

## CASOS CLÍNICOS

# Tumor estromal de colon fistulizado a pleura (GIST)

Drs. GONZALO CARDEMIL H, EDUARDO FERNÁNDEZ P, LEONOR MOYANO SCH,  
LAURA CARREÑO T, Ints. GUILLERMO ZEPEDA F, FERNANDO VARGAS G

Departamento de Cirugía, Unidad de Cirugía Torácica, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.  
Departamento Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

### RESUMEN

Los tumores estromales gastrointestinales, GIST, son neoplasias infrecuentes que corresponden al 1% de todos los tumores gastrointestinales. Surgen de las células localizadas en las paredes del sistema gastrointestinal y siguen diversos caminos de diferenciación celular. Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino, de 30 años de edad, que presentó un tumor del ángulo esplénico del colon fistulizado a hemitórax izquierdo y complicado con empiema pleural. Se realizó hemicolectomía izquierda con anastomosis término-terminal en dos planos, aseo y decorticación pleural mediante videotoracoscopia. Se operó primero por laparotomía encontrando un tumor de 5 cm en el ángulo esplénico del colon fistulizado hacia el hemidiafragma izquierdo. Se efectuó resección de 30 cm de colon con anastomosis término-terminal. Una vez realizada la laparotomía, se procedió a practicar aseo y decorticación pleural por video toracoscopia izquierda. El diagnóstico histopatológico definitivo concluyó tumor estromal gastrointestinal con diferenciación mixta neural y muscular con baja tasa mitótica. El paciente evoluciona en buenas condiciones siendo dado de alta a los 10 días postoperatorio. En último control en noviembre 2001 TAC toracoabdominal sin evidencias de recidiva.

PALABRAS CLAVES: **GIST, leiomioma, leiomiosarcoma**

### SUMMARY

Gastrointestinal stromal tumors (GIST), account for 1% of all gastrointestinal tumors. They arise from cells located in the gastrointestinal wall and follow different pathways of differentiation. We report the case of a 30 year-old male patient who presented with a tumor of the left colonic angle fistulized to the left hemithorax with secondary pleural empyema. A left hemicolectomy with end to end 2-planes anastomosis together with pleural decortication through video thoracoscopy were done. First, a laparotomy was performed; a 5 cm tumor fistulized to the left hemidiaphragm was found in the splenic angle of the colon. A segment of 30 cm of the colon was resected. Once the laparotomy was finished, cleaning and pleural decortication was done through a left video thoracoscopy. The histopathologic study of the surgical specimen showed a GIST with both neural and smooth muscle differentiation, with low mitotic rate. The postoperative period was uneventful has was discharged after 10 days. At last follow up visit, in November 2001, a CT scan of the thorax and abdomen showed no evidence of recurrence.

KEY WORDS: **GIST, leiomyoma, leiomyosarcoma**

### INTRODUCCIÓN

La antigua denominación de leiomiomas y leiomiosarcomas para los tumores del tracto gastrointestinal, no linfáticos ni epiteliales, ha sido reem-

plazada por una nueva clasificación conocida como tumores estromales gastrointestinales (GIST). Son lesiones relativamente infrecuentes, corresponden al 1% de todos los tumores gastrointestinales y son sujeto de controversia y debate en cuanto a su

histogénesis, criterios diagnósticos y factores pronósticos.<sup>1</sup> Surgen de células localizadas en las paredes del sistema gastrointestinal y siguen diversos caminos de diferenciación celular. En un principio se consideró que todos estos tumores tendrían su origen en músculo liso, siendo denominados leiomiomas y leiomiomas.<sup>2</sup> Sin embargo, se demostró que estas lesiones son fenotípicamente heterogéneas con diferenciación celular tanto a tejido muscular liso, tejido neural o una mezcla de ellos.<sup>3-4</sup> Para su caracterización se requiere de estudios ultraestructurales e inmunohistoquímicos que determinen su real origen.<sup>5</sup> Dada la diversidad de posibilidades diagnósticas es que se decide agrupar estas lesiones bajo la denominación de GIST.

En 1996, Hatch y col.<sup>6</sup> efectuaron una revisión evolutiva de todos los casos de GIST de apéndice y de intestino grueso publicados en la literatura mundial. Reunieron 137 nuevos casos de leiomioma (LM) y 127 nuevos leiomiomas (LMS) los que sumados a los casos recolectados por Skandalakis y Gray desde 1875 sumaron 331 LM y 263 LMS.

La mayoría de los LMS se proyectan hacia el lumen intestinal (endocólico), mientras que los LM lo hacen hacia fuera del lumen (exocólico).

