

Tumor estromal colónico de características atípicas

J. Miquel Plaza, C. Martín de Argila, E. Martínez Molina^a, J. González-Palacios^b,
A. Sanjuán Benito^a y D. Boixeda de Miquel

Servicios de Gastroenterología, ^aCirugía Digestiva y ^bAnatomía Patológica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

RESUMEN

Presentamos el caso de una paciente con un tumor de la estroma gastrointestinal cuyo interés reside en sus características atípicas: se trataba de una mujer joven, con una lesión localizada en el colon que se manifestó inicialmente como una perforación silente, y que presentaba una tipificación inmunohistoquímica poco habitual. Revisamos los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de este raro grupo de neoplasias digestivas.

ATYPICAL COLONIC STROMAL TUMOR

We present the case of a female patient with atypical gastrointestinal stromal tumor. The young woman presented asymptomatic colonic perforation and showed atypical immunohistochemical findings. The various clinicopathologic characteristics and diagnostic tests, as well as treatment and distinct behavior of these tumors, are discussed.

(*Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 339-342)

Los tumores de la estroma gastrointestinal son un grupo heterogéneo de neoplasias digestivas originadas a partir de las células mesenquimales. Su frecuencia es escasa y únicamente constituyen un 1-2% del total de los tumores digestivos.

Presentamos el caso de una paciente con un tumor de dicha estirpe cuyo interés reside en sus características atípicas: se trataba de una mujer joven, la localización de la lesión (colon) es poco habitual, la forma de presentación clínica muy atípica, siendo negativos los marcadores inmunohistoquímicos habituales de este raro grupo de neoplasias.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer de 33 años, sin antecedentes de interés, que acudió a la consulta del gastroenterólogo por presentar desde hacía varios años episodios de distensión abdominal y dolor abdominal periumbilical intermitente de tipo cólico, sin relación con la ingesta ni la menstruación, que mejoraba al hacer deposiciones y expulsar gases, acompañados de náuseas y vómitos ocasionales. No refería síndrome constitucional, cuadro miccional, alteraciones menstruales ni ninguna otra sintomatología, excepto cierta tendencia al estreñimiento en los últimos meses. La exploración física era completamente normal.

El hemograma, bioquímica, hemostasia, radiografías de tórax y abdomen y electrocardiograma fueron normales. Se realizó un enema opaco (fig. 1) que puso de manifiesto un trayecto fistuloso en el ángulo esplénico de colon con dirección hacia el hilio esplénico, por lo que se efectuó una tomografía axial computarizada (TAC) abdominal (fig. 2). En ésta se apreciaba una colección hipodensa de aproximadamente 3 cm en el ángulo esplénico que no se realizaba con la administración de contraste, en relación con un posible trayecto fistuloso en el colon descendente compatible con absceso encapsulado, existiendo una posible afección del parénquima esplénico en el polo inferior. Dada la sospecha clínica y radiológica de perforación colónica y absceso secundario, a pesar de la escasa expresividad clínica, se decidió realizar laparotomía exploradora en la que se encontró una tumoración de consistencia dura, de 10-12 cm de diámetro, localizada en el retroperitoneo izquierdo, que afectaba macroscópicamente al colon transversal, cola de páncreas, bazo, pared gástrica y diafragma. Se efectuó una extirpación monobloque que incluía la tumoración, el bazo, un segmento de colon transversal, una parte de diafragma y una mínima pastilla de pared gástrica, con la realización de una anastomosis cólica laterolateral y el cierre de la pared gástrica, el borde pancreático y el diafragma.

La anatomía patológica puso de manifiesto una tumoración de 10 × 5 cm constituida por un tejido blanquecino homogéneo elástico de aspecto fibroso, cuya superficie externa estaba parcialmente rodeada por una cápsula blanquecina. Se relacionaba con haces musculares diafragmáticos (sin infiltrarlos), con una porción de páncreas (también sin infiltrarlo), con un bazo cuyo parénquima no infiltraba (aunque se adhería a la cápsula esplénica) y con una porción de colon cuyas paredes parecían infiltradas por la tumoración descrita. El estudio histológico desveló que se trataba de una neoformación mesenquimal poco celular dispuesta en sábanas, constituida por elementos fusiformes típicos y sin mitosis, que en algunas zonas asentaba entre un intersticio escleroso y en otras se disponía más laxamente con finos vasos y cierto patrón estoriforme. No existía necrosis. Dicha lesión infiltraba la pared cólica a partir de una muscular propia parcialmente sustituida por la neoplasia sin afectar a la mucosa y la submucosa, infiltrando también la cápsula esplénica sin afectar al parénquima ni al músculo diafragmático.

