

Masculino de 13 años con síndrome anémico

Tte. Cor. M.C. Reynaldo de Jesús **Michel-Aceves**,*** Mayor M.C. Liborio **Solano-Fiesco**,* Mayor M.C. Jorge Mauricio **Acosta-García**,** Mayor M.C. José Arturo **Castillo-Lima**,***** Mayor M.C. Claudia Esther **Rodríguez-Montes**,**** Mayor M.C. Rosa Ana **González-Martínez*******

Sesión clinicopatológica del Hospital Central Militar. Ciudad de México

RESUMEN

Masculino de 13 años de edad referido al HCM en agosto del año 2000 con diagnóstico de anemia microcítica hipocrómica refractaria. Con los estudios de laboratorio y gabinete se corroboró el diagnóstico y se descartaron causas de sangrado; se inició tratamiento con hierro parenteral y oral con respuesta adecuada. En agosto de 2001 fue referido nuevamente por recaída, fue reestudiado; con guayaco positivo, la panendoscopia reporta masa intragástrica polipoidea, umbilicada y ulcerada compatible con tumor del estroma gastrointestinal, se realizó TAC y USG abdominal confirmando el hallazgo y descartando extensión de la lesión, se realizó resección total de la masa, el reporte histopatológico confirmó la sospecha diagnóstica.

Palabras clave: anemia, tumor del estroma gástrico.

Thirteen year old male with anemic syndrome

SUMMARY

Thirteen year old male referred to the Central Military Hospital due to a refractory microcytic anemia. The initial diagnosis was confirmed and parenteral dextran iron and oral iron were prescribed with a good response. A year later was referred again with the same diagnosis, after a positive guayaco test an upper endoscopy was performed and reported an intragastric polypoid ulcerated mass consistent with a gastrointestinal stromal tumor. A CT scan and abdominal sonogram confirmed the diagnosis and ruled out extension of the lesion, the mass was resected with histopathologic confirmation of the diagnosis of gastrointestinal stromal tumor

Key words: Anemia, gastrointestinal stromal tumor.

Presentación del caso

Paciente masculino de 13 años de edad, originario y residente del puerto de Veracruz con peso de 48.5 kg, talla de 1.58 cm, ambos entre las percentilas 25-50, sin antecedentes de importancia para el padecimiento actual; escolaridad 2° de secundaria. Inicia con síndrome anémico en noviembre de 1999 caracterizado por: palidez, anorexia, ataque al estado general, Hb. 5.1 g/dL, Hto. 17.9%, Rets. 5.2%. Fue multitratado con suplementos de hierro. Ingresa a Pediatría Médica el 24 de

agosto del 2000, realizándole estudios de laboratorio y gabinete detectando sólo anemia por deficiencia de hierro. Fue tratado con hierro dextrán en una dosis para corrección total, se egresó y continuó control periódico en su localidad, al recurrir la sintomatología fue remitido nuevamente. Reingresa el 17 de agosto del 2001, en regulares condiciones generales, pálido ++++. Estudios: Hb. 5.8, Hto. 20.2%, VCM: 69.7, CMH: 19.7, plaquetas: 495 000. Reticulocitos: 3%, ADE: 22.5, ferritina sérica: 5, capacidad total de fijación de hierro: 432, CPS (5): negativos, guayaco: (+). USG abdominal: masa sólida entre lóbulo izquierdo del hígado y curvatura menor del estómago; TAC de abdomen: masa dependiente de pared gástrica en curvatura menor sin adenopatía. Panendoscopia: masa polipoidea umbilicada y ulcerada localizada en *la curvatura menor de la cámara gástrica*. Realizaron el 03 de septiembre del 2001 resección de masa tumoral, hemigastrectomía y plastia antro-pilórica. Evolucionó satisfactoriamente. Fue egresado para control como externo.

Comentario inicial

De acuerdo con el modelo propuesto por David M y cols. para la resolución del ejercicio clínico,¹ el abordaje clínico se divide en seis pasos, con base en los cuales se emite una propuesta diagnóstica.

