



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

“MANIFESTACIONES CLÍNICAS, ENDOSCÓPICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TUMOR DE GIST, ATENDIDOS EN LA UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.”

TESIS

PARA OBTENER GRADO DE MEDICO ESPECIALISTA EN:
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. CLARA NALLELY TORRES RODRÍGUEZ

ASESOR DE TESIS:

DR. JORGE ALEJANDRO FONSECA NÁJERA

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2018





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. MARÍA TERESA RAMOS CERVANTES
ENCARGADA DE DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD DEL
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA” CMN LA RAZA.

DR. JOSÉ ANTONIO CHAVEZ BARRERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PE-
DIÁTRICA.
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA” CMN LA RAZA.

DR. JORGE ALEJANDRO FONSECA NÁJERA
JEFE DE SERVICIO DE ENDOSCOPIA PEDIÁTRICA
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA” CMN LA RAZA.
ASESOR DE TESIS

DRA. CLARA NALLELY TORRES RODRÍGUEZ
RESIDENTE DE 2º AÑO DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA” CMN LA RAZA.
TESISTA

INDICE

Resumen.....	4
Marco teórico.....	5
• Introducción y epidemiología.....	5
• Definición.....	6
• Clínica.....	10
• Imagen.....	12
• Endoscopia.....	13
• Histología.....	15
• Tratamiento.....	17
• Seguimiento.....	18
• Pronóstico.....	19
Justificación.....	20
Planteamiento del problema.....	21
Objetivos.....	22
Hipótesis.....	22
Material y Métodos.....	23
Descripción General del Estudio.....	24
- Operacionalización de Variables.....	25
- Análisis estadístico.....	28
Aspectos Éticos.....	28
Consentimiento.....	28
Recursos, financiamiento y factibilidad.....	29
Resultados.....	30
Discusión.....	32
Conclusiones.....	33
Bibliografía.....	34
Anexos.....	36

RESUMEN

Antecedentes: Los tumores del estroma gastrointestinal, llamados por sus siglas en inglés como GIST, son infrecuentes en niños, la única incidencia reportada en pacientes pediátricos es en Reino Unido donde existen 0.4 casos por cada millón. Son uno de los diversos tipos de lesiones de la pared gastrointestinal caracterizados por la expresión de CD117 (c-KIT), sin embargo en niños esto sólo se reporta en <15% de los pacientes, siendo el CD34 (SDH) el encontrado hasta en 88% de los casos. La presentación clínica es sumamente variable e inespecífica, reportado como dato más frecuente la hemorragia de tubo digestivo en sólo 33 % de los niños. La panendoscopia es altamente utilizada para establecer la sospecha diagnóstica al encontrarse una protuberancia submucosa de tamaño variable, cubierta generalmente de mucosa normal.

Objetivo: Conocer las manifestaciones clínicas, endoscópicas e histopatológicas de los pacientes pediátricos con tumor de GIST, atendidos en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio Gonzalez Garza Centro Médico Nacional La Raza

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo en la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional La Raza. Se presentó para su aprobación al Comité Local de Ética e Investigación en Salud. Se acudió al área de Archivo Clínico para realizar la búsqueda de expedientes de los pacientes pediátricos detectados con tumor GIST. Se registró la recolección de datos, se capturaron las variables socio demográficas de la población. Se incluyeron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección. Se aplicó estadística descriptiva para analizar los datos. Los resultados se presentaron en gráficas y tablas.

Resultados: Se diagnosticaron 5 pacientes con GIST, 4 masculinos y 1 Femenino, con edad promedio al diagnóstico de 11 años 6 meses. El tiempo de evolución promedio previo al diagnóstico fue de 2 años, con datos iniciales inespecíficos como vómito, fiebre, hiporexia, astenia, adinamia, pérdida de peso, y cefalea; un caso fue detectado por síncope secundario a choque hipovolémico al presentar ruptura de tumor abdominal la cual sólo ocasionaba estreñimiento previo. En el 60% se encontró el tumor gástrico (fondo, píloro y antro), el otro 40% en yeyuno e ileon, con tamaño de 4.5 a 11 cm, uno de ellos con 5 lesiones tumorales. En 4 casos se sospechó el diagnóstico por endoscopia encontrando tumores con mucosa normal o cambios leves mencionados en la tabla 1. Sólo en 4 pacientes se realizó inmunohistoquímica, donde el CD117 se detectó positivo en 3, seguido por S100 y DOG1 en 2 y CD34 en 1; dos de estos pacientes catalogó con riesgo intermedio para malignidad y dos riesgo alto, determinándose malignos el 60%, intermedio 20% y benigno 20%. Al momento del diagnóstico 1 paciente contaba con implante a epiplón y 1 metástasis hepáticas. El 100% recibió como manejo resección tumoral e imatinib, de estos sólo 1 ha presentado recaída.

Conclusiones: Esta es la serie de casos más grande presentada en México, con lo que se aprecian datos distintos a los conocidos hasta el momento. El pronóstico de los GIST aunque es variable, se ha presentado favorable en nuestra serie cumpliendo con el manejo quirúrgico y farmacológico con Imatinib

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal, llamados por sus siglas en inglés como GIST, son uno de los diversos tipos de lesiones de la pared gastrointestinal, junto con el leiomioma y el leiomiosarcoma.⁽¹⁾ Estas tumoraciones son infrecuentes, presentando una incidencia de 1 por cada 100,000 pacientes cada año, sin embargo se estima que exista un mayor número aún no diagnosticado por presentarse en forma de lesiones patológicas microscópicas.⁽²⁾

Son los únicos tumores gastrointestinales que se presentan tanto en el tracto digestivo como en el mesenterio, retroperitoneo y omento. Pueden ser submucosos, subserosos o intraluminales,⁽³⁾ y pueden abarcar desde lesiones benignas hasta sarcomas metastásicos,⁽¹⁾ considerándose como el 3% de las neoplasias del sistema digestivo, y el 1% de los tumores malignos de este mismo tracto.⁽³⁾

La mayoría son benignos cuando se presentan en niños (70-80%), sin embargo a pesar de la resección su recurrencia es entre 40-80%, generalmente intra abdominal y con metástasis.⁽³⁾ En adultos aproximadamente menos del 54% sobrevive por más de 5 años aun cuando la resección se realiza completa.⁽⁴⁾

EPIDEMIOLOGÍA

La edad media de presentación es entre los 60 y 65 años.⁽²⁾ En adultos es el tumor de mesénquima en el trato digestivo más frecuente, contrastando con los niños en quienes la frecuencia es muy rara.⁽⁵⁾ Se conoce una incidencia estimada en 10-20 casos por millón de pacientes adultos.⁽⁶⁾

En niños son pocas cifras las conocidas, la incidencia aproximada en Reino Unido es de 0.4 por millón, en edades menores a 14 años con predominio femenino lo cual contrasta con el adulto donde ocurre en similitud hombres y mujeres.⁽⁷⁾ Pero a nivel global la incidencia real es desconocida, se aproxima que va desde 6.5 hasta 14.5 casos por cada

millón de pacientes cada año, sin embargo muchos pacientes permanecen asintomáticos por varios años y sólo se detectan en caso de gastrectomía por otra razón o autopsias. ⁽⁸⁾

De acuerdo a las series de casos clínicos publicados, se observa en pacientes pediátricos una mediada de edad al diagnóstico de 14 años, con predominancia en sexo femenino en el 70% de los reportes. ⁽⁹⁾ Aunque existe un reporte de caso único de GIST ileal en neonato. ⁽⁴⁾ Otras fuentes reportan además del predominio fuerte en sexo femenino, una edad mediana de 13.6 años, siendo su rango de presentación desde los 6.9 a los 14.8 años de edad. ⁽⁵⁾ Aunque es importante denotar que no se ha encontrado relación con la residencia geográfica, ni grupo étnico. ⁽³⁾

