

## Causa poco habitual de hemorragia digestiva alta: metástasis duodenal de adenocarcinoma renal

C. Merino<sup>a</sup>, J.R. Molés<sup>b</sup>, A. Rodrigo<sup>a</sup>, J. Ferrando<sup>c</sup>, J. García<sup>c</sup>, J. Primo<sup>b</sup>, A. Albert<sup>a</sup>, M. Aragó<sup>a</sup>, B. Serra<sup>a</sup>  
e I. Amorós<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sagunto. Sagunto. Valencia. España.

<sup>b</sup>Unidad de Digestivo. Hospital de Sagunto. Sagunto. Valencia. España.

<sup>c</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Sagunto. Sagunto. Valencia. España.

### RESUMEN

El adenocarcinoma renal es una de las neoplasias más controvertidas debido a su comportamiento impredecible. En muchas ocasiones los pacientes presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico dada su escasa expresividad clínica, y en otras, tras una nefrectomía, el tumor puede permanecer estable y metastatizar años después. Cuando la enfermedad metastásica ocurre, suele ser múltiple y los lugares afectados con mayor frecuencia son el pulmón, los ganglios, el hueso y el hígado, mientras que la afectación intestinal es inusual. De hecho, la afectación intestinal como zona de implantación de metástasis es infrecuente y representa sólo el 2% de las autopsias. De este pequeño porcentaje, el 7,1% corresponde a metástasis de adenocarcinoma renal.

Presentamos un caso de metástasis única duodenal que se manifestó como hemorragia digestiva alta al cabo de 19 años de una nefrectomía por carcinoma renal de células claras.

### UNCOMMON ETIOLOGY OF GASTROINTESTINAL BLEEDING: DUODENAL METASTASES FROM RENAL CELL CARCINOMA

Because of its unpredictable behavior, renal cell carcinoma is one of the most controversial neoplasms. On the one hand, patients frequently show metastases at diagnosis because of its slight manifestations, while on the other, the neoplasm can remain stable after nephrectomy and can then metastasize many years later. When this happens, the metastases usually involve more than 2 organs. The most frequent sites of metastases are the lung and lymph nodes, followed by the bones and liver, while duodenal involvement is rare. Indeed, intestinal metastases are found in only 2% of autopsies and of these, renal cell carcinoma metastases account for 7.1%.

Correspondencia: Dra. C. Merino.  
José Vte. Casabán Sena, 3, 3.<sup>o</sup>. 46950 Xirivella. Valencia. España.  
Correo electrónico: [consmmerino@eresmas.com](mailto:consmmerino@eresmas.com)

Recibido el 2-5-2004; aceptado para su publicación el 6-10-2004.

We present a case of a solitary late recurrence presenting as upper gastrointestinal bleeding 19 years after nephrectomy for clear cell renal carcinoma.

### INTRODUCCIÓN

La afectación neoplásica del intestino delgado es poco frecuente, representa sólo el 1 o el 2% de los tumores que se desarrollan en el tubo digestivo. Si se considera únicamente la invasión metastásica, la situación es más infrecuente, sobre todo si su origen es el adenocarcinoma renal. Por otra parte, esta neoplasia suele producir metástasis múltiples y es excepcional encontrar una lesión aislada.

Presentamos el caso de una mujer de 79 años que desarrolló una metástasis única de adenocarcinoma renal en el duodeno, 19 años después de haberse realizado la nefrectomía.

### OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer de 79 años de edad con antecedentes personales de tuberculosis pulmonar diagnosticada en la juventud, cardiopatía isquémica, hipertrofismo y nefrectomía izquierda realizada en marzo de 1983 por un adenocarcinoma renal (estadio I). Desde entonces había permanecido en remisión completa, con cifras de creatinina entre 1,8 y 2 mg/dl.

Ingresó en nuestro hospital 19 años después de la nefrectomía por un cuadro de astenia, anorexia y deposiciones melénicas de 3 días de evolución. No había ingerido fármacos gastrolesivos en los días previos. En la exploración física destacaba una presión arterial inicial de 150/77 mmHg, que en las horas siguientes disminuyó a 100/66 mmHg, frecuencia cardíaca de 102 lat/min e intensa palidez cutánea.

El hemograma mostró una hemoglobina de 6,2 g/dl, un hematocrito del 18% y un volumen corpuscular medio de 90 fl. La urea fue de 101 mg/dl y la creatinina de 1,8 mg/dl. Del resto de los parámetros analizados, sólo destacaba un colesterol de 92 mg/dl y unas proteínas totales de 3,8 g/dl.

