



TUMOR ESTROMAL DE LOCALIZACIÓN GÁSTRICA

Sr. Director: Los tumores estromales gastrointestinales (GIST) son una entidad relativamente poco frecuente, aunque son la estirpe tumoral mesenquimal más frecuente del aparato digestivo. La localización más frecuente es la gástrica¹, aunque aparecen asimismo en cualquier localización del tubo digestivo, incluyendo el mesenterio y el peritoneo. Presentamos un caso de un tumor estromal gástrico.

Se trata de un paciente varón de 48 años que ingresa en nuestro servicio por melenas, sin repercusión hemodinámica. No destacaba ningún antecedente personal de interés. El hemograma mostraba una discreta anemia normocítica (hemoglobina, 10,3 g/dl [normal, 12,2-18,1]; hematocrito, 33% [normal, 37,3-53,3%]). El análisis bioquímico, que incluía antígeno carcinoembrionario (CEA), marcador tumoral CA 19-9 y α -fetoproteína, no mostraba alteraciones. Se realizó endoscopia oral, que mostró una lesión de aspecto submucoso en el cuerpo gástrico. Un estudio baritado gastroduodenal manifestó una tumoración de 4-5 cm de crecimiento intraluminal en el cuerpo gástrico (fig. 1), y la tomografía computarizada abdominal no detectó signos de metástasis. Se realizó una ecoendoscopia, que mostró una lesión compatible con lo descrito previamente. La biopsia endoscópica mostraba gastritis crónica superficial, con escasas colonias de *Helicobacter pylori*. El paciente fue intervenido (el diagnóstico macroscópico fue de tumor estromal gástrico), y se le practicó una resección local por margen sano. El análisis histológico confirmó el diagnóstico de GIST, ya que el estudio inmunohistoquímico mostró positividad para CD-117, CD-34 y actina, siendo negativo para desmina, S-100 y CAM 5,2 (fig. 2). Se aplicó el sistema de gradación histológico-inmunohistoquímico MIB-1 de Hasegawa et al², que dio como resultado un tumor de riesgo intermedio. Hasta la fecha, el paciente permanece asintomático, y está incluido en un programa de vigilancia periódica mediante estudios de imagen y endoscópicos.

Los GIST son un grupo de tumores mesenquimales derivados de las células intersticiales de Cajal³ relativamente poco frecuentes, con una incidencia estimada de 10-20 casos por millón de habitantes⁴, cuyo diagnóstico definitivo es inmunohistoquímico. Históricamente ha existido gran controversia en la nomenclatura de estos tumores, y de este modo, con la aplicación de técnicas histoquímicas, ha sido posible catalogar correctamente a estas neoplasias. En función del subgrupo celular que lo componga, pueden presentar positividad para ciertos marcadores, pero el diagnóstico de GIST se establece por la positividad para un receptor tirosinasa denominado KIT o CD-117⁵. El pronóstico está determinado

Fig. 1. Estudio baritado gastroduodenal que muestra una lesión de unos 4-5 cm de tamaño, de aspecto submucoso, en el cuerpo gástrico.

Fig. 2. Corte histológico con positividad inmunohistoquímica para CD117.

por la localización tumoral, su tamaño y la intensidad del recambio celular⁶. El tratamiento quirúrgico mediante resección local continúa siendo la terapéutica de elección en los GIST no metastásicos, ya que una resección ampliada no ha mostrado mayores beneficios⁷. En los GIST metastásicos, sin embargo, en los últimos años se ha realizado un gran avance con el descubrimiento de la molécula denominada imatinib, fármaco inhibidor de los receptores tirosinasa y que compete selectivamente con ellas por el receptor KIT. Este fármaco ha logrado, en resultados preliminares, tasas de remisión tumoral de hasta el 69%, con el 11% de pacientes cuya enfermedad progresó, mientras que el 19% permanecía estable⁸. No obstante, aunque los resultados son esperanzadores, quedan por delimitar diversos puntos, tales como la duración del tratamiento, la seguridad, los efectos secundarios y los efectos a largo plazo. Aun así, se abre una luz en el tratamiento «biológico» de un cierto tipo de tumores, que si bien no tienen una frecuencia elevada, constituyen un grupo importante de neoplasias dentro del aparato digestivo. Además, otras estirpes tumorales de muy diversa etiología que expresaran la mutación en el receptor KIT podrían beneficiarse de este tratamiento^{9,10}.

D. SÁNCHEZ-MUÑOZ, E. HOYAS PABLOS, M.V. GALÁN JURADO, P. GUERRERO JIMÉNEZ, M. ROMERO-GÓMEZ Y M. CASTRO FERNÁNDEZ
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España.

BIBLIOGRAFÍA

- Burkill G, Badran M, Al-Muderis O, Thomas JM, Judson IR, Fisher C, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology* 2003;226:527-32.
- Hasegawa T, Matsuno Y, Shimoda T, Hirohashi S. Gastrointestinal stromal tumor: consistent CD-117 immunostaining for diagnosis and prognostic classification based on tumor size and MIB-1 grade. *Hum Pathol* 2002;33:669-76.
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152:1259-69.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. Definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438:1-12.
- Fletcher C, Berman JJ, Gorstein F, Longley BJ, O'Leary TJ, Rubin BP, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-65.
- De Matteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51-8.