Existen reportes de literatura pediátrica que consiste en casos aislados de reporte o pequeñas series. ⁽⁵⁾ Los casos pediátricos se dan predominantemente en sexo femenino, sin mutaciones en KIT y PDGFRA, con localización gástrica multicéntrica y con posibles metástasis en los ganglios linfáticos.⁽²⁾

Las familias que se han encontrado con mutaciones autosómicas dominantes en la línea germinal de KIT, aunque son poco frecuentes, se presentan con múltiples tumores GIST en edades tempranas.⁽²⁾

DEFINICION

El término se utilizó en 1983 por primera vez cuando se designó a tumores no epiteliales del tubo digestivo, que carecían de rasgos ultraestructurales de músculo liso y características inmunohistoquímicas de célula de Schwann. ⁽¹⁰⁾

Su definición como tumor GIST, amerita la expresión de la proteína del receptor KIT (tirosina-cinasa): detectada por inmunohistoquímica para el antígeno CD117. ^(3, 5)

El protooncogene C-KIT (CD117) está localizado en el cromosoma 4q11-q12 en el 95% de los casos y se compone de 21 exones de los cuales, los exones 9, 11, 13 y 17 son los más frecuentemente mutados, distinguiendo así de otras neoplasias como leiomiomas, leiomiomas, leiomiomas, schwannomas y neurofibromas. ⁽³⁾ La mutación en la proteína

KIT causa activación permanente de los receptores y crecimiento celular descontrolado.⁽³⁾

El gen PDGFR, localizado en el cromosoma 4q12, codifica para una proteína glucosilada con actividad tirosina quinasa, el receptor del factor de crecimiento de las plaquetas alfa (PDGFRA) que interfiere con la expresión genética y ciclo celular.⁽¹¹⁾

Básicamente la mutación en KIT o PDGFRA confiere un mayor riesgo de desarrollar GIST.⁽⁷⁾ La diferencia entre adultos y pediátricos en estos tumores, es que la mutación KIT o PDGFRA sólo está reportada en <15% de los pacientes pediátricos comparado con los adultos en más del 90%.⁽⁸⁾ En cambio la pérdida de función del complejo succinato deshidrogenasa (SDH) se ha encontrado en hasta 20-40% de los GIST pediátricos, incluso algunas series reportan hasta en 88% de los casos.⁽⁷⁾

En una serie de 95 casos se reportaron 3 subtipos de acuerdo a los cambios moleculares:

1. Tumores con SDH o “SDH competentes”
2. Tumores con deficiencia de SDH por mutación de SDHX
3. Tumores con deficiencia de SDH por metilación del promotor de SDH o “Epimutante”, lo que conlleva a expresión silenciosa de SDH^(7, 12)

Se cree que este tumor proviene de las células intersticiales de Cajal o células “marcapaso”, y se intercalan entre las fibras nerviosas, plexos mientéricos y células musculares, instalándose en la capa de muscular propia de la pared del tracto digestivo.⁽⁶⁾ Esta teoría se debe a que se ha encontrado inmunoreactividad y características estructurales similares en dichas células, pues tanto estas como las células del tumor GIST, expresan el receptor c-KIT (CD117) y SDH (CD34).^(3, 5)

Los tumores estromales gastrointestinales involucran cualquier porción del tracto gastrointestinal, aunque el estómago, sobretudo el antro, es el sitio más frecuentemente involucrado.⁽⁵⁾

Casi exclusivamente se presentan en niñas prepuberales con hematemesis, siendo en estómago de morfología tumor epitelioide, mientras que en el adulto, el tumor GIST viene comúnmente de intestino delgado que va de tipo huso, mixto o epitelioide y afecta más a hombres. ⁽¹³⁾ Después de estómago, el intestino delgado es el segundo sitio predilecto de los GIST, aunque los duodenales son poco frecuentes en adultos y excepcionales en niños ⁽⁶⁾

En una revisión se encontraron como los lugares más frecuentes el estómago en un 60%, yeyuno e íleon en 30%, duodeno 5%, colon/recto 5%, y esófago 1%, aunque también se han encontrado en la pared abdominal y el omento siendo extremadamente raros. ⁽¹⁴⁾

Las lesiones suelen ser submucosas con extensión solamente intramural. La forma de presentación como enfermedad metastásica ocurre al momento del diagnóstico en el 50% de los pacientes pediátricos en comparación con una mayor frecuencia en los adultos y es típicamente caracterizada por involucro del hígado o implantes omentales multifocales. Se relaciona al tamaño de la tumoración y la presencia de actividad mitótica.⁽⁵⁾

El tamaño de estos tumores oscila desde los más pequeños menores a 1 cm, que generalmente se descubren incidentalmente, hasta lesiones muy grandes que llegan hasta los 35 cm. ⁽¹⁵⁾

Como criterios diagnósticos se han sugerido los siguientes enmarcados en la Imagen 1 ⁽¹⁵⁾:

Clinica	Origen en tracto gastrointestinal (> 95%) Hemorragia digestiva/masa abdominal Implantes intraabdominales y diseminación hematológica (metástasis hepáticas; infrecuentes pulmonares) Rara diseminación linfática
USE	Tumor subepitelial (muscular propia/muscular de la mucosa)
TC	Masa irregular y heterogénea; extensión local y metástasis
Histología	Morfología fusiforme/epiteliode/mixta
Inmunohistoquímica	CD117 (<i>KIT</i>) positiva (95%) CD34 positiva (70%) ^a SMA negativa (> 95%) ^b S-100 negativa (95%) ^c
Análisis genético	Mutación <i>c-kit</i> presente (85%) Mutación <i>PDGFRA</i> presente (5%)
Respuesta al tratamiento farmacológico	Ausencia de respuesta a quimioterapia convencional Respuesta a imatinib (90%)

TC: tomografía computarizada; USE: ultrasonografía endoscópica.

^aGlicoproteína sializada, presente también en las células progenitoras hematológicas y endoteliales.

^b Marcador del músculo liso.

^c Marcador de células nerviosas.

Así como el algoritmo con el que se alguna bibliografía refiere iniciar, aunque dependerá totalmente de la sintomatología presentada. Este se muestra en la Imagen 2 ⁽¹⁵⁾:

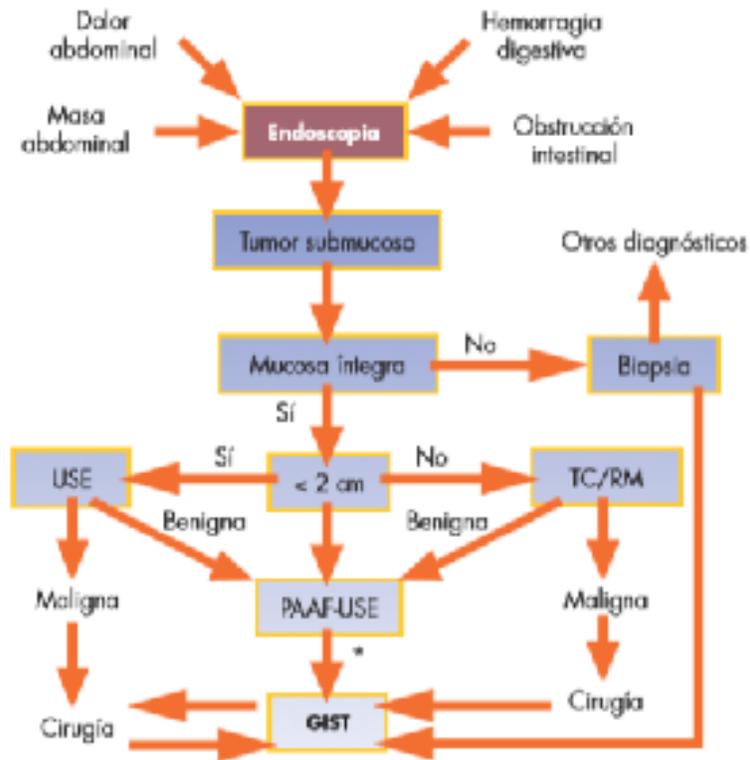


Figura 3. Algoritmo propuesto para el diagnóstico y el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST). RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada. Modificada de Scarpa et al.

