

MUJER DE 64 AÑOS CON MELENAS Y LESIÓN GÁSTRICA

J.M. Rosales-Zábal¹, T. Pereda-Salguero², A. Moreno-García¹, J.I. Cid-Mañas², J.M. Navarro-Jarabo¹

¹Unidad de Aparato Digestivo. ²Unidad de Anatomía Patológica. Agencia Pública Empresarial Sanitaria Costa del Sol. Marbella. Málaga.

Exposición del caso clínico (Dr. J.M. Rosales Zábal)

Se presenta el caso de una mujer de 64 años con antecedentes de dispepsia tratada recientemente por su médico de familia con OCA-10 (omeprazol-claritromicina-amoxicilina) siguiendo la estrategia "test and treat" y comprobándose la erradicación mediante la determinación de antígenos de *Helicobacter* en heces. Cinco años antes había sido valorada en consulta de Digestivo tras ser remitida por su médico al presentar en una analítica de rutina elevación de la gammaglutamiltransferasa (GGT) con cifras que oscilaban entre 55-92 U/L y de GPT entre 60 y 84 U/L, así como LDL-colesterol entre 230 y 272 mg/dL. No había antecedentes de consumo de alcohol, fármacos ni otros tóxicos. El estudio serológico para virus hepatotropos fue negativo, así como la determinación de autoanticuerpos (ANA, ANCA, AMA, anti-SMA, anti-LKM), los niveles de inmunoglobulinas, ferritina, cobre plasmático y el perfil tiroideo eran normales. La ecografía abdominal mostró la presencia de una esteatosis hepática grado I. Se propuso tratamiento dietético que normalizó los parámetros analíticos.

Entre sus antecedentes familiares destaca la presencia de cáncer gástrico en dos de sus hermanos.

Acude al Servicio de Urgencias al presentar deposiciones de características melénicas de unos 4 días de evolución, que en las últimas 48 horas se acompañan de sensación de mareo inespecífico. Destaca el consumo

reciente de un preparado antigripal compuesto de AAS. En la exploración física presentaba un buen estado general, estando normotensa y con frecuencia cardíaca normal. La exploración por órganos y aparatos no revelaba datos de especial interés. La inspección anal no mostraba alteraciones y en el tacto rectal se objetivaba un esfínter normal, sin masas y con restos de heces de características melénicas.

En la analítica extraída en Urgencias se objetivaba una hemoglobina de 9,5 g/L, 3.450.000 hematíes y un hematocrito del 30,3%. El volumen corpuscular medio y la hemoglobina corpuscular media eran normales, así como la glucosa, urea, creatinina, electrolitos, plaquetas y los parámetros de coagulación. Se decidió la realización de una endoscopia digestiva alta (**Figuras 1 y 2**) donde no se apreciaron alteraciones significativas en el esófago, bulbo y duodeno hasta segunda porción. En retroflexión se identificó en fundus gástrico, sobre curvatura mayor, una tumoración redondeada de al menos 4 cm de diámetro, de aspecto submucoso, con una úlcera fibrinada de unos 6-7 mm que impresionaba de tumor estromal, por lo que se decidió ingreso para completar estudio.

Durante el ingreso hospitalario se realizó una ecoendoscopia digestiva alta en la que se visualiza en el fondo gástrico subcardial, cara anterior, una lesión submucosa, redondeada, de unos 33 por 32 mm, con dos zonas de necrosis central, hipoeoica, que desplaza la submucosa y mucosa y parece originarse en la muscular propia, lo que sugería el posible diagnóstico de leiomioma. No se visualizan adenopatías vecinas. El estudio se completó con la realización de una tomografía computerizada toraco-abdominopélvica en la que se observa una masa redondeada intragástrica, sin aparente crecimiento extraluminal, polipoidea, sesil, que depende de la pared del fundus, de contornos lisos y

CORRESPONDENCIA

J.M. Navarro Jarabo
Unidad de Aparato Digestivo
Agencia Pública Empresarial Sanitaria Costa del Sol.
Marbella. Málaga.

jmnjarabo@gmail.com



Figuras 1 y 2

Tumor estromal en fundus gástrico en visión endoscópica.

