

Tumores subepiteliales del tracto gastrointestinal

Silvio Stupnik,¹ Claudio Rafaelli,¹ Graciela Osorio González,¹ María Luján Pestalardo,² Matías Quesada,³ Pedro Viúdez¹

¹ Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. ² Servicio de Anatomía Patológica Argentina. ³ Servicio de Cirugía. Hospital Dr. Cosme Argerich. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2009;39:118-124

Resumen

Las lesiones subepiteliales del aparato digestivo corresponden en su gran mayoría a tumores del mesénquima, de los cuales un 80% pertenecen a los GIST (gastrointestinal stromal tumors). Sin embargo, existen también otros tumores como los leiomiomas, schwannomas, lipomas, tumores glómicos, tumores carcinoides, páncreas aberrante y pólipos o tumores inflamatorios. Estas lesiones submucosas se diagnostican habitualmente durante la realización de un estudio endoscópico, localizándose frecuentemente a nivel gástrico y manifestándose en la mayoría de los casos a través de sus complicaciones. La ecoendoscopia (EUS) es el método de elección para la estadificación de los mismos, complementándose con otros métodos de diagnóstico como la tomografía axial computada y la tomografía por emisión de positrones. El diagnóstico diferencial se realiza a través de técnicas inmunohistoquímicas que en el caso de los GIST revelan la expresión del antígeno CD117, siendo el tamaño y el índice mitótico los dos factores pronósticos más importantes. La terapéutica de elección es la quirúrgica, aunque se ha sugerido la resección endoscópica guiada por EUS en las lesiones que no superan los 2 cm y la conducta expectante con evaluaciones periódicas en aquellas con criterios de benignidad. La serie presentada aquí (2 GIST, 1 liposarcoma, 1 schwannoma y 1 pólipo fibroide inflamatorio) demuestra que todos estos tumores fueron sintomáticos, se diagnosticaron por endoscopia y se caracterizaron por la histopatología y la inmunohistoquímica luego del tratamiento quirúrgico.

Palabras claves: tumores del estroma gastrointestinal, tumores mesenquimales, neoplasias gastrointestinales, masa subepitelial.

Correspondencia: Pedro Viúdez
Avda. Almirante Brown 240. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Teléfono: 4121-0835
E-mail: pedroviudez@sinectis.com.ar

Subepithelial tumors of the gastrointestinal tract

Summary

The subepithelial lesions of the gastrointestinal tract are related to mesenchymal tumors and 80% of them are GIST (gastrointestinal stromal tumors). However, there are also other tumors, such as: leiomyomas, schwannomas, lipomas, glomus tumors, carcinoid tumors, aberrant pancreas and polyps or inflammatory tumors. Diagnosis of submucosal tumors is often performed during routine endoscopic examination, they are frequently located at the stomach and in most cases are clinically evidenced by their complications. Endoscopic ultrasonography (EUS) is the elected method for their staging; but other imaging diagnosis methods include computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography scan (PET). The differential diagnosis is made by immunohistochemical techniques, revealing in the GIST the expression of the antigen CD117, and prognostic factors are determined by size and mitotic index. Surgery is the recommended therapeutic, although in small lesions not exceeding 2 cm it has also been suggested the endoscopic resection guided by EUS and a watchful behaviour based on periodical controls in lesions with benignity criteria. The series here exhibited (2 GIST, 1 liposarcoma, 1 schwannoma and 1 inflammatory fibroid polyp) shows that all these tumors were symptomatic; have been diagnosed using endoscopy and recognized by means of histopathology and immunohistochemical analysis after surgery.

Key words: gastrointestinal stromal tumor, mesenchymal tumor, gastrointestinal neoplasms, subepithelial mass.

Abreviaturas:

GIST: gastrointestinal stromal tumors (tumores del estroma gastrointestinal).

EUS: endoscopic ultrasonography (*ecoendoscopia*).

CT: computed tomography (*tomografía computada*).

MRI: magnetic resonance imaging (*resonancia magnética*).

PET: positron emission tomography (*tomografía por emisión de positrones*).

