

**Medicentro 2000;4(1)**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO  
"ARNALDO MILIÁN CASTRO"  
SANTA CLARA, VILLA CLARA**

**CARTA AL EDITOR**

## **Tumores del estroma gastrointestinal. A propósito de tres pacientes**

Por:

Dr. Clara García Enríquez<sup>1</sup>, Dra. Carmen Garrido Arce<sup>2</sup>, y Dra. María Esther García Enríquez<sup>3</sup>

1. Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Asistente. ISCM-VC.
2. Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Profesor Titular. ISCM-VC.
3. Médico de la Familia. Policlínico "Chiqui Gómez Lubián". Santa Clara, Villa Clara.

Señor Editor:

El término de tumores del estroma gastrointestinal (GIST) ha sido aplicado a tumores mesenquimatosos que no representan ni típicos liomiomas ni schwannomas. La histogénesis de los mismos ha sido controversial, pero en las últimas tres décadas se ha profundizado su estudio, y fueron identificados inicialmente por métodos inmunohistoquímicos. Estas investigaciones fueron complementadas, por estudios de microscopía electrónica y por el seguimiento cuidadoso de la evolución clínica. El diagnóstico anatomopatológico de este tumor se hizo a tres pacientes, lo que describimos a continuación:

Presentación de los pacientes:

Paciente 1:

Sexo femenino, blanca, de 62 años y antecedentes de HTA e historia de dolor abdominal de ocho días de evolución, localizado en epigastrio e irradiado a espalda, por lo que acude a cuerpo de guardia de nuestro hospital. Se le realiza ultrasonido abdominal y se observa tumor gástrico de cara posterior de aproximadamente 100 mm y litiasis vesicular, motivo por el cual es ingresada. Durante su estancia en sala se le realizan los siguientes complementarios: Hb 14,7 g/L; leucograma: leucocitos 14,5 X 10<sup>9</sup>, p: 0,69, 1: 0,23, e: 0,08.

Se le practica laparoscopia, en la cual se informa: hígado de tamaño normal, carmelitoso con punteado blanquecino en ambos lóbulos, superficie lisa, áreas de engrosamiento capsular, bordes romos y consistencia que impresiona aumentada; vesícula llena a tensión, mediana y verde clara. El estómago propulsado hacia adelante y a la izquierda con vasos de neoformación. Área pancreática impresiona intervenir en la propulsión del estómago y del epiplón gastrohepático.

Conclusiones: hígado infiltrativo, y llama la atención el aspecto endoscópico del estómago. En la radiografía de tórax se observó un índice cardiorácico normal. No se encontraron lesiones pleuropulmonares.

Se decide realizar laparotomía exploradora, y en el acto quirúrgico se comprueba la existencia de un tumor de pared gástrica que impresiona ser pediculado, de 10 a 15 cm aproximadamente, situado en la cara posterior del antro y curvatura menor, sin metástasis en hígado, epiplón, peritoneo, ni ganglios palpables. Se realiza biopsia transoperatoria que arroja tumor maligno indiferenciado, y es imposible definir histogénesis por esta técnica. Se realiza entonces gastrectomía subtotal con omentectomía menor y mayor, gastroyeyunostomía antecólica en asa larga con yeyunostomía y colecistectomía.

El estudio anatomopatológico microscópico de la pieza quirúrgica correspondió con segmento de estómago de 14 x 3 cm, serosa, de color pardo grisáceo en pared posterior de antro y curvatura menor, tumor de 9 x 7 cm que crece dentro de la pared y no ulcera la mucosa; al corte deja escapar líquido hemático con tejido necrótico quistificado y con áreas sólidas blanquecinas; el resto de la mucosa del estómago presenta aspecto adoquinado, los bordes de sección están libres de tumor y al realizar disección de la grasa se encuentra sólo una formación ganglionar de color grisáceo de 0,5 cm, la vesícula es de 10 x 4 cm, cístico de 0,3 cm, y al abrirla se observan múltiples formaciones calculosas facetadas.

Se toman muestras para realizar microscopia electrónica.

En el examen microscópico se observa un tumor predominantemente fusocelular, con 5 mitosis por 10 campos de gran aumento. Se remitió al Centro de Referencia, donde se efectúa estudio inmunohistoquímico que arroja positividad para la vimentina, enolasa neuroespecífica y CD 34, así como negatividad para desmina, alfa actina y S-100. La ultraestructura mostró procesos citoplasmáticos gruesos, gránulos de cetro denso, ninguna diferenciación neural ni muscular lisa, y uniones rudimentarias (Figs 1-4).

