

TUMOR DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL Y TRASPLANTE RENAL

CARINA E. SECULINI PATIÑO¹, ALDO H. TABARES^{2,3}, MARIA V. LABORIE⁴, ANA DILLER⁴

¹Servicio de Clínica Médica, ²Servicio de Medicina Vascular y Trombosis, Hospital Privado Centro Médico de Córdoba, ³Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba (IUCBC), ⁴Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Privado Centro Médico de Córdoba, Córdoba, Argentina

Resumen El tumor estromal gastrointestinal (GIST) representa alrededor del 1% de todos los tumores digestivos y su aparición en pacientes trasplantados renales es infrecuente. Aproximadamente el 95% muestra tinción positiva para c-kit/CD117. DOG1 es un anticuerpo recientemente descrito que se sobre-expresa en los GIST, incluso en c-kit/ CD117 negativos. El diagnóstico preciso de GIST resulta imperativo, debido a la disponibilidad y la creciente eficacia de los inhibidores de la tirosina quinasa en estos tumores, incluso en el subgrupo c-kit/ CD117 negativo. Se presenta el caso de una mujer trasplantada renal inicialmente con GIST en intestino delgado y débil positividad para CD117 tratada con cirugía y recidiva tumoral a los tres años, pérdida de la expresión CD117 y tinción positiva para DOG1. Recibió tratamiento exitoso con imatinib sin presentar recaída tumoral durante un seguimiento de cinco años.

Palabras clave: tumor estromal gastrointestinal, trasplante renal, DOG1

Abstract *Gastrointestinal stromal tumor and renal transplant.* Gastrointestinal stromal tumor (GIST) accounts for nearly 1% of all gastrointestinal tumors. Its association with renal transplantation is not frequent. Approximately 95% of GIST show staining for CD177. DOG1 is a recently described monoclonal antibody that shows positivity even in the absence of CD177 staining. The diagnosis of GIST should be pursued because of the availability of very effective treatments with tyrosine-kinase inhibitors. Herein, we describe the case of a woman with renal transplant who presented a small bowel GIST and weak positivity for CD177, treated initially with surgery. Tumor recurrence was documented 3 years later and histopathology showed loss of CD177 staining and positivity for DOG1. She was treated with imatinib without further recurrence after five years of follow up.

Key words: gastrointestinal stromal tumor, renal transplantation, DOG1

El tumor estromal gastrointestinal (GIST) es una neoplasia poco frecuente y representa menos del 1% de todos los tumores digestivos, siendo rara su aparición en pacientes con trasplante de órganos sólidos.

Aproximadamente el 85% de los GIST presentan mutaciones en receptores de tirosina quinasa tales como el c-kit o el receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa (PDGFA). La activación constitutiva de estos receptores juega un rol importante en la patogénesis de estos tumores¹.

La mayoría muestra tinción positiva para c-kit/CD117. DOG-1 (*cloride cannel protein*) es un nuevo anticuerpo que se sobre-expresa en el GIST, incluso en aquellos CD117 negativos².

Si bien no existen factores de riesgo conocidos, parece haber una influencia genética que se aprecia en informes de GIST familiares³. Son raros los casos de

aparición en pacientes inmunosuprimidos⁴, como en los trasplantados⁵⁻⁸.

A continuación presentamos un caso clínico de GIST en una paciente trasplantada renal con recidiva c-kit negativo y tinción positiva para DOG-1 positivo.

Caso clínico

Mujer de 23 años con antecedentes de insuficiencia renal crónica terminal secundaria a hipoplasia bilateral, que comenzó hemodiálisis a los 8 años de edad. A los 10 años recibió un trasplante renal de donante cadavérico y reingresó a hemodiálisis durante un período de 2 meses luego de 9 años, por nefropatía crónica del injerto. Fue trasplantada por segunda vez, donante vivo relacionado (padre) con buena función del injerto. Cercano a los dos años después, por sospecha de rechazo se realizó biopsia renal con nefropatía crónica del injerto de grado moderado. Además, presentaba anticuerpos positivos para virus de hepatitis C. Se la trató con dosis diarias de tacrolimus 2 mg, micofenolato 1000 mg, prednisona 5 mg, aciclovir 200 mg, atorvastatin 10 mg, omeprazol 20 mg.

Presentó un cuadro progresivo de disnea y astenia asociada a palpitations de un mes de evolución, con epigastralgia, hiporexia y pérdida de 4 kilogramos de peso en los últimos 15 días. No hubo evidencias de sangrado digestivo y amenorrea en los últimos 4 meses.