Se realizó una endoscopia digestiva alta que mostró una lesión seudopolioidal, de 1,5-2 cm de diámetro, localizada en la cara lateral de la unión entre la segunda y tercera porciones duodenales, con hemorragia activa en sábana, motivo por el que se realizó hemostasia endoscópica (fig. 1). El tránsito gastrointestinal con bario confirmó los datos de la endoscopia (fig. 2).

Pese al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y la transfusión de 8 concentrados de hematíes, la paciente continuó anemizándose.



Fig. 1. Lesión seudopolipoidea en segunda-tercera porción duodenal, ulcerada en su vértice y con sangrado activo.



Fig. 2. Tránsito intestinal que muestra masa submucosa en segunda-tercera porción duodenal (flechas).

se. Dada su situación de inestabilidad hemodinámica en las siguientes horas, y ante la imposibilidad de practicar una segunda endoscopia por carecer nuestro hospital de endoscopista de guardia, se decidió su abordaje quirúrgico. Durante la laparotomía se apreció una tumoreación en la tercera porción duodenal, bien delimitada, de unos 2 cm de diámetro, sin aparente infiltración de la capa serosa. Se practicó una resección en cuña de la tumoreación, con cierre transversal del duodeno. Durante el acto quirúrgico no se evidenciaron otras lesiones y la paciente mantuvo cifras de presión arterial de alrededor de 110-90/60-50 mmHg, sin presentar crisis hipertensivas.

El estudio anatomo-patológico de la pieza quirúrgica mostró una tumoreación en la pared duodenal, bien delimitada, blanquecina y consistente. Microscópicamente se aprecia una neoformación epitelial, maligna, constituida por nódulos y cordones de células claras que infiltraban la capa mucosa y la muscular de la pared duodenal. Las células tenían núcleos hiperchromáticos, monomorfolos, con amplios citoplasmas microvacuolados (fig. 3). Con la tinción de ácido paraaminosalicílico (PAS) diastasa se demostró que el contenido del citoplasma era glucógeno y no mucina. Las técnicas inmunohistoquímicas fueron positivas para vimentina y queratina (fig. 4), pero negativas para antígeno carcinoembriionario (CEA) y S-100, hallazgos que indicaban que se trataba de una metástasis duodenal de adenocarcinoma renal.

Se realizó una tomografía axial computarizada toracoabdominal, en la que no se hallaron lesiones en el riñón derecho ni en otros órganos, y tampoco se apreciaron adenopatías. Además, se solicitaron marcadores

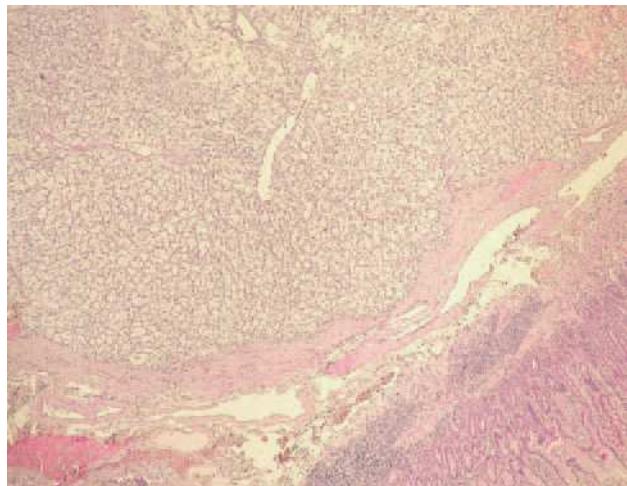


Fig. 3. Tinción hematoxilina-eosina x100, neoformación de células claras que infiltran mucosa y la capa muscular.