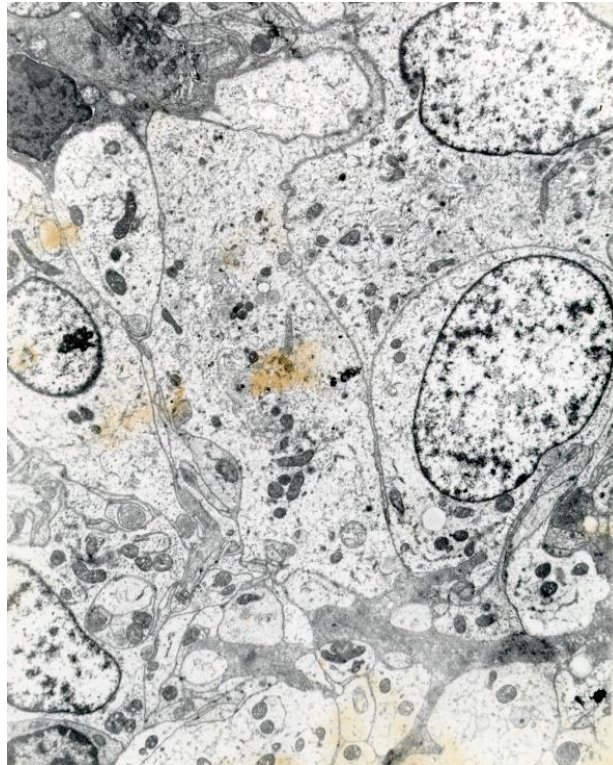


Fig 1 Microfotografía electrónica del plexosarcoma (GANT) a baja magnificación, que muestra células fusiformes con procesos citoplasmáticos gruesos. Note la ausencia de lámina basal. Magnificación original x 3,000.

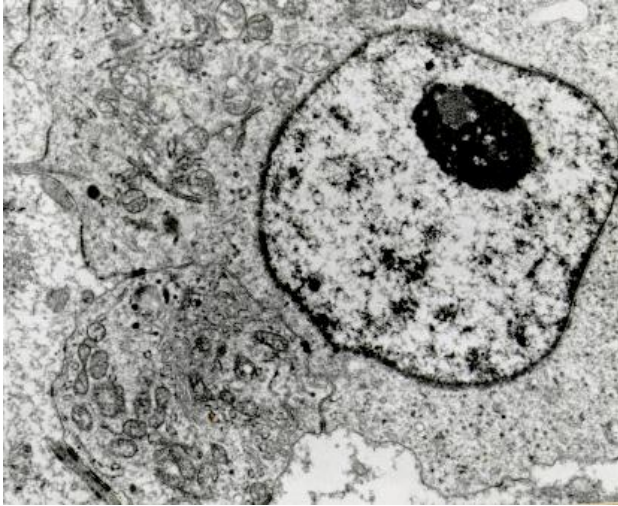


Fig 2 Gant. Célula parecida a una neurona, con procesos citoplasmáticos axónicos que terminan en formaciones bulbosas similares a estructuras sinápticas, y contienen gránulos neurosecretorios densos y uniones celulares rudimentarias. Magnificación original x 6,000.

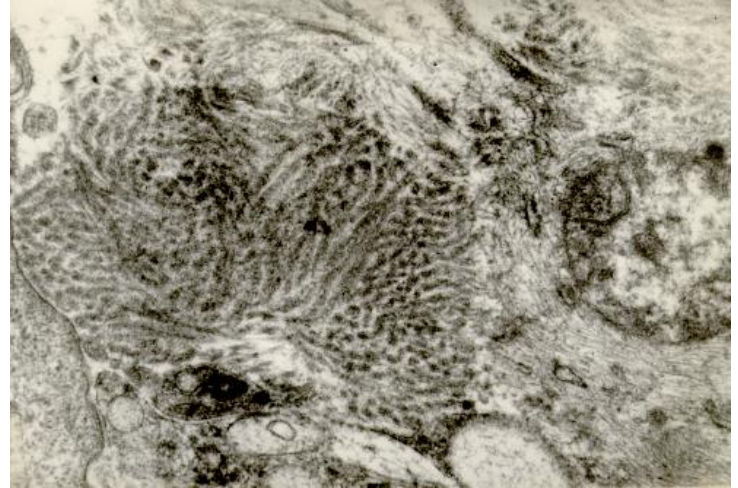


Fig 3 GANT. Microfotografía electrónica que muestra fibras "Skenoides". Paciente No. 1. Magnificación original x 6,000.