Tanto para los LMS como para los LM el síntoma más frecuente es el dolor, describiéndose además masa palpable. Un cuarto de los LM se presentan con baja de peso, hemorragia digestiva y constipación. La distribución de este tipo de tumor (LM) corresponde a 25% en colon izquierdo, 23% en apéndice, 16% colon ascendente y 15% en el transverso; en tanto, los LMS se distribuyen en 37% en colon izquierdo, 5% en apéndice, 29% en colon ascendente y 22% en colon transverso.<sup>6</sup>

Los LMS del intestino grueso metastizan en un 24% al hígado. Un caso de LM presentó recidiva en el sitio de la anastomosis falleciendo dentro del año de operación. La diferenciación microscópica entre musculatura lisa benigna o maligna es difícil de realizar. Actualmente se sigue utilizando los Criterios de Evans<sup>7</sup> que incluyen: aumento del tamaño celular, aumento de la irregularidad celular, diferenciación celular incompleta, presencia de *short, plump cells* con núcleos ovales y presencia de células con núcleos múltiples e hipercrómicos al utilizar diversas tinciones. El número de figuras mitóticas con *field high power* (HPF) es el criterio de malignidad más importante. Si es menor a 2 mitosis por 10 HPF son de buen pronóstico. Un tumor que muestra 2 o más mitosis por 10 HPF es usualmente considerado maligno.

La edad de máxima incidencia para el LM se presenta entre la 3<sup>o</sup> y 4<sup>o</sup> década de vida mientras que para el LMS es entre los 50 y 60 años de vida.

Los LMS al momento del diagnóstico tendieron a ser de mayor tamaño que los LM aunque la duración de la sintomatología en ambos tipos tumorales fue entre 1 y 12 meses. Los LMS hacen con mayor frecuencia metástasis al hígado con una tasa global de 43%.

Yantiss y cols.<sup>8</sup> efectuaron un estudio comparativo entre la Fibrosis Intraabdominal (IAF) que es un proceso benigno que usualmente ocurre en el mesenterio o retroperitoneo pudiendo comprometer la pared intestinal al igual que los GIST siendo necesario realizar el diagnóstico diferencial con esta patología, ya que estos últimos pueden ser potencialmente malignos. El diagnóstico diferencial se efectúa en base a la diferenciación histológica e inmunohistoquímica.

De Matteo y col.<sup>9</sup> estudiaron una casuística de 200 casos de G.I.S.T. malignos estableciendo criterios de recidiva, metástasis y sobrevida. Miettinen y col.<sup>10</sup> realizaron un estudio clinicopatológico, inmunohistoquímico y genético-molecular de 44 casos de GIST.

Iwasa y col.<sup>11</sup> reportan un caso de LMS de colon que se presentó como una peritonitis supurada aguda.

En Chile, la mayor cantidad de publicaciones se refieren a LM gástricos. Cárdenas y col.<sup>12</sup> reportan en 1997 dos casos de LMS colorrectal con muerte de uno de ellos a los 10 meses de operado. Jensen y col.<sup>13</sup> presentan un caso de tumor gastrointestinal maligno con diferenciación neural e histiocítica focal ubicado en colon sigmoides, que fue resecado completamente realizando sigmoidectomía y anastomosis inmediata.

Los GIST corresponden a una actual denominación de neoplasias del sistema gastrointestinal. Se han descrito diversas clasificaciones. Hemos escogido una clasificación pronóstica basada en la diferenciación celular y su patrón tanto ultraestructural como inmunohistoquímico:<sup>2</sup>

1. Tumor con diferenciación a músculo liso con evidencias inmunohistoquímicas y ultraestructurales. Es el más numeroso; varía desde un tumor benigno a uno de alta malignidad.

2. Tumor con aparente diferenciación a elementos neurales, determinado por hallazgos ultraestructurales; los marcadores inmunohistoquímicos frecuentemente son negativos. Es el segundo en frecuencia, generalmente de comportamiento maligno.

3. Tumor con diferenciación mixta, neural y muscular. Raro y de alta malignidad.

4. Tumor sin diferenciación hacia ninguna línea celular luego de un exhaustivo estudio ultraestructural e inmunohistoquímico. Muy raro, generalmente de alta malignidad.