*La punción aspirativa con aguja fina mediante ultrasonografía endoscópica (PAAF-USE) permite obtener el diagnóstico del GIST (e indicar la resección), y el de otros tumores submucosos, como el leiomioma y el schwannoma (para los que se recomienda seguimiento clínico).

CLINICA

La presentación clínica del GIST varía en cada paciente, incluyendo dolor abdominal, sangrado gastrointestinal, anemia por deficiencia de hierro y masa abdominal. (5) La manifestación clínica más frecuente reportada es el sangrado gastrointestinal franco u oculto en 33% de los casos,(7) debido a la ulceración de la mucosa en el 45% de los pacientes,(2) tanto este sangrado como el dolor abdominal pueden ser crónicos o agudos. Generalmente van acompañados de anemia, debilidad general, fatiga, palidez y síncope en adolescentes activos. (7, 8)

En cuanto a frecuencia el primer lugar está otorgado como ya se mencionó a la hemorragia de tubo digestivo franca u oculta en un 33.1% de acuerdo a artículos de revisión, dolor abdominal en un 19%, masa abdominal 7% y pérdida de peso sólo en 4% de los pacientes. ⁽¹⁴⁾

Sin embargo estos datos pueden encontrarse meses antes al diagnóstico por su inespecificidad. ⁽⁷⁾ Ya que pueden cursar con datos tan generales como dolor abdominal combinado con pérdida del apetito, cambios en hábitos de alimentación, plenitud temprana, distensión abdominal, disfagia, palidez, fatiga, náusea, vómito, estreñimiento, sangre oculta en heces, malestar abdominal, diarrea, obstrucción intestinal, o masa abdominal, aunque un gran porcentaje es diagnosticado de forma incidental ya que cursa asintomático. ^(7, 8, 9)

A pesar de su baja incidencia, se sugiere incluir estos tumores en los diagnósticos diferenciales de hemorragia digestiva, anemia por deficiencia de hierro refractaria a tratamiento y dolor abdominal inexplicable. ⁽⁶⁾ Un dato importante por agregar es que al contrario de otros tumores digestivos, en los GIST no es frecuente la pérdida de peso. ⁽¹⁵⁾

Los síntomas pueden estar relacionados al origen del tumor pero se observa esta correlación hasta que se encuentra por imagen. Además, estos pueden ser síntomas que persistan desde horas hasta años de duración. ⁽⁹⁾

Existen varios síndromes que se relacionan a los tumores GIST, entre ellos:

- Síndrome de la triada de Carney: GIST gástricos, paraganglioma y condromas pulmonares. Diagnosticado cuando 2 de los 3 tumores mencionados se encuentra presente. Estos ocurren en diversas edades y se asocia a la deficiencia de subunidad B de succinato deshidrogenasa (SDHB). ^(2, 9) Estos tumores suelen ser multifocales con recurrencia local, metástasis o ambos en el 50% de los casos, predominantemente en sexo femenino. ⁽⁹⁾

- Síndrome de Carney-Stratakis: caracterizado por mutaciones hereditarias de forma autosómica dominante, de la línea germinal de las subunidades SDH A, B, C y D, que da lugar a GIST y paraganglioma/feocromocitoma. (2, 9, 13)
- Neurofibromatosis tipo 1: GIST tipo salvaje localizado en intestino delgado y generalmente multicéntricos. (2)

IMAGENOLOGÍA

Los métodos de imagen más utilizados son la tomografía y el ultrasonido abdominal para establecer el diagnóstico. (5)

El ultrasonido es la técnica inicial de diagnóstico en muchos de los pacientes, donde se observan grandes tumoraciones de baja ecogenicidad. (10) Los tumores pequeños suelen ser homogéneos y bien definidos, sin embargo los grandes tienden a ser heterogéneos y mal definidos con calcificaciones o necrosis. Los GIST malignos suelen ser grandes y bien definidos en el 86% de los casos, con tejido blando heterogéneo de baja intensidad y con centro necrótico. La atenuación central por líquido o necrosis se observa en 67% de los casos. (3)

Datos de mal pronóstico por este método son metástasis hepáticas, invasión de la pared, y lesiones mayores de 5 cm en intestino delgado y 10 cm en estómago. La categoría de malignidad incierta o indeterminada se otorga cuando los tumores de intestino delgado son mayores a 2cm pero menores de 5 cm, y en estómago mayores a 5cm y menores a 10 cm. (3)

Los tumores GIST de retroperitoneo o región peripancreática son poco comunes y se detectan como tumores grandes no homogéneos con calcificación periférica, lo cual hace difícil de distinguirlos con otros sarcomas que se presentan en retroperitoneo como histiocitoma fibroso maligno, leiomiomasarcoma, fibrosarcoma y liposarcoma. (3)

La tomografía contrastada es actualmente el mejor método radiológico para visualizar la masa y determinar la extensión de la enfermedad. Los tumores grandes pueden aparecer de forma más heterogénea por necrosis o hemorragia dentro del tumor.(5) La

tomografía computarizada es considerada el estudio de gabinete de elección al lograr una alta resolución en los 3 planos aumentando la sensibilidad para la detección del origen anatómico. Estos tumores se presentan típicamente como grandes tumores bien delimitados, heterogéneos, exofíticos o con un componente polipoideo intraluminal y exofítico que se denomina reloj de arena. Otro hallazgo frecuente se trata del reforzamiento periférico y heterogéneo al utilizar medio de contraste intravenoso. Se pueden llegar a distinguir algunas áreas de menor atenuación intralesional que son secundarias a necrosis, hemorragia y degeneración quística. No es común encontrar calcificaciones. (3)

Es difícil predecir pre quirúrgicamente el potencial maligno de GIST, sin embargo se conoce una modalidad de imagen no invasiva que ha demostrado su utilidad en el manejo de diversos pacientes con cáncer, este es la tomografía por emisión de positrones (PET) con F18 fluorodesoxiglucosa, donde se demuestra la actividad glucolítica del tumor. La tomografía PET con F-18 FDG ha demostrado una especificidad del 88% y sensibilidad del 88% en los últimos meta análisis para predecir malignidad potencial en un tumor GIST. (16) De acuerdo al Consenso de Lugano, se establece que el PET se utiliza cuando es necesaria la detección precoz de la respuesta tumoral al tratamiento con Imatinib. (17)

En resumen la tomografía proporciona detalles anatómicos del tumor y se utiliza para diagnóstico y estadiaje. El PET se utiliza para tumores pequeños y es indicador confiable para la respuesta temprana al tratamiento. Y la resonancia magnética aunque no se utiliza de rutina, se conoce es mejor para tumores rectales.(10)

ENDOSCOPIA

La panendoscopia se ha utilizado mayormente para establecer la sospecha diagnóstica ya que estos tumores se caracterizan por aparecer como protuberancias o masas submucosas de tamaño variable con una capa de mucosa normal generalmente, además, tienen la ventaja de que pueden realizarse toma de biopsias de la masa durante el procedimiento, aunque a veces no lo suficientemente profundas para establecer el diagnóstico por ser lesiones que involucran mayor profundidad. (5)

