

**Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana**

**FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA**

**Departamento de Anatomía Patológica**

***Inmunohistoquímica en Tumores Estromales Intestinales.***

**Autores: Dra. Rosa María Segismundo Rodríguez. (X)**

**Dr. Carlos Domínguez Álvarez. (XX)**

(X) Especialista de 1er grado en Anatomía Patológica.

Teléfono: 2094895

solangel.rosales@infomed.sld.cu

(XX) Especialista de 2do grado en Anatomía Patológica. Hospital de Post grado "Hermanos Ameijeiras"

## **Resumen**

Se seleccionaron 19 muestras de tumores intestinales recibidas en el departamento y centro de Referencia Nacional de Anatomía Patológica del Hospital clínico quirúrgico de post-grado "Hermanos Ameijeiras", que respondían desde el punto de vista histológico presuntivo a tumores fusocelulares, posibles GISTs (Gastrointestinal stromals tumors), con el objetivo de estudiarlos según características generales e inmunofenotípicas,

comparándolos con los resultados obtenidos en la literatura mundial. Se encontró un predominio de lesiones entre los pacientes del sexo masculino 11/19, en las edades de 51 a 70 años. La localización más frecuente fue intestino delgado, presentándose dos casos en mesenterio y dos en recto (localización infrecuente para los GITs.) Histológicamente se comprobó la variedad celular y el arreglo de las mismas predominando el patrón estoriforme. Los resultados del estudio inmunofenotípico fueron: Inmunofenotipo: Vim 16/19, Ene 7/19, S-100 5/19, Sinaptofisina y Cromogranina 0/19, Desmina 1/19, Alfa actina 3/19, p-53 0/19, k-67 2/19 (sin respuesta significativa), CD-34 y CD-117(c-kit) 19/19, estos últimos marcadores diagnósticos definitivos, también en nuestra casuística. Predominó la diferenciación nerviosa según la respuesta inmunofenotípica (12 casos).

**Palabras clave:** *Inmunohistoquímica, Tumores fusocelulares, Tumores estromales intestinales.*

## **Introducción**

En el estroma del tracto Gastrointestinal se originan un gran número de las lesiones tumorales que afectan a este sistema. Las mismas se describen desde el punto de vista histológico con predominio de células fusocelulares y en anteriores décadas respondían unitariamente a la clasificación de Leiomiomas en sus variantes benignas y malignas <sup>(1)</sup>.

Sin embargo, es del conocimiento científico actual que los verdaderos tumores derivados de las células musculares lisas predominan en esófago y recto <sup>(2)(3)</sup>, puesto que en el estómago, en Intestino delgado y grueso el advenimiento de métodos auxiliares de (Inmunohistoquímica y Microscopía electrónica) han revelado un origen incierto (algunos adjudican a la célula de Cajal) <sup>(4)(5)</sup> para la mayoría de estas lesiones, que semejan histológicamente a los tumores fusocelulares pero que se expresan con una incompleta o diferente línea de diferenciación celular.

Esto originó numerosos estudios en el ámbito mundial y el surgimiento de los *Tumores del Estroma Gastrointestinal* (GISTs)<sup>(6)(7)</sup>, los cuales se presentan más frecuentemente en el estómago seguido por intestino delgado<sup>(7)</sup>. También se han descrito casos en ambos mesenterios, con similares características y respuesta inmunofenotípica <sup>(7)(8)</sup> Han sido muchas las clasificaciones empleadas por autores como Juan Rosai, Miettinen y Suster <sup>(6)(7)(10)</sup>, teniendo en cuenta sus características histológicas e inmunofenotípicas así como el grado de diferenciación celular (según estudios ultraestructurales)<sup>(9)(10)</sup>; las mismas han tenido como objetivo organizar dichos tumores, estudiar su comportamiento evolutivo y su pronóstico en aras de lograr beneficios para los pacientes. Esta problemática todavía es motivo de amplia discusión debido a su comportamiento controvertido <sup>(9)(10)</sup> por lo que nuestros objetivos específicos fueron agrupar a un grupo de pacientes afectados según edad, sexo y localización del tumor, determinar la variedad histológica de los mismos, así como la respuesta inmunofenotípica.

## **Material y Método**

Se revisaron las biopsias recibidas en el departamento de Anatomía Patológica del hospital "Hermanos Ameijeiras", durante el periodo 1998-2001, de las mismas se seleccionaron 19 muestras de tumores intestinales que presuntivamente reunían los criterios clínicos de Tumores Estromales (tumores nodulares, de superficie lisa, color blanco-amarillento, crecimiento subepitelial e infiltración secundaria a mucosa), para agruparlos según edad del paciente afectado, sexo y localización de la lesión.

Las muestras obtenidas fueron procesadas por los métodos convencionales de inclusión en parafina y coloreadas con Hematoxilina y Eosina, además se les aplicaron técnicas de inmunohistoquímica.

