

Enfermedad inflamatoria intestinal concurrente con tumor del estroma gastrointestinal



Concurrent inflammatory bowel disease and gastrointestinal stromal tumor

Existe evidencia de la asociación entre los adenocarcinomas intestinales y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en la literatura^{1,2} desde los 2 primeros casos de malignidad desarrollada en pacientes con enfermedad de Crohn descritos por Warren y Sommers en 1948 y Ginzburg et al. en 1956^{3,4}. Estas neoplasias se desarrollan especialmente en los pacientes en tratamiento con inmunosupresores y la mayoría se producen en segmentos donde se evidencia inflamación⁵.

Otros tumores primarios intestinales son raros en estos pacientes, aunque se han descrito casos de linfoma gastrointestinal, carcinoides y unos pocos casos de sarcomas en asociación con la EII. Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son infrecuentes. Representan menos del 3% de todas las neoplasias malignas gastrointestinales^{5,6}. La mayoría surgen en el estómago (60%), seguido por el yeyuno e íleon (30%), duodeno (5%) y colon (5%)⁵.

Nuestro objetivo es evaluar la posible coincidencia de la EII y de los GIST en nuestro hospital. Para ello realizamos una revisión retrospectiva de los pacientes con estudio histológico de los GIST en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, desde 1999 hasta septiembre de 2015. Investigamos la coincidencia de los GIST y de la EII en la historia clínica electrónica de estos pacientes, informes anatomopatológicos y otros datos clínicos del registro de tumores.

En el periodo analizado, un total de 179 pacientes fueron diagnosticados de GIST. En 16 pacientes (8,9%) no había más datos disponibles que la muestra histológica y el informe anatomopatológico en la historia. En los otros 163 se encontró coincidencia de la EII y de los GIST en 2 pacientes (1,2%).

El primero de estos 2 casos era un varón de 82 años con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad de Crohn desde 1996 con afectación ileocecal y patrón inflamatorio (Montreal A3, L3, B1), diagnosticado por biopsia endoscópica en contexto de cuadro de dolor abdominal y anemia. Utilizaba como tratamiento de mantenimiento mesalazina 1 g/24 h. Posteriormente sufrió varios brotes moderado-graves en forma de hemorragia digestiva alta atribuida a actividad inflamatoria (reclasificación Montreal L3-L4) con buena respuesta a mesalazina 1 g/12 h y prednisona 30 mg/día. Se mantuvieron tras el brote como tratamiento de mantenimiento con reducción de prednisona a 15 mg/día. Por la rápida y buena respuesta a esteroides en cada brote, no se planteó tratamiento inmunosupresor. En 2003, un nuevo brote requirió una hemicolectomía derecha. En el procedimiento quirúrgico se diagnosticó un GIST yeyunal localizado que se resecó de forma completa. Retrospectivamente, es posible que esta lesión ya estuviera presente desde el diagnóstico de la enfermedad de Crohn contribuyendo a la clínica inicial, pero sin ser visible en las pruebas diagnósticas iniciales. En 2006 sufrió un episodio de peritonitis purulenta atribuida a posible perforación contenida versus fistulización de algún segmento intestinal con

inflamación activa, dado que no se evidenció tumor estromal en la cirugía. Requirió en esta ocasión una ileostomía y esplenectomía. No se produjeron nuevos brotes posteriores con la inmunosupresión previa, pero dada la edad y comorbilidad, el paciente falleció por complicación infecciosa respiratoria en 2009.