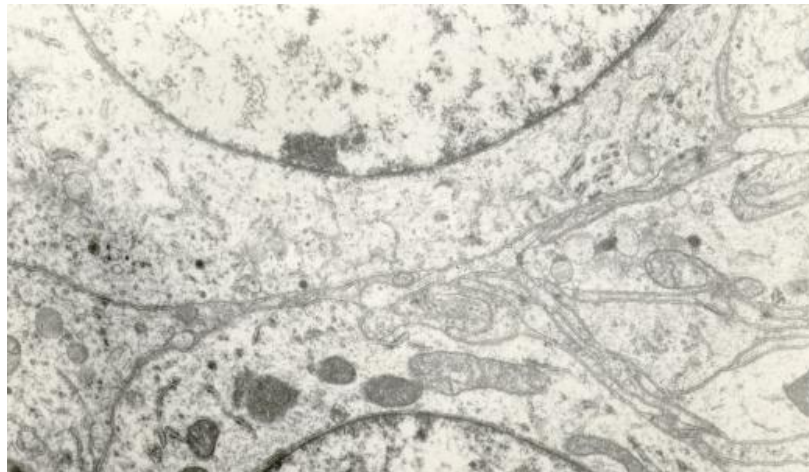


Fig 4 Procesos citoplasmáticos con gránulos secretorios y uniones rudimentarias. Paciente No. 1. Magnificación original x 7,000.

Se concluye como un plexosarcoma. La paciente ha evolucionado favorablemente y tras dos años y ocho meses de la intervención quirúrgica, se mantiene asintomática.

#### Paciente 2

Sexo femenino, blanca de 36 años y antecedentes de buena salud, que ingresa por sangramiento digestivo alto que repercute en su estado hemodinámico; presentaba taquicardia con FC: 120; TA de 100/70, sudoración y palidez cutaneomucosa, por lo que se administra volumen y mejora, pero a las pocas horas de ingresada presenta hematemesis de moderada cuantía y se decide realizar intervención quirúrgica de urgencia por haberse diagnosticado pólipo gástrico sangrante mediante endoscopia.

Se realiza laparotomía exploradora de inmediato y se encuentra en cara posterior del cuerpo gástrico un tumor de la pared que impresionaba ser pedicular, de aproximadamente 10 cm, polilobulado, ulcerado en la mucosa gástrica. Se le hace exéresis amplia de la pared gástrica y gastrorrafia.

En el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica, desde el punto de vista macroscópico se correspondía con masa de tejido de 9 x 6 x 6 cm, de superficie irregular y color pardo amarillento, identificada hacia un extremo como pared gástrica con úlcera de 1,5 cm, y al corte se observó tumor que infiltraba la mucosa, al cual corresponden 6,5 x 5 cm, con zonas sólidas blanquecinas, otras quísticas, con material hemático en su interior y zonas de necrosis.

En el estudio con microscopia óptica se observa tumor con patrón predominantemente fusocelular y más de 5 mitosis por campo de gran aumento. Se remitió al Centro de Referencia Nacional donde se realizó estudio inmunohistoquímico con los siguientes resultados: vimentina positivo, desmina negativo, alfa actina y enolasa neuroespecífica negativas.

Se concluye como un tumor del estroma gástrico que debe considerarse de alto grado de malignidad, dado el tamaño como ulceración y número de mitosis. Con este diagnóstico se interconsulta en oncología y comienza tratamiento con citostáticos durante seis meses.

La evolución postoperatoria mediata fue favorable, pues la paciente aumentó de peso, la cifra de Hb alcanzó la normalidad, el ultrasonido y la gammagrafía hepática fueron negativos y se hallaba asintomática. Al octavo mes se le realizó ultrasonido abdominal, en el que se observó litiasis vesicular, y al décimo, se encontraron imágenes polilobuladas ecogénicas de aproximadamente 8 cm, retrogástricas, y aparece melena. Se realiza entonces esofagogastroduodenoscopia, donde se observó pequeña lesión ulcerada en cuerpo gástrico en relación con imagen ultrasonográfica.

