

Tumores de la estroma gastrointestinal y neurofibromatosis tipo 1

Benito Mirón-Pozo, Antonio Becerra-Massare, Ana Lucía Romera-López, Ana Isabel Rueda-López, Francisco Huertas-Peña, Beatriz Perez-Cabrera, José Antonio Pérez-Ramón, Manuel López-Cantarero y José María García-Gil
Servicio B de Cirugía General y Digestiva. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada. España.

Resumen

La asociación entre tumores de la estroma gastrointestinal (GIST) y neurofibromatosis es un hecho poco frecuente que normalmente produce sintomatología que requiere tratamiento quirúrgico. En los últimos 12 años sólo aparecen recogidos en PubMed 23 casos de pacientes con esta asociación. Presentamos a continuación dos casos clínicos, uno de naturaleza benigna y otro maligna, que se iniciaron con cuadros de hemorragia digestiva baja de repetición y que precisaron tratamiento quirúrgico. Asimismo, realizamos una revisión de la bibliografía sobre estos GIST y su asociación con la neurofibromatosis tipo 1.

Palabras clave: *GIST. Neurofibromatosis tipo 1. Tumores estromales.*

GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS AND NEUROFIBROMATOSIS

The association between gastrointestinal stromal tumors (GIST) and neurofibromatosis is an unusual finding that frequently produces symptoms requiring surgical treatment. A PubMed search retrieved just 23 patients with this association in the last 12 years. We describe two cases, one benign and the other with malignant characteristics, which manifested as recurrent lower intestinal hemorrhage and required surgical intervention. A review of the medical literature on GIST and their association with neurofibromatosis type 1 is also presented.

Key words: *GIST. Neurofibromatosis type 1. Stromal tumors.*

Introducción

Los tumores de la estroma gastrointestinal (GIST) suponen el 1% de todas las neoplasias de tubo digestivo. Su localización más frecuente es el estómago (47%), seguido del intestino delgado (25-41%)¹.

La asociación de tumoraciones intestinales con la neurofibromatosis es un hecho poco frecuente. Estudios recientes estiman que en el 7% de los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 pueden coexistir tumores de la estroma gastrointestinal².

Casos clínicos

Caso 1

Paciente varón de 38 años, sin antecedentes de interés, que ingresó en el servicio de urgencias con cuadro de hemorragia digestiva baja de repetición.

Correspondencia: Dr. B. Mirón Pozo.
Avda. Fuerzas Armadas, 3, 1.º B. 18014 Granada. España.
Correo electrónico: benimp75@hotmail.com

Aceptado para su publicación en junio de 2003.

En la exploración se advertían numerosas manchas café con leche y neurofibromas en la espalda. El fondo de ojo mostraba nódulos de Lisch sugerentes de enfermedad de Von Recklinghausen. Se realizó un tránsito gastrointestinal, que reveló múltiples nódulos excéntricos en el íleon (fig. 1), y una TAC abdominal que puso de manifiesto una mayor condensación de asas ileales en el hipogastrio y la fosa iliaca derecha con áreas de menor atenuación y sensación de masa.

Fue intervenido quirúrgicamente y se hallaron múltiples tumoraciones en la región yeyuno-ileal, la más grande de 7 x 8 cm e íntimamente adherida a la vejiga (fig. 1). Todas las tumoraciones estaban hipervascularizadas y se extendían a lo largo de 80 cm de yeyuno-íleon. Se liberó la tumoración de mayor tamaño de la pared vesical y se resecaron 90 cm de intestino delgado.

El estudio histopatológico describió la lesión de mayor tamaño como un tumor de la estroma de alto grado de malignidad, con ausencia de diferenciación neural o muscular (CD117, vimentina y CD34 positivas; actina, S-100 y desmina negativas; 27 mitosis por cada 50 campos de gran aumento).

El resto de las tumoraciones (10, todas < 5 cm) se informan como tumores estromales múltiples de potencial maligno incierto (10 mitosis por cada 50 campos de gran aumento).

