

Origen del caso

Autor: German Mejía Gurdián (MD) y Luis Salgado (MD).

Hospital: Hospital Escuela Antonio Lenín Fonseca Martínez.

Historia clínica

Paciente masculino de 26 años de edad, con dolor abdominal tipo cólico de un mes de evolución, el cual se exacerbó en los últimos tres días, con pérdida de peso de 9.5 Kg.

Estudios de imagen

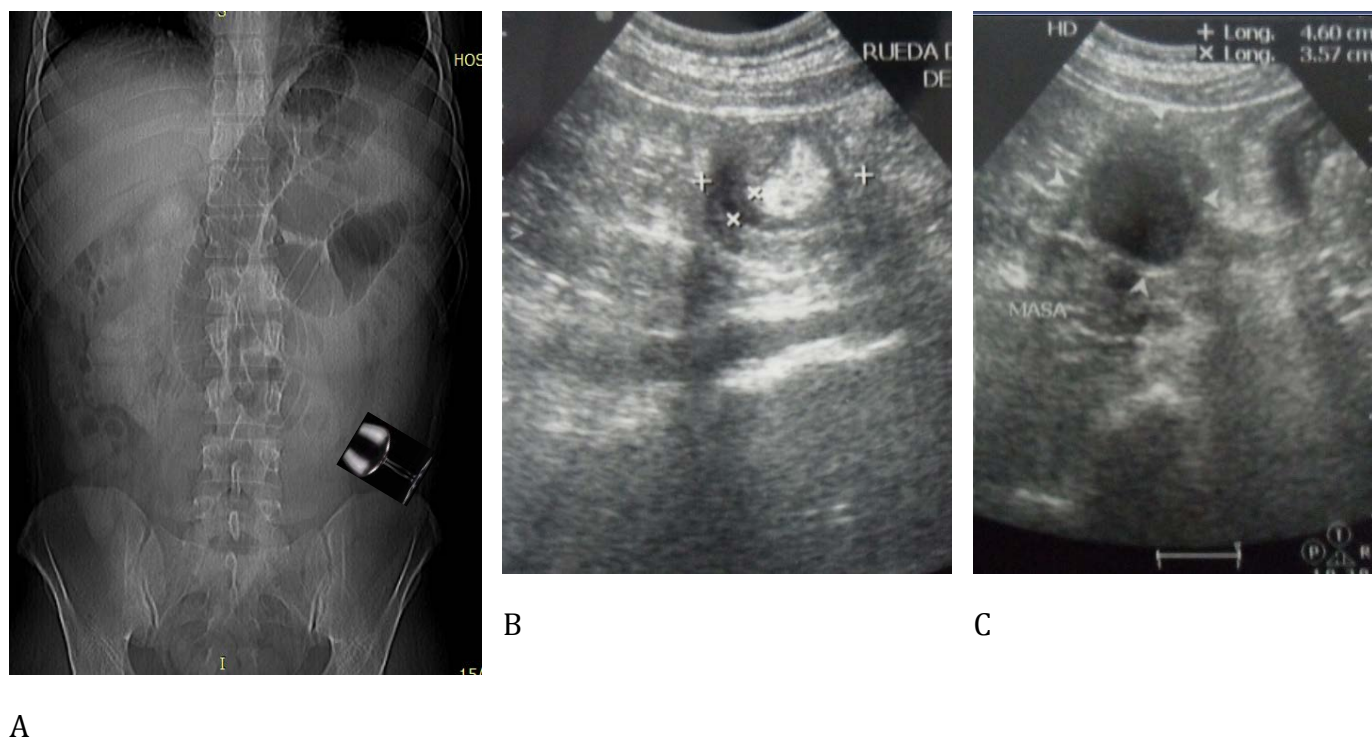


Fig. 1. A) Topograma muestra dilatación de las asas de intestino delgado (yeyuno), las cuales se amputan en la región lateral izquierda de L3 con estiramiento de las válvulas conniventes (imagen en copa, obstrucción por obturación). **B y C)** Ecografía en cortes sagitales, en el aspecto inferior del flanco izquierdo: se aprecia imagen en dona o pseudo-riñón y masa hipocóica redondeada, adosada a la pared intestinal de un asa yeyunal. La masa mostró vascularización al doppler color.