El examen endoscópico de acuerdo a los hallazgos radiográficos que sospechen de tumoración gastrointestinal, usualmente permite una mejor evaluación y la adquisición de especímenes diagnósticos de lesiones identificadas. Además permite determinar etiología del cuadro clínico como la hemorragia de tubo digestivo o anemia persistente, ya que los tumores GIST pueden asociarse a ulceración o hemorragia de la mucosa que cubre la lesión y pueden visualizarse de manera directa durante el procedimiento. (7)

La evaluación endoscópica permite la localización precisa de la tumoración, permitiendo la visualización para el plan pre quirúrgico, así como el control de la hemorragia, y la evaluación en caso de efecto de masa extrínseca en el estómago. (7)

Se pueden detectar nódulos pequeños esófago gástricos o duodenales que suelen ser menores a 2 cm. Suelen ser de difícil acceso para realizar biopsia endoscópica, sin embargo la escisión laparoscópica puede ser la única forma de realizar una adecuada toma de muestra para estudio histológico. Estos nódulos pequeños suelen diagnosticarse como de bajo riesgo en caso de ser GIST, ameritando seguimiento anual con evaluación por ultrasonido endoscópico. Sin embargo en caso de encontrarse nódulos mayores o iguales a 2 cm, o en espacio recto-vaginal, se indica la biopsia o escisión sin importar el tamaño del tumor, ya que el riesgo es mayor con implicaciones críticas para la cirugía a este nivel. (2)

Cuando los nódulos o masas no son alcanzables con endoscopia, se indica laparotomía ya que puede ser necesaria la resección multivisceral. Se recomiendan múltiples biopsias, y en caso de enfermedad metastásica obvia, es suficiente con biopsia de foco de metástasis. La muestra debe fijarse en un 4% de formol.(2)

El ultrasonido endoscópico es actualmente el método más acertado para distinguir distintos tipos de masas submucosas.(5) El ultrasonido endoscópico incrementa la precisión de estos procedimientos para definir tamaño, capa de origen de tumor, invasión a estructuras adyacentes, localización tamaño y apariencia de nódulos linfáticos regionales metastásicos o incluso sitios de tumoración perigástrica. (7)

HISTOLOGÍA

Histológicamente los tumores GIST presentan distinto patrón de arquitectura, un 70-80% muestran células fusiformes, 20-30% células epiteloideas y el resto tipo mixto. Generalmente el tipo epiteloide es maligno en un 56.6% de los casos. Además pueden presentarse con un patrón de vascularidad muy prominente. La porción del estroma del tumor puede mostrar hialinización perivascular extensa o estromal, algunos cambios miocitos o hemorragia.⁽³⁾

Algunos tumores presentan una densidad celular alta que se relaciona a mayor agresividad, en otros se observa una franca atipia citológica y a veces una escasa actividad mitótica que los hace menos agresivos. ⁽¹⁰⁾

Por patología el diagnóstico se basa en la morfología e inmunohistoquímica. En la primera parte se observa además de las características ya mencionadas, el número de mitosis donde no suelen presentar más de 5 mitosis por campo 50x o en una superficie total de 5mm²;⁽³⁾ y la segunda parte estudiada, es por positividad en inmuno histoquímica para CD 117 (encontrada en el 95% de los casos) y/o DOG1 (hasta el 98% de casos), aunque hay aproximadamente un 5% que son CD 117 negativo en adultos, y como se comentó previamente hasta un 85% en niños. Además el 70% de GIST tiñe positivamente para CD34. ⁽⁶⁾ ⁽²⁾ ⁽¹⁰⁾

La positividad de CD117 se encuentra con tinción difusa en citoplasma, reforzándose la membrana o en acúmulos perigolgianos. ⁽¹⁰⁾

El análisis de mutaciones conocidas que implican los genes KIT y PDGFRA, confirma el diagnóstico de tumor de GIST. Esto es potencialmente de ayuda sobre todo en pacientes con sospecha de esto pero CD117 y DOG1 negativos, además que las mutaciones tienen valor pronóstico y un valor predictivo para la sensibilidad a la terapia molecular dirigida. ⁽²⁾

En los GIST tipo salvaje, que no cuenten con las mutaciones mencionadas, se sugiere la inmunohistoquímica para succinato de deshidrogenasa (SDH) deficiente por un patólogo experto. ⁽²⁾

Los criterios de malignidad indudables son la presencia de metástasis y/o la invasión a órganos vecinos. El resto de datos como la densidad celular, atipia, ulceración mucosa, e infiltración muscular, son de importancia aún dudosa. Como se muestra en la Tabla 1, de acuerdo a los criterios histológicos se otorga el grado de malignidad, además, en el año 2001 se llegó a un consenso, donde se establecieron 4 grupos pronósticos de acuerdo a los mismos datos: tamaño tumoral e índice mitótico, estos se muestran en la tabla 2 ⁽¹⁰⁾

Categoría	Criterio
GIST benigno	Tumor intestinal \leq de 2 cm y no más de 5 mitosis Tumor gástrico de \leq 5 cm y no más de 5 mitosis
Malignidad Intermedia	Tumor intestinal >2 cm pero ≤ 5 cm y no más de 5 mitosis Tumor gástrico > 5 cm pero ≤ 10 cm y no más de 5 mitosis
GIST maligno	Tumor intestinal > 5 cm o más de 5 mitosis Tumor gástrico > 10 cm o más de 5 mitosis

Tabla 1: Criterios de malignidad GIST ⁽²⁰⁾

El diagnóstico diferencial se debe realizar con lesiones similares morfológicamente o CD34 positivas como tumores fibrohistiocitarios, tumores de vaina nerviosa periférica, tumor fibroso solitario, angiosarcoma, sarcoma de Kaposi, pólipo fibroide inflamatorio, etcétera. ⁽¹⁰⁾

Riesgo	Tamaño	Mitosis
Alto	Cualquier tamaño >10 cm >5 cm	$>10/50$ CGA Cualquier cifra $>5/50$ CGA
Intermedio	5-10 cm <5 cm	$<5/50$ CGA 6-10/50 CGA
Bajo	2-5 cm	$<5/50$ CGA
Muy bajo	<2 cm	$<5/50$ CGA

Tabla 2: Riesgo de malignidad⁽¹⁰⁾

TRATAMIENTO

Los tumores GIST ameritan manejo multidisciplinario que implica desde patólogos, radiólogos, cirujanos, gastroenterólogos y oncólogos.

El tratamiento estándar de los tumores localizados, es la resección quirúrgica completa de la lesión, sin diseccionar los ganglios linfáticos que clínicamente estén negativos,⁽²⁾ sin embargo se realiza en conjunto la extracción de los nódulos linfáticos involucrados, permaneciendo esto como un pilar del tratamiento. ⁽⁵⁾

Cuando se trata de tumoraciones grandes, no se aconseja abordaje por laparoscopia ya que existe riesgo de ruptura tumoral y por lo tanto mayor riesgo de recaída. Cuando existe ruptura del tumor, hay derrame de células tumorales en la cavidad peritoneal por lo que se puede suponer que exista una enfermedad peritoneal poniendo en riesgo de recaída al paciente. Por lo tanto, a estos pacientes se les otorga terapia farmacológica posterior a la resección. ⁽²⁾

El tratamiento adyuvante farmacológico se realiza con imatinib por 3 años, esto se asocia a una supervivencia libre de recaídas y supervivencia global a 5 años hasta un 43%, en pacientes con alto riesgo de recaída, por lo que es el tratamiento estándar. Se trata de un inhibidor selectivo de tirocina-cinasa, que tiene como blanco exclusivo a las células tumorales. ^{(3) (2)}