7. Shiu MH, Farr GH, Papachristou DN, et al. Myosarcomas of the stomach: natural history, prognostic factors and management. *Cancer* 1982;49:177-87.
8. Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI-571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors: a phase I study. *Lancet* 2001;358:1421-3.
9. O'Dwyer M. Current use of imatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2003;88:241-4.
10. Raspollini MR, Villanucci A, Amunni G, Paglierani M, Taddei A, Taddei GL. C-Kit expression in uterine leiomyosarcomas: an immunocytochemical study of 29 cases of malignant smooth muscle tumors of the uterus. *J Chemother* 2003;15:81-4.



INFLIXIMAB COMO TRATAMIENTO EN EL BROTE GRAVE DE COLITIS ULCEROSA

Sr. Director: Los corticoides intravenosos a dosis plenas son la base del tratamiento de la colitis ulcerosa grave. La ciclosporina se considera el tratamiento de elección en caso de corticorrefractoriedad y como paso previo, en caso de no respuesta, a la proctocolectomía. A continuación presentamos 4 casos de pacientes con colitis ulcerosa grave corticorresistentes en los que se probó tratamiento con infliximab; en 2 de ellos se utilizó dicho fármaco tras el fracaso de la ciclosporina, y en los otros directamente tras el fracaso del tratamiento esteroideo.

Caso 1

Mujer de 37 años diagnosticada de colitis ulcerosa hace 12 años. Hace un año presentó un episodio de proctitis tratada con 5-ASA (ácido aminosalicílico) tópico, sin otras reactivaciones. Acude por cuadro de 8 deposiciones sanguinolentas y afectación del estado general. Tras tratamiento con dosis de 60 mg/día de prednisona durante 9 días presentó empeoramiento de su situación con 20 deposiciones diarias con sangre, hemoglobina de 9,1 g/dl, albúmina de 2,45 g/dl, febrícula diaria, frecuencia cardíaca > 100 latidos/min mantenida, velocidad de sedimentación globular (VSG) de 50, leucocitosis de 13.200/μl. La endoscopia mostró múltiples úlceras de 2-3 mm, sangrantes al contacto con el endoscopio. La biopsia fue compatible con el diagnóstico de colitis ulcerosa. La gammagrafía con leucocitos marcados detectó afectación hasta el transverso. Se instauró tratamiento con ciclosporina a dosis de 4 mg/kg/día durante 10 días sin obtener mejoría, por lo que se procedió a administrar infliximab, 5 mg/kg, y su situación clínica mejoró a las 24 h, con 2 deposiciones con restos de sangre que desaparece a las 48 h, frecuencia cardíaca de 80 latidos/min y temperatura < 37 °C. La paciente fue dada de alta con azatioprina, 5-ASA y pauta descendente de corticoides hasta su retirada total. Cinco meses después del inicio del tratamiento, la paciente se encuentra estable, con una deposición diaria sin sangre, afebril, frecuencia cardíaca < 80 latidos/min, hemoglobina de 12 g/dl, albúmina de 3,97 g/dl, VSG de 16 y leucocitos de 4.900/μl. La colonoscopia de control evidenció una mucosa de aspecto cicatricial sin datos de actividad inflamatoria aguda.

Caso 2

Varón de 38 años diagnosticado hace 8 años de colitis ulcerosa, que acude por cuadro de 30 días de evolución de febrícula y deposiciones sanguinolentas, que no ceden con corticoides a dosis de 60 mg/día por vía intravenosa durante 15 días más. Presentaba 5-6 deposiciones sanguinolentas al día, con hemoglobina de 7,3 g/dl, albúmina de 3,11 g/dl, febrícula diaria, frecuencia cardíaca de 90 latidos/min, VSG de 105 y leucocitosis de 16.500/μl. La endoscopia mostró úlceras de pequeño tamaño que sangran al roce del endoscopio en toda la mucosa del colon hasta el ciego. La biopsia fue compatible con el diagnóstico de colitis ulcerosa. Debido a la ausencia de respuesta al tratamiento esteroideo, se decidió infusión de 3 dosis de 5 mg/kg de infliximab a las 0, 2 y 6 semanas y tratamiento con 5-ASA y azatioprina, y el brote agudo remitió con la primera dosis. Al tercer mes de la tercera dosis de infliximab el paciente presenta 3 deposiciones diarias sin sangre, está afebril y sin taquicardia, hemoglobina de 11,3 g/dl, albúmina de 3,17 g/dl, VSG de 33 y leucocitos de 9.200/μl.