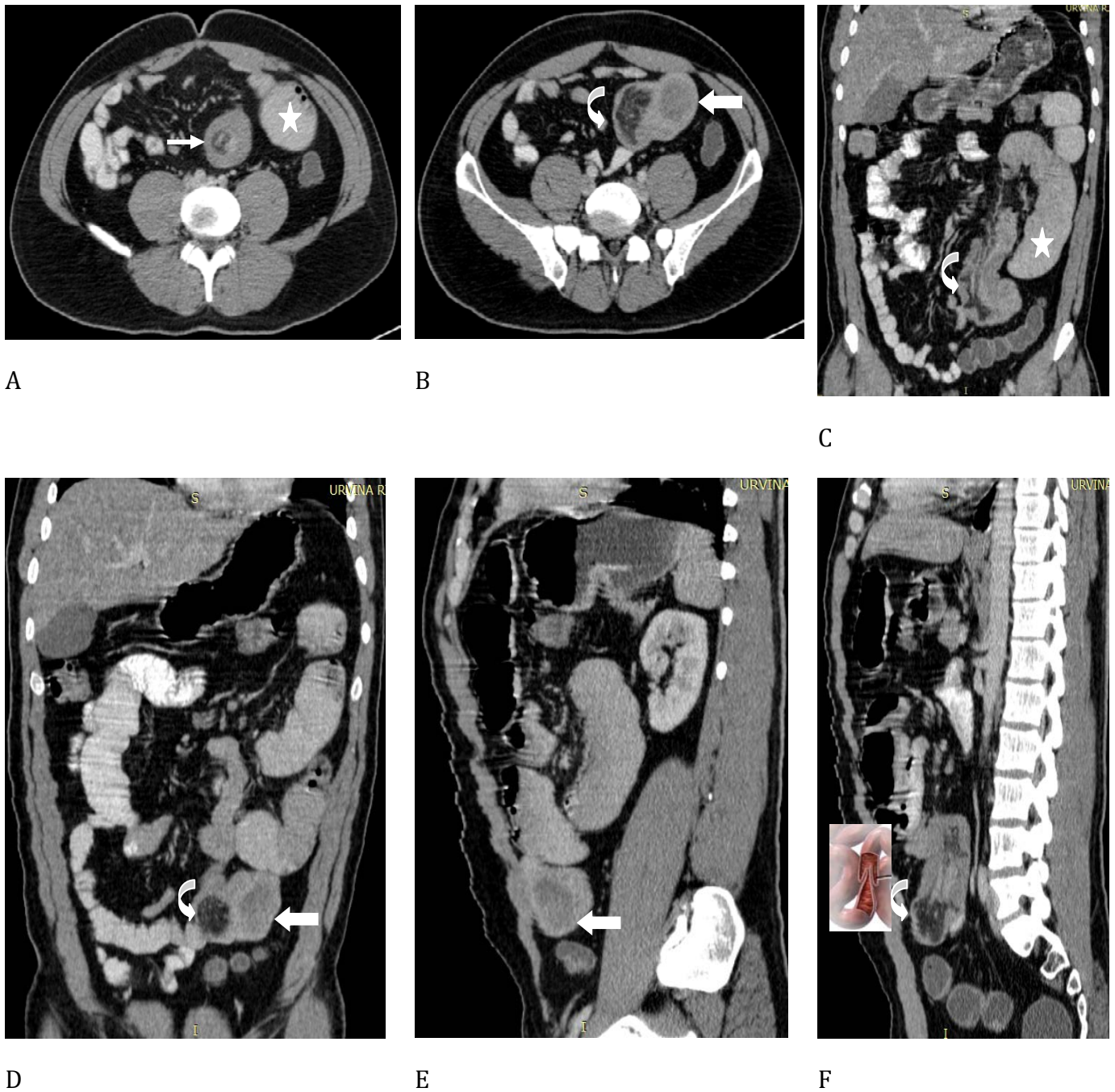
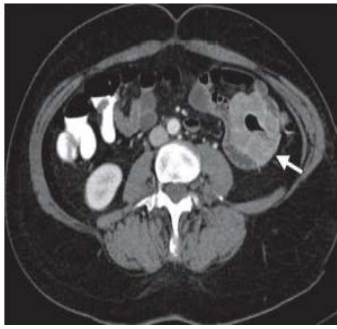


