

2016 Noviembre, 6(5): 1-5

ABDOMEN AGUDO OBSTRUCTIVO POR TUMOR DE ESTROMA GASTRO INTESTINAL (GIST)

Emmanuel Zappettini MAAC*, Emanuel Montes de Oca**, Santiago Castilla***, Gonzalo Saroglia MAAC ****

* Médico Especialista en Clínica Quirúrgica, Ayudante Diplomado Cátedra "A" de Cirugía (UNLP), HZGA Dr. Ricardo Gutiérrez de La Plata.

** Médico Residente de Clínica Quirúrgica, HZGA Dr. Ricardo Gutiérrez de La Plata.

*** Médico Residente de Diagnóstico por Imágenes, HIGA Prof. Dr. Rodolfo Rossi

**** Médico Especialista en Clínica Quirúrgica, HZGA Dr. Ricardo Gutiérrez de La Plata.

Lugar de trabajo: Hospital Zonal General de Agudos "Dr. Ricardo Gutiérrez" de La Plata.

Resumen

Los Tumores del Estroma Gastrointestinal (por su sigla en inglés, GIST) constituyen un grupo infrecuente de tumores de origen mesenquimático y representan menos del 1% de las neoplasias digestivas (1), no obstante ello, son el tipo más común de cáncer intestinal no epitelial del tracto digestivo (2). La resección completa del GIST primario localizado es el factor pronóstico más importante, con tasas de supervivencia que rondan entre el 40 y el 55%, a los 5 años (3). En el presente trabajo se expone el caso clínico de un paciente con abdomen agudo obstructivo, a punto de partida de un Tumor de Estroma Gastrointestinal de yeyuno, operado en el Servicio de Clínica Quirúrgica del Hospital Zonal General de Agudos "Dr. Ricardo Gutiérrez" de La Plata. Su importancia radica en la actualización de los criterios para el diagnóstico y tratamiento de esta patología, con objeto de contribuir al mejor conocimiento de esta enfermedad.

Introducción

Los GIST son neoplasias malignas raras. Si bien se destacan por un renovado interés tanto clínico como experimental, a expensas de los promisorios avances en terapia adyuvante (tras la identificación de su señal activadora, la mutación oncogénica del receptor c-kit y la creación de un fármaco que inhibe el crecimiento tumoral, al bloquear dicha señal, el Mesilato de Imatinib). No obstante, éstos no esmerilan el impacto terapéutico de la cirugía, que sigue siendo el tratamiento Goldstandard.

Reporte de caso

Paciente masculino de 47 años de edad que ingresa por presentar dolor abdominal de 4 días de evolución, de inicio gradual, localizado en epigastrio con irradiación difusa al resto del abdomen, que se vuelve punzante y continuo, cede parcialmente tras la ingesta de AINE y se acompaña concomitantemente de anorexia, vómitos con restos de alimentos e imposibilidad de eliminar materia fecal y gases durante las últimas 24 horas. Refiere signos de dispepsia desde hace aproximadamente 20 días. Antecedentes de colecistectomía videolaparoscópica en 2012, dislipemia (Simvastatina 20 mg/día) e hipertensión arterial (Enalapril 10 mg/día). No manifiesta antecedentes familiares oncológicos. Examen físico: mal estado general, abdomen con distensión generalizada, tenso, doloroso a la palpación profunda y con defensa en epigastrio e hipocondrio izquierdo, percusión timpánica y dolorosa, signo de Gueneau de Mussy y ruidos hidroaéreos disminuidos. Laboratorio con panel sérico y de electrolitos dentro de parámetros normales. Rx de tórax frente: sin signos de patología aguda ni neumoperitoneo. Rx de abdomen de pie: se observa aire intestinal de distribución periférica y niveles hidroaéreos de intestino delgado (Imagen 1).



