

# Tumor estromal gástrico de estirpe neural: ¿neoplasia aislada o primera manifestación del complejo de Carney?

F.J. Sanz Santaefemia, I. Cano Novillo<sup>1</sup>, M.E. García Talavera, S. Alonso<sup>2</sup>, M.I. Benavent<sup>1</sup>, F. Jiménez Fernández<sup>3</sup>

Especialista en Pediatría. <sup>1</sup>Servicio de Cirugía Pediátrica. <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital «12 de Octubre». <sup>3</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

## Resumen

Los tumores gastrointestinales de naturaleza estromal son especialmente infrecuentes en niños. Presentan de forma genérica 2 vías de diferenciación: hacia la estirpe muscular (variante mioide) o como célula neural. Carney publicó en 1978 el primer caso de un tumor de este tipo asociado a neoplasia pulmonar (condroma) y neural (paraganglioma extradrenal). Los 3 tumores presentan un origen ectodérmico común, lo que daría origen a la aparición sinérgica o secuencial de éstos a lo largo de la vida del individuo, y obligaría a realizar un estudio completo ante la aparición de cualquiera de ellos. Comunicamos el caso de una niña de 11 años que presentó un tumor estromal gástrico, cuya única manifestación clínica fue una anemia sintomática.

## Abstract

*Title:* Gastrointestinal autonomic nerve tumor: isolated neoplasm or first manifestation of Carney's complex?

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are highly uncommon in childhood. There are two specific differentiation patterns: toward a smooth muscle cell lineage (myoid variant) or toward a neural lineage (gastrointestinal autonomic nerve tumors [GANT]). In 1978, Carney reported the first case of this type of tumor associated with two other neoplasms, pulmonary chondroma and extraadrenal paraganglioma. All three tumors seem to have a common ectodermal origin, and their synergic or sequential presentation throughout the individual's life may be observed. Thus, the detection of any of these three tumors should lead to a complete study of the patient. We report the case of an eleven-year-old girl with a GIST in whom the only clinical sign at presentation was symptomatic anemia.

## Palabras clave

Tumor gástrico, leiomioblastoma, Carney

## Keywords

Gastrointestinal tumor, leiomyoblastoma, Carney's complex

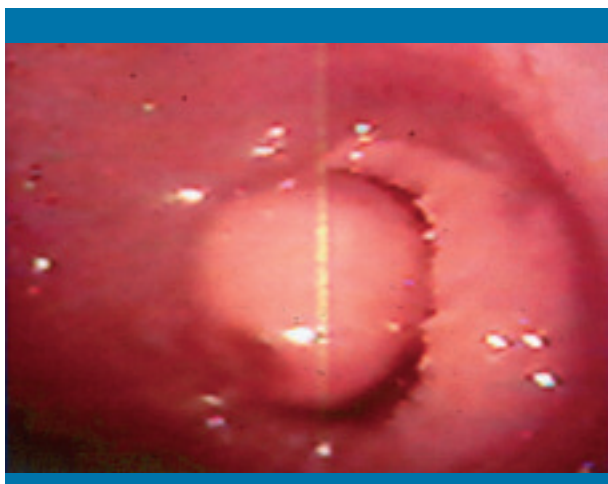
## Introducción

Los tumores estromales gástricos son una rara neoplasia digestiva, y en los niños su presencia es absolutamente excepcional. Hasta la fecha, tan sólo se ha comunicado un pequeño número de casos en la infancia desde la primera descripción realizada por Martin<sup>1</sup>, en 1960. En la antigua clasificación<sup>1-3</sup> se contemplaban dos tipos de células estromales, las fusiformes (mioides), que originan el leiomioblastoma (o leiomioblastoma), y las redondas (epitelioides), que dan lugar al leiomioblastoma epitelioides, aunque las nuevas técnicas de microscopía electrónica e inmunohistoquímica reconocen nuevas variantes y las denominaciones actuales han ido cambiando. Tanto el leiomioblastoma (tipo muscular) como el plexosarcoma (tipo neural) podrían ser el síntoma inicial de la tríada de Carney<sup>4</sup>, que también asocia un condroma pulmonar y un paraganglioma generalmente funcionante en una localización externa a la cápsula suprarenal, aunque también podría aparecer