El estudio microscópico se realizó utilizando un microscopio óptico, en las observaciones se tuvo en cuenta el tipo celular predominante: fusocelular, epitelioide o fusoepteliode

(mixto) así como su disposición en las siguientes variantes: estoriforme, empalizada, arremolinado, lobulado y células (anillo de sello-like).

Para el estudio inmunohistoquímico se utilizaron los anticuerpos siguientes: Vimentina, Enolasa neuronal Específica (ENE), s-100, Sinaptofisina, Cromogranina, Desmina, Alfa-actina, CD-34, P-53, Ki-67 y CD-117(C-kit).

La respuesta inmunofenotípica permitió valorar la línea de diferenciación celular y el posible origen de estos tumores. Los resultados fueron llevados a tablas para su presentación.

## **Resultados y Discusión**

Se realizó el análisis de los resultados obtenidos en nuestro trabajo, encontrándose que de los 19 pacientes seleccionados, 11 (58%) pertenecen al sexo masculino, y 8 (42%) al sexo femenino. Lo expuesto se corresponde con lo reportado en las series de autores como Miettinen <sup>(7)</sup> quién en 162 GISTs encontró un mayor número de tumores en los hombres, a pesar de que en otras series el mismo autor reportó una distribución equivalente en cuanto a sexo <sup>(9)</sup>.

En nuestros pacientes en estudio, la edad media de afectación fue de 58.4, Malyama y colaboradores<sup>(11)</sup>, reportan estudios en dos familias con múltiples tumores gastrointestinales con una media entre los 41 y 45 años. Crosby JA <sup>(12)</sup> reporta una edad media al diagnóstico, de 55 años en 50 pacientes. También se reportan pacientes en edades infantiles, lo cual muestra la variabilidad de estos tumores.

En cuanto a la distribución anatómica hubo 2 casos en duodeno, 10 en yeyuno, 3 en colon y 2 en Recto y mesenterio respectivamente, esto se corresponde con los reportes de la literatura mundial, con una distribución del 60% de los tumores en el estómago, 30% en intestino delgado y 10% en otras localizaciones <sup>(7,9,10)</sup>. La presentación de GISTs en omento, mesenterio y recto (esta última localización muy poco frecuente), tiene un

comportamiento similar en cuanto a patrones histológicos predominantes (fusocelular y epiteliode), así como en su respuesta inmunofenotípica: positivos al CD-34 y al c-kit, esto coincide con los resultados obtenidos en nuestros casos. (Tabla.2) <sup>(8,10)</sup> Al igual que otros autores se encontró un predominio del patrón histológico fusoepteliode: 11 casos (58%), seguido del fusocelular con 7 casos (37%) y con células epitelioides 1(5%) (Fig.1) (Fig.2). El patrón de disposición celular más frecuente fue el estoriforme en 7 casos, seguido de empalizada en 2 casos, de igual manera se observó en 1, las células claras y el patrón lobulado y arremolinado, esto los hace indistinguibles desde el punto de vista histológico de otros tumores de origen mesenquimal y epitelial lo cual evidencia la importancia del inmunofenotipo.

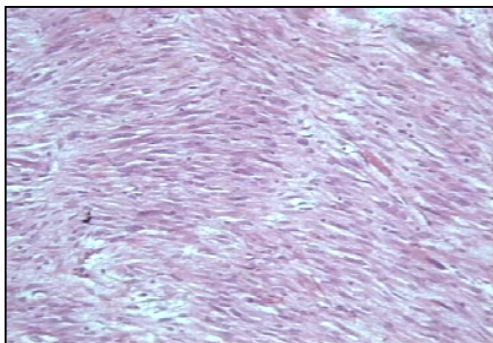


Fig.1 GIST con patrón fusocelular.

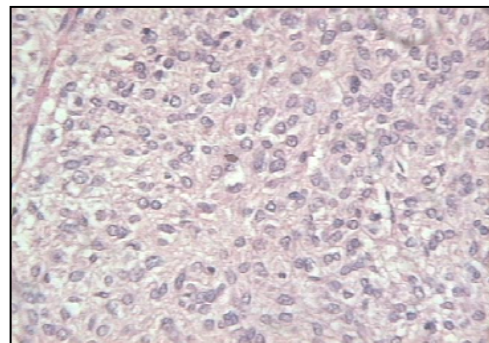


Fig.2 GIST con patrón epiteliode.

Se debe señalar que las siguientes características: extensión de los tumores, necrosis, hemorragias, mitosis así como el tamaño, se presentaron indistintamente en uno y otros, estas manifestaciones aunque no fueron objetivos de este estudio, hacen interesantes e impredecibles a los GISTs y justifica sus recientes estudios moleculares <sup>(1)(6)(10)</sup>.

