

CARTAS AL DIRECTOR



TUMOR DE KRUKENBERG BILATERAL Y SECUNDARIO A CÁNCER GÁSTRICO, ¿QUÉ ACTITUD TOMAR?

Sr. Director: Como bien se describe en la literatura médica, el conocido como tumor de Krukenberg o metástasis ovárica de carcinoma es un hecho poco frecuente y supone apenas un 1-2% de todos los tumores malignos ováricos. El primario suele proceder de estómago, aunque también de colon, de la mama o de la vía biliar, y muy rara vez del cérvix o la vejiga. Se trata de tumores de la estroma ovárica y se componen típicamente de células en anillo de sello^{1,2}.

Presentamos el caso de una paciente de 42 años de edad, con antecedentes previos de hipertensión arterial, artrosis de rodilla derecha de 2 años de evolución y epilepsia en la infancia. A los 2 años de edad había sufrido una ingesta accidental de cárnicos, sin secuelas orofaríngeas ni esofágicas. Fue intervenida en noviembre de 1999, mediante colpocistectoperinografía anterior y posterior, por existencia de cistolete grado II y rectocele grado III, evidenciándose una anomalía en la situación del riñón izquierdo, localizado en la región presacra. Presentaba un cuadro de un año de evolución de epigastralgias frecuentes, con náuseas persistentes y anorexia. Se realizó endoscopia oral en noviembre de 1999 en la que se evidenció una lesión ulcerosa en la transición antro-cuerpo gástrico, cuya biopsia resultó diagnóstica de adenocarcinoma gástrico de células en anillo de sello. Tras concluir el estudio de extensión se decidió realizar una laparotomía con descolación coloepiploica y gastrectomía subtotal Billroth II, con el diagnóstico histológico definitivo de adenocarcinoma de células en anillo de sello, de cuerpo y antro gástrico que infiltraba en profundidad toda la pared, hasta la serosa, y metastatizaba en 15 ganglios de curvatura menor, subepiploicos y curvatura mayor (de 25 ganglios aislados). Con este diagnóstico referido y estadiificado como pT2N2M0 (estadio IIIA) se decidió, a petición de la paciente, administrar tratamiento poliquimioterápico con esquema ECU: 4-epirrubicina (50 mg/m²), cisplatino (60 mg/m²) el día 1, y UFT oral 900 mg/día durante 21 días, cada 28 días³. Recibió un total de 5 ciclos desde febrero a mayo de 2000, abandonando por decisión de la paciente, pese a buena tolerancia. Continuó seguimiento en nuestras consultas, permaneciendo asintomática, con ganancia de peso y *performance status* de ECOG 0. En estas revisiones se realizaron controles endoscópicos, sin evidencia de recidiva, así como tomografía axial computarizada (TAC) sin hallazgos. En la revisión de diciembre de 2000, al año de la intervención, se objetivó en la TAC abdominal la existencia de una masa sólida, bilobulada y heterogénea, de 10 y 20 cm, respectivamente, en la pelvis, probablemente ovárica que, además, era palpable en la exploración física. Los marcadores tumorales estaban dentro de la normalidad, al igual que la bioquímica hepatorenal y el hemograma. Por este motivo se decidió realizar una laparotomía exploradora, en enero de 2001, realizándose exéresis de ambas tumoraciones ováricas de 20 y 10 cm de tamaño, completada con histerectomía total, ligadura de redondos, despegamiento de placa vesicouterina, ligadura de arteria uterina y evacuación de ascitis moderada. El diagnóstico histológico fue de metástasis ovárica de adenocarcinoma de células en anillo de sello (tumor de Krukenberg bilateral). En la revaluación posquirúrgica mediante nueva TAC no se evidenció enfermedad residual y la paciente se encuentra asintomática.