La denominación de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) fue utilizada inicialmente por Mazur y Clark¹ para describir un grupo de lesiones mesenquimatosas provenientes del mesodermo embrionario, que hasta ese momento eran conocidas como tumores submucosos de estirpe no epitelial. Aunque se haya establecido que la mayoría de estas lesiones son GIST,² es relevante reconocer la existencia de otras que, aunque son morfológicamente similares, tienen diferente evolución clínica y tratamiento.³ De esta manera se reconocen, por un lado, los GIST que están caracterizados desde el punto de vista inmunohistoquímico por la presencia del receptor transmembrana de la tirosin-kinasa (c-kit)⁴ y, por el otro, los tumores submucosos que se observan en otros tejidos blandos. Éstos son menos frecuentes y comprenden los lipomas, liposarcomas, leiomiomas, leiomiomas, tumores desmoides, schwannomas y tumores malignos de la vaina nerviosa de los nervios periféricos.

En este trabajo presentamos una serie de casos clínicos que expresan estas variantes.

Caso 1

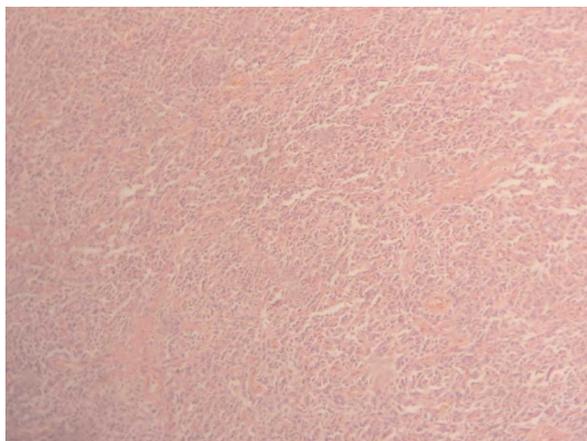
Paciente de sexo femenino de 54 años de edad que consulta por presentar episodios de dolor en epigastrio e hipocondrio derecho acompañados de náuseas, vómitos y distensión abdominal. En la tomografía computada abdominal con contraste oral y endovenoso se observa una formación redondeada y exofítica proveniente de la pared anterior del antro gástrico, de 48 x 50 mm. Se realiza una videogastroscofia observándose una lesión de aspecto submucoso en la curva menor gástrica, región subangular, con pliegues en tienda de campaña. Se indica tratamiento quirúrgico realizándose una gastrectomía subtotal laparoscópica. La histopatología diagnóstica tumor de estirpe fusocelular de 4,5 x 3,5 cm con índice mitótico menor a 1 mitosis por 50 campos de gran aumento que presenta un patrón de crecimiento Antoni A con células alargadas dispuestas en fascículos con moderada celularidad y escasa ma-

triz estromal, y áreas Antoni B con un tejido celular menos denso con microquistes y alteraciones mixoides. La inmunohistoquímica es confirmatoria de schwannoma: CD 34 (-), CD 117 (-), Proteína S 100 (+++), Alfa Actina (-), Desmina (-), (Figuras 1 y 2).

Figura 1. Imagen endoscópica. Lesión submucosa antral prepilórica.



Figura 2. Histopatología. Tinción con hematoxilina-eosina. Schwannoma.



Caso 2

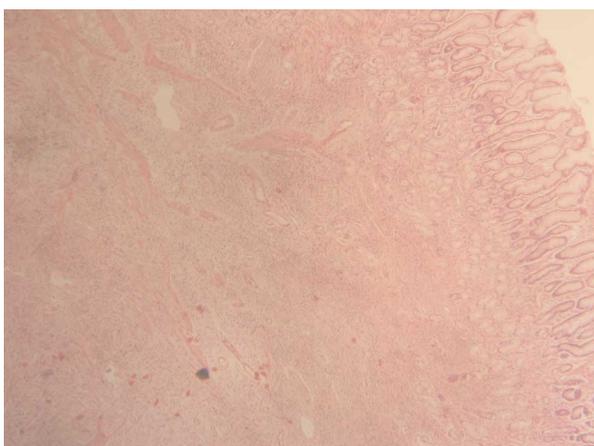
Paciente de sexo femenino de 51 años de edad que consulta por distensión abdominal y discomfort postprandial con vómitos alimentarios intermitentes. La ecografía abdominal muestra una litiasis vesicular múltiple y la videogastroscofia una lesión a nivel angular elevada con base de implantación amplia, erosionada en su vértice y con pliegues en tien-

da de campaña, compatible con tumor submucoso. La ecoendoscopia revela una formación hipoeoica de 2,5 cm de diámetro con prolapso de la misma a nivel del bulbo duodenal. Se efectúa una gastrectomía subtotal y una colecistectomía laparoscópica. La histopatología diagnostica un pólipo fibroide inflamatorio con marcado infiltrado eosinofílico (tumor de Vanek). La inmunohistoquímica es: CD 34 (+++), CD 117 (-), Proteína S 100 (-), alfa actina (+), (Figuras 3 y 4).

