

Displasia gástrica severa con carcinoma intramucoso en un hombre de 16 años

José de Jesús Curiel-Valdés,* Fernando Sánchez-Martínez,* Carmen Valdez-Carrillo,* Héctor Olvera-Gil,** Everardo Zavala**

Resumen

La displasia gástrica es una lesión rara de adultos que afecta generalmente una pequeña área vecina a otras lesiones como pólipos, úlceras o inflamación, y que en los casos graves evoluciona con mayor frecuencia a adenocarcinoma gástrico, proceso que puede llevar un año; su detección no es común. La mayoría de las displasias leves y moderadas involucionan y sólo la minoría evoluciona a displasia grave. El caso que se reporta es una displasia severa en un adolescente de 16 años, sin historia de enfermedad gástrica, con sangrado agudo y abundante de tubo digestivo alto, que lo llevó a anemia de 2.8 g/dl, cuya persistencia obligó a gastrectomía subtotal de emergencia. Macroscópicamente la mucosa estaba congestiva y sangrante con úlceras superficiales. El estudio histológico mostró displasia extensa, con zonas de carcinoma intramucoso, limitadas al epitelio foveolar. Las úlceras estaban congestionadas y no había inflamación, pólipos o algún otro trastorno. Se realizaron estudios de inmunohistoquímica de Ki-67, P53, que fueron positivos, y P16, esporádicamente positivo. El objetivo de presentar este caso es la excepcional temprana edad de presentación, la extensión y severidad de la displasia con áreas de carcinoma intramucoso. No encontramos casos semejantes reportados en la literatura.

Palabras clave: displasia gástrica, lesión gástrica precancerosa, carcinoma gástrico, adolescente.

Summary

Gastric dysplasia is a rare adult condition affecting a small area near polyps, ulcers or is an inflammatory process. Adenocarcinoma develops in severe gastric dysplasia, and this process may take 1 year. Mild and moderate dysplasias regress and only a small proportion progresses to severe dysplasia. We report a severe dysplasia in a 16-year-old male with no clinical history of gastric disease with acute and severe upper gastrointestinal bleeding that lowered hemoglobin levels to 2.8 g/dL. Bleeding persisted and subtotal gastrectomy was performed on an emergency basis. At gross examination, bleeding and congestion were found with superficial ulcers. Microscopically, severe dysplasia was observed with intramucosal areas of carcinoma limited to foveolar mucosa. The ulcers were congested and there was no inflammation, no polyps or other alterations in the mucosal layer. Ki-67 and P53 markers were positive, p16 with sporadic positivity. The purpose here is to report an exceptional case because of the young age and extensive and severe dysplasia with areas of intramucosal carcinoma and no previous clinical history. No similar cases of severe dysplasia with carcinoma in situ are reported in the literature.

Key words: gastric dysplasia, precancerous lesions, gastric carcinoma, adolescent.

Introducción

La displasia gástrica es una entidad relativamente nueva y controversial, especialmente en el hemisferio occidental;¹⁻⁷ es más común en Japón.

No hay criterios histológicos universalmente aceptados para diagnosticarla, sin embargo, la enfermedad ha sido dividida tradicionalmente en tres grados: leve, moderada y severa. En la clasificación de Viena,⁷ las displasias gástricas fueron divididas en cinco grados, iniciando con el término de “negativo para displasia y/o neoplasia”, hasta “carcinoma invasor”. Los estadios 2, 3 y 4 incluyen las displasias y el carcinoma *in situ*. En esta clasificación se introducen los términos *displasia leve*, estadio 2, y de *alto grado*, estadios 3 y 4, similar a la clasificación de NIC en el cuello uterino. La clasificación internacional de Pádoval⁵ es parecida en algunos aspectos pero no hay separación en alto y bajo grado. Se informa que la displasia leve y la moderada tienen una regresión espontánea y la severa progresa a carcinoma en menos de un año.⁸⁻¹⁰

Generalmente la displasia se observa en la vecindad de zonas inflamatorias, pólipos y cerca de anastomosis,¹¹⁻¹⁸ y en una pequeña área. La edad promedio en esta entidad es por arriba de

* Hospital Notre Dame, Departamento de Patología. México, D. F.