Este medicamento no debe considerarse en los pacientes con bajo riesgo, pero se da la opción de tomar decisión compartida con el paciente cuando el riesgo es intermedio. ⁽²⁾

Cuando no es posible una cirugía con márgenes limpios de células tumorales, ni lograr una cirugía conservadora, se sugiere también tratamiento previo con imatinib como citoreducción, al igual que en los casos en que exista un mayor riesgo de ruptura y hemorragia. Posterior a 6-12 meses, la cirugía se realiza. ⁽²⁾

En los casos de paciente inoperables y metastásicos avanzados, el imatinib es tratamiento estándar a dosis de 400 mg/día, incluso si lo recibió previamente como adyuvante. Este tratamiento se debe continuar de manera indefinida ya que su interrupción es

seguida de la progresión del tumor relativamente rápida, incluso cuando las lesiones han sido previamente extirpadas. (2)

Los GIST que presentan mutación D 842V PDGFRA, no son sensibles a dosis convencional de esta terapia adyuvante, por lo que algunos datos apoyan el uso de imatinib a dosis altas (800 mg/día), al igual que con mutación KIT exón 9. En caso de neurofibromatosis 1 relacionada con GIST, se sugiere evitar este tratamiento ya que no son sensibles a imatinib. (2)

El tratamiento de segunda línea es el sunitinib, otro inhibidor de la tirosina quinasa que ha demostrada eficacia en la supervivencia libre de progresión, pero ha sido menos estudiado.(2)

SEGUIMIENTO

Aproximadamente entre el 10-30% de los tumores GIST causan metástasis hepáticas e implantes peritoneales, (3) por lo que la prueba de elección para estadificar y realizar el seguimiento postquirúrgico es la tomografía abdomino pélvica con contraste para evaluar la recurrencia de la enfermedad, (5) (2)

aunque la tomografía por emisión de positrones con F-18 FDG ha sido útil en diversos estudios para evaluar la efectividad del imatinib, (16) y la resonancia magnética puede ser una alternativa en caso de GIST rectal sobre todo, que proporciona mejor información. (2)

Los pacientes de alto riesgo de recaída, presentan esta dentro de los primeros 3 años a partir del final de la terapia adyuvante. Los pacientes con bajo riesgo pueden tener recaída posterior con menor probabilidad. Por lo que no existe un consenso en cuanto a la frecuencia de seguimiento, encontrando instituciones donde se someten a TAC de rutina cada 3-6 meses por 3 años, y otras donde se realizan cada 3 meses durante 2 años y posteriormente cada 6 meses hasta los 5 años. Sin embargo se conoce la exposición a

los rayos X como un factor de riesgo para tener en cuenta, por lo que se sugiere como alternativa la resonancia magnética. ⁽²⁾

PRONÓSTICO

Los factores pronósticos más importantes se basan en los criterios de la AFIP (Instituto de las Fuerzas Americanas de Patología de los EEUU) para la evaluación de riesgo de GIST, incorpora el sitio primario del tumor, el recuento mitótico y el tamaño del tumor. ⁽²⁾

Se conoce que los GIST gástricos tienen mejor pronóstico que los de intestino delgado y sobretodo los rectales. La ruptura del tumor es un factor pronóstico adverso adicional. ⁽²⁾ La supervivencia promedio a los GIST malignos localizados en estómago es de 102.6 meses y de 61.4 meses en intestino delgado.⁽³⁾

La sobrevida se relaciona también con la presencia de enfermedad metastásica. ⁽⁵⁾ Y aunque las mutaciones aún no se incorporan como factores de riesgo, se conoce que la historia natural de los GIST tipo salvaje sin mutaciones tienen presentaciones clínicas peculiares. ⁽²⁾

Los pacientes con GIST tipo salvaje tienen sobrevida prolongada pero con múltiples recurrencias, siendo el 84% de los pacientes que experimentan un nuevo evento a los 10 años post diagnóstico. ⁽¹⁸⁾

El rango de supervivencia sin recurrencia o progresión de la enfermedad a 1, 5 y 10 años fue del 73, 24 y 16% respectivamente. Es por esto que se considera el tipo salvaje como una enfermedad crónica. ⁽¹⁸⁾

JUSTIFICACIÓN

Los tumores GIST representan el 3% de las neoplasias del sistema digestivo, con incidencia en pediatría desconocida y sólo reportada en Reino Unido tan baja como 0.4 casos por millón de niños, aunque se estima un número mayor no detectado y por lo tanto no tratado. En México son escasos los estudios que existen al respecto, con series de casos máximos de dos pacientes y las opciones para su detección temprana son menores. Sin embargo en nuestro hospital hemos detectado más casos de los esperados de acuerdo a la literatura.

Estos tumores tienen un rango de supervivencia del 73% al año de diagnóstico y 16% a los 10 años debido a su detección tardía por su clínica tan variable e inespecífica como dolor abdominal y hemorragia de tubo digestivo oculta.

La panendoscopia puede contribuir para la sospecha diagnóstica debido la detección de las características típicas como protuberancias submucosas, la mayoría con capa de mucosa normal, sin embargo puede asociarse a ulceración o hemorragia de la misma.

Debido a que el Hospital General Centro Médico Nacional “La Raza” es un hospital de referencia, este estudio orienta en la sospecha diagnóstica a los médicos pediatras, gastroenterólogos pediatras y endoscopistas pediatras, realizándose un abordaje diagnóstico adecuado y oportuno. Lo cual contribuye en un tratamiento oportuno para disminución de complicaciones como ruptura tumoral.

En el momento del estudio se contó con la infraestructura en el hospital para su realización así como con la población mayor a la reportada en otras series de casos publicados, por lo cual fue factible.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los GIST son tumores del estroma gastrointestinal, causados por la expresión de la proteína del receptor KIT (tirosina-cinasa) detectada con el antígeno CD117, aunque en niños esta mutación KIT sólo se reporta en menos del 15%, siendo la pérdida de función del complejo succinato deshidrogenasa (SDH), el que se detecta con CD34 de inmunohistoquímica hasta en un 88% de los casos.

Cuentan con una presentación clínica variable e inespecífica como dolor abdominal combinado con pérdida del apetito, cambios en hábitos de alimentación, plenitud temprana, distensión abdominal, disfagia, palidez, fatiga, náusea, vómito, estreñimiento, sangre oculta en heces, malestar abdominal, diarrea, obstrucción intestinal, o masa abdominal, aunque un gran porcentaje es diagnosticado de forma incidental ya que cursa asintomático.

Las escasas publicaciones presentan series de casos no mayores a 3 pacientes. En el Hospital General Centro Médico Nacional la Raza es mayor la frecuencia que la reportada a nivel mundial, por lo que se hace hincapié en la importancia de contar con los recursos tecnológicos y humanos tanto para el diagnóstico como el tratamiento. Con el presente estudio, la experiencia clínica de este centro médico puede servir como precedente para el diagnóstico o referencia a niveles de atención mayor, ya que se sabe que la mejor manera de prevenir y controlar esta enfermedad es por medio de la identificación e intervención oportuna.

OBJETIVO GENERAL

Describir las manifestaciones clínicas, endoscópicas e histopatológicas de los pacientes pediátricos con tumor de GIST, atendidos en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar las características endoscópicas que se asocian al grado de malignidad de los tumores GIST.
2. Describir los marcadores de inmunohistoquímica que se asocian a malignidad en pacientes pediátricos con tumor GIST.

HIPÓTESIS

No amerita hipótesis por tratarse de estudio tipo descriptivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Universo de trabajo:

- Pacientes menores de 16 años de edad con diagnóstico de tumor GIST, atendidos en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza.

Lugar:

- UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México.

Diseño del estudio:

- Observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo.