El estudio inmunohistoquímico demostró una positividad intensa, aunque de carácter focal, en el citoplasma y el núcleo de las células neoplásicas para la proteína S-100, siendo negativas las tinciones para CD-34, actina muscular lisa, vimentina, desmina y EMA.

El conjunto de macroscopia, estudio histológico e inmunohistoquímica fue compatible con un tumor de la estroma de la pared intestinal de origen colónico, con extensión local peripancreática, esplénica y músculo diafragmático, sin datos histológicos de malignidad.

La evolución clínica de la paciente ha sido favorable, manteniéndose asintomática 18 meses después de la cirugía, sin datos de recidiva.

Correspondencia: Dr. J. Miquel Plaza.
Sangenjo, 6, 4.º C. 28034 Madrid.

Recibido el 20-2-2001; aceptado para su publicación el 8-5-2001.

Fig. 1. El enema opaco evidenciaba un trayecto fistuloso originado a partir del ángulo esplénico de colon que se dirigía hacia el hilio esplénico.

Fig. 2. En la tomografía axial computarizada (TAC) abdominal se apreciaba una imagen hipodensa en el ángulo esplénico compatible con absceso encapsulado, existiendo una posible afección de parénquima esplénico en el polo inferior.

DISCUSIÓN

Los tumores de la estroma gastrointestinal son un tipo infrecuente de neoplasias (1-2% de todos los tumores digestivos) originadas habitualmente entre la muscularis propia y la muscularis mucosa, que pueden expandirse hacia la luz, las serosas o en ambas direcciones¹.

Clásicamente se ha creído que se originaban a partir de una célula mesenquimal pluripotencial, si bien en los últimos años, sobre la base de similitudes inmunohistoquí-

cas, se cree que su origen podría estar en las células de Cajal o células marcapasos gastrointestinales (son las únicas células del intestino CD-117+, CD-34+, vimentina+, al igual que los tumores estromales). De hecho, algunos autores denominan a estas neoplasias tumores de células intersticiales de Cajal². En su desarrollo pueden diferenciarse hacia una estirpe muscular (leiomioma, leiomiোসарcoma), neural (schwannoma, ganglioneuroma, etc.), o diferenciarse de modo primitivo o incompleto. Algunos autores solamente consideran a estos últimos los verdaderos tumores estromales³.

Son más frecuentes en varones y en pacientes de mediana edad-ancianos (la edad media de presentación es de 58 años), siendo poco habitual en gente joven, como nuestra paciente. Su forma de presentación más habitual es una hemorragia digestiva (alta o baja) que se puede manifestar con dolor abdominal, obstrucción intestinal, pérdida de peso o masa abdominal. Su presentación como perforación —como sucedía en nuestra paciente— es poco habitual (9%). Hasta un 30-40% de los casos se diagnostican de modo casual en una laparotomía realizada por otro motivo^{1,3-4}. La localización más frecuente de estos tumores es el estómago (43%), habitualmente el cuerpo-fundus, y con menos frecuencia se presentación es yeyuno-ileal, duodenal o esofágica⁵. La localización colónica (la de nuestra enferma) es la menos frecuente y aparece sólo en un 9% de los casos. El diagnóstico, como en todas las lesiones submucosas, es complicado, y se logra preoperatoriamente sólo en un 15% de los casos. En la endoscopia se visualiza una tumoración submucosa, con biopsias en general no diagnósticas. En la ecoendoscopia se observa una lesión hipoeoica en la capa muscular propia (cuarta capa hipoeoica) que permite localizar el tumor, así como determinar su tamaño (factor pronóstico). Se han descrito una serie de criterios ecoendoscópicos (tamaño mayor de 4 cm, borde extraluminal irregular, focos ecogénicos intraluminales mayores de 3 mm, áreas quísticas intralesionales superiores a 4 mm), con una sensibilidad del 80-90% para el diagnóstico de malignidad⁶, aunque estos datos deben ser confirmados con estudios más amplios. La TAC y la resonancia nuclear magnética identifican la lesión, pero habitualmente no ofrecen datos diagnósticos característicos. El diagnóstico de certeza es anatomopatológico, habitualmente por macrobiopsia o laparotomía. La citología por punción puede proporcionar el diagnóstico en algunos casos, aunque en general no permite diferenciar entre benignidad y malignidad, si bien algunos autores han descrito criterios anatomopatológicos diferenciadores. La distinción entre los distintos subtipos se realiza mediante microscopia electrónica y/o inmunohistoquímica, ya que al microscopio óptico son muy similares, aunque los tumores estromales puros presentan un mayor grado de celularidad y una menor eosinofilia citoplásmica que los leiomiomas, leiomiосарcomas y schwannomas. La mayoría están constituidos por 2 tipos celulares: células fusiformes y epiteloides^{3,7}.