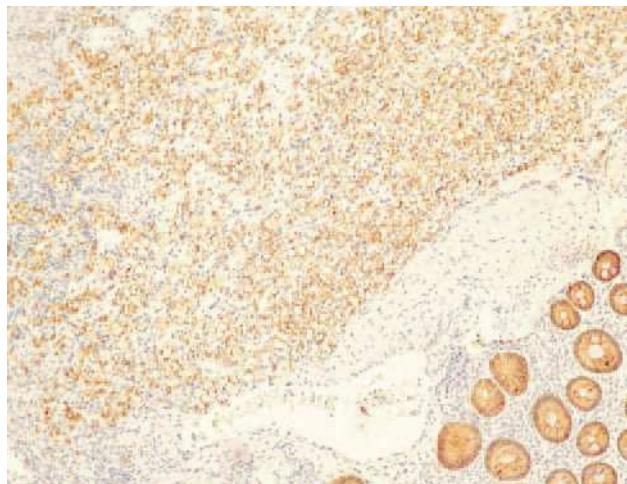


Fig. 4. Tinción queratina positiva que confirma el origen epitelial de la neoformación.

tumorales, que fueron todos normales. En esta determinación se incluyó el CEA, ya que estaba elevado previamente a la nefrectomía y se normalizó tras ésta.

Posteriormente, la paciente pasó a cargo del Servicio de Oncología, y tras 10 meses de evolución, en una ecografía de control se apreciaron 2 nódulos en la cabeza del páncreas, coincidiendo con un aumento de las concentraciones séricas de CEA (11,4 ng/ml; normal  $\leq$  5 ng/ml). Aunque se sospechó una recurrencia tumoral, dados su edad y su deseo, no se expuso a la paciente a más exploraciones complementarias para confirmar el diagnóstico, ni se le prescribió tratamiento específico. En la actualidad se realizan ecografías abdominales de control que de momento no han apreciado variaciones del tamaño de los nódulos pancreáticos ni nuevos hallazgos. El CEA se mantiene en valores similares, alrededor de 12-13 ng/ml. A pesar de su enfermedad metastásica y transcurridos 23 meses desde el tratamiento quirúrgico, la paciente presenta una aceptable calidad de vida sin nuevas complicaciones.

## DISCUSIÓN

Los tumores renales constituyen el 2% de todos los cánceres del adulto; el adenocarcinoma renal es el tipo histopatológico más frecuente (85%). Esta neoplasia se considera de mal pronóstico dada su escasa expresividad

clínica en los estadios iniciales. Así, una cuarta parte de los pacientes presentan ya enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico<sup>1</sup>, y del 75% restante, un 50% la desarrollará en los años siguientes. Por tanto, la tríada clásica de dolor en flanco, hematuria y masa renal palpable es inusual, incluso pueden existir únicamente manifestaciones sistémicas como fiebre, disfunción hepática y cifras elevadas de presión arterial los meses previos al diagnóstico, las cuales son debidas a la producción de renina<sup>2</sup> o eritropoyetina por parte del tumor. A su vez, la hipertensión puede ser un factor de riesgo<sup>3</sup> para el desarrollo del adenocarcinoma renal y no una manifestación clínica. Todo ello dificulta un diagnóstico temprano. Nuestra paciente presentó cifras iniciales elevadas, que en las siguientes horas disminuyeron en el contexto de la pérdida hemática progresiva. La hipertensión inicial no puede atribuirse con seguridad a la liberación de hormonas por el tumor, dada la evolución posterior de la paciente.

Otra particularidad de este tumor es la posibilidad de que se desarrollemetástasis incluso 30 años después de la nefrectomía<sup>4-6</sup>. Este hecho ocurre, según la serie de McNichols et al<sup>4</sup>, en un 11% de los pacientes que sobreviven más de 10 años después del tratamiento quirúrgico. El mecanismo subyacente por el que se produce este fenómeno es desconocido. Una posible hipótesis sería la vulneración del mecanismo homeostático del huésped, que controlaría el crecimiento de las micrometástasis<sup>4</sup>. Sin embargo, en la bibliografía no existen datos concluyentes que relacionen el estadio del tumor y la posibilidad de recurrencia tardía. La mayoría de los casos descritos presentaban un tumor renal en estadio temprano (estadio I o II)<sup>7</sup>, probablemente por la mayor supervivencia de estos pacientes.

Otra peculiaridad de esta neoplasia es que presenta, tras el melanoma, la segunda mayor tasa de regresión espontánea de todos los tumores sólidos<sup>8</sup>. Sin embargo, esto ocurre en menos de un 1% de los casos y es independiente de la realización de nefrectomía previa. Hay que tener en cuenta que la regresión del tumor es temporal, y puede que simultáneamente la enfermedad metastásica continúe en otra localización<sup>1</sup>. Por tanto, el comportamiento del adenocarcinoma renal es anárquico y su pronóstico extremadamente variable.