Recibido: 27-VII-2016

Aceptado: 1-XII-2016

Dirección postal: Dra. Carina E. Seculini Patiño, Servicio de Clínica Médica, Hospital Privado Centro Médico de Córdoba, Av. Naciones Unidas 346, 5016 Córdoba, Argentina

e-mail: cari_seculini@hotmail.com

En los resultados de exámenes de laboratorio se destacó glóbulos blancos 6600 k/μl con fórmula conservada, hemoglobina 6.6 g/dl, hematocrito 20.6%, VCM 95.4, RDW 13.4, plaquetas 243 000 k/μl, creatinina 1.31 mg/dl (VN 0.6-1.2) urea 81 mg/d (VN 15-50), hepatograma con bilirrubina, lactato dehidrogenasa, ionograma y vitamina B12 en valores normales. Fue transfundida con glóbulos rojos. Se realizó endoscopia alta sin evidencia de sangrado.

Durante la internación se realizó prueba de Coombs directa que fue negativa, punción de médula ósea, medulograma con hiperplasia medular, serología para parvovirus B19 y para Epstein Barr, ambas negativas.

La tomografía de abdomen y pelvis con contraste oral evidenció a nivel de epigastrio una imagen sólida correspondiente a asas de intestino delgado de paredes engrosadas, sin poder excluir invaginación.

Se decidió la intervención quirúrgica y se realizó enterectomía con anastomosis término-terminal y resección de una lesión submucosa de intestino delgado de 58 × 38 × 24 mm. El estudio anatomopatológico reveló un tumor estromal gastrointestinal (GIST) de alto riesgo, según la clasificación de Fletcher con tinción débil y focal para CD117.

Luego de 3 años, la paciente fue reintervenida quirúrgicamente con resección de intestino delgado por abdomen agudo debido a invaginación intestinal por recurrencia tumoral. Se encontraba en hemodiálisis trisemanal hacia dos meses.

El estudio anatomopatológico mostró una lesión polipoide de superficie ulcerada de 43 x 32 mm, cuyas células tumorales fueron negativas para CD117 pero positivas para DOG-1, con un factor de proliferación del 90%, diagnosticándose así un GIST de alto riesgo, CD117 negativo. (Fig. 1)

Luego de la cirugía comenzó tratamiento diario con imatinib 400 mg (GLIVEC Novartis) durante un año. No volvió a presentar recidiva tumoral durante un seguimiento de 5 años.

Discusión

La aparición de neoplasias malignas luego del trasplante renal es la segunda causa más frecuente de muerte tardía luego de las complicaciones cardiovasculares. Los tumores de mayor incidencia son los síndromes linfoproliferativos y el cáncer de piel.

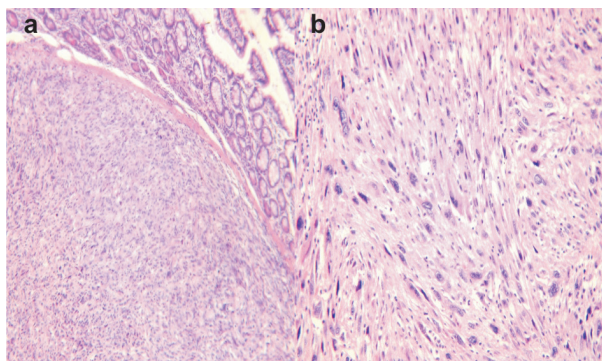


Fig. 1.— Recidiva GIST: a) Hematoxilina – Eosina, 4x. Lesión submucosa, compuesta por células con pleomorfismo nuclear y frecuentes figuras de mitosis. b) Hematoxilina - Eosina, 10x. Células de aspecto epiteloide y fusadas adoptando un patrón estoriforme.

Nota: Esta Figura puede apreciarse en color en www.medicinabuenaosaires.com

El GIST es una neoplasia poco frecuente y representa menos del 1% de todos los tumores intestinales, siendo rara su aparición en pacientes con trasplante de órganos sólidos⁵⁻⁸.

Se origina en células intersticiales de Cajal ubicadas en los plexos mioentéricos de la pared intestinal, afectando así potencialmente cualquier trayecto del tubo digestivo. Las localizaciones más frecuentes son el estómago (60%) y el intestino delgado (30%)^{9,10} y excepcionalmente comprometen estructuras extra-intestinales⁶⁻⁸.

La casuística previa en pacientes con trasplante renal es escasa. En el 2007, Agaimy⁵ describió dos casos de GIST de aparición a los 40 y 96 meses respectivamente post trasplante, con localización gástrica y en intestino delgado. En 2012, Haiyan y col.⁶ comunicaron un caso de GIST de localización extragastrointestinal en cavidad pélvica, 6 meses post trasplante.

No existen factores de riesgo o condiciones predisponentes para la aparición de GIST. En contraste, las neoplasias malignas asociadas al trasplante, como el sarcoma de Kaposi, cáncer de piel y desórdenes linfoproliferativos, responden a una etiología multifactorial que incluye la predisposición genética, la terapia inmunosupresora y la infección por virus Herpes 8, papiloma humano y Epstein Barr, respectivamente. Estos agentes virales no influirían en la patogénesis del GIST⁵.