Caso 3

Varón de 44 años con síndrome depresivo, diagnosticado de colitis ulcerosa hace 26 años con intolerancia a 5-ASA. Se presentó con cuadro de aumento en el número de deposiciones con sangre, que se interpretó como gastroenteritis aguda. Se trató con ciprofloxacino sin que presentara mejoría, por lo que ingresó en el hospital. El paciente es tratado con corticoides intravenosos a dosis plenas asociados a tratamiento psiquiátrico, durante 10 días, sin mejoría de su estado general; persistía con 10 deposiciones con sangre, febrícula de 37,5 °C diaria, frecuencias de 110 latidos/min, hemoglobina de 12,6 g/dl, albúmina de 3,20 g/dl, proteína C reactiva (PCR) de 9,51 mg/dl y leucocitosis de 23.600/μl. La endoscopia mostró mucosa eritematosa y sangrando con facilidad, con úlceras de pequeño tamaño compatibles con colitis ulcerosa que confirmó la biopsia. La gammagrafía detectó una afectación de todo el colon. Se decidió tratamiento con infliximab a dosis de 5 mg/kg, repitiendo la dosis a la segunda y sexta semanas. Al tercer día de la primera infusión el paciente presentó mejoría del cuadro, con una deposición diaria sin sangre y normalización de la temperatura y la frecuencia cardíaca. Se inició tratamiento con azatioprina, que se suspendió porque el paciente presentó dolor abdominolumbar que mejoró tras su retirada. Cinco meses después de la primera dosis de infliximab, el paciente ingresó con un cuadro de febrícula, vómitos y 10 deposiciones diarreas con sangre, frecuencia cardíaca de 108 latidos/min, hemoglobina de 7,4 g/dl, albúmina de 3,25 g/dl, PCR de 4,21 mg/dl y leucocitosis de 14.670/μl. El paciente no respondió inicialmente a los corticoides y presentó un cuadro psiquiátrico que remitió al bajar la dosis, al igual que el brote. Actualmente el paciente se encuentra asintomático.

Caso 4

Varón de 46 años tomador de antiinflamatorios no esteroideos de forma ocasional por dolores lumbares debidos a hernia discal. Diagnosticado en marzo del 2002 de colitis ulcerosa con afectación izquierda y tratado con 5-ASA. Se etiquetó de intolerante a este medicamento por reacción febril que coincidía con las tomas. En enero del 2003 presentó un nuevo brote de intensidad moderada-grave y afectación universal, que remitió de forma parcial con prednisona y ciclosporina, presentando bacteriemia por *Staphylococcus aureus* debido a infección de catéter central. Durante los siguientes meses permaneció estable con 4 deposiciones sin sangre macroscópica, se le retiró la ciclosporina y continuó tratamiento con prednisona a dosis bajas y azatioprina. En mayo del 2003 presentó reagudización de la clínica intestinal con un cuadro de afectación del estado general, adelgazamiento, sensación nauseosa, 7-8 deposiciones con sangre, hemoglobina de 11,8 g/dl, albúmina dentro de los límites normales, febrícula de hasta 37,8 °C, 90 latidos/min sin leucocitosis. Se pautó tratamiento con infliximab, 5 mg/kg de peso, a las 0, 2 y 6 semanas; se obtuvo una leve mejoría al inicio, pero sin conseguir una remisión del proceso. Ingresó de nuevo en diciembre del 2003 con un cuadro de 2 meses de evolución de tos, febrícula vespertina diaria, condensación en la base pulmonar izquierda con estudios serológicos y bacteriológicos negativos. Durante este período el paciente continuó con 9-10 deposiciones diarreas con sangre, hemoglobina de 8 g/dl, albúmina de 3,40 g/dl y VSG de 74. Se realizó una colonoscopia que detectó numerosas úlceras con mucosa friable, inflamación grave que estenosa la luz y pseudopólipos. Al no responder al tratamiento médico, se decidió tratamiento quirúrgico.

DISCUSIÓN

La corticorrefractoriedad, definida como la falta de respuesta tras 7-10 días de tratamiento con corticoides a dosis plenas, aparece en el 40% de los pacientes con colitis ulcerosa grave¹. En esta situación, la ciclosporina a dosis de 4 mg/kg/día es el tratamiento de elección, como alternativa a la proctocolectomía, e induce la remisión en el 60% de los pacientes corticorrefractorios². Pero es un fármaco que requiere monitorización a la hora de la infusión debido a sus efectos adversos sobre el riñón, sobre la presión arterial y el descenso del umbral convulsivo, que obliga a controlar la función renal cada 3 días, determinar los niveles del fármaco cada 2-3 días, ajustando según los niveles plasmáticos, y normalizar los niveles de magnesio y colesterol plasmático. En caso de respuesta existen diferentes pautas de paso a tratamiento oral³. En resumen, el manejo del paciente corticorrefractorio con ciclosporina es bastante complicado, por lo que sería interesante encontrar un fármaco de más fácil manejo y que ofrezca mejores resultados.

El infliximab es un fármaco inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) que está aceptado para el tratamiento de la enfermedad fistulizante y la enfermedad de Crohn no respondedora a corticoides. Con respecto a su uso en la colitis ulcerosa grave no respondedora a esteroides, existen varios estudios no aleatorizados; en uno de ellos, 10 de los 13 pacientes respondieron a una infusión única de infliximab, 9 de ellos