Fig. 2. TC axial con contraste. **A)** Imagen de tiro al blanco en el yeyuno distal, con grasa y vasos mesentéricos en su interior (flecha recta), así como dilatación del asa yeyunal adyacente (estrella). **B)** Masa polipoidea (flecha gruesa), hipodensa, intramural, endofítica, con realce periférico postcontraste y oclusión importante del lumen intestinal, la cual está adyacente a una zona de invaginación (flecha curva), sirviéndole de anclaje. **D, E, F y G.** Reconstrucciones multiplanares coronales y sagitales. Confirma la masa antes descrita (flecha gruesa), la dilatación del yeyuno (estrella) y la intususcepción (flecha curva). En **F** se aprecia mejor un segmento intestinal protruyendo con grasa mesentérica y vasos acompañantes (intususceptum) en el segmento adyacente (intususciens).

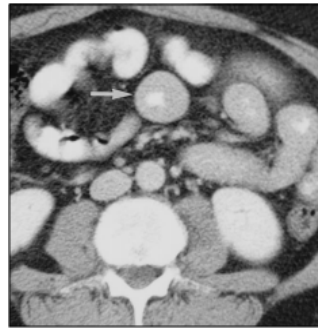
Diagnósticos diferenciales



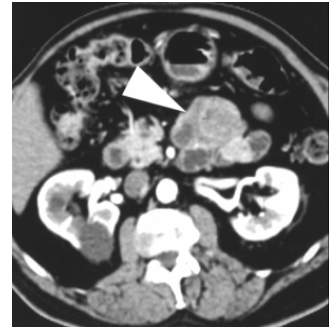
GIST: Tumor del estroma gastrointestinal



Linfoma no Hodgkin



Adenocarcinoma



Carcinoide

Diagnóstico histopatológico

Tumor del estroma gastrointestinal de células fusiformes

Tumor del estroma gastrointestinal (GIST) del intestino delgado con intususcepción asociada

- Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son las neoplasias mesenquimales más comunes del tracto gastrointestinal. Se originan de las células intersticiales de Cajal y casi siempre expresan una tirosín-quinasa específica, receptor del factor de crecimiento conocido como c-KIT (CD117), la cual ayuda a diferenciarlos de leiomiomas verdaderos. Esta expresión permite el crecimiento sin control del tumor y la resistencia a la apoptosis. Estos tumores difieren inmunohistológicamente en cuanto a comportamiento de otros tumores mesenquimales, tales como los leiomiosarcomas, que no expresan el antígeno kit. En el pasado los GISTs fueron mal diagnosticados como tumores del músculo liso, porque en la microscopía de luz, los dos tumores comparten muchas características.
- **Epidemiología:** Su incidencia estimada de 10-20 casos por millón en la población general. El paciente promedio es de 40-70 años de edad. Representan 1-3% de todos los tumores gastrointestinales. La incidencia masculina y femenina se considera igual, algunos artículos refieren una mayor incidencia en hombres. Son poco comunes en adultos jóvenes y niños, y cuando ocurren en estos grupos etáreos, están a veces asociados a un síndrome, tales como neurofibromatosis tipo 1, GIST familiar, o la tríada de Carney (GIST gástrico, paraganglioma extra-adrenal y condroma pulmonar).
- **Características clínicas:** La presentación clínica depende del tamaño y localización del tumor.
 - **Localización:** estómago (60-70%), un tercio en el intestino delgado, con rara ocurrencia en el colon/recto (5%), esófago (<2%) y apéndice. Algunos GIST se originan principalmente en el omento, mesenterio y retroperitoneo, y no están relacionados con el tracto gastrointestinal tubular. Los GIST son más prevalentes en el tracto gastrointestinal, comparados con verdaderos tumores del músculo liso, como los leiomiosarcomas.
 - **Sintomatología:** es a menudo vaga, siendo la presentación más común el dolor abdominal y la distensión, seguido de sangrado gastrointestinal y anemia inexplicable. Los tumores duodenales presentan ictericia obstructiva y pueden ser

confundidos con cáncer pancreático. A pesar del gran tamaño, los tumores duodenales raramente provocan obstrucción intestinal, debido a que la naturaleza exofítica y cavitaria del tumor puede retrasar la constricción luminal.