Los GIST expresan un receptor proteínico de membrana de la familia de las tirosina quinasas (KIT), codificado por el proto-oncogen c-kit ubicado en el cromosoma 4 (4q11-q12), 8,9. La expresión de esta proteína permite diferenciar y diagnosticar estos tumores mediante el anticuerpo monoclonal CD117, positivo en más del 95% de los tumores de estroma. En el 5% negativo para CD117, presentan a su vez mutación en el gen PDGFRA¹¹. Además del CD117, los GIST pueden expresar positividad para otros antígenos como CD34 (70-90%), actina (20-30%), proteína S-100 (8-10%) y desmina (2-4%)¹¹.

Actualmente existe un nuevo anticuerpo monoclonal DOG-1 que ha mejorado aún más la precisión diagnóstica en los GIST. Así, los estudios han sugerido que DOG-1 tiene una sensibilidad y especificidad superior a c-kit y que podría servir como marcador inmunohistoquímico específico para GIST, independientemente de la mutación o de la expresión de c-kit. Por lo tanto, este anticuerpo sería de utilidad para diagnosticar GIST negativos para c-kit¹².

La pérdida de expresión del c-kit en la recidiva tumoral podría estar asociada a una desdiferenciación del tumor *de novo*, este fenómeno se cree que no se relaciona con mutaciones adicionales en c-kit, sino que podría ser secundaria a la inestabilidad genética representada por la pérdida de la heterocigosidad o bajo nivel de amplificación del c-kit y, en otros casos obedece a la pérdida de expresión de CD117 secundaria al tratamiento con imatinib¹³.

El tratamiento de elección en el GIST localizado es la resección quirúrgica. Los resultados de la cirugía aislada son desalentadores ya que hasta 50% de los tumores recurren dentro de los 5 años¹⁴. El imatinib, un agente oral inhibidor selectivo de la tirosina quinasa, representa una opción terapéutica para los pacientes con GIST irresecables y metástasicos, existiendo evidencia que avala su uso como terapia adyuvante luego de la resección del GIST localizado¹⁴.

En resumen, los tumores GIST deben ser considerados en el diagnóstico diferencial de las neoplasias mesenquimales que involucran a los pacientes trasplantados renales, para mejorar su reconocimiento en este entorno clínico. Además, es necesario ser consciente que en el contexto de una morfología típica, el diagnóstico de GIST no debería ser excluido por inmunohistoquímica negativa para c-KIT y negar así la posibilidad de tratamiento con imatinib, ya que su uso puede ser apropiado, como ocurrió en nuestro caso. Así, la tinción inmunohistoquímica para DOG1 o el hallazgo por estudios moleculares de mutaciones KIT o PDGFRA no solo pueden ayudar al diagnóstico de GIST c-kit negativo, sino también a proporcionar información pronóstica.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumor. *Lancet* 2007; 369: 1731-41.
2. Liegl B1, Hornick JL, Corless CL, Fletcher CD. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including subtypes. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 437-46.
3. Wadt K, Andersen MK, Hansen TV, Gerdes AM. A new genetic diagnosis of familial gastrointestinal stromal tumour. *Ugeskr Laeger* 2012; 174: 1462-4.
4. Padula A, Chin NW, Azeez S, Resetskova E, Andriko JA, Miettinen M. Primary gastrointestinal stromal tumor of the esophagus in an HIV-positive patient. *Ann Diagn Pathol* 2005; 9: 49-53.
5. Agaimy A, Wünsch PH. Gastrointestinal stromal tumours (GIST) in kidney transplant recipients: a report of two cases. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1489-90.
6. Tu H, Li Q, Cai J, et al. Extragastrintestinal stromal tumor in a kidney recipient. *Clini Exp Nephrol* 2012; 16: 350-3.
7. Saidi RF, Sepehr A, Cosimi AB, Hertl M. Gastrointestinal stromal tumor in a liver transplant recipient. *Transplantation* 2008; 85: 1363.
8. Camargo MA, Boin I, Mainnardi JP, et al. Extragastrintestinal stromal tumor and liver transplantation: case report and review. *Transplant Proc* 2008; 40: 3781-3.
9. Barcat JA. Sobre los tumores del estroma gastrointestinal. *Medicina (B Aires)* 2002; 62: 291-4.
10. Allievi A, Araya V, Calvar C, et al. Tríada de Carney incompleta e hipertensión arterial en una mujer joven. *Medicina (B Aires)* 2006; 66: 43-5.
11. Tornillo L, Terracciano LM. An update on molecular genetics of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol* 2006; 59: 557-63.
12. Espinosa I, Lee CH, Kim MK, et al. A novel monoclonal antibody against DOG1 is a sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 2008, 32: 210-8.
13. Antonescu CR, Romeo S, Zhang L, et al. Dedifferentiation in gastrointestinal stromal tumor to an anaplastic KIT-negative phenotype: a diagnostic pitfall: morphologic and molecular characterization of 8 cases occurring either de novo or after imatinib therapy. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 385-92.
14. Dossett LA, Druta M, Gonzalez RJ. Targeted therapy for gastrointestinal stromal tumor: emerging concepts in oncogenetics and therapy sequencing. *Cancer Research Frontiers* 2015; 1: 37-48.