El segundo caso es un varón de 45 años con enfermedad de Crohn en íleon de patrón estenosante-fistuloso (Montreal A2, L1, B2-3) diagnosticada en 1993 a raíz de dolor abdominal y cuadro suboclusivo. En 2001 se realizó resección de íleon terminal. Desde 2005 a 2011 sufrió 3 brotes con clínica suboclusiva y respuesta a corticoides (prednisona 0,5 mg/kg/día). Después de estos cuadros inició tratamiento de mantenimiento con mesalazina 1 g/12 h y azatioprina 100 mg/día, sin nuevos brotes ni nuevos hallazgos relevantes en colonoscopias de rutina hasta 2013, cuando fue diagnosticado de GIST ileal avanzado (metástasis hepáticas e implantes peritoneales) como hallazgo dentro del seguimiento de su enfermedad de base. Se interrumpió el tratamiento con azatioprina y comenzó una primera línea de quimioterapia con imatinib 400 mg/día. En 2015 se aumentó la dosis a 800 mg/día por progresión de la enfermedad. Un mes después, el paciente ingresó por obstrucción intestinal en relación con implantes peritoneales neoplásicos. Se realizó cirugía para restablecer el tránsito con resección del segmento ileal obstruido sin precisar ostomía. Desde ese momento, la enfermedad mostró una evolución tórpida por lo que se decidió iniciar tratamiento con sunitinib.

Los tumores de intestino delgado asociados a la enfermedad de Crohn son casi exclusivamente adenocarcinomas o linfomas¹. Los GIST han sido raramente descritos en relación con esta enfermedad.

Una revisión de la literatura mostró 6 casos de esta asociación en diferentes artículos, además de los 2 descritos en nuestra serie^{5,6,7}. De estos 8 pacientes, 7 eran varones y la edad media en torno a 40-50 años, excepto 2 pacientes con 81 y 82 años. En 4 de ellos el tumor se localizaba en intestino delgado, en uno de ellos en cavidad gástrica, en otro se trataba de una lesión en cavidad pélvica, en otro se encontraron metástasis hepáticas e implantes peritoneales y en el último de ellos no se describe la localización. La ubicación más frecuente en la literatura en gástrica en un 60%, pero en los pacientes revisados predomina la ubicación en intestino delgado.

En 4 de estos 8 casos el tumor se localizó en un segmento afectado por EII. Solo en 4 de ellos se hace referencia al tiempo de evolución de la EII en el momento del diagnóstico del tumor del estroma.

Uno de los casos era una colitis ulcerosa diagnosticada 13 años antes. El paciente requirió una colectomía total por enfermedad refractaria a tratamiento inmunosupresor, incluidos fármacos biológicos y corticodependientes. Tras la colectomía se objetivó hemorragia digestiva alta en relación con el GIST gástrico que se resecó.

Otro paciente había sido diagnosticado de enfermedad de Crohn un año antes, y ante la presencia de dolor abdominal sordo e imagen compatible con invaginación intestinal se realizó laparotomía con hallazgo de GIST en intestino delgado, en el seno de segmento con patrón inflamatorio.

Otro de los pacientes se había diagnosticado de Crohn 7 años antes, y en una hemicolectomía derecha por brote se localizó un GIST yeyunal de forma casual en segmento

no inflamado. El paciente estaba en tratamiento desde el diagnóstico con mesalazina y una dosis de 15 mg al día de prednisona.

El último de los casos se había diagnosticado de enfermedad de Crohn 10 años antes del hallazgo del GIST diseminado con metástasis hepáticas e implantes peritoneales. Había estado en tratamiento de mantenimiento con mesalazina 1 g/12 h y azatioprina 100 mg/día desde el diagnóstico.

En 3 de ellos el GIST se diagnosticó de forma sincrónica con la EII¹.

La mayoría de los pacientes con tumores de intestino delgado asociados con enfermedad de Crohn tiene una larga historia de EII previa al desarrollo de malignidad. La concurrencia de las 2 entidades en 3 pacientes y la baja prevalencia de sarcomas en nuestra serie —1,2% (2 de 163 pacientes)— sugiere una mera coincidencia de 2 entidades patológicas distintas más que una potencial relación causal. La correlación de los GIST y de la EII es controvertida. En el momento actual no hay evidencia que apoye esta asociación⁵. El hecho de que los pacientes con EII se sometan a más procedimientos diagnósticos, los avances en estos procedimientos y el aumento de supervivencia de estos pacientes, implica la posibilidad de encontrar tumores del estroma que de otro modo pasarían inadvertidos.