Figura 3. Imagen endoscópica. Lesión submucosa angular.



Figura 4. Histopatología. Tinción con hematoxilina-eosina. Pólipo fibroide inflamatorio (tumor de Vanek).



Caso 3

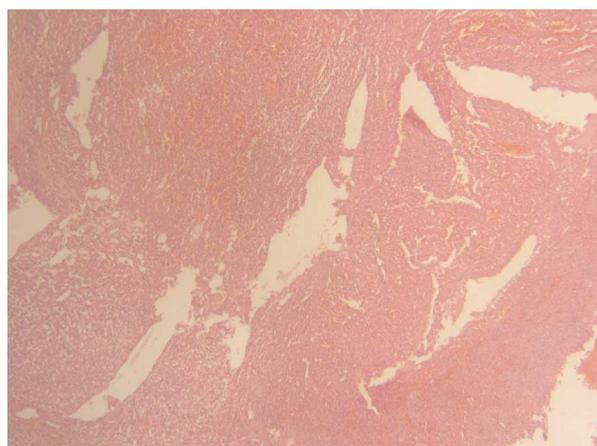
Paciente de sexo femenino de 75 años de edad que consulta por un episodio de hemorragia digestiva con descompensación hemodinámica (Hto 19

%) y antecedentes de dolor epigástrico, astenia, adinamia, pérdida de peso y anemia ferropénica. La videogastroscofia muestra una lesión subcardial a 45 cm de la arcada dentaria superior con pliegues en tienda de campaña, ulcerada y con estigmas de sangrado reciente. Se realiza la enucleación quirúrgica de la lesión. La histopatología diagnostica un liposarcoma. La inmunohistoquímica es: vimentina, calretinina y CDK-4 + con índice de proliferación del 30% (Figuras 5 y 6).

Figura 5. Imagen endoscópica. Lesión submucosa subcardial.



Figura 6. Histopatología. Tinción con hematoxilina-eosina. Liposarcoma.



Caso 4

Paciente de sexo masculino de 77 años que consulta por reiterados episodios de hematoquezia en los últimos 24 meses, con descompensación hemo-

dinámica y múltiples transfusiones. La videogastroscofia es de características normales hasta la segunda porción duodenal y la videocolonoscofia muestra abundantes restos hemáticos y reflujo de sangre fresca a través de la válvula ileocecal. Una enteroclisia de intestino delgado con cortes tomográficos revela una imagen de aspecto exofítica endoluminal a nivel del íleon terminal. Se realiza una resección segmentaria laparoscópica de intestino delgado. La histopatología diagnostica un tumor fusocelular fasciculado de 6 x 3 x 3 cm, sin mitosis. La inmunohistoquímica es: CD117 (+), Bcl2 (+), CD 34 (+), CD 99 (+), compatible con GIST (Figuras 7, 8 y 9).

Figura 7. Imagen radiológica. Enteroclisia de intestino delgado.



Figura 8. Imagen tomográfica.

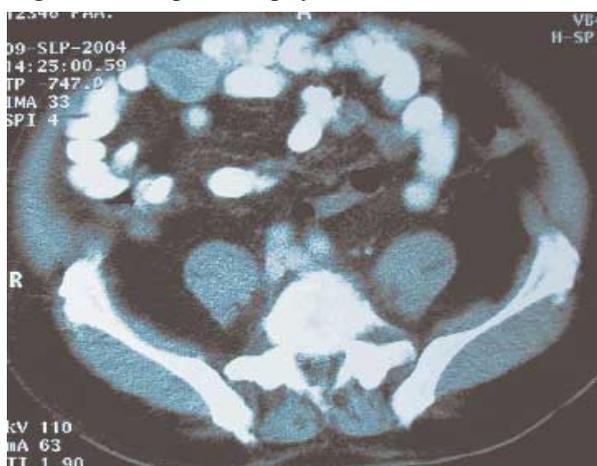
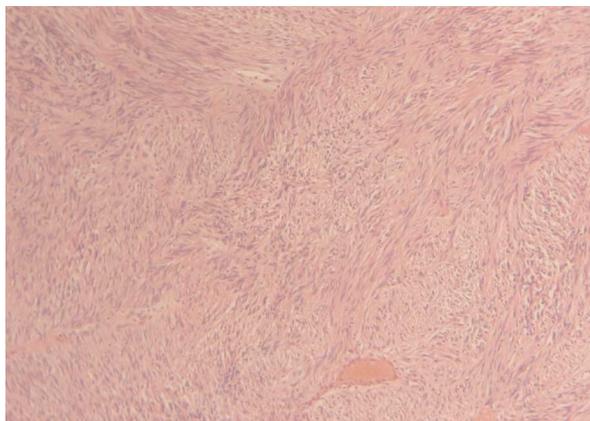