Se decide realizar laparotomía exploradora en la cual fue encontrado gran tumor retrogástrico polilobulado, de consistencia firme, que descansa sobre el borde superior del cuerpo pancreático sin infiltrarlo. Se consideró asociado a recidiva tumoral, presencia de ganglios metastásicos en la cadena gástrica izquierda, gastroepiploica y epiplón mayor, y fue practicada gastrectomía total con omentectomía, esofagoyeyunostomía, yeyunoyeyunostomía y colecistectomía.

En el estudio macroscópico de la pieza quirúrgica se encontró: estómago de 21 x 8 cm con serosa de color grisáceo y tumor de 10 x 6 x 4,5 cm en la pared posterior del cuerpo; al abrirlo, en correspondencia con la formación tumoral, se evidenció úlcera de 0,6 cm en la mucosa; al corte se encontraron áreas sólidas blanquecinas y otras amarillentas necróticas, así como zonas de hemorragias alejadas de los extremos de sección quirúrgica. El resto de la mucosa presentaba aspecto empedrado; al realizar disección de la grasa de curvatura mostró dos formaciones ganglionares: la mayor de 4 x 2 cm con infiltración a grasa epiploica.

El estudio al microscopio óptico mostró tumor predominantemente fusocelular con alto índice mitótico (más de 5 mitosis por campo de gran aumento), y se concluyó como recidiva de tumor de estroma gástrico de gran malignidad, con metástasis a ganglios regionales y extensa infiltración a epiplón.

Ingresó nuevamente por presentar tumor redondeado de carácter quístico de 6 cm de diámetro a nivel del cuerpo pancreático, que fue comprobado mediante ultrasonido; de igual forma, se comprobó aumento de volumen de carácter tumoral redondeado circunscrito a la pared anterior del abdomen. Se le realizó biopsia excisional de la lesión, y el resultado fue metástasis de tumor fusocelular. Actualmente se encuentra en estudio.

### Paciente 3:

Masculino, blanco, con antecedentes de gastritis y anemia, que ingresa por sangramiento digestivo alto. Se realiza gastroduodenoscopia, donde se observa proceso neofornativo ulcerado infracardial; mediante el estudio biopsico se concluye que se trata de un tumor del estroma gástrico. Se realiza ultrasonido abdominal que fue negativo de metástasis hepática o piloroplastia en otros órganos.

Se decide realizar laparotomía exploradora con gastrectomía proximal, y esofagogastrectomía término-lateral y piloroplastia, por la presencia de un tumor localizado a nivel del cardias sin metástasis ganglionares, hepáticas o en otro órgano.

El estudio macroscópico se correspondió con segmento de estómago de 8 x 7,5 x 3 cm producto de gastrectomía proximal que muestra serosa de color pardo grisáceo, lisa, y se comprobó engrosamiento de la pared localizado en el cardias; al abrir el tumor de 3 x 2,5 cm en la zona previamente descrita, de forma ovoide y coloración amarillenta con áreas de hemorragias, no

impresiona que infiltra la serosa; el resto de la mucosa es de aspecto empedrado. No se encuentran formaciones ganglionares.

El estudio microscópico arroja tumor predominantemente fusocelular con más de 5 mitosis por campo de mayor aumento (Fig 5), y la muestra es remitida al Centro de Referencia Nacional donde se realiza estudio inmunohistoquímico que fue positivo para la vimentina y negativo para la alfa actina en células tumorales.