Como describimos previamente, el tumor de Krukenberg o metástasis ovárica secundaria a carcinoma de otro origen es un tumor sólido estromal, típicamente formado por «células en anillo de sello», con una gran proporción de mucina, dispuestas en nido o cordones rodeadas por una abundante proliferación conjuntiva o seudosarcomatosa de la estroma y, como ocurrió en nuestro caso, con frecuencia bilateral^{1,2}. En la mayoría de casos es clínicamente más importante que la propia afectación gástrica y puede aparecer en cualquier momento de su evolución, como en nuestro caso (a pesar de la gastrectomía y tras constatar una respuesta completa radiológica, en ausencia de clínica previa o cualquier otra evidencia de recidiva tumoral local), y con desarrollo rápido de masa ovárica de gran tamaño. Bien es cierto que a pesar de un seguimiento exhaustivo del carcinoma gástrico, y aun permitiendo detectar hasta un 20% de recurrencias, no se ha traducido hasta el momento en un aumento de la

supervivencia⁴. Este hecho quizás se deba a la ausencia de un tratamiento eficaz de éstas, a pesar de la cirugía de rescate que se propone en recidivas de esta localización, ya que es poco frecuente la existencia de metástasis de localización única ovárica en esta fase de la enfermedad. Son muchos los autores que proponen la realización de ooforectomía profiláctica, en mujeres, durante la cirugía del tumor gastrointestinal primario, pero aún no podemos establecer conclusiones definitivas al respecto^{5,6}. Estos tumores suponen la gran parte de afectaciones metastásicas ováricas, entre el 30 y el 40% de todos ellos; cuando se diagnostican previamente a la aparición de un primario extraovárico rara vez se demuestra éste. Su pronóstico es sombrío, siendo rara la supervivencia de la paciente más allá del año, con desarrollo frecuente de carcinomatosis peritoneal a pesar de tratamiento¹. En algunas publicaciones se refieren tratamientos posquirúrgicos con cisplatino intraperitoneal y UFT oral de mantenimiento⁷. Lo cierto es que en estos enfermos de adenocarcinoma gástrico con gran afectación ganglionar regional (estadio IIIA en nuestro caso) debe considerarse de forma individualizada el uso de quimioterapia adyuvante, teniendo en cuenta los posibles beneficios que ésta parece aportar según los últimos metaanálisis analizados^{8,9}, una vez informado el paciente de los riesgos/beneficios del tratamiento. No parece tan evidente trasladar esta actitud al tratamiento de la recidiva, como se ha decidido en nuestro caso.

A.L. MORENO VEGA, F. ARANDA BELLIDO

y S. FLORES PRIETO

Unidad de Oncología Médica. Hospital Insalud de Mérida. Mérida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Holtz F, Hart WR. Krukenberg tumor: a clinico-pathologic analysis of 27 cases. *Cancer* 1982; 50: 2438-2447.
2. Berek JS, Thomas GM, Ozols RF. Ovarian cancer. En: Holland JF, Bast RC, Morton DL, Frei III E, Kufe DW, Weichselbaum RR, editores. *Cancer medicine* (4^a ed.). Baltimore: Williams-Wilkins, 1997: 2289-2326.
3. Bernabe R, Reina J, Salvador J, Chaves M, Rodríguez A, Noguer M et al. Epirubicin, cisplatin and UFT (ECU): a less toxic regimen in the treatment of advanced gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 1207.
4. Viste A, Rygh AB, Soreide O. Cancer of the stomach, is a follow-up programme of any importance for the patient? *Clin Oncol* 1984; 10: 325-332.
5. Hornstein E, Skornick Y, Rozin R. Radical surgical treatment for Krukenberg tumour. *Clin Oncol* 1982; 8: 279-282.
6. McGill FM, Ritter DB, Rickard CS, Kaley RA, Wadler S, Gresston WM et al. Krukenberg tumors: can management be improved? *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48: 61-65.
7. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, Ohayama S, Sasaki M et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomised trial. *J Clin Oncol*, 1993; 11: 1441-1447.
8. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: A263.



CÓLICO HEPÁTICO POR PARACETAMOL-CODEÍNA

Sr. Director: El dolor biliar tras la administración de analgésicos es muy infrecuente. Se presenta el caso de un paciente que presentó un cólico hepático tras la administración de paracetamol-codeína.