* Presentación del caso. Residente de 3er. año de Pediatría.

** Comentarista inicial. Residente de 3er. año de Pediatría.

*** Coordinador. Gastroenterólogo pediatra adscrito al Departamento de Pediatría Médica.

**** Comentarista patóloga. Adscrita al Servicio de Patología.

***** Comentarista final. Hemato-Oncóloga adscrita al Departamento de Pediatría Médica.

***** Comentarista radiólogo. Adscrito al Servicio de Radiología.

Correspondencia:

Dr. Reynaldo de Jesús Michel Aceves
Hospital Central Militar, Jefatura de Enseñanzas
E-mail:rmichelac@yahoo.com

Recibido: Marzo 4, 2002.

Aceptado: Abril 8, 2002.

Con los datos positivos presentados en la historia clínica se formula una lista de signos y síntomas de entre los cuales se elige un dato pivote: ANEMIA, la cual debe estudiarse como un síndrome. En este caso, la correcta semiología de la anemia nos orientan a la generación de una lista de causas posibles. El VCM nos indica que se trata de una anemia microcítica, la amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) mayor de 14.5 nos conduce a descartar entre una betatalasemia homocigota o una anemia por deficiencia de hierro;² el cuadro clínico del paciente y las concentraciones de hierro sérico nos orienta hacia la segunda posibilidad y, por otro lado, un índice corregido de reticulocitos mayor de 3% y un índice BUN/Cr mayor de 40 nos obliga a descartar una fuente de sangrado crónico en este paciente.³ Aproximadamente 50% de los pacientes con anemia ferropénica cursan con sangrado de tubo digestivo, otros sitios a valorar son sangrado nasal, pulmonar, renal, uterino y pérdidas extracorpóreas (hemodiálisis).⁴ La prueba de guayaco positiva nos confirma el origen del mismo. Al generar una lista de causas posibles para la anemia por sangrado de tubo digestivo encontramos que puede deberse a: 1) primaria, 2) enteropatía perdedora de proteínas, 3) lesiones anatómicas, 4) parasitosis intestinal, 5) púrpura; esta última puede ser clínicamente excluida, así como la parasitosis de acuerdo con los resultados de laboratorio presentados en la historia clínica. El sangrado primario de tubo digestivo por anemia ferropénica y la enteropatía perdedora de proteínas son diagnósticos de exclusión y requieren de la ausencia de lesiones anatómicas del tubo digestivo.⁵ Los estudios de imagen en este caso evidencian una masa a nivel de cámara gástrica. Los diagnósticos diferenciales para la edad del paciente corresponden a adenocarcinoma gástrico, linfoma gástrico y tumor de células del estroma. Tanto el adenocarcinoma como el linfoma, a pesar de presentarse con mayor frecuencia, se acompañan en la mayoría de las veces de sintomatología digestiva como disfagia, saciedad temprana, dolor abdominal crónico y en muchos de los casos de cuadros de bloqueo intestinal además de datos sistémicos como fiebre, adenopatías y pérdida de peso.^{6,7} Por su parte, el tumor de células del estroma se presenta hasta en 80% de los casos en forma asintomática y con mayor frecuencia la única evidencia es un síndrome anémico o una hemorragia de tubo digestivo silenciosa. El hallazgo radiológico de un tumor gástrico de más de 5 cm, defecto de llenado esférico de bordes regulares y la no invasión de nódulos locales, lo que se conoce como tríada radiológica, sugiere fuertemente una posibilidad diagnóstica.⁸

Clínicamente se puede inferir que el paciente en estudio presentó: Anemia por deficiencia de hierro secundaria a un sangrado crónico del aparato digestivo, ocasionada por un tumor gástrico que, como primera posibilidad diagnóstica, pudiera corresponder a un tumor de células del estroma gastrointestinal.