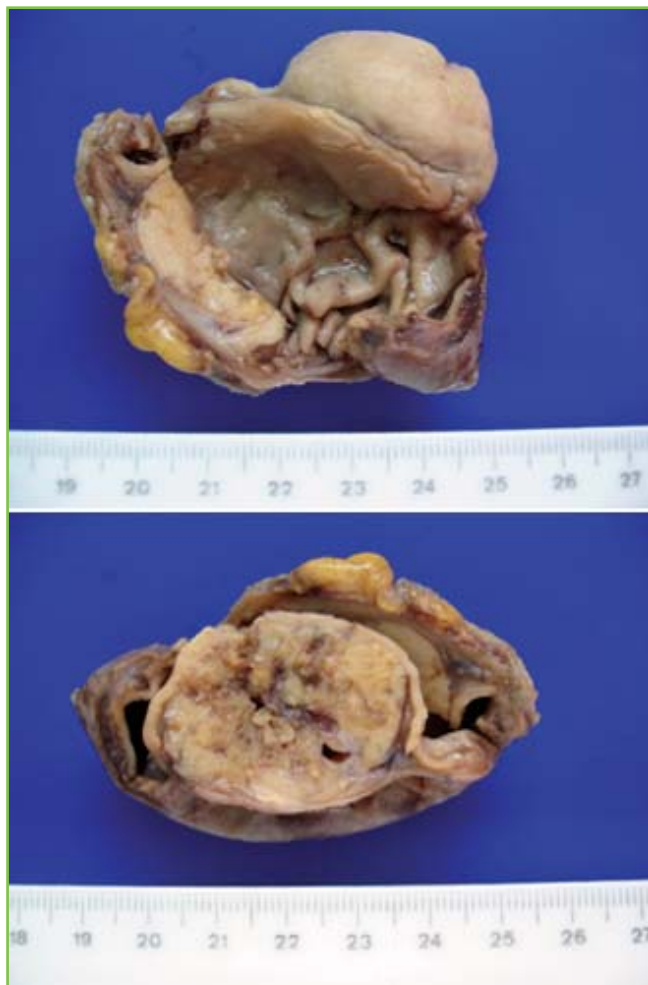
heterogénea (necrosis interna) sin calcificaciones. No se identifican adenopatías ni alteraciones a otros niveles.

Con el diagnóstico de tumor gástrico estromal, se presentó en Comité Oncológico decidiéndose su extirpación quirúrgica, procediéndose a realizar gastrectomía parcial.

Descripción anatomopatológica (Dra. T. Pereda Salguero)

Descripción macroscópica (Figuras 3 y 4)

Se recibe para su estudio anatomopatológico una pieza de gastrectomía parcial de unos 7,5 x 4 cm de dimensiones totales sin signos externos de lesión macroscópica, que muestra a su apertura una tumoración intraparietal bien delimitada de unos 4 cm de diámetro máximo con crecimiento intraluminal y que ulcera la mucosa con presencia de necrosis central que no alcanza los bordes de resección.



Figuras 3 y 4

Cortes macroscópicos del tumor estromal.

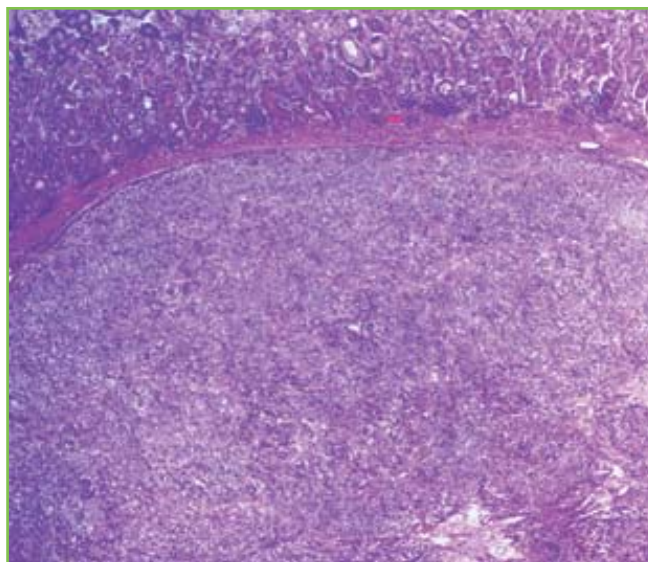


Figura 5

GIST con bajo aumento.