Imagen 1



Imagen 2

2016 Noviembre, 6(5): 2-5

Ecografía: a nivel supraumbilical y en íntimo contacto con un asa de intestino delgado, se evidencia imagen de contornos lobulados y ecorrespuesta heterogénea, predominantemente hipocogénica, con burbujas aéreas en su interior. La misma mide aproximadamente 81 mm x 50 mm (Imagen2). Ante la evaluación en modo Doppler color presenta señal de flujo. Diagnóstico de ingreso: suboclusión intestinal. Tratamiento médico inicial (reposo digestivo, descompresión gástrica por sonda, hidratación parenteral y medidas de soporte para mejorar su estado general). A las 8 hs. de internación y ante la persistencia del cuadro de ingreso, se decide conducta quirúrgica con diagnóstico de Abdomen Agudo Obstructivo. Se realiza laparotomía exploradora mediante incisión mediana supra e infra umbilical, hallando líquido libre purulento en los cuatro cuadrantes y tomando muestra para su estudio bacteriológico. Se aprecia plastrón entérico en mesogastrio, se realiza enterolisis con maniobras delicadas e instrumental romo. Acto seguido, se identifica tumoración pétreo de aproximadamente 8 cm de diámetro en borde antimesentérico del yeyuno (Imagen 3), a 60 cm del asa fija, con perforación de 1 cm aproximadamente (Imagen 4). Subyacente a dicha tumoración, se constata una segunda tumoración satélite en mesenterio yeyunal de similares características. Se procede a realizar enterectomía con resección en bloque de formación mesentérica, seguida de entero anastomosis término terminal con surget de ácido poliglicólico 3-0. Se realiza lavado de cavidad abdominal con solución fisiológica, colocación de dos drenajes aspirativos ofrecidos al fondo de saco de Douglas y al pie de la anastomosis, respectivamente, antes de la síntesis de pared por planos. El paciente cursa 4 días de postoperatorio en UTI y 3 en sala, con tolerancia a líquidos al 5° día y progresión a dieta blanda. Al 6° día se retiran drenajes sin débito, alta hospitalaria al 7° día.

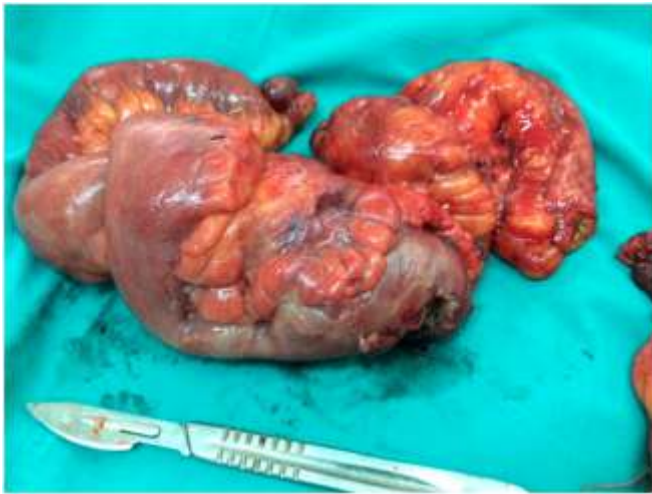


Imagen 3



Imagen 4

Informe de anatomía patológica (textual): neo formación de pared yeyunal de células fusiformes sin atipia franca, con patrón de crecimiento infiltrante. La formación se extiende desde la capa muscular propia (respetando la mucosa) hasta comprometer el mesenterio (Imagen 5), con zonas de necrosis, perforación y hemorragia. Inmunohistoquímica: CD 117 +, Actina ML(-) y CD 34 (-) (Imagen 6). El blastoma debe ser considerado un tumor del estroma gastrointestinal (GIST) de pared de yeyuno, de 9 cm de diámetro y un índice mitótico de 3/4 mitosis por 50 campos de gran aumento.