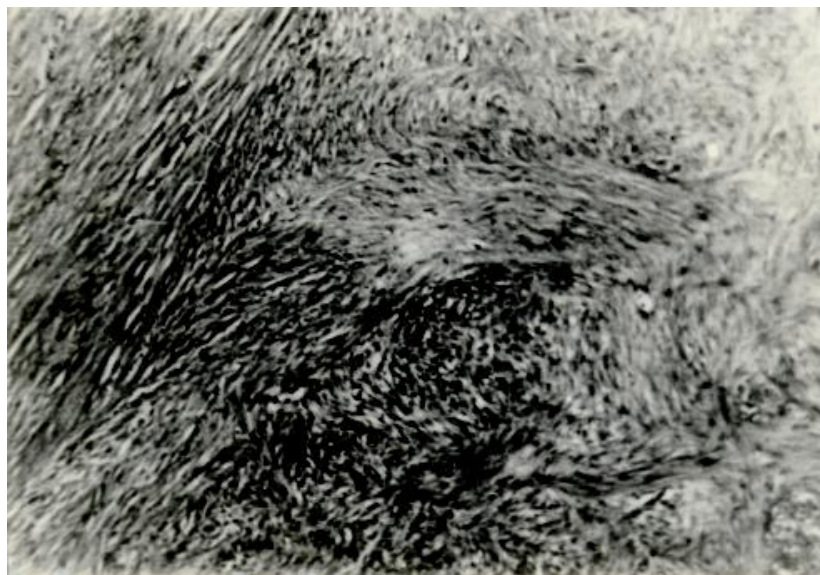


Fig 5 GIST. Aspecto microscópico con patrón fusiforme. Paciente No. 2. H y E x 250.

Se consideró como de alto grado de malignidad dado los datos morfológicos encontrados. Se prescribió tratamiento oncológico, y para conocer su evolución se realiza ultrasonido, esofagogastroduodenoscopia y radiografía de tórax, todos los cuales resultaron negativos. Actualmente se encuentra asintomático, 12 meses después de la intervención quirúrgica.

#### Comentario

El concepto básico que ha sido conformado es que los tumores del estroma gastrointestinal constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias que requieren estudios inmunohistoquímicos y ultraestructurales para su clasificación. Ellos son tumores fusocelulares del adulto, los cuales pueden mostrar características morfológicas de diferenciación muscular lisa, neural o hacia una estirpe mesenquimatosa más indiferenciada; es decir, se conoce que derivan de células mesenquimales que proliferan y se diferencian en diversas líneas e incluso, en un mismo tumor en sentido bidireccional<sup>1</sup>. En 1984 Guillermo Herrera describió un tumor del estroma gastrointestinal cuya ultraestructura mostraba procesos celulares similares a las células de los plexos entéricos, originalmente denominado como plexosarcoma. Hoy se designa como tumor gastrointestinal del sistema nervioso autónomo (GANT), por el típico aspecto al microscopio electrónico y las características inmunohistoquímicas que expresan<sup>1-4</sup>.

Dichos tumores se observan a nivel del estómago, que es el sitio gastrointestinal más común de origen; pero también pueden desarrollarse en el intestino delgado, y si bien pueden evolucionar asintóticamente, es habitual la aparición de dolor, sangramiento digestivo agudo e, incluso, cuadros de invaginación intestinal producidos por la masa tumoral<sup>5</sup>. La responsabilidad principal, con respecto al diagnóstico correcto de estos tumores, compete al anatomopatólogo, quien debe determinar dos elementos básicos:

1. Definición de la estirpe tumoral mediante el uso de técnicas de inmunohistoquímica y microscopía electrónica.
2. Determinación del carácter benigno o maligno de la neoformación y, por ende, de los factores de riesgo que puede presentar el enfermo en su evolución clínica<sup>3-6</sup>.

El estudio del inmunofenotipo tumoral es esencial, pues está bien definido que un tumor estromal no puede ser diagnosticado sólo sobre la base de las técnicas convencionales de microscopía óptica. Dada las diferentes líneas de diferenciación, es necesario el uso de un panel de 10 anticuerpos para las reacciones inmunohistoquímicas, que incluyen: vimentina, cuya positividad determina la presencia de un tumor de estirpe mesenquimatosa, actina para músculo liso y desmina para la diferenciación muscular; S-100, enolasa neuroespecífica, cromogranina, sinaptofisina en la diferenciación neural; polipéptido intestinal vasoactivo, queratina y VD34<sup>2</sup>. En estudios más recientes se ha probado lo apropiado del uso de este último marcador de antígeno presente en células progenitoras mieloides, en células endoteliales y en algunos fibroblastos, ya que se ha comprobado en diversas series estudiadas que más del 70 % de los tumores estromales fueron positivos, lo que reporta dos beneficios importantes: que se convierte en un marcador útil para estos tumores, ya que los liomiomas verdaderos no ofrecen positividad y, en segundo lugar, permite deslindar a los tumores estromales del sarcoma de Kaposi, que es positivo al CD34 pero también al CD31, un marcador más específico para células endoteliales no presentes en los tumores estromales<sup>4,7,8</sup>.