Criterios de inclusión:

- Pacientes menores de 16 años con diagnóstico confirmado de tumor GIST
- Pacientes que contaron con expediente clínico del hospital.
- Pacientes con tumor de GIST a quienes se les realizó procedimiento endoscópico.
- Pacientes que contaban con estudio histopatológico.
- Pacientes que aceptaron participar en el estudio y de quienes se contaba con firma de la Carta de Consentimiento

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de GIST mayores a 16 años.
- Pacientes que no contaron con estudio de endoscopia e histopatológico
- Pacientes que no aceptaron participar

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no contaron con expediente completo

Tamaño de muestra:

- No requirió dado que se trata de un estudio observacional y descriptivo. Se incluyeron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

Muestreo:

- Todos los pacientes pediátricos que contaron con los criterios de inclusión.

Descripción general del estudio:

- Se realizó un estudio el cual se desarrolló en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio Gonzalez Garza Centro Médico Nacional La Raza, de la Ciudad de México.
- Se presentó para su aprobación al Comité Local de Ética e Investigación en Salud.
- Posterior a la autorización por el comité, se acudió al área de Archivo para realizar la búsqueda de expedientes.
- Se registró la recolección de datos, se capturaron las variables socio demográficas de la población.
- Los resultados se presentaron en gráficas y tablas de frecuencias y porcentajes.

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Indicador
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Se detectó la edad registrada en el expediente al momento del diagnóstico.	Cuantitativa continua.	Años
Género	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades: mujer u hombre.	Se le preguntó a la madre el sexo de su hijo.	Cuantitativa nominal.	Femenino masculino
Tamaño de tumor	Es la medida del tumor a lo ancho y largo.	Se tomó del reporte de patología.	Cuantitativa continua.	Milímetros
Dolor abdominal	Síntoma de experiencia desagradable localizada en abdomen que refleja daño tisular.	Se obtuvieron de los datos clínicos referidos por paciente o padres, y reflejados en el expediente.	Cuantitativa nominal.	Si o no.

Anemia	Disminución de hemoglobina por debajo de 2 desviaciones estándar para edad y género.	Se obtuvieron de los datos reflejados en el expediente.	Cuantitativa nominal.	Si o no.
Sangrado de tubo digestivo	Pérdida de sangra originada en cualquier segmento del tubo digestivo.	Se obtuvieron de los datos clínicos referidos por paciente o padres, y reflejados en el expediente.	Cuantitativa nominal.	Si o no.
Masa abdominal	Crecimiento o aumento de volumen anormal de algún tejido en región abdominal.	Se obtuvieron de los datos clínicos referidos por paciente o padres, y reflejados en el expediente.	Cuantitativa nominal.	Si o no.
Asintomático	Ausencia de síntomas.	Se obtuvieron de los datos clínicos referidos por paciente o padres, y reflejados en el expediente.	Cuantitativa nominal.	Si o no.
CD34	Técnica utilizada para determinar la presencia de anticuerpo que refleja la pérdida de función del complejo succinato deshidrogenasa.	Se identificó en reporte de patología el resultado de los marcadores	Cuantitativa nominal	Positivo, negativo.

CD117	Técnica utilizada para determinar la presencia de anticuerpos por la expresión de la proteína del receptor KIT	Se identificó en reporte de patología el resultado de los marcadores	Cuantitativa nominal	Positivo, negativo.
S100	Técnica utilizada para determinar la presencia de anticuerpos de expresión específica tisular.	Se identificó en reporte de patología el resultado de los marcadores	Cuantitativa nominal	Positivo, negativo.
DOG1	Técnica utilizada para determinar la presencia de anticuerpos que se unen a proteína desconocida que se expresa selectivamente en GIST.	Se identificó en reporte de patología el resultado de los marcadores	Cuantitativa nominal	Positivo, negativo.
Grado de riesgo de malignidad tumoral.	Clasificación que valora el riesgo de encontrar patología con células cancerosas.	Se clasificó de acuerdo a los criterios histopatológicos propuestos por el Instituto de las Fuerzas Americanas de Patología de los EEUU.	Cuantitativa nominal.	Alto, intermedio, bajo, muy bajo.

ANALISIS ESTADISTICO

- Se reportaron frecuencias y porcentajes de todas las variables. Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión, observación de frecuencia con porcentaje de las variables.

ASPECTOS ÉTICOS:

Este trabajo de investigación se realizó a través de la revisión de expedientes clínicos de los pacientes, la información e identidad de pacientes fue conservada bajo confidencialidad.

Confidencialidad:

A cada paciente le fue asignado un número de identificación y con éste se capturó en una base de datos. La base de datos sólo está a disposición de los investigadores o de las instancias legalmente autorizadas en caso de así requerirlo. Los investigadores se comprometen a mantener de manera confidencial la identidad y datos de los pacientes participantes y a hacer un buen uso de las bases de datos que resulten de la investigación omitiendo los datos como nombre y número de seguridad social de cada uno de los pacientes.

Consentimiento informado:

De acuerdo a lo estipulado en el Artículo 17.I del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, el presente trabajo de investigación se clasifica sin riesgo, tratándose de investigación documental retrospectiva, donde no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio.

Este protocolo de investigación cumple con las consideraciones emitidas en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones incluyendo la actualización de Fortaleza, Brasil 2013, así como las pautas internacionales para la investigación médica con seres humanos, adoptadas por la OMS y el Con-

sejo de Organizaciones Internacionales para Investigaciones con Seres Humanos; en México, cumple con los establecido por la Ley General de Salud y el IFAI, en materia de investigación para la salud y protección de datos personales.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos humanos:

- Investigador principal e investigador asociado.

Recursos materiales:

- Computadora y expedientes clínicos.

Financiamiento:

- Fue cubierto totalmente por el investigador.

Factibilidad:

- Fue factible de realizar ya que se contó con los recursos humanos y materiales

RESULTADOS

En los últimos 15 años de la consulta externa del servicio de Endoscopía Pediátrica, del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza, se captaron 5 pacientes con diagnóstico de tumor GIST, de los cuales 4 fueron del sexo masculino (80%) y uno del sexo femenino (20%). La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 11 años 6 meses.

Cursaron un tiempo de evolución previo al diagnóstico en promedio de 2 años ya que el 100% iniciaron con datos inespecíficos como vómito, fiebre, hiporexia, astenia, adinamia, pérdida de peso, y cefalea. Uno de los casos fue detectado por síncope secundario a choque hipovolémico al presentar ruptura de una tumoración abdominal la cual sólo ocasionaba estreñimiento como síntoma previo. Ninguno de los casos se detectó por masa abdominal como dato pivote, ni se realizó sospecha de tumor de GIST de primera instancia. En el 60% de los casos se localizó el tumor en cavidad gástrica, el otro 40% en intestino delgado. Estas tumoraciones oscilaron en tamaño de 4.5 a 11 cm, siendo sólo uno de ellos múltiple con 5 lesiones tumorales.

Cuatro casos contaron con endoscopia previo al diagnóstico e inmunohistoquímica, de estos se encontró la mucosa desde normal hasta con cambios como erosiva, ulcerada y con hipertermia. Histológicamente el CD 117 se detectó positivo en 3 de los casos, seguido por S100 y DOG 1 en 2 pacientes y CD34 sólo en uno. De acuerdo al tamaño del tumor y número de mitosis se determinaron dos pacientes con riesgo intermedio para malignidad y otros dos con riesgo alto, quedando clasificados como malignos el 60%, intermedio 20% y benigno 20%. Las características clínicas, endoscópicas e histológicas se resumen en la Tabla 1.