Imagen 5

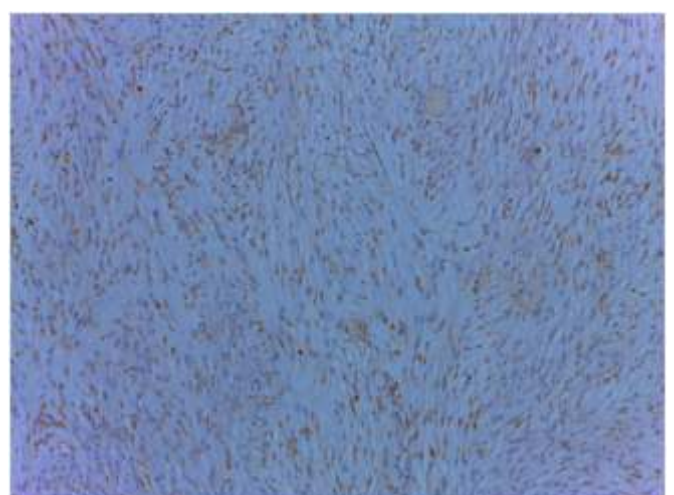


Imagen 6

Se realizan controles postoperatorios durante un mes por consultorio externo con buena evolución, otorgándose el alta quirúrgica. Continúa en tratamiento en el Servicio de Oncología, con Imatinib vía oral y en plan de reestadificación oncológica mediante tomografía computada.

Discusión

Aunque comprenden menos del 3% de todos los tumores gastrointestinales, los tumores del estroma son los tumores mesenquimáticos más comunes del aparato digestivo (4). Actualmente, su incidencia ronda los 20 casos por millón de habitantes al año (5). En los últimos años, se observa un incremento en el número de casos, probablemente debido a la realización de un mayor número de pruebas histoquímicas (cada vez más específicas) sobre las piezas quirúrgicas y por el desarrollo de clasificaciones tumorales más exhaustivas (6). La distribución de los GIST es uniforme en todos los grupos geográficos y étnicos, sin evidencias que lo asocien a ningún factor específico (7), afectando a ambos géneros por igual y con predominio en el grupo etéreo de 30 a 60 años (8). La mayoría de los GIST, si bien tienen un origen genético, suelen aparecer esporádicamente en algún miembro de la familia. Su origen se atribuye a las células intersticiales de Ramón y Cajal, o a sus células precursoras, similares a las células madre (9). También existen formas familiares infrecuentes, que se relacionan con mutaciones hereditarias características en el gen *KIT* y, en menor medida, con genes de la enzima succinato deshidrogenasa, como en el caso del Síndrome de Carney, que conjuga paragangliomas, condromas pulmonares y GIST gástricos (10). Los GIST familiares suelen presentarse como tumores primarios múltiples. Otras formas familiares incluyen la conjugación de GIST multifocales con paragangliomas funcionales múltiples de origen genético desconocido (11), así como también la conjugación de Neurofibromatosis Tipo I con GIST multifocales (12).

Los GIST se pueden presentar en cualquier lugar del aparato digestivo, pero más a menudo se encuentran en el estómago (60%), yeyuno-íleon (30%), duodeno (5%), colon y recto (menos del 5%) (13). A su vez, se describen casos en la literatura de estas neoplasias fuera del tracto gastrointestinal, denominados como Extra-GIST, a nivel de la vesícula biliar, páncreas, hígado y vejiga (14).

La presentación clínica de estos tumores es diversa (15), un 10% se constata en necropsias, el 20 % es asintomático y surge como un hallazgo incidental durante una cirugía, estudios radiológicos o endoscópicos. Se desconoce la evolución natural de estos tumores incidentales y su frecuencia de avance a enfermedad sintomática. El 70% restante se expresa mediante dolor abdominal, masa abdominal palpable y efectos de masa; junto con disfagia, saciedad precoz y fatiga. Otras formas de presentación incluyen a las complicaciones, entre las que se cuentan: síndrome de fosa ilíaca derecha, abdomen agudo obstructivo, abdomen agudo perforativo, hemorragia digestiva, enfermedad metastásica, diseminación por contigüidad anatómica y fístulas (16).

