Cartas al Director

Metástasis hepáticas: una forma de presentación de GIST

Palabras clave: Tumor del estroma gastrointestinal (GIST). Metástasis hepáticas. C-kit (CD117).

Key words: Gastrointestinal stromal tumor (GIST). Hepatic metastases. C-kit (CD117).

Sr. Director:

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son un grupo de neoplasias del tracto gastrointestinal que difieren histológica, inmunohistoquímica y genéticamente de otros tumores intestinales. Son más frecuentes en estómago (70%) e intestino delgado (20%) seguidos de colon y recto (5%), esófago, omento y retroperitoneo (< 5%). En 1983, Mazur y Clark (1) usaron por primera vez el término "tumor estromal" para describir la falta de marcadores de diferenciación. Posteriormente se vio que la mayoría de GIST, a diferencia de otros tumores, se tiñen positivamente con determinadas tinciones de inmunohistoquímica como CD34 y un anticuerpo policlonal C-Kit, CD 117 (Kit es una glicoproteína transmembrana de la familia de receptores tirosín-kinasa que se sintetiza a partir del gen C-Kit) (2,3).

Presentamos el caso de una mujer de 70 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y dislipemia que consulta por dolor en hipocondrio derecho. La exploración revela la existencia de hepatomegalia y una masa en epigastrio. Analítica: LDH y GGT elevadas. En TC y RM abdominal se aprecian 3 lesiones hipodensas de 16, 7,8 y 2,5 cm respectivamente. La gastroscopia y colonoscopia fueron normales. Una gammagrafía con hematíes marcados con Tc99 descarta que se trate de hemangiomas. Se realizan 2 biopsias con punción-aspiración con aguja fina (PAAF) siendo negativas para malignidad. Finalmente se realiza biopsia por laparoscopia con el resultado de neoplasia maligna no tipificada. La paciente

empeora progresivamente, con desarrollo de fallo multiorgánico, falleciendo a las 4 semanas del ingreso.

La autopsia reveló un hígado de 5.250 g de peso con una masa en LHD de superficie multinodular, midiendo el nódulo mayor 16 x 10 x 9 cm. Al corte presentaba una superficie granular blancoamarillenta con áreas de hemorragia, necrosis y degeneración quística. En yeyuno, a 10 cm del ángulo de Treitz, se encuentra una tumoración redondeada, intramural que protuye hacia la serosa, de 5 cm de diámetro con una superficie de corte semejante a la de la masa hepática (Fig. 1). Histológicamente ambas tumoraciones consisten en una proliferación de células ovoides de aspecto epitelioide con varios patrones arquitecturales (nidos, alveolos, cordones y folículos cortos). Las células tienen aspecto uniforme con núcleos excéntricos ovoideos o indentados con pequeño nucléolo y citoplasma eosinófilo. Focalmente adoptan aspecto plasmocitoide o fusiforme. El recuento mitótico fue bajo (no superior a 1 mitosis por 10 campos de gran aumento). En ambas tumoraciones había zonas de hemorragia y necrosis. Las células neoplásicas fueron inmunorreactivas para vimentina y CD117 de modo difuso observándose positividad focal para CD34. Fueron negativas para: actina, desmina, proteína S100, CD31, citoqueratinas (AE1/AE3), alfa-fetoproteína, CD68, cromogranina, sinaptofisina, HMB-45, CEA y EMA. Con Ki 67 el índice de proliferación celular fue bajo. Con todo ello se realizó un diagnóstico: GIST con metástasis hepáticas.