Figura 9. Histopatología. Tinción con hematoxilina-eosina. GIST.



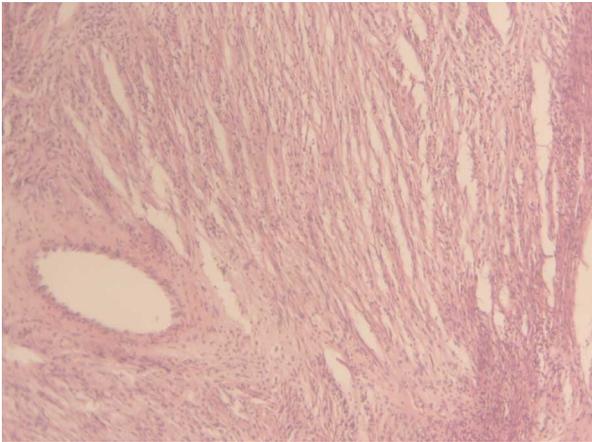
Caso 5

Paciente de sexo masculino de 29 años que consulta por reiterados episodios de hemorragia digestiva alta con descompensación hemodinámica y requerimientos transfusionales. La videogastroscofia muestra una lesión sobreelevada y ulcerada de cuerpo gástrico a 50 cm de la arcada dentaria superior en la curvatura mayor con pliegues en tienda de campaña y signos de sangrado reciente. La tomografía computada abdominal está dentro de los límites normales. Se realiza una gastrectomía subtotal. La histopatología diagnostica una lesión tumoral exofítica de 4 x 3 x 2 cm que se extiende hasta la capa muscular sin invasión linfo-vascular ni perineural y es un tumor fusocelular con menos de 5 mitosis en 50 campos de gran aumento, considerada una lesión de bajo riesgo. La inmunohistoquímica es positiva para GIST (CD 117 +), (Figuras 10 y 11).

Figura 10. Imagen endoscópica. Lesión sobreelevada y ulcerada de cuerpo gástrico.



Figura 11. Histopatología. Tinción con hematoxilina-eosina. GIST.



Discusión

Las lesiones submucosas del tubo digestivo representan el 1% del total de las neoplasias gastrointestinales.⁵ Sin embargo, su verdadera frecuencia es desconocida considerando que la evolución de los métodos diagnósticos en los últimos años ha modificado la forma de clasificarlas desde el punto de vista histológico, inmunohistoquímico y morfológico. La gran mayoría de estas lesiones corresponden a tumores del mesénquima, de las cuales un 80% pertenecen a los GIST y el resto a lesiones que se pueden ver en otros tejidos blandos, como leiomiomas, schwannomas, lipomas, tumores glómicos y su contrapartida maligna. Existe un pequeño grupo de tumores subepiteliales de origen no mesenquimatoso, de los cuales los más frecuentes son el carcinoide y el páncreas aberrante. Finalmente, se encuentran los pólipos o tumores inflamatorios que por sus rasgos morfológicos pueden ser similares a los tumores mesenquimales.^{6,7}

En esta comunicación describimos 5 casos de tumores subepiteliales (2 GIST, un liposarcoma, un schwannoma y un pólipo fibroide inflamatorio), diagnosticados durante el período comprendido entre julio de 2003 y diciembre de 2008 sobre un total de 6.318 endoscopías, lo que representa una frecuencia de 0,08 %. Todos los casos fueron descubiertos en forma incidental por métodos endoscópicos o de diagnóstico por imágenes a partir de síntomas digestivos inespecíficos o evidencias de sangrado gastrointestinal. La evolución de los pa-

cientes fue satisfactoria luego del tratamiento implementado y se hallan actualmente libres de enfermedad.

