

Neurofibromatosis y tumor del estroma gastrointestinal. Presentación de un caso que se inicia con hemorragia digestiva.

Dr. Juan Francisco Lozada Chávez *, Dra. Irma Rocio Ortega Mora **, Dr. Roberto Correa González ***, Dra. Ana Ramírez ****.

* Médico Cirujano Asociado. Dpto. Cirugía General. Hospital Luis Vernaza.- Sala San Aurelio.

** Médico Cirujano.

*** Cirujano General Laparoscopista. Hospital Luis Vernaza.- Sala San Aurelio.

**** Anatomopatóloga. Hospital Luis Vernaza.- Dpto. Anatomía Patológica.

ABSTRACTO

Se reporta el caso de un paciente varón de 60 años de edad con neurofibromatosis tipo I, que presenta masa abdominal en región pélvica; y que tras estudio de hemorragia digestiva no filiada con técnicas endoscópicas se realizó laparotomía exploradora encontrando tumor en ileon; logrando extirpar en su totalidad la tumoración y cuyo estudio histopatológico e inmunohistoquímico reporta tumor del estroma gastrointestinal (GIST).

Palabra clave: GIST, Neurofibromatosis, Hemorragia Digestiva.

ABSTRACT

We present the case of a 60 years old man with neurofibromatosis type 1, which appear abdominal mass with gastrointestinal hemorrhage, the cause of which could not be established by endoscopy study. It was carried out an exploratory laparotomy finding ileum tumor; being able to extirpate the totality of the tumor. Histopathological and immunohistochemical study reports gastrointestinal stromal tumor (GIST).

Key word: GIST, Neurofibromatosis, Haemorrhages Digestive.

Introducción.

La afectación gastrointestinal en enfermos con neurofibromatosis ocurre de cuatro formas: hiperplasia neuronal, formación de tumores estromales, desarrollo de neoplasias endócrinas o de adenocarcinomas.¹ La mayoría de la clínica general de estos enfermos proviene del efecto compresivo de los neurofibromas de las raíces nerviosas, pueden existir síntomas digestivos específicos a modo de obstrucción o hemorragia derivado de la existencia de neoformaciones intestinales sobre todo estromales.

La aparición de GIST en el seno de la neurofibromatosis tipo I sucede en menos del 5% de los afectados por esta entidad siendo aún más rara la forma múltiple.

Es importante tener presente que ésta poca frecuente asociación radica en las características de malignidad de hasta un 30% de los GIST², así como en las novedosas líneas

de tratamiento molecular que, unidos a la tumorectomía primaria consiguen excelentes resultados si existen metástasis.

Caso clínico.

Paciente de sexo masculino de 60 años de edad que acude al Hospital Luis Vernaza, con antecedentes de neurofibromatosis Tipo I y molestias intestinales habituales; e ingresa de urgencia por presentar heces melánicas y con sangre roja en forma abundante.

Hace 5 meses en la evolución de la enfermedad refiere episodios intermitentes de heces melánicas.

A la inspección presentaba palidez generalizada, múltiples manchas de color "café con leche" en la zona anterior del tórax y varias lesiones dérmicas compatibles con neurofibromas. El abdomen estaba blando, depresible, con masa palpable no dolorosa en región pélvica.

La analítica bioquímica al ingreso mostró recuento de glóbulos rojos de 1.59, hematócrito de 14.2 y hemoglobina de 5.0; por lo que se tuvo que administrar 4 unidades de glóbulos rojos concentrados hasta estabilización hemodinámica, el test de

Correspondencias y Separatas:

Dr. Juan Francisco Lozada Chávez.
Hospital Luis Vernaza - Sala San Aurelio
Calle Julián Coronel - Guayaquil - Ecuador
e-mail:juanlozadachavez@hotmail.com



sangre oculta en heces resultó positivo.

La endoscopia digestiva alta demostró macroscópicamente gastritis erosiva corporal y antritis leve mientras que histopatológicamente fue gastritis crónica superficial sin helicobacter pylori.

La RMN de abdomen mostró masa intrapélvica anterior derecha mixta captante que mide 6.5 x 6.3cms. de diámetro en relación con dilatación aneurismática con trombosis a nivel de iliaca externa derecha por debajo del ángulo de bifurcación aórtica. (Fig.1 -2).



Fig. 1

Fig. 2

Fig. 1-2: RMN de abdomen inferior que muestra masa intrapélvica derecha.

Por tal razón se le realiza un aortograma el cual resultó normal.

Se lo sometió a laparotomía exploradora en la cual se observó masa tumoral en intestino delgado (ileon) por lo que se le realizó resección segmentaria y anastomosis termino terminal. El postoperatorio cursó con normalidad.

La pieza quirúrgica (Figura 3,4) consistió en un fragmento de 4cms. de intestino delgado sobre cuya mucosa existía una masa exocítica de 8 x5x5 con superficie de color blanquecina con un área quística.



Fig. 3.



Fig. 4.