- **Tratamiento:** la cirugía es el tratamiento de elección. Sin embargo, en estadios avanzados de la enfermedad, los pacientes pueden ser tratados con un inhibidor de la tirosín-quinasa, tales como el mesilato de imatinib. El GIST ocurre debido a la mutación en función de la ganancia de un sólo kit del gen encontrado en el cromosoma 4. El aumento resultante en la actividad de la tirosín-quinasa permite el crecimiento descontrolado del tumor. En 1999 se encontró un agente efectivo contra el GIST, el mesilato de imatinib, para inhibir selectivamente la enzima tirosín-quinasa. En muchos casos se ha producido una buena respuesta y supervivencia prolongada. La TC se usa para evaluar la respuesta al tratamiento. Una buena respuesta es caracterizada como el cambio de una lesión heterogénea hiperatenuada a una más homogénea hipoatenuada, con disminución del realce, nódulos tumorales o de la vascularidad. El incremento del tamaño tumoral durante el tratamiento no significa el progreso de la enfermedad, si el tumor muestra disminución de su atenuación. La biopsia percutánea de tales lesiones es controversial por los riesgos de hemorragia y diseminación tumoral en el trayecto de la aguja o en la cavidad peritoneal. A diferencia de los carcinomas, la resección de los GIST no requiere amplia excisión intestinal. La linfadenectomía no es usualmente necesaria, porque estos tumores no muestran metástasis ganglionares. En general, casi todos los pacientes con enfermedad metastásica muestran buena respuesta a la terapia con imatinib, presentando la mayoría remisión a los 24 meses.

– **Características radiológicas:**

- **TC con contraste:** grandes masas exofíticas (3-10cm) con realce periférico postcontraste. Por lo general evidencian atenuación similar al músculo, pero pueden tener atenuación heterogénea, dependiendo de su nivel de agresividad o zonas centrales hipodensas de necrosis. La hemorragia puede ser vista en tumores de mayor tamaño en imágenes sin contraste como zonas de alta atenuación. La calcificación es poco común, pero es vista ocasionalmente después de la quimioterapia específica; tampoco es frecuente la invasión vascular o trombosis venosa asociada al GIST. Las metástasis al hígado a menudo son similares a las del tumor primario. La tomografía por emisión de positrones realizada con fluorodesoxiglucosa tiene alta sensibilidad para la detección de GISTs; no obstante, la captación de glucosa en tumores con necrosis extensa o degeneración mixoide pueden no ser suficientes para permitir su detección. Los GISTs gástricos pequeños pueden mostrar realce intenso con la administración de contraste I.V., lo cual es un hallazgo menos común en el intestino delgado, probablemente porque los tumores entéricos son más grandes y malignos en su presentación. Un componente intraluminal puede ser visto en TC. La ulceración mucosa puede ser vista en el 50% de los tumores gástricos, mostrada por la presencia de aire o material de contraste oral dentro de la masa. A diferencia del adenocarcinoma, los GIST no involucran concéntricamente la pared intestinal. Como resultado la obstrucción intestinal es rara, a pesar del tamaño de los GIST. El componente intraluminal representa una proporción pequeña de los tumores. A diferencia de los tumores carcinoides, la lesión primaria es grande y es el hallazgo predominante. Las masas mesentéricas en su presentación son usualmente bien definidas, con superficie lisa y no muestran espiculación y retracción mesentérica. Al igual que el linfoma los GIST pueden mostrar dilatación aneurismática del intestino. Esto puede deberse en parte, debido a que la naturaleza cavitaria de estos tumores de crecimiento rápido permite el agrandamiento del lumen aparente. Los tumores pueden dañar el plexo mientérico causando dilatación del lumen. La cavitación puede permitir que el aire se colecciona

en la zona no dependiente de tumores grandes, descrito como el signo de “Toricelli-Bernoulli” (necrosis en semiluna). La calcificación generalmente no se observa.

- **RM:** masa submucosa isointensa en imágenes potenciadas en T1, hipo-isointensas en T2, con áreas de necrosis hiperintensas. Hay hiperintensidad con gadolinio I.V., en las secuencias GRE.
- **Estudios baritados:** masa submucosa, exofítica, redondeada.
- **Ecografía endoscópica:** masa submucosa hipoecogénica.