La respuesta inmunofenotípica que obtuvimos evidenció el origen mesenquimal de los GISTs en nuestra serie (Vimentina (+) 16/19), siendo despreciable en cada caso la diferencia por errores propios del procesamiento y la subjetividad del observador. Predominó la diferenciación nerviosa en un 53%, seguido de la doble diferenciación en un

26%(Tabla 1), esto último evidenciado por el número de casos que presentaron inmunofenotipo positivo tanto para los marcadores nerviosos (Enolasa-S-100) como para los marcadores musculares (Desmina y Alfa actina) (Tabla 2). Se utilizaron marcadores de proliferación celular (p-53, ki-67) sin respuesta significativa. La aplicación de los marcadores CD-117(C-kit) y CD-34 con positividad en el 100% de los casos, fueron los que posibilitaron el diagnóstico de los tumores revisados en nuestra serie, tal y como se refiere en la literatura mundial <sup>(1)(5)(7)</sup>. Estos controvertidos tumores pueden tener variada línea de diferenciación pero la respuesta inmunofenotípica posibilita el diagnóstico, y origina la necesidad del estudio ultraestructural y molecular para determinar el comportamiento biológico y el pronóstico para los pacientes, así como las posibles expresiones genéticas<sup>(9)(10)</sup>.

**Tabla.1 Distribución según línea de diferenciación.**

Línea de diferenciación	No. De casos	Por ciento (%)
Diferenciación nerviosa	10	52.6
Diferenciación muscular	4	21.0
Doble diferenciación	5	26.3

**Tabla.2 Distribución según respuesta inmunofenotípica.**

Anticuerpos	No. De casos	Por ciento (%)
Vimentina	16	84.2
Enolasa	7(5)	36.8
S-100	5(1)	26.3
Sinaptofisina	0	0
Cromogranina	0	0
Desmina	(1)	5.2
Alfa actina	3(2)	15.7
CD-34	19(3)	100.0
p-53	0	0
Ki-67	2	10.5
CD-117(c-kit)	19(2)	100.0

( ) No. de casos con presentación focal.

## Conclusiones

- 1- La mayoría de los pacientes estudiados pertenecieron al sexo masculino y se encontraron entre los 51 y 70 años de edad (media de 58.4 )
- 2- La localización más frecuente fue Intestino delgado (63%) seguido de Mesenterio y Recto (10.5% respectivamente), esta última, localización infrecuente para los GISTs.
- 3- Predominó el tipo fusoeptelioide como variante histológica.

- 4- El estudio de nuestros casos evidenció el origen mesenquimal (respuesta positiva a la Vimentina) de estos tumores, así como la positividad para los marcadores CD-34 y C-kit.
- 5- Según la respuesta inmunofenotípica, predominó la línea de diferenciación nerviosa.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Suster S: Recent advances in the application of inmunohistochemical markers for the diagnostics of Soft tissue tumors. Sem Diag Pathol 2000 Aug; 17(3): 225-35.
2. Laky D, Halalau F: Gastrointestinal stromal tumors, a recently defined entity. Literature data and personal case report. Rom J Morphol Embryol 1995; 41(12): 73-8.
3. Crosby JA, Cattom CN, Davis A, Couture J, et al: Malignant gastrointestinal stromal Tumors of the small intestine: a review of 50 cases a prospective database. Ann Surg Oncol 2001 Feb; 8(1): 50-9.
4. Enzinger FM, Weiss SW: Benign tumors of smooth muscle. Leiomyosarcoma. Epithelioid Smooth muscle tumors. In: Soft Tissue Tumors. Editorial Mosby 1983; Cap. 11-13: 292-323.
5. Suster S: Recent advances in the application of inmunohistochemical markers for The diagnostics of Soft tissue tumors. Sem Diag Pathol 2000 Aug; 17(3): 225-235.
6. Suster S: Gastrointestinal Stromal tumors. Sem Diag Pathol 1996; 13 (4): 297-313.
7. Miettinen M, Virolainen M, Moarit-Sarlomo-Rikala M: Inmunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to cd-117 (c-kit). Mod Pathol 2000 Oct; 13(10): 1134-42.



8. Newman PL, Wadden C, Fletcher CDM: Gastrointestinal Stromal tumors: Correlation of immunophenotype with clinicopathological features. *J. Pathol* 1991; 164: 107-17.
9. Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001 Jan; 438(1): 1-12.
10. Rosai J: Stromal tumors. Gastrointestinal tract. In: *Ackerman's Surgical Pathology*. Eight editions. Mosby. St. Louis. 1996; Vol1: 691-93.
11. Malyama H, Hidaka E, Ota H, Minami S, Kajiyama M, et al: Familial gastrointestinal stromal tumors with hyperpigmentation: association with a germline mutation of the c-kit gene. *Gastroenterology* 2001 Jan; 120(1): 210-15.
12. Crosby JA, Cattom CN, Davis A, Couture J, et al: Malignant gastrointestinal Stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases a prospective database. *Ann Surg Oncol* 2001Feb; 8(1): 50-9.