En cuanto a su localización, sobre un 50% de los GIST se ubican en el estómago. De los GIST intestinales, la mayoría ocurre en yeyuno e íleon. Otro número no despreciable compromete el duodeno. La localización anal es muy infrecuente. Un 60% son submucosas; 30% son subserosas y sólo 10% son intramurales. Su localización no se correlaciona con benignidad. El pronóstico de malignidad de los GIST se puede establecer sobre la base del tamaño del tumor, el índice mitótico y la expresión del antígeno nuclear PCNA (antígeno nuclear de proliferación celular). Tienen importancia también la presencia de necrosis, hemorragia, hiperplasticidad, pleomorfismo nuclear y la presencia de atipias.<sup>5-14</sup> Según el pronóstico que tengan, se pueden subdividir en:

- GIST de bajo riesgo.
  - Tamaño menor de 5 cm e índice mitótico menor a 2/10 hpf.
  - Tamaño mayor de 5 cm o índice mitótico mayor o igual a 2/10 hpf. con índice PCNA menor o igual a 10%.

- GIST de alto riesgo
  - Tamaño mayor de 5 cm. e índice mitótico mayor o igual a 2/10 hpf.
  - Tamaño mayor de 5cm. o índice mitótico mayor o igual a 2/10 hpf. con índice PCNA mayor a 10%.

En cuanto a las variables que se correlacionan con presencia de metástasis, las principales corresponden a hiperplasticidad, índice mitótico, invasión de la mucosa y a tamaño tumoral.<sup>14-15</sup> La principal vía de diseminación es la sistémica, metastizando en su mayoría a hígado, peritoneo y pulmón. Las metástasis vía linfática son muy raras.

Finalmente, el tratamiento consiste en la extirpación del tumor en su totalidad con buenos márgenes de tejido sano. La amplia disección de cadenas ganglionares no se justifica dado la baja frecuencia con que estos se comprometen.<sup>2</sup>

Skandalakis propone a futuro, para un mejor estudio y tratamiento, un decálogo:

1. Identificación de la localización anatómica del tumor.
2. El protocolo operatorio debe ser detallado e incluir resultados y localización de las metástasis,
3. El criterio de Evans debe ser aplicarse para el diagnóstico de malignidad o bien aplicar el mejor criterio disponible.
4. El seguimiento de los pacientes debe ser adecuado para la obtención de buenas tasas de sobrevida.
5. Completo trabajo sobre la historia de la enfermedad.

6. Estudio adicional con el fin de descubrir el porqué el músculo liso está más propenso a formar tumores que otros tejidos musculares.

7. El rol de la radioterapia en el tratamiento de estos tumores debe ser investigado a futuro.

8. El mismo enunciado anterior debe ser aplicado en el caso de la quimioterapia.

9. Uso futuro del tratamiento combinado de radioterapia más quimioterapia.

10. Uso de drogas antitumorales, anticuerpos monoclonales para el diagnóstico precoz, uso de citoquinas intracelulares.

### CASO CLÍNICO

En el año 1998 se diagnosticó un caso de GIST del ángulo esplénico de colon fistulizado a hemitorax izquierdo y complicado con empiema pleural, el cual nos motivó a la siguiente presentación. El caso trata de un paciente de sexo masculino, de 30 años de edad, sin antecedentes mórbidos de importancia. Consultó por un cuadro de 3 días de evolución, caracterizado por dolor torácico, tipo puntada de costado izquierda y sensación febril. Se diagnosticó una neumopatía aguda y se inició tratamiento antibiótico (Penicilina). A pesar del tratamiento, los síntomas persistieron y se sumó importante compromiso del estado general. Se evaluó con una radiografía de tórax (Figura 1) que demostró un foco de condensación lobar izquierda, con extenso derrame pleural homolateral. Se realizó una toracocentesis, obteniéndose un exudado purulento, achocolatado, cuyo análisis químico dio un pH de 6,2, leucocitosis de 39.600 por ml, con 83% de PMN, glucosa de 228 mg/dl, proteínas totales de 5,0 g/dl y LDH de 90.000. El hemograma de ingreso mostró leucocitosis de 26.600 con desviación izquierda y una VHS de 74 mm/h. Se cambió esquema antibiótico a Clindamicina más Ceftriaxona.