Paciente	Dato clínico	Lesión Endoscópica			Patología			Inmunohistoquímica			
		Localización	Tamaño	Mucosa	Nº mitosis x 50 campos de alto poder	Celularidad	Tamaño	CD117	CD34	S100	DOG1
1	Cefalea, vómito, fiebre, hiporexia	Fondo	5 cm	Erosiva	5	Epitelioide	5x4 cm	+	-	+	-
2	Dolor abdominal, STD bajo anemizante, síncope por choque hipovolémico	Píloro	12 cm	Normal	5-7	Mixto (Epitelioide y Fusiforme)	4.5 cm	+	+	-	-
3	Astenia, adinamia, disnea, STDB anemizante	Antro	5 tumores	Ulcerada sangrante	2	Epitelioide	11 cm	+	-	-	+
4	Anemia refractario a tratamiento hematológico	Yeyuno	5 cm	hiperémica, congestiva	10	Mixto (Epitelioide y Fusiforme)	5 x 4.5 cm	-	-	+	+
5	Dolor abdominal, STD bajo, pérdida de peso, fiebre, vómito	Ileon	-	-	2	-	3cm	NA	NA	NA	NA

Tabla 1: Características de pacientes con GIST.

Al momento del diagnóstico un paciente contaba con implante a epilón y uno con metástasis hepáticas. El 100% recibió como manejo la resección tumoral e imatinib, de estos sólo 1 caso hasta el momento ha presentado recaída, y uno de ellos decidió abandonar el tratamiento sin conocerse hasta el momento su evolución.

DISCUSIÓN

El tumor GIST es una entidad poco frecuente en la población pediátrica, sólo se ha reportado como incidencia 0.4 por millón de casos en Reino Unido. En México son escasos los estudios que existen al respecto, con series de casos máximos de dos pacientes y las opciones para su detección temprana son menores. En general se publica mayor frecuencia en mujeres de edad prepuberal, lo cual contrasta inicialmente con lo encontrado en este estudio donde sólo uno de los 4 casos, es femenino; en cuanto a lo que respecta sobre la edad referida en la bibliografía, esta sí coincide con nuestra detección promedio a los 11 años 6 meses.

Como dato clínico más frecuente, el sangrado de tubo digestivo se menciona en la literatura hasta en el 33 % de los niños, en nuestro estudio 2 pacientes presentaron sangrado de tubo digestivo bajo que fue anemizante, 1 paciente sangrado de tubo digestivo bajo no anemizante y un paciente se caracterizó por presentar anemia refractaria al tratamiento.

La localización más frecuente encontrada en revisiones bibliográficas es la gástrica en el 60% seguida por yeyuno e ileon, lo que coincide con lo detectado, sin embargo se refiere que la región antral es el principal sitio y esta sólo se encontró en 1 de los 5 casos como se mostró en la Tabla 1.

Endoscópicamente se presentan en general protuberancias cubiertas con mucosa normal, sólo 1 de nuestros pacientes cursó con esta similitud, el resto tuvieron cambios que si bien son poco específicos, sí indicaban alteración en la mucosa.

La literatura demuestra que el 88% de los casos pediátricos son positivos al marcador CD34 (SDH), a diferencia de lo detectado en nuestro estudio donde sólo el 25% lo presentó, siendo de mayor frecuencia el CD117 (c-KIT) en el 75%, como se reporta es característico de los GIST en adultos.

Es importante resaltar que se los tumores GIST se describen a nivel mundial como tumoraciones benignas en 70-80% de los casos, sin embargo sólo uno de los 5 presentados en esta serie clasificó con benignidad, siendo la mayoría (60%) malignos.

CONCLUSIONES

Esta es la serie de casos más grande presentada en México, gracias a nuestro estudio se genera conocimiento local respecto a esta patología tan poco conocida, con lo que se aprecian datos distintos a los reportados hasta el momento y se puede llegar a un diagnóstico más temprano en situaciones de sospecha.

Por otro lado aunque el pronóstico de los GIST es variable, se ha presentado favorable en nuestra serie cumpliendo con el manejo quirúrgico y farmacológico con Imatinib; con lo que se pueden abrir nuevas líneas de investigación para futuros interesados en cuanto a las distintas variables que modifican esta condición o simplemente extender el estudio intentando abarcar una mayor muestra.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Verdecia C Villamil R, Montero I, Pineda D.** Tumor estromal gastrointestinal. Revista Cubana de Pediatría. 2017. - 1: Vol. 89.
2. **Oncology European Society for Medical** Tumores del estroma gastrointestinal (GIST): Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Annals of Oncology, 2014. - Supplement 3: Vol. 25.
3. **Cano I Avendaño D, Cuervo L.** Tumores del estroma gastrointestinal: revisión por imagen y correlación anatomopatológica. Presentación de cuatro casos. México: Anales de Radiología. 2011. - 48-59: Vol. 1.
4. **Yamamoto H Tsuchiya T, Ishimaru Y, et al.** Infantile Intestinal Leiomyosarcoma is Prognostically Favorable Despite Histologic Aggressiveness: Case Report and Literature Review. - Japon: Journal of Pediatric Surgery, 2004. - 8: Vol. 39.
5. **Muniyappa P Kay M, Feinberg L, et al.** The endoscopic appearance of gastrointestinal stromal tumor in a pediatric patient. Journal of Pediatric Surgery, 2007. - 1302-1305: Vol. 42.
6. **Valli P Valli C, Pfammanter T, et al.** Life-threatening bleeding of a duodenal gastrointestinal stromal tumor in a teenager: a rare case report. New York. : Endoscopy International Open, 2016. - E1244-1246. : Vol. 04.
7. **Mullassery D Weldon C.** Pediatric/"Wildtype" gastrointestinal stromal tumors. Seminars in Pediatric Surgery, 2016. - 305-310: Vol. 25.
8. **Cianci P Luini C, Marinoni M, et al.** Pediatric GIST presenting as anemia. Pediatric Hematology and Oncology, 2017.
9. **Janeway K Weldon C.** Pediatric gastrointestinal stromal tumor. Boston: Seminars in Pediatric Surgery, 2012. - 1: Vol. 21.
10. **Eizaguirre B Burgos J.** Tumores GIST. Revisión de la literatura. Rev Esp Patol, 2006. - 4: 209-218: Vol. 39.
11. **Reichardt P Demetri G, Gelderblom H, et al.** Correlation of KIT and PDGFRA mutational status with clinical benefit in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib in a worldwide treatment-use trial. BMC Cancer, 2016. - 22: Vol. 16.
12. **Boikos S Pappo A, Killian K.** Molecular subtypes of KIT/PDGFRA Wild-Type Gastrointestinal stromal tumors. A report from the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic. JAMA Oncology, 2016. - 7: 922-928: Vol. 2.
13. **O'Sullivan M** Pediatric soft tissue tumor pathology: A happy morpho-molecular union. Elsevier: Seminars in Diagnostic Pathology, 2016. - 377-395: Vol. 33.

14. **Benesch M Wardelmann E, Ferrari A, et al.** Gastrointestinal stromal tumors (GIST) in children and adolescents: A comprehensive review of the current literature. *Pediatric Blood Cancer.*, 2009. - 1171-1179: Vol. 53.
15. **Pérez M Vázquez E.** Tumores del estroma gastrointestinal. *GH Continuada.*, 2009. - 2 (69-75): Vol. 8.
16. **Kim S Lee S.** Performance of F-18 FDG PET/CT for predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.*, 2018. - 576-582: Vol. 33.
17. **Blay J Bonvalot S, Casali P, et al.** Reunión de consenso sobre el tratamiento de los tumores estromales gastrointestinales. Informe de los GIST Consensus Conference del 20-21 de Marzo de 2004, bajo los auspicios de la ESMO. *Ann Oncol*, 2005. - 566-578: Vol. 16.
18. **Weldon C Madenci A, Boikos S, et al.** Surgical Management of Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors: A Report From the National Institutes of Health Pediatric and Wildtype GIST Clinic. *Journal of Clinical Oncology.*, 2017. - 5 (523-528): Vol. 35
19. **Alvarado I, García B, Medrano R, et al.** Tumores estromales del tracto gastrointestinal en población pediátrica. Informe de dos casos y revisión de la literatura. *Cirugía y cirujanos.* 2009; 77: 135-140.
20. **Bórquez M Pablo, Neveu C Rodrigo.** Tumores del estroma gastrointestinal (GIST), un particular tipo de neoplasia. *Rev. méd. Chile.* 2008; 136(7): 921-929.



ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO. (PADRE O TUTOR)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: Manifestaciones clínicas, endoscópicas e histopatológicas de los pacientes pediátricos con tumor de GIST, atendidos en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio Gonzalez Garza Centro Médico Nacional La Raza.

Patrocinador externo (si aplica): No aplica

Lugar: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General, "Dr. Gaudencio González Garza" Centro Médico Nacional "La Raza".

Fecha: Junio 2018.

Número de registro: En trámite

Justificación y objetivo del estudio: Los tumores GIST, son masas de tejido del aparato digestivo poco frecuentes pero con grandes complicaciones cuando no se diagnostican a tiempo. Existe poca información de ellos en México por lo que esta investigación permitirá a los médicos conocer más al respecto para llegar más rápidamente a su diagnóstico, y por lo tanto, otorgar un tratamiento a tiempo que disminuya sus complicaciones. El objetivo será conocer los síntomas, los datos encontrados en las endoscopias, y los resultados de las biopsias en los pacientes con tumor GIST de nuestro hospital.

Procedimientos: Si acepta participar en este estudio, del expediente de su hijo(a) tomaremos datos como la edad, peso, talla, síntomas, estudios de laboratorio, resultados de endoscopia y biopsias.

Nivel de riesgo estimado: Sin riesgo.

Posibles riesgos y molestias: Esta investigación no tiene riesgos para su hijo(a).

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto.

Información sobre resultados: Cuando terminemos la investigación le informaremos sobre los resultados que encontramos en una de sus consultas de seguimiento en el servicio de gastroenterología.

Participación o retiro: Su participación y la de su hijo (a) en esta investigación es completamente voluntaria y si deciden no participar en el estudio, no se afectará la atención médica o tratamiento actual o futuro de la enfermedad de su hijo(a). Se le entregará copia del consentimiento.

Privacidad y confidencialidad: No se mencionará el nombre de su hijo(a), ni se identificará el número de seguridad social en el estudio. Se resguardarán los datos por investigador principal.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): No aplica.

Beneficios al término del estudio: La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

-Investigadores responsables: Dr. Jorge Alejandro Fonseca Nájera, Dra. Clara Nallely Torres Rodríguez

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:

-Comisión de Ética de investigación de la CNIC del IMSS en Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. Ciudad de México, CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 Extensión 21230, Correo electrónico:

comision_etica@imss.gob.mx y/o

-Comité de ética e Investigación del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza "Dr. Gaudencio Gonzáles Garza" Unidad Médica de Alta Especialidad en Avenida Jacarandas S/N Colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. Dirección de Enseñanza e Investigación en Salud. Teléfono: (55) 57245900 Ext 23383.

Nombre y firma de ambos padres
o tutores o representante legal.

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1
Nombre, dirección, relación y firma

Testigo 2
Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-014



ANEXO 2: ASENTIMIENTO DEL MENOR

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ASENTIMIENTO DEL MENOR) (NIÑOS MAYORES DE 7 AÑOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

ombre del estudio: Manifestaciones clínicas, endoscópicas e histopatológicas de los pacientes pediátricos con tumor de GIST, atendidos en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio Gonzalez Garza Centro Médico Nacional La Raza.

Patrocinador externo (si aplica): No aplica

Lugar: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General, "Dr. Gaudencio González Garza" Centro Médico Nacional "La Raza".

Fecha: Junio 2018.

Número de registro: En trámite

Justificación y objetivo del estudio: Los tumores GIST, son masas de tejido del aparato digestivo poco frecuentes pero con grandes complicaciones cuando no se diagnostican a tiempo. Existe poca información de ellos en México por lo que esta investigación permitirá a los médicos conocer más al respecto para llegar más rápidamente a su diagnóstico, y por lo tanto, otorgar un tratamiento a tiempo que disminuya sus complicaciones. El objetivo será conocer los síntomas, los datos encontrados en las endoscopias, y los resultados de las biopsias en los pacientes con tumor GIST de nuestro hospital.

Procedimientos: Si acepta participar en este estudio, del expediente de su hijo(a) tomaremos datos como la edad, peso, talla, síntomas, estudios de laboratorio, resultados de endoscopia y biopsias.

Nivel de riesgo estimado: Sin riesgo.

Posibles riesgos y molestias: Esta investigación no tiene riesgos para ti.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto.

Información sobre resultados: Cuando terminemos la investigación informaremos a tus padres y a ti sobre los resultados que encontramos en una de tus consultas de seguimiento en el servicio de gastroenterología.

Participación o retiro: Tu participación en esta investigación es completamente voluntaria y si decides no participar en el estudio, no se afectará tu atención médica o tratamiento actual o futuro de tu enfermedad. Se entregará copia del consentimiento a ti y tus padres.

Privacidad y confidencialidad: No se mencionará tu nombre, ni se identificará tu número de seguridad social en el estudio. Se resguardarán los datos por investigador principal.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): No aplica.

Beneficios al término del estudio: La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

-Investigadores responsables: Dr. Jorge Alejandro Fonseca Nájera, Dra. Clara Nallely Torres Rodríguez

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:

-Comisión de Ética de investigación de la CNIC del IMSS en Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. Ciudad de México, CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 Extensión 21230, Correo electrónico:

comision.etica@imss.gob.mx y/o

-Comité de ética e Investigación del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza "Dr. Gaudencio Gonzáles Garza" Unidad Médica de Alta Especialidad en Avenida Jacarandas S/N Colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. Dirección de Enseñanza e Investigación en Salud. Teléfono: (55) 57245900 Ext 23383.

Nombre del menor.

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1
Nombre, dirección, relación y firma

Testigo 2
Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-014

ANEXO 3: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Datos personales:

- Nombre _____
- NSS: _____ Sexo: F / M
- Edad: _____ Peso: _____ kg Talla: _____ cm

Datos de evolución:

- Fecha de inicio de sintomatología: _____
- Fecha de diagnóstico: _____
- Tiempo transcurrido entre ambos: _____

Datos endoscópicos:

- Localización de tumor: _____
- Tamaño de tumor: _____
- Características de la mucosa: _____

Datos histopatológicos:

- Tamaño de tumor: _____
- Número de mitosis: _____
- Tipo de celularidad: _____

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	Dolor abdominal	Si	No
	Sangrado de tubo digestivo	Si	No
	Masa abdominal	Si	No
	Anemia	Si	No
	Otros síntomas	Si	No
	Asintomático	Si	No
ENDOSCOPICAS	¿Se visualizó tumoración durante endoscopia?	Si	No
	En caso de visualizarse. ¿La mucosa que cubría la lesión se encontraba con ulceración?	Si	No
	En caso de visualizarse. ¿La mucosa que cubría la lesión se encontraba con hemorragia activa?	Si	No
	En caso de visualizarse. ¿Es una lesión única?	Si	No
INMUNOHISTOQUÍMICAS	CD34	Positivo	Negativo
	CD117	Positivo	Negativo
	S100	Positivo	Negativo
	DOG1	Positivo	Negativo