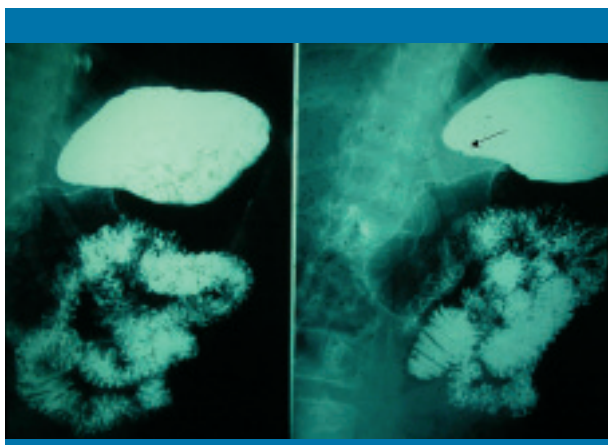
con posterioridad al diagnóstico de estos tumores. El tratamiento habitualmente utilizado es la resección quirúrgica ampliada, sin precisar posteriores terapias oncológicas adyuvantes<sup>5</sup>. Su pronóstico, aunque relativamente incierto, suele ser bueno, y las tasas de supervivencia a largo plazo son prolongadas. Ante la presencia de un tumor gástrico en la estroma, debemos prolongar el seguimiento durante la edad adulta<sup>6</sup> en previsión de la futura aparición de los otros dos tumores reconocidos en la tríada.

## Observación clínica

Niña de 11 años de edad enviada al hospital para efectuarle un estudio de anemia sintomática (hematocrito del 24,5%; hemoglobina [Hb] de 8,4 mg/100 mL). Refiere haber tomado salicilatos durante los últimos 3 días debido a una cefalea. En la exploración física destaca una palidez mucocutánea y un soplo



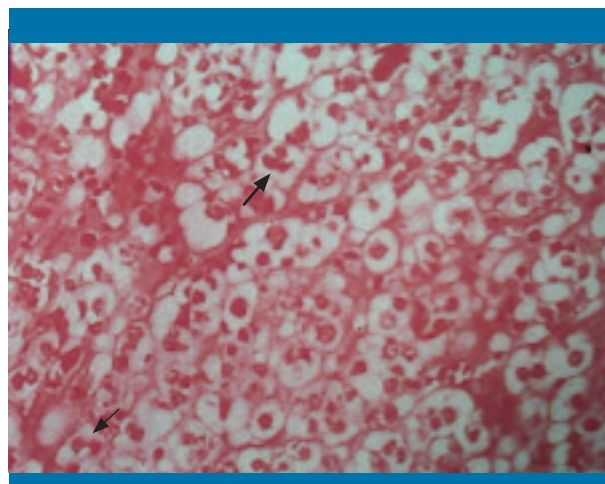
**Figura 1.** Fibrogastroscopia que muestra una masa con dos ulceraciones en su polo superior localizada en la región prepilórica



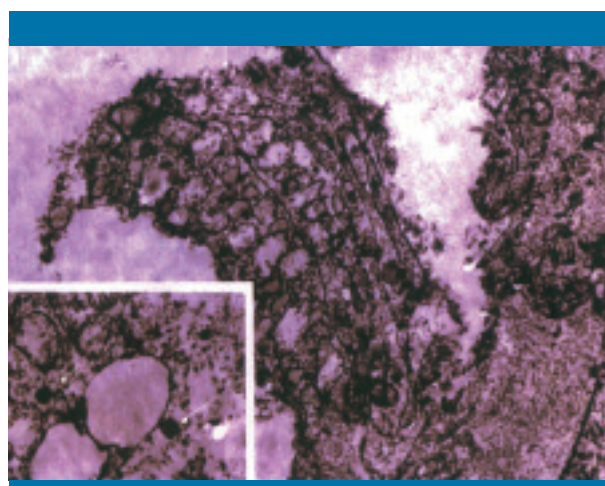
**Figura 2.** Tránsito esofagogastroduodenal que revela una masa exofítica submucosa (flecha)

sistólico II/VI, en probable relación con la anemia. No se apreciaron masas en la palpación abdominal. En las 72 horas siguientes experimentó una progresión de la anemia hasta 7,1 mg/100 mL de Hb, coincidiendo con una deposición melánica, por lo que se realizó una gastroscopia que mostró una imagen polipodea prepilórica con dos ulceraciones en su polo superior (figura 1). En la ultrasonografía se apreciaba una masa submucosa exofítica próxima al antro gástrico, confirmada en el tránsito esofagogastroduodenal (figura 2).