Comentario de Radiología

US. Corte transversal subxifoideo que muestra lóbulo hepático izquierdo normal y crea ecos heterogéneos mal defi-

nidos hacia el borde medial; en topografía del fondo gástrico con región antral definida y normal (Figura 1).

TC. Corte axial contrastado a nivel hepático medio que define hígado normal; con lesión ocupativa intragástrica, de tipo macronodular, umbilicada, sólida, con áreas hipodensas en relación con cambios quístico-hemorrágicos, que no se extiende a la grasa perigástrica, aparentemente sin ganglios asociados (Figura 2). En forma comparativa y complementaria, la lesión intragástrica por características, topografía y edad podría corresponder a un probable tumor intragástrico compatible con un leiomioma *versus* linfomas y más remotamente con áreas de degeneración intratumoral.

Comentario de Patología

Se recibió en el Departamento de Patología producto de hemigastrectomía previamente abierta que midió en el borde quirúrgico proximal 2 cm, borde quirúrgico distal 3 cm, curvatura menor 10.5 cm y curvatura mayor 9.5 cm; la su-



Figura 1.

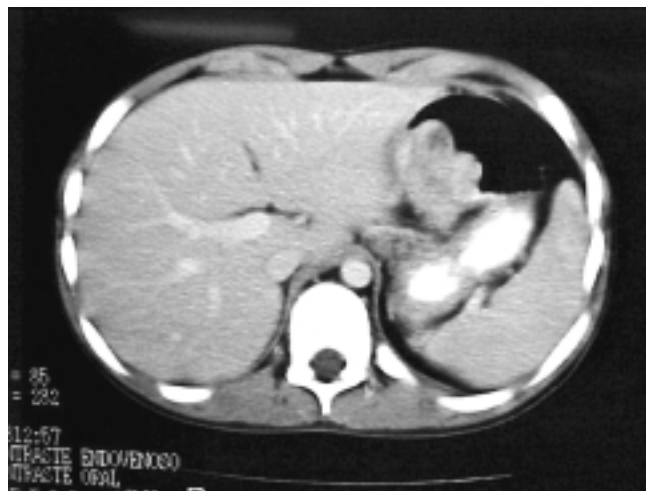


Figura 2.

perficie serosa presenta nodulaciones irregulares de 3.5 cm de eje mayor, la mucosa café amarillenta mostrando en un área de 8 cm dos nodulaciones con centro ulcerado y ausencia de pliegues, al corte de esta zona se identifica una masa multinodular que abarca todo el espesor de la pared de color café amarillento con áreas de necrosis y hemorragia de 7 x 5 x 2.9 cm de espesor y de consistencia blanda.

En los cortes microscópicos se observa una lesión muy celular, la cual infiltra hasta la submucosa, presenta áreas fusocelulares, áreas donde las células forman empalizada y escasas zonas hipocelulares donde las células forman nidos en un estroma de aspecto mixoide, la lesión tiende a formar nódulos irregulares rodeados por bandas gruesas de tejido fibroconectivo, además de presentar focos de necrosis. Las células son grandes, la gran mayoría de aspecto epitelioides y en menor porcentaje fusiformes, estas últimas formando haces en diferentes direcciones; todas las células muestran abundante citoplasma eosinófilo, núcleos grandes pleomórficos, algunas células binucleadas, la cromatina en grumos y nucléolo evidente, con presencia de mitosis atípicas aproximadamente seis mitosis por cada 10 campos seco fuerte (CSF), se observan células gigantes muy pleomórficas con dos o más núcleos de características ya mencionadas.

Se realizaron tinciones de inmunohistoquímica cuyos resultados se muestran en el *cuadro 1*.