Fig. 3-4: Tumor extirpado por completo, apertura y fijación en formol.

El estudio microscópico (Figura 5) informaba que el tumor rechazaba la mucosa, caracterizado por la proliferación de células fusiformes, elongadas, a veces de tipo epiteloide, con mitosis en número de uno en 50 campos de 40x por lo que no es patológico.

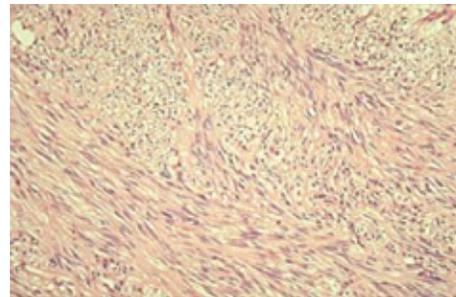


Fig. 5: Estudio histológico.

Se realizaron técnicas inmunohistoquímicas, con positividad para CD117 y CD34 y con negatividad para otros marcadores.

El diagnóstico anatomopatológico más la inmunohistoquímica confirmó que se trataba de tumor estromal gastrointestinal (GIST).

Discusión.

La neurofibromatosis tipo I, descrita en 1882 por Von Recklinghausen, es una de las entidades autonómicas dominantes más frecuentes, con una incidencia de 1 por cada 3000 – 4000 nacidos vivos. La alteración genética se encuentra situada en la zona pericentromérica del cromosoma 17, donde esta el gen supresor NF1, encargado de codificar una proteína llamada neurofibromina; un defecto molecular en el NF1 inactiva la neurofibromina, lo que provoca la inhibición de la GTPasa, causando la expresión

continúa del p21ras y de la vía tirosinasa cinasa. Este fallo en la modulación de la transducción de señal a través de la vía rasGTPasa conduce a una especial predisposición para padecer tumores, principalmente a partir del tejido estromal, ganglioneuronal o neuroendócrino. El consejo genético no siempre es posible porque la mitad de los casos no presentan historia familiar.

Los criterios diagnósticos³ se basan en la existencia de 6 o más máculas “café con leche” mayores de 5 mm en la infancia o de más de 15 ml en la pubertad, junto a dos o más neurofibromas de cualquier tipo o de un neurofibroma plexiforme, glioma óptico o efélides axilares o encinales.

La afectación intestinal en la neurofibromatosis ocurre en el 10-25 % de los enfermos^{4,5} (aunque algunos autores apuntan hasta un 50-60 %), siendo generalmente lesiones tardías dentro de la evolución de la enfermedad. Sin embargo la existencia de neurofibromas en el tubo digestivo no implica necesariamente que estemos ante un sujeto con neurofibromatosis. Pues solo el 15% de los pacientes con neurofibromas intestinales la padecen, siendo obligatorio aplicar los criterios antes expuestos para llegar al diagnóstico. Existen 4 formas de implicación digestiva: hiperplasia de la submucosa y de la células de Schwann de los plexos nerviosos mioentéricos, formación de diferentes variedades de tumores estromales, mayor prevalencia de carcinoides en la zona periampular y, por último, mayor predisposición que la población en general a padecer adenocarcinoma.

El debut con síntomas digestivos es muy raro, siendo habitual un periodo de al menos 10 años entre el momento de diagnóstico inicial y la posible expresión de alteraciones intestinales; estas, aparte del estreñimiento, son derivadas de la aparición de neoformaciones subserosas, intramurales o intraluminales.

Las recientes técnicas inmunohistoquímicas han dividido con más certeza los tumores estromales digestivos a partir del tipo celular que los genera: en primer lugar estarían los derivados de las células de Schwann, con componente de tejido neuronal, positividad para S 100 y negatividad para CD 117; es el caso de los neurofibromas, que pueden aparecer aislados o en el seno de la neurofibromatosis tipo I. En segundo lugar se encuentran aquellos formados a partir de células musculares lisas con positividad para desmina-actina y negatividad para CD 117 y CD 34; aquí entrarían los leiomiomas y leiomiomas. Por último como en el enfermo que nos ocupa, se hallarían los originados desde las células autonómicas de Cajal, cuyo criterio y diagnóstico principal es la positividad al CD 117 (c-kit) o al CD 34, si bien se empiezan a describir algunos casos con estos marcadores negativos; son los denominados GIST y constituyen el 2% de los tumores digestivos, siendo las

neoformaciones intestinales mesenquimales más frecuentes (500-750/100.000 habitantes), ocurren de forma múltiple en solo en 1 – 2 % de las ocasiones, y se localizan en el estómago (60 -70 %) o en el intestino delgado (25-35 %). Se ha descrito un riesgo aumentado de aparición de GIST en neurofibromatosis, aunque quizá con distinta patogénia a las formas aisladas.