Se realizó una laparotomía terapéutica, en la que se extirpó una tumoración intramural de la curvatura menor del estómago. Por microscopia electrónica, se informa de la presencia de



**Figura 3.** Aspecto microscópico de un GIST. Las células tumorales tienen aspecto redondo epitelioide, citoplasma claro, atipia nuclear y actividad mitótica (flechas) (hematoxilina-eosina  $\times 400$ )



**Figura 4.** Microscopia electrónica de un plexosarcoma, donde se observa una diferenciación neural: prolongaciones citoplásmicas que se juntan por uniones celulares rudimentarias. Interior: gránulos neurosecretorios electrodensos (flecha)

un tumor estromal, variante epitelioide, con características citológicas de malignidad (figura 3) (atipia moderada, bordes infiltrativos, de 10-25 mitosis por campo de mayor aumento), motivo por el que se realizó una segunda cirugía (gastrectomía subtotal tipo Billroth I). La inmunohistoquímica resultó positiva para vimentina, y el resto de marcadores (queratina, sinaptofisina, actina, desmina y proteína S-100) resultaron negativos. Los estudios ultraestructurales (figura 4) demostraron hallazgos compatibles con una tumoración derivada del plexo nervioso: gránulos neuroendocrinos y prolongaciones citoplasmáticas. No se realizaron marcadores celulares de membrana (c-kit o CD34). Se interpretó como variante maligna o plexosarcoma (*gastric autonomic nerve tumor* [GANT]) a pesar de la inmuno-

histoquímica no coincidente. La radiografía de tórax preoperatoria fue normal. No se realizaron pruebas diagnósticas que investigasen la presencia de tumores neurogénicos. No se apreciaron adenopatías regionales durante la cirugía ni metástasis a distancia. Tampoco se precisó terapia de apoyo con radio/quimioterapia. Seis años después de establecer el diagnóstico, la paciente se encuentra libre de enfermedad y los posteriores estudios de imagen no han mostrado signos de condromas pulmonares o paragangliomas.

## Discusión

Los tumores estromales gastrointestinales (*gastrointestinal stromal tumor* [GIST]) son extremadamente raros en la población infantil. Clásicamente, se clasificaban como mioioides o epitelioides<sup>1</sup>. La versión maligna se define como leiomiomasarcoma, la variante mioide se denomina leiomioblastoma y la variante epitelioides leiomiomasarcoma epitelioides. El advenimiento de las técnicas de microscopía electrónica e inmunohistoquímica dio un vuelco a la descripción, distinguiendo cuatro categorías generales<sup>4,7</sup>: muscular, neural, bifenotípico e indiferenciado. En nuestro caso, el diagnóstico histológico fue de leiomiomasarcoma epitelioides, y los estudios posteriores por microscopía electrónica fueron los que revelaron rasgos específicos hacia la diferenciación neural, que incluía leiomiocitos verosímilmente atrapados, lo que indujo a pensar en la variante neural o incluso bifenotípica. No obstante, se reconocen como sinónimos las denominaciones leiomioblastoma, leiomiomasarcoma o incluso GIST, que podría considerarse la nomenclatura genérica de los tumores de la estroma digestiva o bien referirse tan sólo a la forma muscular, reconociendo como GANT a la variante epitelioides o plexosarcoma cuando es de diferenciación neural.

Los síntomas más comunes de estas neoplasias son: sangrado digestivo, dolor abdominal, anemia hipocroma y, ocasionalmente, masa abdominal indolora<sup>7,8</sup>. Rara vez se presenta como una obstrucción intestinal aguda<sup>9</sup>. El diagnóstico se basa en pruebas de imagen, como ultrasonografía o tránsitos digestivos altos, lo que habitualmente ocasiona errores en el diagnóstico de presunción, clasificándose como una tumoración benigna<sup>10</sup> (páncreas ectópico, pólipo gástrico o leiomioma simple). La confirmación diagnóstica viene dada por la anatomía patológica, la inmunohistoquímica, la microscopía electrónica y los marcadores tumorales específicos de membrana celular (CD 117 y CD34). El tratamiento de elección consiste en una resección amplia, a veces, y una gastrectomía subtotal acompañada de linfadenectomía y omentectomía<sup>5,6,11</sup>. En la mayoría de los casos publicados no se ha administrado radioterapia ni quimioterapia, y han mostrado tasas de supervivencia de hasta 40 años<sup>12</sup>. Se han comunicado metástasis o recidivas locales en un 25% de los casos tras 23 años de seguimiento, y los lugares de asiento más habituales son la cavidad abdominal, el hígado<sup>13</sup> y el retroperitoneo<sup>3,11</sup>. En este caso, el uso de imatinib mesilato, un inhibidor selectivo de los receptores tirosinasa celulares ha mostrado en los últimos años resultados alentadores<sup>14</sup>.