El curso postoperatorio fue favorable, siendo dado de alta hospitalaria 8 días después de la intervención. Posteriormente recibió tratamiento quimioterápico adyuvante con 6 ciclos de epidriamicina e ifosfamida. En el momento actual, el paciente continúa asintomático.

Caso 2

Mujer de 56 años diagnosticada de neurofibromatosis que ingresó en el servicio de digestivo por cuadros de hemorragia digestiva baja de repetición. Ante la persistencia de la hemorragia digestiva baja, y al no



Fig. 1. Imágenes intraoperatorias, que muestran un detalle de la tumoración de mayor tamaño, y preoperatorias, donde observamos las manchas café con leche, típicas de la neurofibromatosis, y el tránsito intestinal.

encontrar su causa, se decidió realizar una laparotomía exploradora. Se hallaron 11 tumoraciones intestinales (cuatro de 1-2 cm, cinco < 1 cm y dos de 3 cm) desde el duodeno al íleon terminal, que se enuclearon. Los dos tumores del íleon exigieron realizar una pequeña resección intestinal (10 cm).

El estudio histopatológico reveló tumores estromales de bajo grado de malignidad (CD117, vimentina y CD34 positivas; actina, S-100 y desmina negativas; 4 mitosis por cada 50 campos de gran aumento). El curso postoperatorio fue satisfactorio, dándose el alta a los 7 días de la intervención. La paciente permanece asintomática.

Discusión

Actualmente se distinguen dos formas fundamentales de neurofibromatosis: la de tipo 1 (NF1) o enfermedad de Von Recklinghausen (trastorno neurocutáneo autosómico dominante ligado al cromosoma 17, cuya manifestación predominante es el neurofibroma), y la neurofibromatosis tipo 2 (gen del cromosoma 22) que afecta exclusivamente a los nervios acústicos. Algunos autores añaden una tercera y poco frecuente forma, denominada "neurofibromatosis familiar intestinal" (sólo neurofibromas de localización gastrointestinal).

Sólo el 7-10% de los pacientes con NF1 tienen alteraciones gastrointestinales típicas, que incluyen hemorragia digestiva baja, dispepsia, hematemesis, obstrucción intestinal y/o perforación. Todas ellas son consecuencia de la aparición de tumoraciones en el tracto digestivo³.

Los GIST, además de a la enfermedad de Von Recklinghausen, pueden asociarse con infección por VIH, virus de Epstein-Barr (VEB) o síndrome de Carney.

Ultimamente se ha propuesto a las células intersticiales de Cajal (que tienen características de diferenciación tanto neural como de musculatura lisa) como las células de origen de los GIST. El diagnóstico de certeza se basa en la confirmación inmunohistoquímica de la expresión de la proteína c-kit (CD117; (85-100% de los GIST) y del antígeno de células madre mieloide (CD34; 70-80%), lo que les confiere una identidad histológica específica^{4,5}.

El gen *c-kit* codifica una proteína que actúa como receptor transmembrana con actividad tirosinasa para diversos factores de crecimiento. La patogenia de los GIST podría incluir una mutación en el protooncogén *c-kit* que determinara la autoactivación del receptor, desembocando en un crecimiento celular sin control o en una inhibición de la apoptosis⁵.

Su sintomatología es dependiente de la localización, siendo lo más frecuente la hemorragia gastrointestinal por necrosis hemorrágica del tumor.

El intestino delgado es la segunda localización más frecuente de estos tumores, sólo superado por el estómago. El lugar predominante es el íleon (50-60%), seguido de yeyuno (40-50%). Los GIST duodenales son menos del 5%. Los GIST representan el 30-40% de las neoplasias benignas del intestino delgado y el 10-15% de las malignas. El pico de incidencia se sitúa en la sexta década de la vida, con un ligero predominio masculino⁶.

En los últimos 12 años se han publicado en Medline (Pub Med) 23 casos de tumores estromales asociados con neurofibromatosis, destacando que, al menos en lo publicado, el lugar más frecuente para la localización de esta asociación es el yeyuno-íleon, y no el estómago.