** Clínica Guadalupe Tepeyac, Departamentos de Cirugía y Endoscopia. México, D. F.

Solicitud de sobretiros:

José de Jesús Curiel-Valdés,
Hamburgo 304, Col. Juárez, 06600 México, D. F.
Tel.: (52 55) 5211 4339. Fax: (52 55) 5286 0275.
E mail: josecurielvaldes@hotmail.com

Recibido para publicación: 20-06-2006

Aceptado para publicación: 20-07-2006

los 30 años, con mayor frecuencia en la quinta década de la vida.¹⁹ No encontramos en la literatura reportes en pacientes menores de 20 años de edad. Cuando es posible, debe ser tratada la causa primaria; la gastrectomía es altamente recomendada para la displasia severa, debido al alto riesgo de transformación a neoplasia invasora.⁹ En Japón es muy común usar un procedimiento local denominado *resección mucosa*.²⁰ Algunos casos de este procedimiento han sido reportados en México.²¹

Caso clínico

Adolescente varón de 16 años de edad que ingresó al hospital por anemia aguda, sin historia previa de ingesta de alcohol, drogas, tabaco o alguna enfermedad crónica. No había tampoco historia familiar de neoplasia. Durante su hospitalización, el paciente tuvo episodios de hemorragia aguda gastrointestinal con choque hipovolémico. En la endoscopia se encontró gastropatía superficial erosiva, con anemia de 2.8 g/dl, por lo que el paciente recibió 4 unidades de sangre para estabilizar sus signos vitales. Se realizó de emergencia una gastrectomía tipo Bilroth II debido a la falta de control del sangrado, con estado de choque y signos de daño neurológico. Los niveles de hemoglobina se estabilizaron en 9.1 g/dl.

En el posoperatorio, el paciente presentó dehiscencia de la anastomosis con sepsis abdominal, que requirió dos procedimientos quirúrgicos adicionales. El paciente falleció dos meses después debido a sepsis abdominal y con evento final de varicela Zoster. No se realizó autopsia.

El espécimen recibido para estudio anatomopatológico consistió en cuerpo gástrico de 15 cm de longitud por la curvatura mayor, con mucosa congestiva, un patrón de pliegues hipertrófico, sangre residual y muy escaso moco en la superficie (figura 1). Histológicamente había completa sustitución del epitelio foveo-



Figura 1. Mitad del espécimen seccionado en la que se observa la mucosa con muy escaso moco, restos de sangre y pliegues hipertróficos y hemorrágicos.

lar por células displásicas con poliestratificación en diversos grados (figura 2), en algunos sitios con glándulas muy juntas que tenían mínima o nula lámina propia entre ellas y en algunos sitios glándulas muy pequeñas. Las células con núcleos grandes con cromatina gruesa y nucléolo prominente, refuerzo de la membrana nuclear y citoplasma escaso débilmente eosinófilo y con frecuentes mitosis. Estas células estaban localizadas desde el cuello de las glándulas profundas hasta la superficie en el cuerpo y en el antro. Toda la mucosa estaba con capilares muy congestivos. No había células inflamatorias en todo el espesor de la mucosa. No se encontró *Helicobacter pylori* y sólo ocasionalmente había aislados acúmulos pequeños de linfocitos situados profundamente, cerca de la muscular de la mucosa, alrededor de glándulas de caracteres normales. No había alteraciones en la