Descripción microscópica

El estudio microscópico muestra una mucosa gástrica normal llamando la atención la presencia de una proliferación

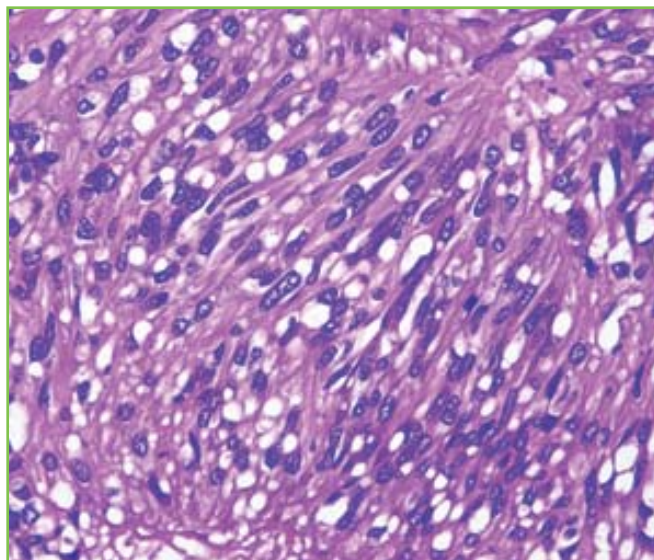


Figura 6

Patrón celular fusiforme.

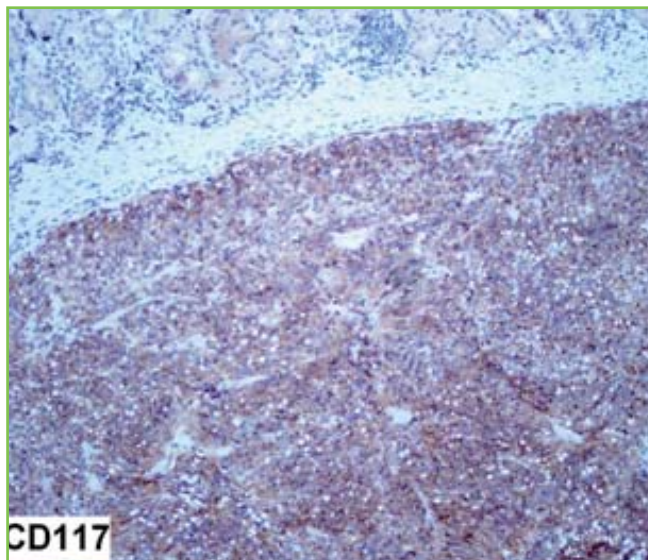


Figura 8

Positividad para CD117.

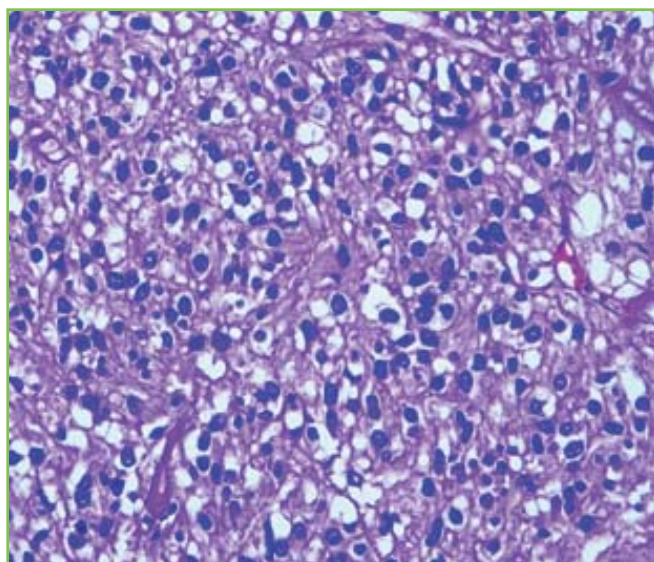


Figura 7

Patrón celular epitelioido.