Los indicadores pronóstico más fiables son, microscópicamente, el tamaño mayor de 5 cm, las áreas de necrosis y la infiltración regional<sup>2,3</sup> y, microscópicamente, la disposición reticular, la atipia<sup>1,3</sup>, la escasez de fibras de reticulina y el índice mitótico mayor de 5 mitosis por campo de mayor aumento<sup>6-8</sup>. En la inmunohistoquímica, los marcadores<sup>15</sup> de estos tumores pueden ser musculares (actina, desmina, miofilamentos, cuerpos densos) o neurales (enolasa neuroespecífica, gránulos neuroendocrinos, proteína S-100 o sinaptofisina).

Los tumores estromales gástricos, y más aún la variante epitelioides, pueden ser la primera manifestación del complejo de Carney<sup>4,11,16</sup> (tumor estromal gastrointestinal, condroma pulmonar y paraganglioma ocasionalmente funcionante), enfermedad que en las últimas revisiones<sup>17</sup> se considera un tipo de neoplasia multiendocrina, que también incluye la lentiginosis múltiple y/o la hamartomatosis, y se produce por mutación de la subunidad reguladora 1-alfa del gen *PKA* (*PRKAR1A*). Excepcionalmente, los tres tumores característicos de la tríada aparecen de forma sincrónica<sup>18</sup>, y lo más frecuente es que lo hagan de manera diferida. En la revisión de Argos<sup>11</sup>, el leiomioblastoma fue el síntoma único o coincidente con el condroma pulmonar, excepto en los casos de Carney<sup>4</sup>, publicados en 1978, y Mazas-Artasona<sup>19</sup> —donde apareció primariamente el tumor pulmonar—, y en 1979, donde el propio Carney observó el paraganglioma en primer lugar. Hasta tal punto existe retraso en la aparición de los tumores que conforman la tríada, que ésta puede permanecer incompleta hasta 30 años<sup>20</sup> tras el diagnóstico del primer tumor. El origen del síndrome es desconocido, aunque bien podría ser un progenitor mesenquimal primitivo<sup>21</sup>. Algunos autores, como Tortella<sup>22</sup>, piensan en una base neural difícilmente demostrable en el caso del condroma pulmonar; otros investigadores, como Sugar<sup>23</sup>, consideran responsables a los tejidos derivados de la célula intersticial de Cajal (marcapasos intestinal) sobre la base de la expresión de las proteínas celulares de membrana CD 117 (proteína c-kit) y CD 34, identificables en un 90 y un 70%, respectivamente, de los 22 GIST observados en su serie. Para Horenstein<sup>24</sup>, el hecho de que el CD 117 sea positivo también en el paraganglioma explicaría el posible antecedente embriológico común de al menos 2 de los 3 tumores del complejo. Una hipótesis razonable la ofrece Cuilleret<sup>25</sup>, quien postula un origen desde la cresta neural en donde las estructuras glómicas neurovasculares darían lugar tanto a un paraganglioma como a un GIST; el condroma pulmonar derivaría de las células mesoectodérmicas localizadas a ese nivel, de las que se generarían las futuras estructuras bronquiales. En todo caso, el diagnóstico de tumor estromal gástrico maligno, ya sea GIST o GANT, obliga al seguimiento<sup>4,6,9</sup> de las áreas pulmonar y paravertebral en previsión de una futura aparición de condroma y/o paraganglioma. ■

## Bibliografía

1. Martin JF, Bazin P, Feroldi L, Cabanne F. Intramural myoid tumors of the stomach. Microscopic considerations on 6 cases. *Ann Anat Pathol* (París). 1960; 5: 484-497.