El estudio ultraestructural es también básico, ya que demostrará diferenciación hacia células musculares lisas, neurales o ambas, y particularmente en el plexosarcoma estará caracterizado por la presencia de procesos citoplasmáticos gruesos, de gránulos neurosecretorios electrón denso, carencia de membrana basal, uniones rudimentarias y la presencia de fibras "skenoideas" en el intersticio, hallazgos que explican la positividad a la vimentina, la enolasa neuroespecífica y la sinaptofisina en la inmunohistoquímica<sup>4,5,7</sup>.

La determinación del carácter benigno o maligno del tumor requiere del estudio cuidadoso de parámetros que permiten definir la evolución del mismo, entre los principales se encuentran el índice de mitosis y tamaño tumoral, que se consideran como los mejores factores pronósticos para dividir los tumores en tres grupos:

- Benignos (menos de 5 cm de talla y menos de 2 mitosis en 10 campos de gran aumento).
- Malignos (más de 5 cm de talla y más de 5 mitosis por 10 campos de gran aumento).
- Borderline (más de 5 cm de talla y entre 3 a 5 mitosis por 10 campos de gran aumento)<sup>9,10</sup>.

Otros parámetros de gran importancia que deben ser valorados en conjunto con los dos factores pronósticos esenciales, son el pleomorfismo nuclear, la celularidad elevada, presencia de mitosis bizarras, la ulceración de la lesión, síntomas y signos clínicos, índice de proliferación nuclear mayor de 10, patrón morfológico fusiforme y el sexo masculino, de lo que se infiere un mal pronóstico<sup>7,9-12</sup>. En cuanto a la variedad histogenética debe conocerse que el plexosarcoma es maligno siempre, que puede ser de bajo grado, pero también de alto grado de malignidad. Sugieren mejor pronóstico con bajo riesgo, el monomorfismo nuclear predominante, poca celularidad, tamaño pequeño, paciente asintomático, no ulceración de la lesión, índice de proliferación nuclear menor de 10 y patrón morfológico epitelioides<sup>9,10,12,13</sup>.

Debe tenerse en cuenta que algunos tumores no se ajustan a lo esperado, según los datos anteriores, por lo que se intenta actualmente emitir factores pronósticos con la utilización de técnicas distintas que incluyen la citometría de flujo<sup>9,12,13</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Herrera GA, De Moraes HP, Grizzle WE. Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma): light and electron microscopic study confirming the origin of the neoplasm. *Dig Dis Sci* 1984;29:275-284.
2. Franquemont DW. Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol* 1995;103(1):41-47.

3. Dhimes P, López M, Ortega MP. Gastrointestinal autonomic nerve tumors and their separation from other gastrointestinal stromal tumors: an ultrastructural and immunohistochemical study of seven cases. *Virchows Arch* 1995;426(1):27-35.
4. Gregory Y, Lawers MD, Robert A, Erlandson P, James M. Gastrointestinal autonomic nerve tumors. A clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of 12 cases. *Am J S Pathol* 1993;17(9):887-897.
5. Flukingr R, Wegmann W, Hubr A. Tumor of the gastrointestinal autonomic nervous system (GANT or plexus sarcoma). *Chirurgische Klinik* 1996;67(4):371-379.
6. Laky D, Halalan F. Gastrointestinal stromal tumors; a recently defined entity, Literature data and personal case report. *Rom J Morphol Embryol* 1995;41(1-2):73-78.
7. Miettinen M, Virolainen M, Maarit SR. Gastrointestinal stromal tumors; value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyoma and schwannoma. *Am J Surg Pathol* 1998;19(2):207-216.
8. Thomas JR, Mrak RE, Libuit N. Gastrointestinal autonomic nerve tumors presenting as high-grade sarcoma. Case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 1994;39(9):2051-2055.
9. Ma CK, Amin MB, Kintaner E, Linden MD. Immunohistologic characterization of gastrointestinal stromal tumors: A study of 82 cases compared with 11 cases of leiomyomas. *Mod Pathol* 1993;6(2):139-144.
10. Ghnassia JP, Wagner M, Velten M. Stromal tumor of the digestive tract. Prognostic evaluation of a series of 36 cases. *Ann Pathol* 1996;16(1):27-32.