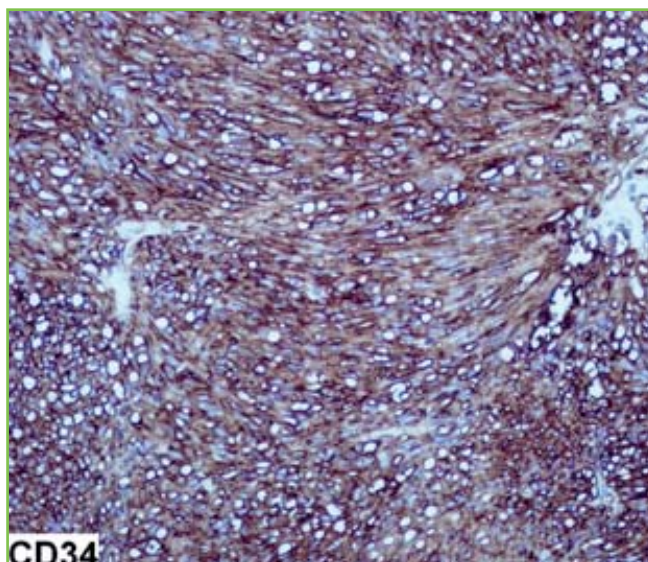


Figura 9

Positividad para CD34.

celular en el tejido conectivo de la submucosa y muscular propia (**Figura 5**), con presencia de un patrón celular mixto fusocelular y epitelioido (**Figuras 6 y 7**). El recuento mitótico era de 5 por 50 campos de gran aumento (CGA). Las técnicas inmunohistoquímicas muestran positividad intensa y difusa para el receptor de la tirosin-quinasa (c-Kit o CD117) (**Figura 8**) y para el antígeno CD34 (**Figura 9**), así como positividad focal para desmina, siendo negativa para la actina, para la proteína S100 y para la citoqueratina CK AE1/AE3.

Discusión final

El diagnóstico diferencial de un tumor submucoso gástrico debe incluir los GIST, leiomiomas, leiomiosarcomas,

schwannomas, melanomas, fibromatosis, tumores miofibroblásticos inflamatorios, carcinomas, y otros. El estudio histológico con tinción de hematoxilina-eosina es muchas veces insuficiente para distinguir entre unos y otros tumores, por lo que la diferenciación se basa en la determinación de técnicas inmunohistoquímicas y moleculares¹.

Clásicamente y debido a esa similitud en el estudio histológico, los GIST fueron clasificados en otros tumores (leiomiomas, leiomiosarcomas...), siendo los avances en las técnicas inmunohistoquímicas y biología molecular las que han permitido dar a los GIST una entidad clínica e histopatológica propia². Los GIST parecen ser originarios de las células de Cajal (o sus precursoras) de los plexos mioentéricos del tracto gastrointestinal caracterizados por la expresión de un receptor de membrana mutante con actividad tirosin quinasa anormal

(c-kit) lo que da lugar a una proliferación celular no regulada. En los GIST, el receptor c-kit es anormal como consecuencia de mutaciones del gen KIT que se encuentra en el cromosoma 4, lo que genera la expresión de proteínas con nuevas funciones^{2,3}. El antígeno CD117 es parte de ese receptor de membrana.

Puesto que histológicamente el diagnóstico diferencial de los GIST es muy amplio, la confirmación se basa en estudios inmunohistoquímicos. Así el 95% de los GIST son c-kit positivos (presencia de antígeno CD117), entre un 60-70% son positivos para el antígeno CD34 y un 30-40% son positivos para actina. Hasta un 5% pueden ser positivos para la proteína S-100 y 1-2% son positivos para desmina o queratina². Los GIST pueden presentar un patrón histológico con predominio de células fusiformes (70%), de células epitelioideas (20%) o mixtos (10%)⁴.

Hasta en un 2-10% de los GIST no se expresa el c-kit o lo hacen de forma muy débil, aunque cumplen el resto de criterios clínicos, anatómicos e histológicos. En un tercio de estos tumores se ha detectado la implicación del receptor del factor alfa de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFRA), otro receptor tirosín quinasa de la misma familia que el c-kit⁵.