Nuestra paciente presentó una metástasis solitaria en el duodeno a los 19 años de la nefrectomía, hecho inusual por ser única y por su localización. Lo más frecuente (57%) es que la enfermedad metastásica afecte a 4 o más órganos, especialmente el pulmón, los ganglios, el hueso y el hígado, según el estudio de Saitoh<sup>9</sup> de una serie de 1.451 autopsias de adenocarcinoma renal. En este trabajo, las metástasis solitarias representaban el 8% de los casos, el intestino se hallaba afectado en el 9% y siempre en el contexto de una enfermedad diseminada. Otros estudios establecen porcentajes menores de metástasis únicas, que oscilan entre el 1,6 y el 3,6%<sup>1</sup>.

Todo ello viene a avalar la rareza de las metástasis intestinales, máxime cuando éstas son únicas. De hecho, sólo en el 2% de las autopsias se observan metástasis intesti-

nales<sup>10</sup> y suelen deberse a melanoma, cáncer de mama o de pulmón<sup>5</sup>. De este pequeño porcentaje, el 7,1% corresponde a metástasis de adenocarcinoma renal<sup>10</sup>.

En cuanto a la implantación metastásica en el intestino, cuando se produce por vía hematogena, se cree que se inicia en la submucosa<sup>10</sup>, donde forma un nódulo o una placa, y de ahí se extiende bidireccionalmente hacia la mucosa y la serosa. La afectación también puede producirse por vía linfática, peritoneal o por contigüidad, que suele ser la forma más frecuente de afectación duodenal, sobre todo en tumores renales derechos.

La forma de presentación clínica de las metástasis duodenales puede ser muy diversa. La más frecuente es la hemorragia digestiva, que se manifiesta como anemia microcítica asociada en ocasiones a melenas o, más raramente, como hematemesis y otros síntomas más inespecíficos como dolor y episodios de obstrucción intestinal<sup>7,11</sup>. Existen en la bibliografía diversos estudios que han tratado de establecer la relación de esta neoplasia con diversos marcadores tumorales, dado que se han encontrado concentraciones séricas elevadas en los pacientes afectados. Entre ellos se encuentran ciertas glucoproteínas como CEA, CA-50, CA-19.9, CA-12.5 y CA 15.3, pero ninguno presenta la sensibilidad y especificidad diagnósticas suficientes para el adenocarcinoma renal. De hecho, en el caso del CEA existen estudios que indican que no es capaz de confirmar el diagnóstico ni predecir su estadio<sup>12</sup> en más de la mitad de los pacientes. Sin embargo, otros marcadores pueden proporcionar información pronóstica, como la elevación del CA 12.5, que se relaciona con una supervivencia menor<sup>13</sup>.

En cuanto a las técnicas diagnósticas, la endoscopia digestiva alta y la radiología pueden indicar la naturaleza neoplásica de la lesión. Los hallazgos endoscópicos son inespecíficos: masas irregulares y polipoideas, con superficie ulcerada y cubierta de un exudado blanquecino o hemático. Theodors et al<sup>14</sup> describen 4 casos y apuntan que las biopsias endoscópicas pueden ser negativas al tratarse de lesiones extraluminales y asociarse con frecuencia a necrosis; sin embargo, el cepillado citológico puede indicar el diagnóstico. En la radiología baritada se puede observar el característico ojo de buey al ser lesiones con tendencia a ulcerarse y no a obstruir la luz intestinal<sup>5,14</sup>. Cuando se realiza una arteriografía, el hallazgo característico de la lesión metastásica es el de una masa hipervasicular que no siempre se acompaña de extravasación del contraste, puesto que la hemorragia es intermitente. El diagnóstico definitivo es anatopatológico, ya que este tumor presenta unas características histoquímicas e inmunofenotípicas que permiten diferenciarlo de otros adenocarcinomas microvacuolados, especialmente del tubo digestivo o del tracto genital femenino. Así, las células del adenocarcinoma renal, que contienen glucógeno, pueden diferenciarse con las técnicas de PAS y PAS diastasa de las que contienen mucina. Además, las células del adenocarcinoma renal son positivas simultáneamente para los marcadores de vimentina y queratina, pero negativas para CEA.