Sin embargo, dado que estas entidades pueden producir síntomas similares, las neoplasias intestinales (especialmente las localizadas en el intestino delgado) deben ser consideradas en los pacientes cuyos síntomas no se resuelven con el tratamiento de la EII.

Bibliografía

1. Pfeffel F, Stiglbauer W, Depisch D. Coincidence of Crohn's disease and a high-risk gastrointestinal stromal tumor of the terminal ileum. *Digestion*. 1999;60:363–6.
2. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1441–52.
3. Warren S, Sommers SC. Cicatrizing enteritis as a pathologic entity; analysis of 120 cases. *Am J Pathol*. 1948;24:475–501.
4. Ginzburg L, Schneider KM, Dreizin DH, Levinson C. Carcinoma of the jejunum occurring in a case of regional enteritis. *Surgery*. 1956;39:347–51.
5. Pellino G, Marcellinaro R, Candilio G. The experience of a referral centre and literature overview of GIST and carcinoid tumours in inflammatory bowel diseases. *Int J Surg*. 2016;28:S133–41.
6. Theodoropoulos GE. Gastrointestinal stromal tumor causing small bowel intussusception in a patient with Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15:5224.
7. Mijandrusic Sincic B, Kovac D, Jasic M, Grbas H, Urvic M, Depolo A. Crohn's disease and a gastrointestinal stromal tumor in an 81-year-old man—a rare coincidence. *Zentralbl Chir*. 2005;130:597–9.

María Agud Fernández^{a,*}, Flora López López^b,
Carmen Díaz Pedroche^a y Carlos Gómez-Martín^b

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariaagud@gmail.com

(M. Agud Fernández).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.05.013>
0210-5705/

© 2017 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Autoimmune Hepatitis (Immune-Mediated Liver Injury) Induced By Rosuvastatin



Hepatitis autoinmune (daño hepático inmunomediado) inducida por rosuvastatin

Autoimmune hepatitis induced by drugs represents an increasingly known category of hepatotoxicity due to medication.^{1,2} This liver disorder is also known as drug induced autoimmune like hepatitis or autoimmune-like drug-induced liver injury. Some of the drugs associated with this pathology include nitrofurantoin, minocycline, diclofenac, anti-TNF- α , α -methyl DOPA and statins.^{1,2} We present a case report of a patient treated with rosuvastatin who showed liver injury with autoimmune features.

A 47 year-old white man with history of ischemic cardiopathy and hyperlipoproteinemia, with previous normal liver enzyme values, came to our outpatient clinic due to hypertransaminasemia. The patient denied any history of autoimmune disorders, liver diseases, alcohol or herbs

use. Eleven months earlier he had started treatment with Rosuvastatin (he had switched from Atorvastatin). He was also receiving aspirin 100 mg and Bisoprolol 2.5 mg. Ten months after starting treatment with Rosuvastatin revealed a serum alanine aminotransferase (ALT) of 201 U/L (n: 0–41 U/L) and aspartate aminotransferase (AST) of 112 U/L (n: 0–37) (Table 1). The patient showed no symptoms and Rosuvastatin was discontinued. About 2 weeks after stopping therapy with Rosuvastatin, aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase levels continued to increase (AST 151 U/L, ALT 266 U/L). Serological testing for hepatitis A, B and C were negative, as were testing for Epstein-Barr virus and cytomegalovirus. Antinuclear antibodies were present (160); test for antismooth muscle antibodies, antimitochondria and anti-LKM were negative and IgG was normal. Liver ultrasound examination was normal too. A study for leucocyte antigen revealed HLA-DRB1 *11:04 and *15:01; DR3 and DR4 were absent. Autoimmune Hepatitis (AIH) international score was 11 (probable), CIOMS/RUCAM Score was 5 (possible) and AIH-drug induced liver injury (DILI) was presumed. A month after discontinuing the drug, the ALT-AST values started to show a slow improvement.