico de accidente cerebrovascular isquémico con transformación hemorrágica en el territorio de la arteria cerebral media

izquierda; luego de 32 días de hospitalización fue dado de alta en plan de rehabilitación. En el control médico dos meses después, no se ha documentado recaída tumoral y la evolución neurológica es favorable.

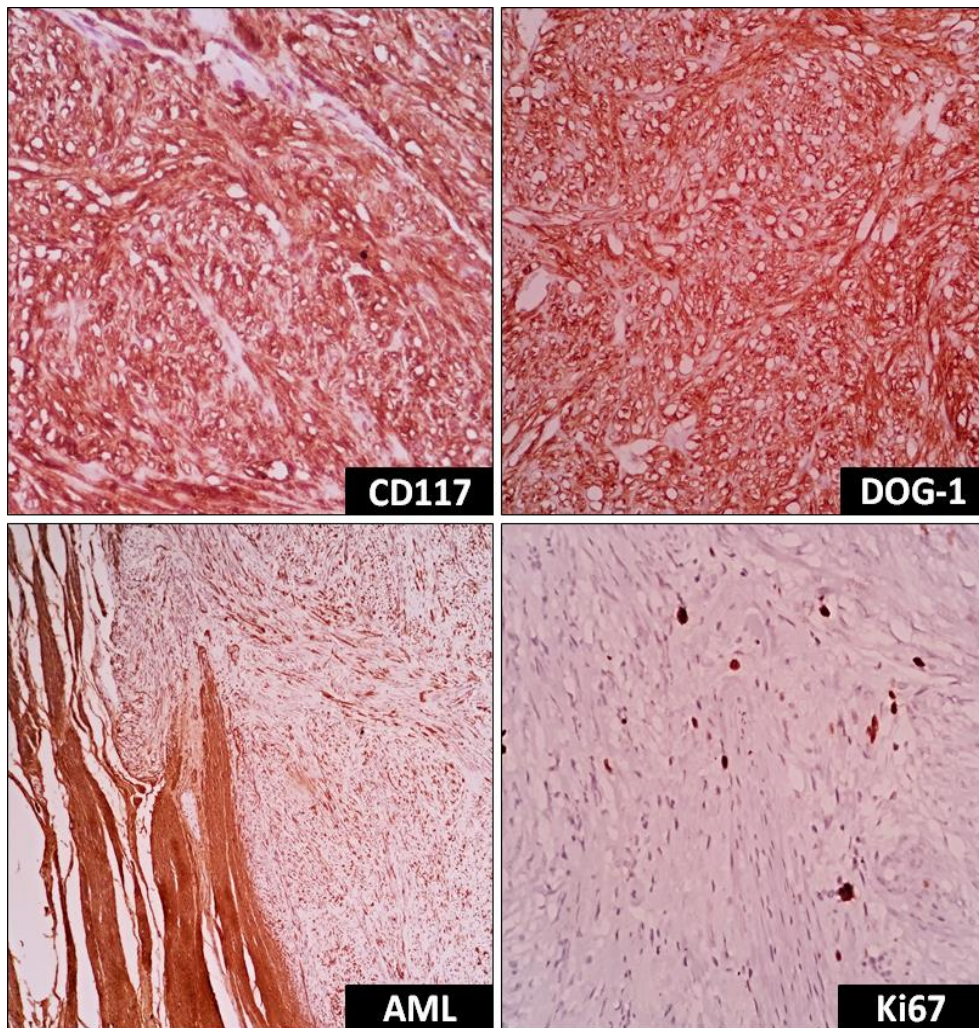


Figura No. 3. *Inmunofenotipo tumoral. Las células neoplásicas presentan inmunorreactividad para CD117 y DOG-1, la marcación con actina de músculo liso fue negativa. Índice de actividad mitótica con Ki-67 del 3%.*

DISCUSIÓN

Los tumores mesenquimales representan 1-2% de las neoplasias del tracto gastrointestinal, siendo los GIST los más frecuentes (1,6). La incidencia informada

es 10-15 casos por millón de habitantes anualmente, siendo ligeramente más frecuente en población asiática (2). No hay predilección de sexo, la edad media de

presentación es 60 años. En estudios cadavéricos se ha documentado la presencia de pequeños GIST (<1 cm) en hasta 22.5% de los especímenes mayores de 53 años (2,7).

La histogénesis de los GIST es incierta; no obstante, dadas sus características inmunofenotípicas y ultraestructura su origen probable subyace en precursores de la Células Intersticiales de Cajal (8,9). La transformación neoplásica de estas células se asocia a ganancias de protooncogenes como KIT (75-80%) y PDGFR-A (5-10%) (8); en menor proporción con síndromes hereditarios y mutaciones aisladas en 5% de los casos (10).

La localización de GIST más frecuente es estómago (55.6%), seguido por el intestino delgado (31.8%) y a nivel colorrectal (6%) (2). La presentación clínica es variable, depende de la localización y tamaño tumoral; 18.7% de los casos son asintomáticos y su hallazgo es incidental; los síntomas más frecuentes son hemorragia gastrointestinal (50%) especialmente en la localización gástrica; dolor abdominal difuso (20-50%) y obstrucción intestinal (10-30%). Otras presentaciones infrecuentes son abdomen agudo, masa palpable y saciedad precoz (2,8,11).