El diagnóstico fue de: ***Tumor del estroma gastrointestinal con diferenciación neural con predominio de patrón epitelioides que se extiende hasta la submucosa. Grado III (maligno).***

Los tumores del estroma gastrointestinal (TEGI) pueden diferenciarse a diversos tipos celulares o ser indiferenciados. El TEGI es un tumor de células intersticiales de Cajal (CIC). Estas células forman una red compleja en la pared muscular del tracto gastrointestinal y funcionan como el sistema de marcapasos muscular controlando la motilidad intestinal; expresan el c-kit proto-oncogén y el CD117 es producto del c-kit proto-oncogén, el cual es el marcador más específico del TEGI.

El grado histológico se basa en el número de mitosis, la celularidad, atipias nucleares y necrosis, dividiéndose en cuatro grados; en nuestro caso se clasificó como grado III ya que el número de mitosis eran más de 6/10 CSF, es una lesión muy celular con atipias presentes y necrosis focal.

Cuadro 1. Resultados de las tinciones por inmunohistoquímica.

CD117	Positivo (100%)
CD34	Positivo (70%)
Vimentina	Positivo (100%)
ENE*	Positivo (90%)
PAGF**	Positivo (90%)
PS-100	Positivo (70%)
Actina	Negativo
Desmina	Negativo
Queratina	Negativo

*ENE: enolasa neuronal específica.

**PAGF: proteína ácida glial fibrilar.

En cuanto a los criterios pronósticos del TEGI, éstos se basan en tipos de células presentes predominantes en la lesión, el número de mitosis, atipia celular y tamaño del tumor. Nuestro caso se considera de pronóstico maligno ya que presenta células epitelioides predominantemente, gran número de mitosis, atipia marcada y media más de 5 cm.

Comentario final

Los tumores del estroma gastrointestinal son neoplasias raras derivadas del mesénquima, específicas del tracto gastrointestinal que pueden ocurrir en cualquier parte del tracto gastrointestinal, desde el esófago hasta el ano y, algunas veces, aún en el omento y mesenterio adyacente. Tienen un amplio espectro clínico que va desde nódulos benignos pequeños incidentalmente descubiertos hasta tumores francamente malignos.

La reciente comprensión de su patogénesis molecular los ha definido con precisión y esto ha permitido separarlos de otros tumores mesenquimatosos del abdomen. En la literatura previa, los tumores del estroma gastrointestinal eran designados como tumores del músculo liso: leiomiomas, leiomioblastomas y leiomiomasarcomas. Sin embargo, los estudios de microscopía electrónica en los años sesenta demostraron la ausencia de diferenciación del músculo liso, típica del leiomioma gástrico.

Así pues, los tumores del estroma gastrointestinal se definen como tumores mesenquimatosos de células en huso, epitelioides y ocasionalmente pleomórficos del tracto gastrointestinal que expresan la proteína KIT (CD 117, o factor receptor de células tallo) detectado mediante inmunohistoquímica. La mayoría de los tumores mesenquimatosos del tracto gastrointestinal son del estroma e invariablemente positivos a KIT.

La definición excluye específicamente los tumores del músculo liso verdadero, así como schwannomas y neurofibromas.

De acuerdo con una muestra de población estudiada por Miettinen y Lasota y publicada en *Virchows Archives* del 2001, se estima la incidencia de los tumores del estroma gastrointestinal en 10-20/millón de habitantes. De éstos, 20-30% son malignos. Típicamente ocurren en individuos adultos entre los 55 y 65 años de edad. Algunas series muestran predominio masculino, pero otras muestran distribución igual en género. Son muy raros antes de los 40 años y mucho más en niños.

Los tumores del estroma gastrointestinal son más comunes en el estómago (60-70%), seguidos por el intestino delgado (20-30%), colon y recto (5%) y esófago (< 5%). Se han reportado ocasionalmente tumores del estroma primarios del omento y del mesenterio.

La gran mayoría de las veces son encontrados incidentalmente durante cirugía por otras condiciones, pueden ser también observados durante una gastroscopia o bien como hallazgos radiológicos incidentales.