Desde el punto de vista diagnóstico, el marcador tumoral de mayor especificidad es el producto de la expresión del protooncogen *c-kit*, un receptor de membrana plasmática con actividad tirosina kinasa, denominado CD117, presente en el 95% de los casos (17). También pueden expresar otros marcadores tumorales (18), tales como CD34 (70%), Actina de Músculo Liso (40%), Proteína S-100 y Desmina (2%). Esporádicamente, se observa la expresión de NSE, Neurofilamentos, Cromogranina y Queratina 8 y 18 (19). Dentro de los estudios complementarios, la ecoendoscopia (20) con aspiración con aguja fina y la endoscopia con toma de biopsia se destacan para realizar el diagnóstico de GIST. Entre los estudios de diagnóstico por imágenes, la tomografía computada (TC) sigue siendo el Goldstandard para el diagnóstico de esta enfermedad (21), su extensión y complicaciones. Aquellos GIST que tienen actividad metabólica, acumulan 18-fluorodesoxiglucosa y el bloqueo del receptor *kit* resulta en una supresión rápida de dicha actividad (22). La Tomografía de Emisión de Positrones (PET) se recomienda para guiar la dosis terapéutica de Imatinib y el momento oportuno de la cirugía, realizando un PET basal antes del tratamiento y un nuevo PET luego de 2 a 4 semanas de quimioterapia.

Entre los factores pronósticos negativos (23) se destacan la actividad mitótica mayor a 5 mitosis cada 50 campos de gran aumento, un tamaño tumoral mayor a 5 centímetros y las mutaciones del Exón 9 (24). Los criterios de malignidad son la invasión de órganos adyacentes por contigüidad anatómica y la enfermedad metastásica diagnosticada por imágenes o durante la cirugía (25). Las metástasis pueden ocurrir incluso 10 ó 15 años después de la resección quirúrgica inicial (26). Las metástasis más frecuentes se desarrollan en hígado, peritoneo, epiplón, mesenterio y pulmón (en especial en GIST Rectal). Las metástasis en ganglios linfáticos son infrecuentes, por lo que la linfadenectomía es innecesaria (27), excepto que exista evidencia de afección linfoganglionar (28).

El diagnóstico de esta enfermedad cobra valor en virtud de existir, además de la cirugía con resección R0 como terapéutica Goldstandard, un tratamiento selectivo frente a la diana molecular que promueve su desarrollo, el Mesilato de Imatinib, un inhibidor del receptor para la tirosina kinasa. El tratamiento neoadyuvante con Imatinib se utiliza en dosis de entrada de 400mg/día, salvo que el tumor presente resistencia, comenzando con dosis de 800mg/día. A fines de saber si hay respuesta precoz o no, entre la 2° y 4° semana se efectúa, junto con una tomografía computada y/o resonancia magnética, una Tomografía de Emisión de Positrones que permita inferir si la misma existe y su magnitud. En caso de que haya respuesta, el tratamiento con Imatinib continúa hasta lograr la máxima remisión, la que suele ocurrir entre 3 y 6 meses. Este es el momento oportuno, determinado por un equipo multidisciplinario (oncólogos, especialistas en imágenes y cirujanos), para proceder a la resección quirúrgica. De no existir respuesta favorable al fármaco, y ante la progresión de la enfermedad corroborada por TC, el paciente debe ser operado en función de su

2016 Noviembre, 6(5): 4-5

performance status. Existen resultados clínicos preliminares promisorios que destacan nuevos fármacos para el tratamiento de pacientes con resistencia farmacológica primaria y secundaria, tales como el Sunitinib (29), Everolimus y Rapamicina (30), IGF (31) y Proteína de Shock Térmico 90 (32).