El diagnóstico de GIST es anatomopatológico, la sospecha clínica es infrecuente por la cantidad de diagnósticos diferenciales y baja incidencia. El abordaje inicial incluye tomografía (TC) abdominal contrastada, con frecuencia mostrando masas sólidas y delimitadas que realzan con contraste, y en ocasiones imágenes complejas con necrosis o hemorragia especialmente en

masas >10 cm. La resonancia magnética (RM) tiene un rendimiento similar, se prefiere para la caracterización de lesiones rectales y estudio de estadificación o seguimiento (11,12). La TC, RM y PET-scan son útiles para valorar la extensión y compromiso metastásico (13). Estudios endoscópicos y eco-endoscópicos suelen identificar masas submucosas, hipoecoicas, bien delimitadas, ocasionalmente ulceradas, en la muscular propia, y menos frecuentemente en la muscular de la mucosa (11,12). Dicho abordaje endoscópico permite identificar lesiones candidatas a seguimiento sin intervención quirúrgica, generalmente menores a 2 cm, asintomáticas y sin crecimiento significativo. Siempre en contexto de la edad del paciente, su expectativa de vida y los posibles hallazgos sugestivos de comportamiento agresivo (14). La biopsia de la lesión se reserva para cuando se sospecha enfermedad metastásica o inicio prequirúrgico de tratamiento farmacológico. Se sugiere biopsia guiada por ecografía sobre abordaje percutáneo por riesgo de ruptura tumoral y siembras peritoneales secundarias (8,12).

En el caso presentado es evidente una diferencia en los diámetros lesionales endoscópicos e histopatológicos; las discrepancias por sobreestimación o subestimación del tamaño tumoral se ha observado en 62.7% de los casos de cáncer gástrico temprano (15), múltiples factores como la localización anatómica, la profundidad y el grado histológico de la lesión podrían explicarlo; igualmente, es importante mencionar la retracción tisular como fenómeno originado en el

procesamiento histotecnológico presentando disminución volumétrica de hasta 34.2% hasta la visualización histológica (16,17); hacemos reflexión e invitamos al lector a preguntarse: ¿qué consecuencias en la estadificación tumoral, pronóstico y tratamiento pueden existir a partir de estas discrepancias del tamaño tumoral?

Histopatológicamente se han descrito tres variantes histológicas de GIST: fusiforme representado hasta 70% de los casos, epitelioide 20% y mixta 10% (18). La variante fusiforme se compone de células en huso, con citoplasma eosinófilo, dispuestas en fascículos cortos, los núcleos son ovalados y homogéneos, en ocasiones con vacuolas citoplasmáticas yuxtancleares; el estroma es colágeno y puede presentar calcificación distrófica. En el pasado los GIST se consideraban tumores benignos; sin embargo, en estudios con seguimiento a largo plazo se evidenció que virtualmente todos eran potencialmente malignos; por este motivo no es del todo válido el uso de la terminología “benigno” o “maligno” en este tipo de tumor. Se han diseñado un gran número de escalas de predicción de riesgo de metástasis y recurrencia; la más ampliamente distribuida es la escala NIH modificada que clasifica los tumores dependiendo de su tamaño, índice mitótico, localización y perforación en 4 categorías de riesgo. Otros factores predictores de malignidad propuestos son la presencia de necrosis, patrón de crecimiento invasivo y expresión aumentada de Ki-67 (8,11,20).

(1,18). El subtipo epitelioide se compone de células redondas con citoplasma eosinófilo, con núcleos grandes y cromatina vesicular, que puede plantear diagnósticos diferenciales con carcinomas o neoplasias melanocíticas (1,9). La variante mixta tiene características compartidas, generalmente con transiciones abruptas entre estas (1).

Inmunofenotípicamente, la sobreexpresión del receptor de tirosina quinasa KIT (CD117) y DOG-1, son los hallazgos más específicos presentándose en más de 95% de los casos; puede haber inmunorreactividad de CD34 en 60-70% de los casos, mientras que otros marcadores como actina de músculo liso (AML), AE1/AE3, S100, desmina son usualmente negativos (1,8,19) (Ver Tabla No. 1).

La resección quirúrgica con márgenes de sección libres de tumor es el tratamiento estándar en lesiones con compromiso local o locorregional, con cada vez más tendencia a cirugía mínimamente invasiva en tumores con bajo riesgo de ruptura (11,14). Existen medicamentos coadyuvantes del grupo de inhibidores de tirosin quinasa (Imatinib, Sunitinib y Ponatinib), consecuentemente se ha encontrado mejor respuesta en tumores que sobreexpresan KIT y PDGFR-A. Dichos medicamentos de manera indefinida junto con abordajes quirúrgicos o no quirúrgicos (radioterapia, ablaciones) con fines paliativos son la tendencia en el manejo para tumores con compromiso metastásico, o locorregional inoperable. Cuando ocurren, las metástasis suelen ser a mesenterio (30%), hígado (28%) y pulmón (7%) (1,8,11,14).