Los tumores del estroma gastrointestinal sintomáticos del esófago típicamente se presentan con disfagia y ocasionalmente como tumor mediastinal que durante la cirugía se en-

cuentra que está conectado al esófago. Los tumores gastrointestinales gástricos y del intestino delgado generalmente presentan síntomas vagos que llevan a su detección a través de exámenes radiológicos o endoscópicos, pero algunas veces pueden causar sangrado gastrointestinal alto. Los colorectales pueden manifestarse como sangrado gastrointestinal bajo, perforación colónica, dolor, obstrucción o una combinación de alguno de ellos.

Como ya se mencionó, los tumores gastrointestinales del estroma KIT-positivos tienen un espectro de comportamiento clínico muy variable. En el estómago los tumores benignos superan a los malignos con un amplio margen (3-5:1), mientras que la mayoría de los esofágicos y colónicos son malignos.

Los tumores pequeños encontrados incidentalmente tienen un comportamiento clínico invariablemente benigno, probablemente conferido por el hecho de que su excisión completa es fácil. Los tumores con baja frecuencia mitótica (< 5 mitosis por campo de alto poder) generalmente tienen comportamiento benigno, sin embargo, existen casos de tumores mitóticamente inactivos que subsecuentemente metastatizan, con lo cual se enfatiza que una baja cuenta mitótica no descarta un comportamiento metastásico. En estos casos, se ha observado que el tamaño del tumor casi siempre es mayor de 5 cm.

Los tumores del estroma gastrointestinal con cuentas mitóticas de más de cinco por campo de alto poder se consideran como malignos y los tumores con más de 50 mitosis por campo del alto poder son designados de alto grado de malignidad. Tales tumores tienen un alto riesgo de diseminación intraabdominal difusa y metástasis hepáticas, siendo éstas sus dos principales formas de diseminación. Las metástasis óseas y pulmonares son raras.

Las células normales KIT positivas en el tracto gastrointestinal son las células intersticiales de Cajal, células de marcapaso gastrointestinal relacionadas con la actividad nerviosa autonómica que regulan la motilidad intestinal. Pueden ser vistas en el intestino adulto en y alrededor de los plexos

mientéricos y en el intestino fetal como una extensa formación en forma de cinturón en la capa de músculo liso externa. Con base en la similitud ultraestructural e inmunohistoquímica entre las células de Cajal y las células tumorales del estroma gastrointestinal, se ha propuesto un origen histogénico de las segundas en las primeras. Otra posibilidad es que los tumores del estroma gastrointestinal se originen de células tronco primitivas que pudieran diferenciarse tanto en células de Cajal como en células de músculo liso.

La piedra angular del tratamiento es la resección quirúrgica. El empleo de quimioterapia adyuvante no ha probado aún su utilidad.

En resumen, el caso que nos ocupa es el de un adolescente con un tumor del estroma gastrointestinal localizado al estómago, sometido a resección total del mismo mediante gastrectomía parcial. La diferenciación del tumor fue de tipo neural con predominio de patrón epitelioides, mayor de 5 cm, con celularidad marcada y necrosis focal y atipia moderada, con lo que se clasificaría como un tumor grado III, con histopatología limítrofe, resecado totalmente. Por lo que se decidió sólo continuar con observación clínica periódica.

Referencias

1. Lars-Gunnar K, Helen E, Remotti, Frank Aldenbourg, Jeanne M Meis-Kindblom. Gastrointestinal Pacemaker Cell Tumor (GIPACT). Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Path* 1998; 152: 1259-69.
2. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stroma tumors- Definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438: 1-12.
3. Basson MD, Modlin IM, Flynn SD. Current clinical and pathologic perspectives on gastric stromal tumors. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175: 477-89.
4. De Matteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan S, Woodruff J, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-8.
5. Feliciano DV. Image of the month. *Arch Surg* 2001; 136: 597-9.
6. Kerr JZ, Hicks MJ, Nutchtern JG, Saldivar V, et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumors in the pediatric population. *Cancer* 1999; 85: 220-30.