Las células de los GIST expresan CD 117, producto del c-kit proto-oncogen, un receptor transmembrana para factores de crecimiento con actividad tirosinquinasa. Al igual que los otros tumores estromales, los GIST tienden a ser primariamente intramurales, generalmente afectando submucosa y muscular propia por continuidad aunque se pueden extender a subserosa-mesenterio. Son silentes hasta que su crecimiento provoca síntomas por compresión, obstrucción o sangrado, raramente metastatizan por vía linfática. El potencial de malignización llega al 30% siendo esto más frecuente en los de intestino delgado que en los gástricos. A la hora de determinar esta posibilidad, diversos autores han establecido grupos de riesgo según el tamaño mayor o menor de 2 cm (en los de intestino delgado) y un índice mitótico de más de 5 mitosis/50 campos de alta ampliación.^{6,7}

Ante un enfermo con neurofibromatosis tipo I y clínica intestinal siempre se debe sospechar la posible existencia de neoformaciones digestivas. Sin embargo el mayor reto que se suele presentar es la localización de un sangrado digestivo. Es frecuente que la lesión no se encuentra en el trayecto explorado por la gastroscopía y colonoscopia, por lo que en hemorragias agudas se debe recurrir a técnicas isotópicas (cada vez menos usadas y con una sensibilidad de solo un 52%), a la realización de endoscopia (la sensibilidad puede subir al 70%) y, con mejor rentabilidad, a la arteriografía.⁸ En anemias crónicas o sangrados recurrentes, la realización de un tránsito intestinal o una enteroscopia podrían verse complementadas en nuestros días por el uso de las cápsulas endoscópicas.⁹

El tratamiento quirúrgico consiste en la resección segmentaria del tramo afecto, siendo obligada una revisión sistemática del resto del tubo digestivo. El tratamiento endoscópico se ve limitado por la difícil accesibilidad en la mayoría de las ocasiones. Cuando no hay indicadores anátomo-patológicos de malignidad y la exploración operatoria es normal, la extirpación se puede considerar curativa. Por el contrario la mitad de los GIST con estudio histológico de riesgo van a presentar metástasis. En esta situación está indicado el tratamiento con inhibidores selectivos de la tirosinquinasa (STI 571, imatinib, 800 mg/24 hrs vía oral), que controla la enfermedad en el 80-90 % de las ocasiones durante el primer año.⁽¹⁰⁾ Existe controversia sobre si tratar a los enfermos sin metástasis visibles pero con datos de malignidad en la pieza, recomendándose en todo caso el seguimiento, incluso



a largo plazo, ya que pueden recurrir o metastatizar años después de la resección.

Conclusión

La existencia de GIST o de otros tumores intestinales mesenquimales debe de ser considerada como fuente de sangrado en pacientes con enfermedad de Von Recklinghausen en los que las etiologías comunes hayan sido descartadas.

Su localización en tramos poco accesibles a la endoscopia complica el diagnóstico en muchas ocasiones constituyendo la exéresis quirúrgica el tratamiento para controlar los síntomas y prevenir complicaciones futuras. Debido a los esperanzadores resultados que los nuevos quimioterápicos moleculares ofrecen en los casos de GIST metastatizados es obligado un correcto diagnóstico histológico del tipo y riesgo de malignidad de estas neoplasias, así como un exhaustivo estudio de extensión si procede.

Bibliografía.

1. Fuller CE, Willians GT. Gastrointestinal manifestations of type 1 neurofibromatosis. *Histopathology* 1991; 1991: 1-11.
2. Miettinen M, Salomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999; 30: 1213-20.
3. Gutmann DH, Aylsworth A, Corey JC, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and 2. *JAMA* 1997; 278: 51-7.
4. Artaza T, García JF, González C, et al. Simultaneous involvement of the jejunum and the colon by type I neurofibromatosis. *Scand J Gastroenterol* 1999; 33: 1-4.
5. Martínez-ordaz JL, Esmer DD, Suárez R Ruiz R, Blanco R Neurofibromatosis gastrointestinal. Una causa poco frecuente de cirugía abdominal. *Rev Gastroenterol. Mex* 2000; 65: 34-6.
6. Miettinen M, Salomo-Rikala M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Eur J Cancer* 2002, 38 (Supl 5): S39-51.
7. Fletcher CD, Berman JJ, Carless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-65.
8. Ress AM, Benacci JC, Sarr MG. Efficacy of intra operative enteroscopy in diagnosis and prevention of recurrent, occult gastrointestinal bleeding. *Am J Surg* 1992; 163: 94-9.
9. Scapa E, Jacob H, Lexkowitz S, et al. Inicial experience of wireless-capsule endoscopy for evaluating occult gastrointestinal bleeding and suspected small bowel pathology. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2776-9.
10. Duffaud F, Blay Jy. GIST: biology and treatment. *Oncology* 2003; 65: 187-97.

POLÍTICA Y CÁNCER

Nada sucederá mientras el cáncer no sea considerado como un problema político

Con lo anterior como premisa se podrá legislar:

- a.- Ley contra el cigarrillo
- b.- Ley contra los desechos orgánicos y químicos
- c.- Ley obligatoria del Papanicolau.