Se procedió entonces al drenaje con pleurotomía. El cultivo de este líquido resultó positivo para *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Bacteroides* sp. y *Peptoestreptococcus* sp. El paciente evolucionó febril y los drenajes dieron un líquido bilio-fecaloideo. Se solicitó una TAC de tórax, la cual demostró persistencia del derrame. Se realizó una TAC de abdomen que demostró un engrosamiento de partes blandas en relación a la pared lateral izquierda de la zona toracoabdominal. A continuación se realizó un enema baritado (Figura 2), en el cual se logró apreciar a nivel del ángulo esplénico una imagen en sacabocado y un trayecto fistuloso desde la imagen de obstrucción hacia cefálico, sin apreciar comunicación con el diafragma. Se realizó



Figura 1. Radiografía de tórax AP. Se observa signos de ocupación pleural izquierda con desviación del mediastino hacia derecha.

una colonoscopia que mostró un orificio de 2 a 3 mm de diámetro a nivel del ángulo esplénico, no pudiendo avanzar hacia proximal por estenosis del colon. Se decidió la resolución quirúrgica mediante hemicolectomía izquierda, con anastomosis término-terminal en dos planos, más un nuevo aseo y desbridación pleural mediante videotoracoscopia. El diagnóstico postoperatorio fue fístula colopleural más empiema pleural izquierdo.

El paciente evolucionó en buenas condiciones y se da de alta al 10º día postcirugía.

Controles alejados hasta 48 meses con enema de control normal.



Figura 2. Enema baritada. Se aprecia imagen en sacabocado en ángulo esplénico del colon y comunicación con el diafragma y trayecto fistuloso hacia diafragma izquierdo.

### Anatomía patológica

Se analizó segmento de intestino grueso cubierto con serosa congestiva y una lesión nodular de 7 cm de diámetro, firme, de bordes irregulares con trayecto fistuloso de 1 cm. El tumor comprometía desde la submucosa hasta la serosa (Figura 3). La muscularis mucosae se encontraba infiltrada focalmente. Histológicamente las células eran fusadas, de núcleos ovoides, alargados, de extremos angulados, con leve atipia y escasa mitosis distribuidas aisladamente en el tumor (Figura 4). Recuento 1 en 50 campos de mayor aumento. No se encontró necrosis.

En el margen de la lesión fistulosa había reacción inflamatoria, el resto de la mucosa era normal. Los linfonodos resecados eran hiperplásicos.

El estudio inmunohistoquímico de las células neoplásicas fue: Vimentina (+), Actina: (+) focal, S-100: (+), CD 34: (+), Desmina: (-), Ki 67: (+) menos del 5% de las células.

Se concluyó que se trataba de un Tumor Estromal Gastrointestinal con diferenciación muscular y neural. Se consideraron criterios de agresividad, su localización en el intestino grueso, tamaño, infiltración serosa y de la muscularis mucosae e histológicamente, su pobre diferenciación muscular, la diferenciación neural y el marcador CD 34 (+).

### DISCUSIÓN

Los Tumores Estromales Gastrointestinales (GIST) agrupan a una serie de tumores mesenquimáticos de células fusocelulares que pueden tener líneas de diferenciación distintas: muscular, neural o vascular. Esta distinción se puede establecer sólo a través del estudio inmunohistoquímico del tejido, posible en los bloques de parafina fijada en formalina mediante la técnica de Avidina Biotina.

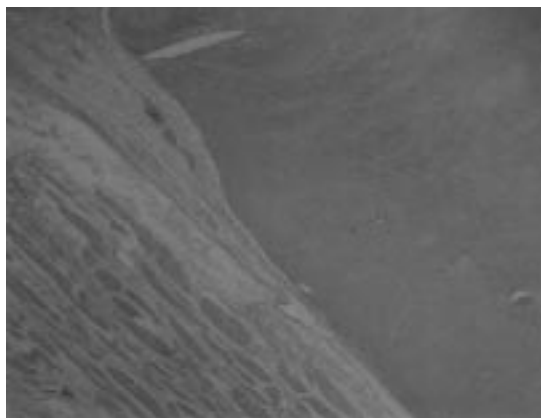


Figura 3. Corte histológico. Tejido estromomal (a la derecha) junto con tejido sano (a izquierda). Tinción H-E 40x.

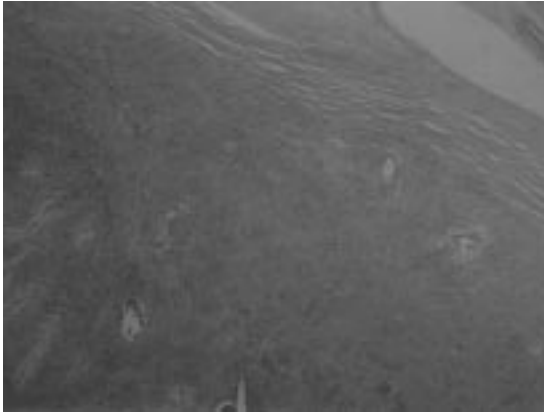


Figura 4. Corte histológico. Tejido tumoral estromal y tejido sano. Tinción H-E 400x.