Varón de 63 años sin hábitos tóxicos, con antecedentes de colecistectomía por colelitiasis sintomática 10 años antes, al que su médico de cabecera prescribió tratamiento analgésico por cefalea. A los 20 min de la toma de un comprimido de paracetamol-codeína (500 y 30 mg, respectivamente) el paciente sufrió un intenso dolor epigástrico con náuseas, por lo que acudió a urgencias. La exploración física resultó normal y el dolor desapareció en pocos minutos tras la administración de dipirona intramuscular. Analíticamente destacaba elevación de las transaminasas,

TABLA I. Evolución de las cifras de transaminasas

	Horas desde inicio del dolor				
	2	6	14	20	12 días
SGOT, U/l (normal < 31)	382	1.394	864	537	15
SGPT, U/l (normal < 31)	202	954	1.046	841	30

con normalidad del resto de la analítica incluyendo amilasa (en sangre y orina), bilirrubina y resto de enzimas de colestasis. La ecografía abdominal y la colangiopancreatografía por resonancia magnética resultaron normales. La evolución de las transaminasas se expone en la tabla I. El paciente no ha presentado nuevos episodios de dolor abdominal tras un seguimiento de un año.

La administración de codeína¹, paracetamol-codeína o derivados mórfitos se ha relacionado con la aparición de pancreatitis aguda^{2,3} o dolor de tipo biliar con o sin elevación de las enzimas hepáticas⁴⁻⁷. Estudios manométricos han demostrado que dichos fármacos ocasionan un aumento de presión del esfínter de Oddi y, consiguientemente, de la vía biliar. La respuesta aparece a los 5 min, alcanza su acmé a los 15 min y persiste al menos 2 h⁸. Este aumento de la presión todavía es más acusado tras la colecistectomía⁹ y, por tanto, el riesgo de sufrir un cólico hepático es mayor en pacientes colecistectomizados, ya que la vesícula actúa como un regulador de la presión en la vía biliar.

En el presente caso no es posible excluir formalmente otras causas de obstrucción biliar aguda (microlitiasis o cálculo coledocal expulsado espontáneamente) como causa de la sintomatología¹⁰. No obstante, la clara relación entre la administración del fármaco y la aparición de los síntomas, la rápida resolución del cuadro, la ausencia de alteraciones radiológicas y la favorable evolución del paciente no sugieren el origen litiasico. Por todo ello, la práctica de una CPRE se consideró innecesaria. Aunque para la confirmación del cuadro hubiese sido precisa una prueba de provocación, el paciente no la aceptó.

En conclusión, el origen farmacológico debe considerarse en pacientes con dolor biliar, especialmente si existe antecedente de colecistectomía. El reconocimiento de esta situación clínica es importante para evitar exploraciones o terapéuticas innecesarias.

J.F. SOBRINO, R. CAMPO, E. BRULLET, A. MONTSERRAT, M. VERGARA, M. GIL, B. DALMAU y X. CALVET
Servicio de Endoscopia Digestiva (UDIAT-CD). Corporació Parc Taulí. Sabadell.

BIBLIOGRAFÍA

- Hastier P, Longo F, Buckley M, Chichmanian RM, Delmont JP. Pancreatitis induced by codeine: a case report with positive rechallenge. Gut 1997; 41: 705.
- Renkes P, Trechot P. Acetaminophen-codeine combination induced acute pancreatitis. Pancreas 1998; 16: 556-561.
- Hastier P, Demarquay JF, Maes B, Caroli-Bosc FX, Dumas R, Delmont J et al. Acute pancreatitis induced by codeine-acetaminophen association: a case report with positive rechallenge. Pancreas 1996; 13: 324-326.
- Delonca O, Barbe S, Cassan P, Pariente EA. Biliary pain after ingestion of paracetamol and codeine. Gastroenterol Clin Biol 1995; 19: 137-138.
- Berezny GM, Beck IT, DaCosta LR, O'Brien PG, Paloschi GB. Ultrasound in the diagnosis of sphincter of Oddi spasm. J Clin Gastroenterol 1985; 7: 528-532.
- Albuixech PM. Dolor pancreático tras la ingesta de paracetamol más codeína en enfermos colecistectomizados. Atención primaria 1997; 20: 522.
- Roberts-Thompson IC, Tool J. Abnormal responses to morphine-neostigmine in patients with undefined biliary-type pain. Gut 1985; 26: 1367-1368.
- Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. En: Goodman LS, Gilman A, editores. The pharmacological basis of therapeutics (6.^a ed.). Nueva York: McMillan, 1980; 504-505.
- Tanaka M, Ikeda S, Nakayama F. Change in bile duct pressure response after cholecystectomy: loss of the gallbladder as a pressure reservoir. Gastroenterology 1984; 87: 1154-1159.
- Anciaux ML, Pelletier G, Attali P, Meduri B, Ligouri C, Etienne JP. Prospective study of clinical and biochemical features of symptomatic choledocholithiasis. Dig Dis Sci 1986; 31: 449-453.