El comportamiento biológico de GIST es tema de controversia. Algunos expertos creen que los GIST benignos existen; otros opinan que todas las lesiones deberían ser clasificadas al menos como de bajo potencial maligno. El comportamiento clínico es difícil de predecir. Existen una serie de factores que se asocian a un peor pronóstico: tamaño > 5 cm, un índice mitótico > 5 mitosis/50 campos, lugar de origen, necrosis, hemorragia, hipercelularidad y atipia nuclear (4). Sin embargo tumores intestinales con un índice mitótico bajo pueden también metastatizar, como en el presente caso, y ser la 1ª manifestación sin tumor primario conocido. La posibilidad de obtener biopsias adecuadas por gastroscopia o colonoscopia es muy limitada dado el crecimiento intramural. En nuestro caso, ambas eran normales. Así el diagnóstico histológico de GIST presentándose clínicamente como metástasis hepáticas puede ser difícil, debido por un lado a la baja frecuencia y además

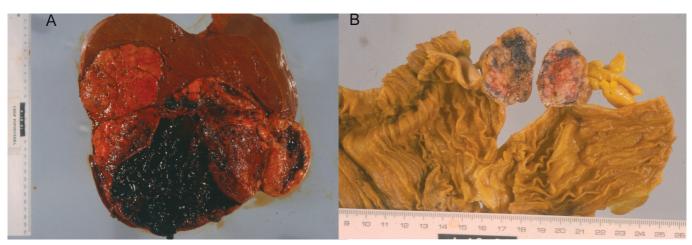


Fig. 1: (A) Aspecto macroscópico del tumor que muestra tumoración multinodular con hemorragia, necrosis y degeneración quística. (B) En intestino delgado, se observa masa intramural de 5 cm que protuye en la serosa con características similares a la masa hepática.

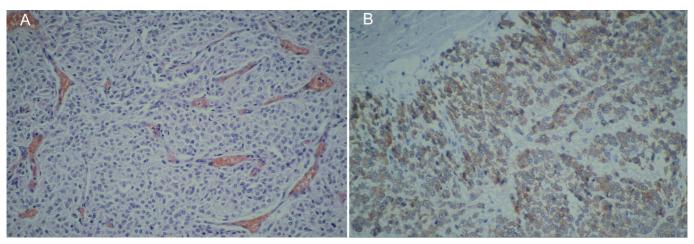


Fig. 2: (A) Proliferación de células ovoides con apariencia epitelial que adopta diversos patrones: nidos, alveolos, fascículos. Las células son uniformes con núcleos excéntricos e indentados y citoplasma eosinófilo (tinción hematoxilina-eosina, x200). (B) Inmunohistoquímica: células neoplásicas son positivas difusamente para CD117 (tinción inmunoperoxidasa, x200).

al amplio espectro morfológico y atipia celular (5). Puede ser diferenciado de otros tumores utilizando un panel de inmunohisto-química apropiado; así las tinciones positivas para CD117 y CD34 junto con un panel negativo para otros marcadores inmunohistoquímicos (S-100, desmina, actina, citoqueratinas, etc.) es de gran ayuda en el diagnóstico de GIST metastático. La positividad para c-kit no sólo es importante para el diagnóstico sino también para el manejo terapéutico, tras el desarrollo del inhibidor de tirosín-kinasa STI571 (Imatinib-Gleevec). Diversos ensayos clínicos han demostrado que este fármaco es efectivo en el tratamiento de GIST malignos (6).

En conclusión, una metástasis hepática puede ser la 1ª manifestación de un GIST. La expresión inmunohistoquímica de CD117 con un aspecto morfológico compatible, es quizás la mejor característica definitoria de un GIST. Así, creemos que dicha tinción debería ser utilizada de rutina.

P. M. Pesqueira Fontán, S. Molinos Castro, C. Caro Narrillos y R. Pardavila Gómez¹ Servicios de Medicina Interna y 'Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Pontevedra

Bibliografía

- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. Am J Surg Pathol 1983; 7: 507-19.
- Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). Mod Pathol 2000; 13 (10): 1134-42.
- 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.
- Miettinem M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, Burke A, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohystochemical, and molecular genetic study of 144 cases. Am J Surg Pathol 2001; 25: 1121-33.
- Padilla C, Sáez A, Català I, et al. Fine-Needle aspiration cytology diagnosis of metastatic gastrointestinal stromal tumor in the liver. Diagn Cytopathol 2002; 27: 298-302.
- Joensun H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Anderson LC, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor ST!S71 in a patient with metastatic gastrointestinal stromal tumor. N Eng J Med 2001; 344: 1052-6.