En relación con las pruebas diagnósticas, se recomiendan el tránsito intestinal baritado y, sobre todo, la TAC. Dado que inicialmente es imposible distinguir las formas malignas de las benignas, el tratamiento incluye la resección segmentaria intestinal, siempre que sea posible. La respuesta a la quimioterapia y radioterapia convencional

Tamaño	< 2 cm	2-5 cm	6-10 cm	>10 cm	Cualquier
Figuras mitóticas por cada 50 campos de gran aumento	< 5	< 5 6-10	< 5 > 5	Cualquier	> 10
Riesgo de malignidad	Muy bajo	Bajo	Intermedio	Alto	

Fig. 2. Algoritmo basado en el consenso realizado por el grupo de trabajo del Instituto Nacional de Salud Americano para establecer el riesgo de malignidad de los GIST. Abril de 2001¹⁰.

ha sido muy escasa. Recientemente han aparecido nuevos tratamientos dirigidos a los defectos moleculares específicos de los tumores. Éste es el caso del imatinib, que es un inhibidor competitivo de la tirosinasa (40-69% de respuesta parcial en casos de GIST irreseca- bles y/o metastásicos)⁷.

Destacan dos amplias series de seguimiento tras la resección de GIST (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, con 200 pacientes, y Johns Hopkins, con 164 pacientes). La supervivencia actuarial a los 5 años es del 54% y está altamente relacionada con la localización del tumor ($p < 0,02$). Se cifra el tiempo medio de recidiva en 21 meses, siendo el lugar más frecuente el hígado, seguido de la recidiva local^{6,8}.

En general, la malignidad de estos tumores se establece en función del tamaño del tumor, el número de mitosis por cada 50 campos de gran aumento, la presencia de necrosis (índice de crecimiento rápido) y la localización (peor en esófago). Desafortunadamente, no siempre existe una correspondencia exacta entre la conjugación de estos factores y el comportamiento tumoral (tumores con bajo índice mitótico a veces dan metástasis). Por este motivo, se prefiere clasificarlos en términos de "grado de malignidad"⁵ (fig. 2). En algunos estudios recientes, las mutaciones en el exón 11 (brazo largo del cromosoma 4) del gen *c-kit* se han relacionado también con un peor pronóstico⁹.

Bibliografía

1. Tubía Landaberea JI, Sánchez Purificación A, Partearroyo Sanz N, Galaraga Ibarrolaburu I, López de Heredia Armentia E, Palomar de Luis M, et al. Tumor estromal CD 34+ de localización en yeyuno. Presentación de un caso que se inicia como hemorragia digestiva. *Cir Esp* 2000;67:100-2.
2. Zoller ME, Rembeck B, Oden A, Samuelsson M, Angervall L. Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. *Cancer* 1997;79:2125-31.
3. Martínez Ordaz JL, Esmer Sánchez DD, Suárez Moreno R, Ruiz Roque R, Blanco Benavides R. Neurofibromatosis gastrointestinal. Una causa poco frecuente de cirugía abdominal. *Rev Gastroenterol Mex* 2000;65:34-6.
4. Sturgeon C, Chefjec G, Espot J. Gastrointestinal stromal tumor: a spectrum of disease. *Surg Oncol* 2003;12:21-6.
5. De Silva CM, Reid R. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): c-kit mutations, CD117 expression, differential diagnosis and targeted cancer therapy with Imatinib. *Pathol Oncol Res* 2003;9:13-9.
6. Lillemoe KD, Efron DT. Gastrointestinal stromal tumors. En: Cameron JL, editor. *Current surgical therapy*. 7th ed. St. Louis: Mosby Inc., 2001; p. 112-7.
7. DeMatteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Human Pathol* 2002;33:466-77.
8. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51-8.
9. Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, Isozaki K, Ito T, Nomura T, et al. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Research* 1999;59:4297-300.
10. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-65.