2. Stout AP. Bizarre smooth mode tumours of the stomach. *Cancer*. 1968; 15: 400-409.
3. Appelman HD, Helwig EB. Gastric epithelioid leiomyoma and leiomyosarcoma (leiomyoblastoma). *Cancer*. 1976; 38: 708-728.
4. Carney JA. The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma. *Cancer*. 1979; 43: 374-382.
5. Simpson BB, Reynolds EM, Kim SH, Fergusson WS, Graeme-Cook F, Doody DP. Infantile intestinal leiomyosarcoma. Surgical resection (without adjuvant therapy) for cure. *J Pediatr Surg*. 1996; 31: 1.577-1.580.
6. De Castro FJ, Olsen WR, Littler ER. Gastric leiomyoblastoma in an adolescent. *Ann J Surg*. 1972; 123: 614-616.
7. Lee J, Nascimento AG, Farnell MB, Carney JA, Harmsen WS, Ilstrup DM. Epithelioid gastric stromal tumors (leiomyoblastomas): a study of fifty-five cases. *Surgery*. 1995; 18: 653-660.
8. Hamazoe R, Shimizou N, Nishidoi M, Maeta M, Koga S. Gastric leiomyoblastoma in childhood. *J Pediatr Surg*. 1991; 26: 225-227.
9. Tamate S, Lee N, Sus M, Nagata N, Takeuchi S, Nakahira M, et al. Leiomyoblastoma causing acute gastric outlet obstruction in an infant. *J Pediatr Surg*. 1994; 29: 1.386-1.387.
10. Murphy S, Shaw K, Blanchard H. Report of three gastric tumors in children. *J Pediatr Surg*. 1994; 29: 1.202-1.204.
11. Argos A, Ruiz F, Sánchez C, García C, Gaztambide J. Gastric leiomyoblastoma associated with extraadrenal paraganglioma and pulmonary chondroma: a new case of Carney's triad. *J Pediatr Surg*. 1993; 28: 1.545-1.549.
12. Hart GD, Soots ML, Yoshida S. Leiomyosarcoma of the stomach with 45-year survival. *Can Med Assoc J*. 1972; 107: 1.208-1.209.
13. Dirham MM, Gow KW, Saeta BM, Katzenstein HM, Lorenzo RL, Ricketts RR. Gastrointestinal stromal tumors arising from the stomach: a report of three children. *J Pediatr Surg*. 2004; 39: 1.495-1.499.
14. Kuroiwa M, Hiwatari M, Hirato J, Suzuki N, Tsuchida Y, Shimada A, et al. Advanced stage gastrointestinal stromal tumor treated with imatinib in a 12-year-old girl with a unique mutation of PDGFRA. *J Pediatr Surg*. 2005; 40: 1.798-1.801.
15. Kerr JZ, Hicks MJ, Nuchtern JG, Saldivar V, Heim-Hall J, Shah S, et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumors in the pediatric population: a report of four cases and a review of the literature. *Cancer*. 1999; 85: 220-230.
16. Acha T, Picazo B, García FJ, Urda A, Campos J. Carney's triad: a propos of a new case. *Med Pediatr Oncol*. 1994; 22: 216-220.
17. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of The Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 4.041-4.046.
18. Wales PW, Drab SA, Kim PC. An unusual case of complete Carney's triad in a 14-year-old boy. *J Pediatr Surg*. 2002; 37: 1.228-1.231.
19. Mazas-Artasona L, Romeo M, Felices R, Criado P, Espinosa H, Yanguela J, et al. Gastro-oesophageal leiomyoblastomas and multiple pulmonary chondromas: an incomplete variant of Carney's triad. *Br J Radiol*. 1988; 61: 1.181-1.184.
20. Lacquet LK, Moulijn AC, Jongerius CM, Limburg M, Rensing JB. Intrathoracic chemodectoma with multiple localizations. *Thorax*. 1977; 32: 203-209.
21. Knake JE, Gross MD. Extraadrenal paraganglioma, pulmonary chondroma and gastric leiomyoblastoma. Triad in a young female. *Am J Roentgenol*. 1979; 132: 448-451.
22. Tortella BJ, Matthews JB, Antonioli DA, Dvorak AM, Silen W. Gastric autonomic nerve tumor (GANT) and extra-adrenal paraganglioma in Carney's triad. A common origin. *Ann Surg*. 1987; 205: 221-225.
23. Sugar I, Forgacs B, Istvan G, Bogнар G, Sapy Z, Ondrejka P. Gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Hepatogastroenterology*. 2005; 52: 409-413.
24. Horenstein MG, Hitchcock TA, Tucker JA. Dual CD 117 expression in gastrointestinal stromal tumor (GIST) and paraganglioma of Carney triad: a case report. *Int J Surg Pathol*. 2005; 13: 87-92.
25. Cuilleret J, Baril A, Boucheron S, Pichon A, Serpantie P. Carney's triad. *Presse Med*. 1984; 13: 79-82.