Aunque existe poca experiencia, la observación clínica apoya que la supervivencia de estos pacientes mejora si

se realiza una resección quirúrgica de las metástasis<sup>6,8</sup>. El tratamiento quirúrgico está indicado en metástasis únicas o pulmonares múltiples que no se acompañen de afectación de otros órganos. Cuanto mayor es el tiempo de latencia entre la nefrectomía y la aparición de la enfermedad diseminada, mayor es la supervivencia tras la resección de las metástasis. En la serie de McNichols et al<sup>4</sup>, la supervivencia media de los pacientes a los 5 años de la resección quirúrgica de la metástasis fue del 69%. Sin embargo, tan sólo es de un 35% para Tolia y Whitmore<sup>1</sup>, quienes señalan en su estudio que los pacientes con una metástasis solitaria metacrónica tienen una supervivencia mayor a los 5 años que los pacientes con un tumor metastásico sincrónico. Otros estudios no encuentran estas diferencias e incluso aportan datos que apoyan lo contrario<sup>6</sup>. Aunque el pronóstico de estos enfermos mejore con tratamiento agresivo, no hay que olvidar que tienen una alta probabilidad de desarrollar metástasis en otros lugares<sup>15</sup>, como sucedió en el caso aquí comentado: al cabo de 10 meses del tratamiento quirúrgico, la paciente presentó una posible afectación pancreática.

El comportamiento biológico del adenocarcinoma renal es impredecible: la recurrencia tardía, la regresión espontánea y la supervivencia prolongada de los pacientes con enfermedad metastásica son incógnitas para las que la medicina actual sigue sin tener respuesta. Por el desconocimiento de la evolución de la enfermedad estamos obligados a un seguimiento más prolongado y, siempre que sea posible, a realizar un tratamiento quirúrgico radical de las metástasis para intentar mejorar el pronóstico de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tolia BM, Whitmore WF. Solitary metastasis from renal cell carcinoma. *J Urol.* 1975;114:836-8.
2. Steffens J, Bock R, Braedel HU, Isenberg E, Buhrlé CP, Ziegler M. Renin-producing renal cell carcinomas – clinical and experimental investigations on a special form of renal hypertension. *Urol Res.* 1992;20:111-5.
3. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr, Jarvholt B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med.* 2000;343:1305-11.
4. McNichols DW, Segura JW, DeWeerd JH. Renal cell carcinoma: long-term survival and late recurrence. *J Urol.* 1981;126: 17-23.
5. Thomason PA, Peterson LS, Staniunas RJ. Solitary colonic metastasis from renal cell carcinoma 17 years after nephrectomy. Report of a case. *Dis Colon Rectum.* 1991;34:709-12.
6. Fernández T, Miñana B, Carrero V, Caballero J, Vázquez S, Calahorra L, et al. Opciones terapéuticas en el carcinoma renal metastásico. *Actas Urol Esp.* 1992;16:529-39.
7. Toh SK, Hale JE. Late presentation of a solitary metastasis of renal cell carcinoma as an obstructive duodenal mass. *Postgrad Med J.* 1996;72:178-9.
8. Freedman AI, Tomaszewski JE, Van Arsdalen KN. Solitary late recurrence of renal cell carcinoma presenting as duodenal ulcer. *Urology.* 1992;39:461-3.
9. Saitoh H. Distant metastasis of renal adenocarcinoma. *Cancer.* 1981;48:1487-91.
10. Willis RA. Secondary tumors of the intestines. En: Willis RA. The spread of tumours in the human body. 3rd edit. London: Butterworth & Co.; 1973; p. 209-13.
11. Nabi G, Gandhi G, Dogra PN. Diagnosis and management of duodenal obstruction due to renal cell carcinoma. *Trop Gastroenterol.* 2001;22:47-9.
12. Guinan PD, Ablin RJ, Dubin A, Nourkayhan S, Bush IM. Carcinoembryonic antigen test in renal cell carcinoma. *Urology.* 1975;5:185-7.
13. Grankvist K, Ljungberg B, Rasmuson T. Evaluation of five glycoprotein tumour markers (CEA, CA-50, CA-19-9, CA-125, CA-15-3) for the prognosis of renal-cell carcinoma. *Int J Cancer.* 1997;74:233-6.
14. Theodors A, Sivak MV, Carey WD. Hypernephroma with metastasis to the duodenum: endoscopic features. *Gastrointest Endosc.* 1980;26:48-51.
15. Gastaca Mateo MA, Ortiz de Urbina López J, Díaz Aguirregoitia J, Martínez Fernández G, Campo Hiriart M, Echevarría García-San Frechoso A. Duodenal metastasis of renal cell adenocarcinoma. *Rev Esp Enf Digest.* 1996;88:361-3.