La resección quirúrgica es el tratamiento Goldstandard (33). La infrecuente afección linfática, el crecimiento exofítico extraluminal que favorece la localización del tumor, el crecimiento expansivo no infiltrativo que permite limitar la magnitud de la resección a realizar, son algunas de las características que favorecen el tratamiento quirúrgico de estas neoplasias, alcanzando un índice de resecabilidad del 70% al 80% (34). Por el contrario, su alta vascularización y extrema fragilidad obligan a un manejo cuidadoso para evitar su ruptura, la que equivale a una resección R2, reduciendo la supervivencia media de 46 meses a 17 meses (35). Al momento de realizar la resección del tumor se debe respetar la pseudocápsula para evitar dejar focos tumorales, puesto que su injuria también equivale a una resección R2. En general, las resecciones suelen ser segmentarias o en cuña del foco tumoral, mientras que en otras ocasiones es necesario realizar resecciones anatómicas que incluyan órganos adyacentes en bloque (36). No existen datos suficientes que justifiquen márgenes de resección amplios para reducir el riesgo de recidiva, destacándose que una resección macroscópicamente completa con un margen de 1 cm es más que suficiente (37).

En el caso presentado, el paciente manifestó dispepsia de 20 días de evolución, consultando en el momento de sentir dolor abdominal, sin referir antecedentes familiares oncológicos. Ante la demora en la consulta y, por la gravedad del cuadro, debió ser intervenido quirúrgicamente de urgencia. El tumor, no fue un hallazgo accidental sino que fue identificado como una complicación concomitante con la obstrucción intestinal, seguida de perforación con sangrado y peritonitis. Dadas las dificultades presentes, se optó por realizar una cirugía convencional. El postoperatorio se desarrolló dentro de los parámetros esperables y el tratamiento oncológico tuvo respuesta positiva. El paciente, a 1 año de la cirugía se encuentra libre de progresión de la enfermedad y con controles periódicos.

Conclusión

Los Tumores del Estroma Gastrointestinal tienen una presentación clínica variable, por lo que se requiere de un alto nivel de sospecha diagnóstica; también un pronóstico ominoso, de no mediar tratamiento quirúrgico electivo, el cual se erige como terapéutica Goldstandard junto a la adyuvancia con Imatinib. Se requieren nuevos estudios clínicos para comprender la historia natural de esta enfermedad, su pronóstico, y que permitan optimizar tanto el diagnóstico temprano como el tratamiento oportuno, en busca de una mayor sobrevida. La presentación del cuadro del paciente, así como las intervenciones diagnósticas y terapéuticas realizadas coinciden con la evidencia que surge de la bibliografía citada en la discusión.

Referencias

- 1- Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H, NCCN Task Force, et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) —up-date of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007; 5(12):1–29.
- 2- Gomez LR, Costa BX, Gomez EP, Versiani Filho T, Campos JB. Gastrointestinal stromal tumors: case report. *GED*. 2010;29(1):14-15
- 3- Fernández JA, Sánchez-Cánovas ME, Parrilla P. Controversias en el tratamiento quirúrgico de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) primarios: Revisión de conjunto. *Cir Esp*. 2010;88(2):69-80
- 4- Eizaguirre Zarza B, Burgos Bretones JJ. Tumores GIST. Revisión de la literatura. *Rev Esp Patol*. 2006;39(4):209-218
- 5- Bucher P, Villiger P, Egger J-F, et al. Management of gastrointestinal stromal tumors: from diagnosis to treatment. *Swiss Med Wkly* 2004; 134:145-53.
- 6- Fletcher CD, Bermann JJ, Corless C et al. Diagnosis of GIST. A consensus approach. *Hum Pathol*. 2002;33:459-465
- 7- Stamatakos M, Douzinas E, Stefanaki C, Safioleas P, Polyzou E, et al. Gastrointestinal stromal tumor. *WJSO*. 2009;7:61
- 8- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis, and molecular genetics. *Pol J Pathol* 2003; 54:3-24.
- 9- Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Annals of Oncology* 2006; 17(10):280-286.
- 10- Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): Natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:543-552
- 11- Boccon-Gibod L, Boman F, Boudjemaa S, et al. Separate occurrence of extra-adrenal paraganglioma and gastrointestinal stromal tumor in monozygotic twins: probable familial Carney syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7:380-384
- 12- Kinoshita K, Hirota S, Isozaki K, et al. Absence of c-kit gene mutations in gastrointestinal stromal tumours from neurofibromatosis type 1 patients. *J Pathol* 2004; 202:80-85
- 13- Barrios C, Blackstein M, Blay J, Casali P, Chacon M, Gu J, et al. The GOLD ReGISTRY: a Global, Prospective, Observational Registry Collecting Longitudinal Data on Patients with Advanced and Localised Gastrointestinal Stromal Tumors. *Eur J Cancer* 2015; 51:2423-2433