Marcador	Reactividad en caso presentado	Expresión usual en GIST	Concordancia	Referencia
CD117	Positiva	Positiva 95%	Si	Am J Surg Pathol 2009;33:1401
DOG-1	Positiva	Positiva 98%	Si	Am J Pathol 2004;165:107
CD34	NA	Positiva 82%	NA	Am J Surg Pathol 2005;29:52
S100	NA	Negativa	NA	Transl Gastroenterol Hepatol 2018;3:27
AML	Negativa	Negativa	Si	Transl Gastroenterol Hepatol. 2018;3:27
Ki-67	IAM: 3%	IAM usualmente menor o igual al 5%	Si	Int J Clin Exp Pathol. 2014;7(5):2298-2304

Tabla No. 1. Marcadores de inmunohistoquímica practicados en comparación a lo informado en la literatura.
 NA: Estudio no realizado. AML: Actina músculo liso. IAM: Índice de actividad mitótica

Con el informe de este caso, se pretende brindar información actualizada sobre aspectos claves, resaltar la necesidad del conocimiento profundo de la

histomorfología de la pared gástrica para la adecuada comprensión de esta entidad, y aportar un registro a la casuística internacional.

CONFLICTOS DE INTERÉS

No se declaran conflictos de interés en la escritura o publicación de este artículo. No existieron fuentes de financiación o patrocinadores para la escritura del mismo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trisha M.P, Michael J.D, Alexander M.B, Salvatore A.G, et Al. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. J Gastrointest Oncol. 2019;10(1):144-154.
2. Søreide K, Sandvik O,M, Søreide J.A, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu V.R. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. Cancer Epidemiol. 2016;40(1):39-46.

3. Scherubl H, Faiss S, Knoefel WT, et Al. Management of early asymptomatic gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *World J Gastrointest Endosc.* 2014;6(7):266-71.
4. Rammohan A, Sathyanesan J, Rajendran K, et al. A gist of gastrointestinal stromal tumors: A review. *World J Gastrointest Oncol.* 2013; 5(6): 102–112.
5. Chen Y.H, Liu K.H, Yeh C.N, et Al. Laparoscopic resection of gastrointestinal stromal tumors: safe, efficient, and comparable oncologic outcomes. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2012; 22(8):758-63.
6. Amin M.B, Edge S.B, Greene F.L, et Al. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th Ed. New York, United States of America: Springer, 2017.
7. Agaimy A, Wünsch P.H, Hofstaedter F, Blaszyk H, Rümmele P, Gaumann A, Dietmaier W, Hartmann A. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(1):113-20.
8. Rubin B.P, Heinrich M.C, Corless C.L. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet.* 2007;369(9574):1731-41.
9. Miettinen M, Sobin L.H, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol.* 2000;13(10):1134-42.
10. Neves M.C, Stamp G, Mudan S. Sporadic diffuse segmental interstitial cell of Cajal hyperplasia harbouring two gastric gastrointestinal stromal tumours (GIST) mimicking hereditary GIST syndromes. *Int J Surg Case Rep.* 2015;16(1):202-5.
11. Marcella C, Shi R.H, Sarwar S. Clinical Overview of GIST and Its Latest Management by Endoscopic Resection in Upper GI: A Literature Review. *Gastroenterol Res Pract.* 2018 Oct 31;2018:6864256.
12. Scarpa M, Bertin M, Ruffolo C, Polese L, D'Amico D.F, Angriman I. A systematic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *J. Surg. Oncol.* 2008; 98(5):384-392.
13. Kamiyama Y, Aihara R, Nakabayashi T, Mochiki E, Asao T, Kuwano H, Oriuchi N, Endo K. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: useful technique for

predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors. *World J Surg.* 2005;29(11):1429-35.

14. Casali P, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2018;29(1):68-78.

15. Shim C.N, Song M.K, Kang D.R, Chung H.S, Park J.C, et Al. Size discrepancy between endoscopic size and pathologic size is not negligible in endoscopic resection for early gastric cancer. *Surg Endosc.* 2014; 28(7):2199-207.

16. Tran T, Sundaram C.P, Bahler C.D, et al. Correcting the Shrinkage Effects of Formalin Fixation and Tissue Processing for Renal Tumors: toward Standardization of Pathological Reporting of Tumor Size. *J Cancer.* 2015;6(8):759-766.

17. Hsu P.K, Huang H.C, et Al. Effect of Formalin Fixation on Tumor Size Determination in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(6),1825–1829.

18. Fletcher C.D, Berman J.J, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley B.J, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol.* 2002;33(5):459-65.

19. Kang G.H, Srivastava A, Kim Y.E, Park H.J, Park C.K, Sohn T.S, et Al. DOG1 and PKC- θ are useful in the diagnosis of KIT-negative gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol.* 2011;24(6):866-75.

20. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol.* 2008;39(10):1411-9.