– **Características patológicas:**

- **Histología:** a diferencia de los adenocarcinomas, los GIST tienen una tendencia al crecimiento exofítico. Comúnmente involucran la muscular propia y, en el 50% de los casos puede presentar ulceración mucosa. En la microscopía de luz pueden simular un leiomioma, razón por la cual en el pasado se etiquetaban como tales. Los GIST se originan de una célula madre que normalmente expresa el CD117. La clasificación histológica es basada en el tipo celular predominante, ya sean células fusiformes o epitelioides. Los GIST gástricos son el tipo más frecuente y en la curvatura mayor tienen un bajo potencial maligno, a pesar de alcanzar gran tamaño. En general, 20-30% de los GIST son malignos. Es difícil predecir el potencial maligno. Las características asociadas a un peor pronóstico incluyen localización intestinal distal, tamaño del tumor y alta actividad mitótica. La necrosis tumoral, cambios quísticos, atipia nuclear, vascularidad tumoral y el grado de tinción para el CD117, no indican con fiabilidad el potencial maligno de los GIST. El tamaño tumoral es el único factor más predictivo de potencial metastásico. Los tumores menores de 2cm., son usualmente benignos, mientras que los mayores de 5cm., son usualmente malignos. Sin embargo, muchos patólogos creen que todos los GIST eventualmente se convertirán en malignos, y los tumores más pequeños deben ser clasificados como bajo riesgo de malignidad, en lugar de benignos. La mayoría de los GIST del intestino delgado consisten en células fusiformes en lugar de células epitelioides. La vacuolización citoplásmica secundaria a artefacto de fijación a menudo es vista. Las células pueden estar dispuestas en haces de fascículos entrelazados o en un patrón nuclear en empalizada. Los GIST a menudo contienen colágeno estromal. Los tumores malignos son grandes, con mayor celularidad y tasas mitóticas. El más alto índice mitótico, comportamiento agresivo y la mayor probabilidad de enfermedad metastásica pueden presentarse. Incluso los GIST de intestino delgado con tasas mitóticas moderadas tienden a ser agresivos.
- **Inmunohistoquímica:** los tumores mesenquimales son actualmente clasificados no sólo por su apariencia microscópica de luz, sino también mediante inmunohistoquímica. Marcadores específicos para tumores gliales incluyen la proteína S-100 y proteína ácida fibrilar glial. Para tumores de músculo liso, los marcadores específicos incluyen α -SMA (α -antígeno de músculo liso) y desmina. Para tumores fibrosos el marcador específico es la vimentina. Las mutaciones en función de la ganancia en el exón 11 del C-kit antígeno y el aumento en el número de mutaciones se asocian con potencial maligno. El resultado para la tinción del CD117 puede ser negativo (2-4%), debido a falla técnica, error de muestreo, pérdida del CD117 a través de la evolución clonal, o ausencia de CD117 de un tumor, que de otra manera es indistinguible de un GIST que tiñe positivamente para CD117 (ejemplo, un GIST que surge del epiplón o superficie peritoneal). Algunos autores restringen el diagnóstico de GIST al CD117 positivo para neoplasias. El análisis inmunohistoquímico ayuda a distinguir los GIST de muchas otras lesiones con características morfológicas similares. El CD34 tiñe fuertemente y difusamente en aproximadamente 50-70% de los GIST de intestino delgado. La actina de músculo liso tiñe fuertemente en aproximadamente 40% de los GIST de intestino delgado. La

mayoría de los GIST son desmina negativos. El S100 en aproximadamente 20% de los GIST de intestino delgado produce tinción focal del citoplasma, núcleo o ambos.

○ **Categorías del GIST en función del riesgo:**

- Riesgo muy bajo: tamaño <2cm., menos de 5 mitosis por 50 campos de alto poder.
- Riesgo bajo: tamaño de 2-5cm., menos de 5 mitosis por 50 campos de alto poder.
- Riesgo intermedio: tamaño <5cm., 6-10 mitosis por 50 campos de alto poder. Tamaño de 5-10cm., menos de 5 mitosis por 50 campos de alto poder.
- Riesgo alto: tamaño >5cm., más de 5 mitosis por 50 campos de alta potencia, >10cm y cualquier número de mitosis o cualquier tamaño y más de 10 mitosis por 50 campos de alta potencia.