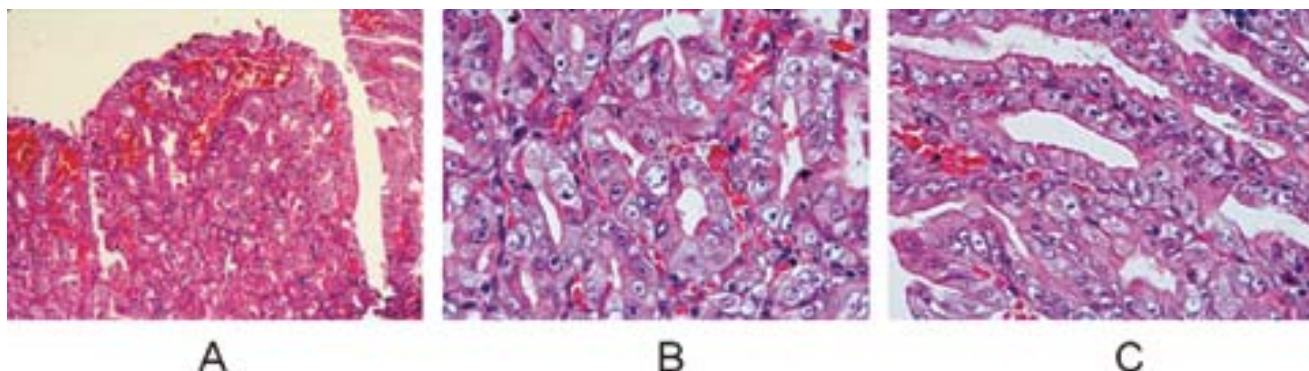


Figura 2. Mucosa gástrica al microscopio a diversos aumentos. A) Mucosa gástrica en panorámica (100x), con células displásicas en la superficie, distribución papilar y congestión y hemorragia superficial. B y C) Área del cuello de las glándulas (400x), distribuidas en forma muy compacta, sin lámina propia entre ellas, con células displásicas, fusión de las glándulas y carcinoma intramucoso, donde hay algunas mitosis. Nótese la ausencia de células inflamatorias.

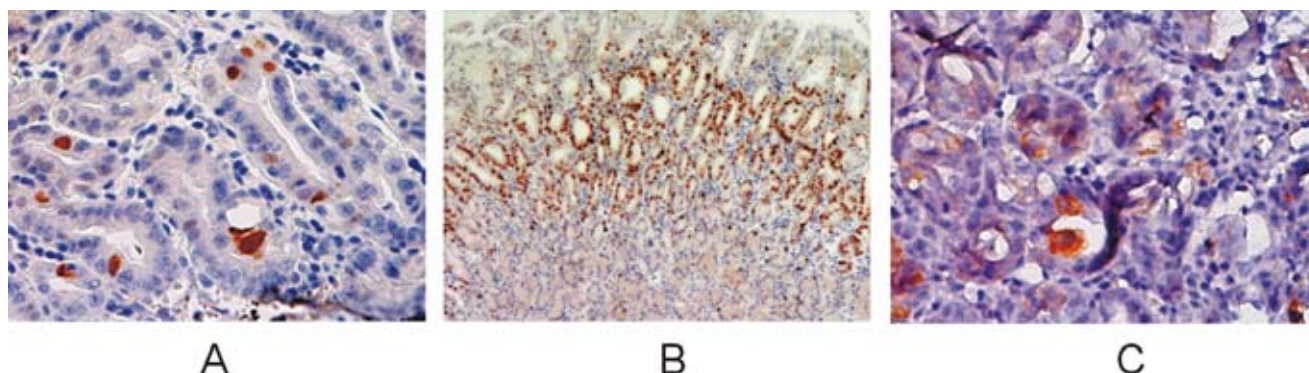


Figura 3. A) P53 con escasas células positivas. B) Ki-67 intensa y extensa positividad en las células displásicas, especialmente en el área del cuello de las glándulas. C) P16 positivo en esporádicas células.

submucosa, capas musculares o la serosa. En cortes de la porción antral se encontró erosión en la superficie que explicaba el sangrado. En los límites quirúrgicos de la gastrectomía había también displasia severa.