Los GIST están compuestos por las células intersticiales de Cajal que se hallan vinculadas al músculo liso gastrointestinal y a los axones de las neuronas motoras entéricas, formando parte de los llamados "marcapasos" del tubo digestivo que modulan la actividad motora peristáltica.⁸ Están integrados en grado variable por células fusiformes y/o epitelioides y el rasgo característico es que poseen un receptor transmembrana proto-oncogen denominado c-kit que luego de la unión a un ligando (*stem cell factor*) produce la activación de la tirosinquinasa, proteína que a través de un complejo proceso de fosforilación influye en la diferenciación, el crecimiento celular y la apoptosis, siendo la mutación genética de estos receptores el factor determinante del crecimiento tumoral.⁹ La expresión antigénica de este complejo es el CD117, el cual se identifica por técnicas inmunohistoquímicas y se halla presente en aproximadamente el 90% de los GIST.⁵ La presencia de estos receptores tiene gran importancia terapéutica ya que la utilización de un inhibidor específico de los mismos, denominado imatinib, puede producir una detención del crecimiento celular en pacientes con enfermedad recurrente, no resecable o metastática.¹⁰ Estudios clínicos en fase II-III han demostrado una respuesta del 48% al 71% y una estabilización de la enfermedad del 70% al 85%.

Frecuentemente, estas lesiones son hallazgos incidentales en estudios endoscópicos efectuados por otras causas¹¹ y la expresión clínica se relaciona con complicaciones mecánicas vinculadas al tamaño y la localización, caracterizadas por la hemorragia, la ulceración y el dolor como síntomas más frecuentes. Los GIST se localizan a nivel gástrico en el 60% de los casos, del intestino delgado en el 30%, y del esófago, recto y colon en el 10% restante.⁸

La división entre malignos y benignos ha sido reemplazada por otros factores pronósticos como el tamaño y el índice mitótico determinados en la conferencia de consenso NIH (*National Institutes of Health*) del 2001, sugiriendo que las lesiones inferiores a los 5 cm de diámetro con menos de 5 mitosis por 50 campos de gran aumento (HPF) se consideran de bajo riesgo; que las lesiones mayores

de 5 cm de diámetro con un índice mitótico mayor de 5 mitosis por 50 HPF se consideran de alto grado, con una alta tasa de recidiva tumoral; y que existen estadios intermedios. Esta división es importante para evaluar la tasa de recidiva y la supervivencia a largo plazo.¹²

La endoscopia digestiva es habitualmente el primer método diagnóstico. Sin embargo, es claramente insuficiente debido a que las biopsias son de limitado valor por la naturaleza subepitelial de la lesión. La apariencia macroscópica, como así también la consistencia, inducen a la sospecha de una lesión submucosa y se pueden excluir otros diagnósticos como la compresión extrínseca o lesiones de naturaleza vascular.¹³

La ecoendoscopia (EUS) es el estudio de mayor relevancia desde el punto de vista morfológico, debido a que determina con exactitud la ubicación y profundidad de la lesión en la pared del tracto digestivo, estableciendo además otras características de importancia pronóstica: el diámetro superior a los 4 cm, los bordes irregulares, la presencia de espacios quísticos y adenopatías.¹⁴ La sola descripción de estos detalles tiene una eficacia diagnóstica del 77%, que aumenta al 91% cuando se agrega la obtención de material por punción biopsia para citología e inmunohistoquímica.¹³

Otros métodos de imágenes que se utilizan inicialmente son la tomografía computada, que permite evaluar la extensión tumoral en el contexto de la estadificación prequirúrgica, y la tomografía por emisión de positrones (PET *scan*), cuyo fundamento es la utilización de un análogo de la glucosa (fluoro-desoxi-glucosa) captado activamente por las células neoplásicas, siendo más sensible para determinar la presencia de metástasis inaparentes, detectar el tumor primario no conocido, monitorear la respuesta al tratamiento con imatinib y resolver los interrogantes que en ocasiones plantea la tomografía computada.¹⁰

La alternativa terapéutica de elección es la quirúrgica,^{15,16} particularmente indicada en lesiones de mayor tamaño y sintomáticas. El objetivo de la cirugía es la resección completa, evitando la ruptura de la pieza quirúrgica en el acto operatorio,^{10,11} siendo las técnicas laparoscópicas un mecanismo seguro que facilita la remoción tumoral y disminuye las complicaciones.¹¹