– **Enfermedad metastásica:**

- **Linfadenopatía:** a diferencia del adenocarcinoma o linfoma, la vía linfática no parece ser un modo común de propagación del tumor. La presencia de adenopatía significativa debe plantear la posibilidad de un diagnóstico alternativo.
- **Enfermedad mesentérica-omental:** las metástasis mesentéricas son comunes en la recaída. Estas pueden estar relacionadas a derrame peritoneal del contenido del tumor en la cirugía. Sin embargo, pueden ser encontradas en tumores entéricos grandes y menos comúnmente en tumores gástricos. Muchas masas mesentéricas tienen un centro hipodenso, cuando el tumor primario es hipervascular. La TC muestra mejor las metástasis mesentéricas que la RM. Esto puede deberse en parte al artefacto de movimiento intestinal y al no uso de medio de contraste oral. Las masas mesentéricas grandes tienden a crecer alrededor de los vasos mesentéricos, pero no causan trombosis venosa distal. La enfermedad omental es menos frecuente, y las masas omentales son usualmente pequeñas (<2cm) y realzan homogéneamente. La ascitis es rara y es más probable que sea un resultado de la quimioterapia.
- **Metástasis hepática:** las metástasis pequeñas son usualmente hipervasculares en TC y RM antes de la quimioterapia. La TC en fase dual y RM con gadolinio, muestra realce homogéneo brillante en fase arterial tardía (flujo venoso portal), y lavado casi completo en fase venosa hepática. En el mismo hígado puede haber masas hipovasculares e hipervasculares. Las metástasis pueden ser pasadas por alto en una sola fase venosa en TC. En RM las masas tienen intensidad de señal baja-intermedia en secuencia T1, ligeramente hiperintensas en secuencias ponderadas en T2. La necrosis es común en las masas grandes. La hemorragia es rara, pero puede manifestarse como aumento de la señal en T1. Las metástasis puramente quísticas son raras antes de la terapia, pero son un hallazgo común en TC después de la quimioterapia.
- **Otras metástasis:** las metástasis pulmonares son raras, incluso en la presencia de metástasis hepáticas y peritoneales extensas. Esta es la principal diferencia entre el patrón de metástasis del GIST y del leiomioma. Parece que los GIST, a diferencia de los leiomiomas se propagan a través de la vena porta.

– **Apariencia después de la quimioterapia:** la enfermedad metastásica hepática y mesentérica se vuelven hipovasculares y, en algunos casos completamente quísticas en TC, después de un mes de quimioterapia dirigida.

– **Recurrencia:** a pesar de la resección aparentemente completa con márgenes libres, la tasa de recurrencia es alta; la recurrencia hepática o mesentérica ocurre en 40-90% de pacientes sometidos a cirugía aparentemente curativa. Esto puede ser en parte, debido a la ruptura del tumor que conduce a implantes mesentéricos. Por lo tanto, el riesgo de recurrencia enfatiza

la importancia de tener una técnica quirúrgica meticulosa. La enfermedad puede recurrir 2-3 años después del tratamiento y la mayoría se originan en el hígado o peritoneo. Los pacientes con recurrencia son considerados con enfermedad metastásica y son candidatos a terapia con ablación o resección local.

Bibliografía

1. Sandrasegaran K, Rajesh A, Rydberg J, Rushing DA, Akisik FM, Henley JD. *Gastrointestinal Stromal tumor: clinical, radiologic, and pathologic features. AJR. Am. J. Roentgenol.* 2005; 184: 803-811
2. Horwitz BM, Zamora GE, Gallegos MP. *Gastrointestinal stromal tumor of the small bowel. Radiographics.* 2011; 31: 429-434
3. González JM, Ortega BA, Zúñiga LR et. al. *Tumores del estroma gastrointestinal (GIST). Siete casos tratados en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Anales Médicos.* 2011; 56 (4): 184-195
4. Federle MP, Fishman E, Jeffrey RB, Anne VS. *Serie radiología clínica: los 100 diagnósticos principales en abdomen. Elsevier. Madrid.* 2004: 119-121
5. Choi D, Yoo EY, Kim KM, Sohn TS, Lee WJ, Lee JY, Chang I. *Residual and recurrent gastrointestinal stromal tumors with kit mutations: findings at first follow-up CT after imatinib treatment. AJR. Am. J. Roentgenol.* 2009; 193: W100-W105
6. Tang L. et. al. *Gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib mesylate: apparent diffusion coefficient in the evaluation of therapy response in patients. Radiology.* 2011; 258 (3): 729-738