Uno de los aspectos más importantes en el estudio y diagnóstico diferencial de estos tumores es el estudio inmunohistoquímico, y se han descrito varios marcadores^{3,7,8}:

1. CD-34, aparece en 70-80% de los tumores estromales, aunque los malignos presentan una frecuencia algo menor de CD-34 que los benignos. En nuestra paciente, a pesar de no presentar datos histológicos de malignidad, este marcador fue negativo.

2. Vimentina, aparece en 95% de los casos (en nuestra paciente fue negativa). Es un marcador inespecífico, positivo en tumores de origen mesenquimal y neoplasias poco diferenciadas.

3. Actina, actina muscular lisa y desmina, marcadores de músculo liso, positivos en un porcentaje variable de tumores estromales puros (20-68%), habitualmente en los que presentan una diferenciación muscular primitiva o incompleta.

4. Proteína S-100. Positiva en el 4-41% de estos tumores, si bien existe una alta frecuencia de falsos positivos por dificultades de interpretación o uso de anticuerpos poco específicos.

5. Otros (enolasa neuroespecífica, caldesmón de alto peso molecular, etc.).

Nuestra paciente presentaba unas características inmunohistoquímicas atípicas, con negatividad de marcadores muy habituales de estos pacientes (CD-34 y vimentina), aunque desgraciadamente no pudo realizarse el CD-117, de mucha utilidad en este tipo de tumores, en los que casi siempre aparece la benignidad y la localización, independientemente del tipo histológico. Hay casos CD-117 negativos que corresponden a variantes indiferenciadas o formas malignas más agresivas, de peor pronóstico.

Se han descrito una serie de criterios de malignidad (tamaño mayor de 5 cm, infiltración de estructuras adyacentes, necrosis intratumoral, aumento del cociente núcleo/citoplasma, índice mitótico superior a 5 mitosis/10 campos de gran aumento al microscopio óptico o infiltración de la grasa subyacente). Se consideran tumores de comportamiento potencialmente agresivo aquellos que cumplan más de dos de los criterios mencionados (a más criterios, mayor grado de malignidad)³. Nuestra paciente no presentaba infiltración de estructuras adyacentes (excepto cápsula esplénica), necrosis, mitosis, ni aumento del cociente núcleo/citoplasma, siendo el único criterio de malignidad el tamaño de la lesión, aunque se tiende a considerar que todos los tumores estromales puros son al menos de bajo grado de malignidad y no benignos y pueden comportarse agresivamente (se han descrito tumores pequeños o con menos de 5 mitosis/10 campos con evolución desfavorable). Entre los factores pronósticos destaca el número de mitosis, que permite clasificarlos en benignos, de bajo o alto grado de malignidad⁹. Otros factores pronósticos son el patrón de ADN nuclear (el grupo diploide presenta mayor supervivencia)¹⁰, la diferenciación neural o la ausencia de diferenciación inmunohistoquímica (que se asocian a comportamiento maligno), tamaño, edad (mejor pronóstico en jóvenes), datos anatomopatológicos (alta celularidad, plomorfismo celular, invasión de la mucosa, necrosis tumoral, etc.), localización (en general la gástrica conlleva mejor pronóstico, aumentando la malignidad gradualmente hacia tramos di-

gestivos bajos), y alteraciones genéticas, sobre todo la mutación del gen *C-KIT* (presente en 60% de los tumores malignos, no apareciendo en tumores musculares lisos, lo que permite hacer el diagnóstico diferencial)^{1,3,4,7}. Un CD-34 negativo también se ha asociado a malignidad, aunque no está demostrado.

Estos tumores se diseminan principalmente por vía sanguínea o por invasión local, siendo rara la diseminación linfática. Metastatizan sobre todo en el hígado, seguido de peritoneo y pulmón, pudiendo extenderse a otros órganos (cerebro, tiroides, huesos, tejidos blandos, riñón, glándula suprarrenal, corazón, laringe o piel). Es muy rara la afectación extraabdominal sin que haya metástasis hepáticas¹.