El principal problema es poder establecer un pronóstico pues los criterios de malignidad exactos no se han podido establecer.

Se debe considerar inicialmente su localización en el tracto digestivo y el tamaño. Los tumores de esófago y estómago en general tienen carácter de benigno, en especial si son menores a 2 cm; sobre 4 cm pueden ser malignos. En cambio, los tumores de intestino grueso menores de un cm han presentado metástasis.

Otro factor pronóstico es la diferenciación hacia las distintas líneas celulares, 70% de los casos son Actina positivos y representan tumores mejor diferenciados con mejor pronóstico.

La proteína S-100 presente en las células de Schwann se demuestra en grados variables hasta en el 80% de los casos y se asocia a tumores malignos.

El CD 34 marcador positivo en células endoteliales, se piensa, diferencia células de Cajal y sería un factor de desdiferenciación. Sin embargo, la mayoría expresa los diferentes marcadores. Otros elementos considerados son el recuento de mitosis en 10 y 50 campos, la celularidad, la presencia de necrosis, el crecimiento infiltrativo y el compromiso de la *Mucularis mucosae*.

En el caso descrito, el primer informe de Anatomía Patológica indicó: trayecto fistuloso con formación de tejido fusocelular concordante con origen fibroblástico benigno. El informe definitivo concluyó: tumor estromal gastrointestinal, GIST, con diferenciación mixta neural y muscular, con baja tasa mitótica (Figuras 3 y 4).

Las principales claves diagnósticas que nos orientaron a este infrecuente diagnóstico fueron el líquido bilio-fecalóideo con su posterior cultivo positivo para microorganismos clásicos del sistema

gastrointestinal. El diagnóstico se realizó mediante estudio imagenológico con tomografías computadas de abdomen y tórax, enema baritado y colonoscopia. El diagnóstico de certeza se realizó mediante histopatología.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Dodd LG, Nelson RC, Mooney EE, Gottfried M. Fine-needle Aspiration of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Am J Clin Pathol* 1998; 199: 439-43.
2. Ackerman LV: Gastrointestinal Tract: Stromal Tumors. En: Ackerman's Surgical Pathology. 8th ed, 1995 1: 645-47.
3. Elizalde IR, Borda F, Jiménez FJ *et al*: Tumor estromal gástrico gigante simulando lesión ocupacional hepática. *Rev Españ Enfermed Digest* 1997; 89: 5561-64.
4. Erlandson RA, Klimstra DS, Woodruff JM. Subclassification of gastrointestinal stromal tumors based on evaluation by electron microscopy and immunohistochemistry. *Ultrastruct Pathol* 1996; 20: 373-93.
5. Franquemont DW. Differentiation and Risk Assessment of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Anatomy Pathology (Review Article)*, 1995; 103: 41-7.
6. Hatch KF, Blanchard DK, Hatch GF: *et al*: Tumors of the rectum and anal canal. *3<sup>rd</sup> World J Surg* 2000; 24: 437-43.
7. Evans HL: Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. A study 56 cases followed for a minimum of 10 years. *Cancer*, 1985; 56: 2242-50.
8. Yantiss RK, Spiro IJ, Compton CC, Rosenberg AE. Gastrointestinal stromal tumor versus intra-abdominal fibromatosis of the bowel wall: a clinically important differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 947-57.
9. De Matteo RP, Lewis JJ, Leung D *et al*: Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival. 2000; 231: 51-8.
10. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon: a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 44 cases. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1339-52.
11. Iwasa K, Tamiguchik, Noguchi M, Yamashita H, Kitagawa M. Leiomyosarcoma of the colon presenting as acute suppurative peritonitis. *Surg Today* 1997; 337-44.
12. Cárdenas De la Maza R, Tapia A, Riquelme R. Leiomyosarcoma colorrectal. *Rev Chil Cir* 1997; 49: 701-4.
13. Jensen C, Moyano L, Cúneo A *et al*: GIST de colon. Diagnóstico y factores pronósticos. *Rev Chil Cir* 2001; 53: 91-4.
14. Tworek JA, Appelman HD, Singleton TP, Greenson JK. Stromal Tumors of the Jejunum and Ileum. *Mod Pathol*, 1997;10:200-9.
15. Moral G, Gil F, Velasco A *et al*: Stromal tumor of the Digestive Tract. Prognostic Value of Mitotic Index. *Rev Esp Enferm Dig*, 1998; 90: 335-44.