COMENTARIOS A LA CARTA:

<<AZATIOPRINA Y CARCINOMA DE CAVUM EN UN PACIENTE AFECTADO DE HEPATITIS AUTOINMUNE Y ENFERMEDAD DE CROHN>>

Sr. Director: Hemos leído con atención la Carta al Director publicada en el número de febrero 2001 de su Revista¹. Consideramos oportuno añadir algunos comentarios a la interesante descripción del caso de un carcinoma de cavum asociado al uso de azatioprina en un paciente con hepatitis autoinmune. Los mecanismos mediante los cuales azatioprina modifica la respuesta inmunológica han estado sujetos a especial controversia. La actividad inmunodepresora de la azatioprina es más selectiva para los linfocitos T que para los B². Otros factores, aparte de la toxicidad directa, pueden estar involucrados en la actividad de la azatioprina, por ejemplo, es ampliamente aceptado que este fármaco interfiere con la síntesis de algunos factores inmunológicos, como la interleucina 2³. Diversos autores han propuesto, además, una vía adicional a la puramente inmunodepresora en la que estaría involucrado el anillo imidazólico (metil-nitroimidazol) resultante de la reducción no enzimática de la molécula de azatioprina (fig. 1). El primer paso, supuestamente no enzimático, de metabolización de azatioprina proporciona un núcleo de 6-mercaptopurina (6-MP) más este anillo imidazólico, que actuaría bloqueando los grupos tiol (SH) expresados en la superficie de los linfocitos T activados. El bloqueo de estos radicales daría lugar a un efecto inmunomodulador sobre estas poblaciones de linfocitos activados⁴.

Tres sistemas enzimáticos compiten en la metabolización de azatioprina (fig. 1):

- Xantino oxidasa (XO): que transforma la 6-MP en el metabolito inactivo ácido 6-tioúrico.
- Tio-purina metil transferasa (TPMT): que convierte la 6-MP en 6-metil mercaptopurina (6-MMP), un metabolito de actividad inmunomoduladora no aclarada.
- Hipoxantina fosforibosil transferasa (HGPRT): que, seguida de otras acciones enzimáticas, transforma la 6-MP en el verdadero metabolito activo, con actividad inmunosupresora, los nucleótidos de 6-tioguanina (6-TGNs)⁵.

La farmacocinética de la azatioprina está sujeta a una importante variabilidad interindividual⁶ que se debe, en gran parte, a un significativo polimorfismo genético de la TPMT. Diversos estudios han relacionado la actividad de la TPMT, y la subsiguiente formación de 6-TGNs, con la sensibilidad individual a la azatioprina⁷. Mediante la monitorización de la actividad eritrocitaria de TPMT puede obtenerse un perfil individualizado de actividad enzimática, identificando, por un lado, pacientes con riesgo de toxicidad a la azatioprina (baja actividad TPMT) y, por otro, aquellos con posibilidad de fracaso terapéutico como consecuencia de una inmunodepresión inadecuada (actividad TPMT elevada). En nuestra experiencia, sobre una población de más de 3.500 pacientes hemos observado una distribución de la actividad enzimática TPMT que concuerda con el teorema Hardy-Weinberg, que predice la distribución de una población para un gen autosómico codominante (el 94% de los sujetos presentan el alelo TPMT_H; el 6% presentan el alelo TPMT_L). En términos genotípicos, hemos observado una distribución trimodal:

– TPMT_H/TPMT_H: 89,4% de sujetos homocigotos para el alelo de alta actividad.

– TPMT_H/TPMT_L: 9,7% de sujetos heterocigotos.