El tratamiento es quirúrgico y la radioterapia y la quimioterapia no son efectivas^{1,11}. Se suele realizar resección local con márgenes de seguridad de 2-3 cm (no se debe realizar enucleación ni resección endoscópica). Hay que intentar reseccionar todo el tumor aunque invada órganos subyacentes, ya que se ha observado que mejora el pronóstico. El hecho de que el tumor esté «localmente avanzado» no parece empeorar significativamente el pronóstico (si se puede reseccionar por completo). Las resecciones amplias que incluyen todo el órgano afectado (p. ej., estómago) no mejoran el pronóstico y no es necesario reseccionar los órganos adyacentes si no están afectados. Está en debate la realización de una linfadenectomía debido a la escasa diseminación linfática. En nuestra paciente se realizó una resección amplia por la sospecha intraoperatoria de que existía infiltración de órganos adyacentes, hecho que con posterioridad no se confirmó en la pieza histológica.

A lo largo de su evolución, los tumores estromales malignos recidivan en un 80-90% de los casos a los 5 años. A veces puede haber recidivas tardías (hasta 10 años), aunque el 60% aparece durante los primeros 2 años. De aquellos que recidivan, la mitad lo hacen en forma de metástasis. Las metástasis hepáticas parecen seguir un comportamiento diferente. Así, se han descrito metástasis hepáticas en la evolución de pacientes con «buenos» factores pronósticos (< 5 cm, bajo grado, lesiones localizadas, sin rotura, etc.). Esto no ocurre, por ejemplo, con la afectación peritoneal. Además, en los casos con metástasis hepáticas, si éstas se pueden reseccionar no empeora el pronóstico, por lo que se cree que la diseminación hepática es precoz en estos tumores y aparece en casi todos los casos¹¹. La supervivencia a 5 años es del 74% en tumores de bajo grado de malignidad y del 14% en los de alto grado³.

Un tema debatido es el tratamiento de las recidivas tumorales, y está en discusión la necesidad de seguir una actitud quirúrgica agresiva frente a conservadora (en función de los síntomas). Recientemente se ha publicado un estudio de enfermedad recidivante en 60 pacientes¹² en el que se observó que el único factor pronóstico aparente en las recidivas era el intervalo libre de enfermedad, sin que se demostrara el valor pronóstico significativo del tamaño de la recidiva, su localización, ni —lo que es más importante— el tipo de cirugía realizada sobre la recidiva (resección completa o incompleta). Por ello, la mayoría de los

autores recomiendan actuar en función de los síntomas, excepto si únicamente hay metástasis hepáticas aisladas, en cuyo caso se recomienda la resección de las mismas (si es posible), ya que se ha observado que ello mejora el pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. DeMatteo R, Lewis J, Leung D, Mudan S, Woodruff J, Brennan M. Two hundred gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg* 2000; 231: 51-58.
2. Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K, Berezin I, Riddell RH. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 377-389.
3. Suster S. Gastrointestinal stromal tumors. *Sem Diagn Pathol* 1996; 13: 297-313.
4. García M, Bessa X, Feu F, Piqué JM. Características clínico patológicas y pronóstico de los tumores de la estroma gastrointestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 71-74.
5. Cuberes R, Rivera T, Picardo A, Martínez Peñalver I, Medina M, Jara A et al. Tumores estromales gástricos: revisión de nuestra experiencia y reclasificación de la serie. *Rev Esp Enferm Digest* 2000; 92: 13-19.
6. Chak A, Canto MI, Rosch T, Dittler H, Hanes R, Tio L et al. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 468-473.
7. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin L, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1339-1352.
8. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999; 30: 1213-1220.
9. Moral G, Gil F, Velasco A, Seco JL, De la Plaza M, Santamaría JL. Tumores estromales del tubo digestivo: valor pronóstico del índice mitótico. *Rev Esp Enferm Digest* 1998; 90: 335-339.
10. Tarroch X, Salas A, Olona M, Moragas A. Tumores mesenquimales del tubo digestivo: valor pronóstico del análisis de ADN por citometría de flujo y de los parámetros clínico-patológicos clásicos. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 761-768.
11. Eng-Erh NG, Pollock R, Munsell M, Atkinson E, Romsdahl M. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas: implication for surgical management and staging. *Ann Surg* 1992; 215: 68-77.
12. Mudan S, Conlon K, Woodruff J, Lewis J, Brennan M. Salvage surgery for patients with recurrent gastrointestinal sarcoma. *Cancer* 2000; 88: 66-74.