La resección endoscópica guiada por EUS ha si-

do sugerida en lesiones inferiores a los 2 cm de diámetro. Sin embargo, se relaciona con cierto riesgo de perforación por la ubicación de las mismas generalmente a nivel de la capa muscular propia.¹³ En las lesiones asintomáticas, menores de 3 cm de diámetro, con hallazgos eco-endoscópicos de benignidad, puede considerarse una conducta expectante con evaluaciones periódicas.¹⁷

Las lesiones como el schwannoma y el pólipo fibroide inflamatorio son consideradas de carácter benigno y no requieren seguimiento luego del tratamiento quirúrgico. El liposarcoma es un tumor de tejidos blandos de infrecuente localización gástrica, habitualmente en la curvatura menor, de variable agresividad, que se presenta desde el punto de vista histológico en cuatro formas: bien diferenciado, mixoide, de células redondeadas y pleomórfico.¹⁸ En el caso presentado sus características histopatológicas fueron similares a las de un GIST, siendo el diagnóstico definitivo realizado a través de la inmunohistoquímica.

Nuestra serie demuestra la similitud endoscópica de estas lesiones. A causa de su tamaño, presentaron una manifestación clínica que objetivamente originó la indicación quirúrgica y, aunque no se efectuó en todos los pacientes EUS por la dificultad de realizarla en nuestro medio,¹⁹ se logró establecer la diferenciación de las mismas y su pronóstico a través de la histología e inmunohistoquímica de la pieza completa.

Referencias

1. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7:507-509.
2. Miettinen M, Sarlomo-Rikana M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999;30:1213-1220.
3. Greenson JK. Gastrointestinal stromal tumors and other mesenchymal lesions of the gut. *Mod Pathol* 2003;16:366-375.
4. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Tunio GM, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279:261-265.
5. Nowain A, Bhakta H, Pais S, Kanel G, Verma S. Gastrointestinal stromal tumors: Clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:818-824.
6. Montgomery E, Fisher C. Gastrointestinal mesenchymal tumors. In: Iacobuzio-Donahue Ch, Montgomery E, Goldblum JR, eds. *Gastrointestinal and Liver Pathology*. Churchill Livingstone; 2005.p204-233.

7. Bhattacharya B. Non-neoplastic disorders of the stomach. In: Iacobuzio-Donahue Ch, Montgomery E, Goldblum JR, eds. *Gastrointestinal and Liver Pathology*. Churchill Livingstone; 2005.p114-117.
8. Palomino Portilla EA. Tumores estromales gastrointestinales. *Rev Esp Enferm Apar Dig* 2003;6:19-24.
9. Trent JC, Benjamin RS. New developments in gastrointestinal tumor. *Curr Opin Oncol* 2006;18:386-395.
10. Saund MS, Demetri GD, Ashley SW. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20:89-94.
11. Nickl NJ. Gastrointestinal stromal tumors: new progress, new questions. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20:482-487.
12. Berman JJ, O'Leary TJ. Gastrointestinal stromal tumor workshop. *Hum Pathol* 2001;32:578-582.
13. Rodriguez SA, Faigel DO. Endoscopic diagnosis of gastrointestinal stromal cell tumors. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:539-543.
14. Palazzo L, Landi B, Cellier C, Cuillerier E, Roseau G, Barbier J-P. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours. *Gut* 2000; 46:88-92.
15. Ludwig DJ, Traverso LW. Gut stromal tumors and their clinical behavior. *Am J Surg* 1997;173:390-394.
16. Blay JY, Landi B, Bonvalot S, Monges G, Ray-Coquard I, Duffaud F, Bui NB, Bugat R, Chayvialle JA, Rougier P, Bouché O, Bonichon F, Lassau N, Vanel D, Nordlinger B, Stoeckle E, Meeus P, Coindre JM, Scoazec JY, Emile JF, Ranchère D, Le Cesne A. Recommendations pour la prise en charge des tumeurs stromales gastrointestinales (GIST). *Bull Cancer* 2005;92:907-918.
17. Mosnier JF. Les tumeurs stromales gastro-intestinales: du gène au traitement (editorial). *Hepato-Gastro* 2002;9:403-406.
18. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Isaacson PG. Mesenchymal tumors. In: Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Isaacson PG, eds. *Gastrointestinal Pathology*. 3ª ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2008.p1203-1265.
19. Soifer LO. Tumores no epiteliales del esófago y del estómago. Relato. Congreso de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Argentina, 2000.