2016 Noviembre, 6(5): 5-5

- 14- Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors - definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Archiv* 2001; 438:1-12
- 15- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299:708-710
- 16- Roberts PJ, Eisenberg B. Clinical presentation of GIST of operable disease. *Eur J Cancer* 2002;38:S37-S38
- 17- Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, et al. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol.* 1998;11:728-734
- 18- Lopes JM, Gouveia A, Pimenta A. O papel da anatomia patológica no diagnóstico e prognóstico dos GISTs. *Revista Portuguesa de Cirurgia* 2007; 2ª Serie, Nº 1: 35-38
- 19- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33:459-65.
- 20- Rader AE, Avery A, Wait CL, et al. Fine-needle aspiration biopsy diagnosis of GIST using morphology, immunocytochemistry, and mutational analysis of c.kit. *Cancer* 2001;93:269-275
- 21- Ghanem N, Altehoefer C, Furtwangler A, et al. Computed tomography in GIST. *Eur Radiol* 2003;13:1669-1678
- 22- Zinner MJ, Ashley SW. *Maingot Operaciones Abdominales*. 11ª edición, Mc Graw Hill (Mexico): The Mc Graw Hill Companies; 2007. Chapter 15.
- 23- Nigri GR, Dente M, Valabrega S, Aurello P, D'Angelo F, Montrone G, et al. Gastrointestinal stromal tumor of the anal canal: an unusual presentation. *World J Surg Oncol* 2007; 5: 20
- 24- Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of GIST. *J Clin Oncol* 2004; 22:3813-3825
- 25- Huilgol RL, Young CJ, Solomon MJ. The gist of it: Case reports of a gastrointestinal stromal tumour and a leiomyoma of the anorectum. *ANZ J Surg* 2003; 73:167-169
- 26- DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231:51-58
- 27- Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol* 2002; 3:655-64
- 28- Tabrizian P, Nguyen SQ, Divino CM. Laparoscopic management and long term outcomes of gastrointestinal stromal tumors. *J Am Coll Surg* 2009; 208:80-6
- 29- Demetri GD, Desai J, Fletcher JA, et al. SU11248, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor, can overcome imatinib resistance caused by diverse genomic mechanisms in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2004; 22:3001
- 30- Rossi F, Ehlers I, Agosti V, Socci ND, Viale A, Sommer G et al. Oncogenic Kit signaling and therapeutic intervention in a mouse model of gastrointestinal tumor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006, 103:12843-12848.
- 31- Tam C, Rink L, Merkel E, Flieder D, Pathak H, Koumbi D et al. Insulin-like growth factor 1 receptor is a potential therapeutic target for gastrointestinal stromal tumors. *PNAS* 2008, 105:8387-8392.
- 32- Bauer S, Yu LK, Demetri GD, Fletcher JA. Heat shock protein 90 inhibition in imatinib-resistant gastrointestinal tumor. *Cancer Res* 2006, 66:9153-9161.
- 33- Wheeler J, Warren B, Mortensen N et al. An insight into the genetic pathway of adenocarcinoma of the small intestine. *Gut* 2002; 50: 218-23
- 34- Gervaz P, Huber O, Morel P. Surgical management of gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg* 2009; 96:567-78
- 35- Everett M, Gutman H. Surgical management of gastrointestinal stromal tumors: analysis of outcome with respect to surgical margins and technique. *J Surg Oncol* 2008; 98:588-93
- 36- An JY, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kang WK, Park CK, et al. Gastric GIST: a single institutional retrospective experience with surgical treatment for primary disease. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33:1030-5
- 37- Raut CP, Ashley SW. How I do it: surgical management of gastrointestinal stromal tumors. *J Gastrointest Surg* 2008; 12:1592-9