En cuanto a la presentación clínica de los GIST, la forma más frecuente es el sangrado gastrointestinal^{1,4}. Pueden presentarse también con síntomas inespecíficos, como saciedad precoz, originar cuadros oclusivos o ser totalmente asintomáticos e identificarse de forma incidental en alguna prueba radiológica o endoscópica.

Pueden encontrarse a cualquier nivel del tracto gastrointestinal, siendo la localización más frecuente el

estómago (50%), seguido del intestino delgado (25%). La localización en colon (10%), mesenterio (7%) y esófago (5%) son más raras². Muestran tendencia a la recidiva local que puede venir acompañada de diseminación peritoneal o metástasis hepáticas.

Un punto importante en estos tumores ha sido la valoración de la agresividad y el riesgo de recidiva. Los criterios anatomopatológicos más utilizados para establecer grupos de riesgo, se basan en la combinación del tamaño tumoral y de la actividad mitótica por 50 campos de gran aumento^{4,6,7}. La localización del GIST también se ha propuesto como factor pronóstico, siendo mejor en los de localización gástrica⁸, por lo que se han propuesto también otros sistemas de clasificación que incluyen ambos parámetros, como las de Miettinen en 2005⁹, o la de Joensuu en 2008¹⁰ (**tabla 1**), que añade además el factor de ruptura del tumor de forma espontánea o durante el acto quirúrgico.

De esta forma y en nuestro caso concreto, una vez realizado el análisis inmunohistoquímico de la lesión se concluye que se trata de un GIST de 4 cm de localización gástrica, con un índice mitótico de 5 por 50 campos de gran aumento, lo que según la estratificación de Joensuu le confiere un bajo riesgo de tener una evolución agresiva.

El tratamiento en las formas localizadas se basa en la resección quirúrgica completa para evitar la recidiva local, con buen pronóstico. En formas avanzadas el tratamiento con imatinib, un inhibidor de la tirosin quinasa, ha conseguido tasas de respuesta muy favorables que ha mejorado notablemente el pronóstico de estos pacientes².

Tabla 1. Estratificación de riesgo de evolución agresiva en los GIST. (Adaptado de Joensuu, Hum Pathol 2008). CGA: campo de gran aumento (40x sin inmersión).

	Tamaño (mm)	Índice mitótico por 50 CGA	Localización del tumor primario
Muy bajo riesgo	< 20	≤ 5	Cualquiera
Bajo riesgo	21 – 50	≤ 5	Cualquiera
Riesgo intermedio	21 – 50	> 5	Gástrico
	< 50	6 – 10	Cualquiera
	51 – 10	≤ 5	Gástrico
Alto riesgo	Cualquier tamaño	Cualquiera	Ruptura tumoral
	> 10	Cualquiera	Cualquiera
	Cualquier tamaño	> 10	Cualquiera
	> 50	> 5	Cualquiera
	21 – 50	> 5	No gástrico
		≤ 5	No gástrico

BIBLIOGRAFÍA

- 1 . Demetri G, Morgan J, Raut C. Epidemiology, classification, clinical presentation, and diagnostic work-up of gastrointestinal mesenchymal neoplasm including GIST. In: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2009.
- 2 . Muñoz C, Sabah S, Navarro A, Planzer M, Silva C, Santander R. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST): Revisión de la literatura. *Gastr Latinoam* 2006; 17:43-51.
- 3 . 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: 577-80.
- 4 . Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:1466-78.
- 5 . Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor, *J Clin Oncol* 2003;21:4342-9.
- 6 . 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; 33:459-65.
- 7 . Rubin BP. Gastrointestinal stromal tumours: an update. *Histopathology* 2006; 48:83-96.
- 8 . Demetri G, Benjamin R, Blanke C, Blay JY, Casali P, Choi H et al. NCCN task force report: optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)-Expansion and update of NCCN Clinical Practice Guidelines. *J Natl Comprehensive Cancer Network* 2004; 2(1 suppl): S-1.
- 9 . Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(1):52-68.
10. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol*. 2008; 39:1411-19.