De la segunda cirugía se recibió un espécimen consistente en los bordes de la anastomosis donde había también displasia de leve a severa. Se recibió también un ganglio linfático cercano a la anastomosis que mostró hiperplasia folicular y sinusoidal leve. Se realizó detección de VIH, la cual fue negativa. Los marcadores de inmunohistoquímica mostraron Ki-67 con positividad extensa en las células displásicas. P53 fue positiva en muchas de las células displásicas, en proporción mucho menor que Ki-67. P16 INK4A (P16) mostró sólo positividad ocasional (figura 3). Se realizó estudio de DNA por medio de CAS 200, el cual indicó euploidía.

Discusión

La displasia severa, como la del paciente informado, ha sido clasificada tradicionalmente por criterios de histología convencional^{1-3,5-7} y puede ser catalogada en la clasificación de Viena;⁷ la más aceptada es la categoría 4 o 5, sin embargo, la categoría 5 es muy extensa e incluye carcinoma intramucoso, carcinoma submucoso y neoplasia con invasión más allá de la submucosa, lo que implica un espectro muy amplio de posibilidades de invasión.

En el presente caso encontramos glándulas con displasia severa evidenciada por los cambios nucleares de aumento de tamaño, estratificación y mitosis. El carcinoma intramucoso puede ser considerado por las glándulas dispuestas en forma muy compacta sin membrana basal entre ellas y en algunas áreas con fusión de las mismas, que afectaban la parte del epitelio foveolar comprendida entre el cuello glandular y la superficie. Esto lo situaría en la categoría 5 de la clasificación de Viena. Adicionalmente, en el caso reseñado fue importante la extensión de la displasia, prácticamente en todo el espécimen.

Los marcadores de inmunohistoquímica Ki-67 y P53 han sido reportados positivos²² en casos de displasia severa, considerada precursora de carcinoma, no así en las formas leve y moderada. Ki-67 es un marcador de proliferación celular presente en casi todos las neoplasias malignas de manera mucho mayor que en tejidos normales. La tinción de Ki-67 fue en este caso positiva en 80 % de las células displásicas. P53 es un marcador de la proteína mutada del gen p53, que se sobreexpresa cuando hay daño en este gen. P53 es el encargado de guardar al genoma celular e inducir apoptosis si se detecta daño. En este caso fue positivo en 40 % de las células displásicas. La positividad de estos marcadores apoya el diagnóstico de displasia severa, ya que, como se mencionó, no se encuentran positivos en las displasias leves y moderadas.

El hecho de que el DNA de las células displásicas sea euploide no descarta el diagnóstico de carcinoma intramucoso ni la displasia.¹⁷

Es relevante la edad del paciente, 16 años, ya que la enfermedad es generalmente diagnosticada en la tercera década de la vida.¹⁹ En los buscadores de información médica de internet no encontramos casos reportados de menos de 20 años. Adicionalmente, la progresión de displasia a carcinoma teóricamente lleva un año y no está relacionada con episodios agudos;^{3,19} también es importante que no hubiera inflamación, cambios regenerativos, pólipos o alguna enfermedad preexistente, como está descrito en las displasias. No se identificó tampoco VIH en el paciente.

Es claro que el mecanismo de sangrado se debió a la congestión y erosión del epitelio por carencia de la protección habitual de moco. En reportes de Japón, el carcinoma intramucoso es tratado con resección mucosa local, ya que casi siempre involucra una pequeña zona. En el resto de los informes del hemisferio occidental estas lesiones son tratadas mediante gastrectomía.

Recientemente, Lomo²³ describió los cambios en esófago de Barret con displasia de las criptas con estudios de P53 y Ki-67, con resultados similares a nuestros hallazgos con estos dos marcadores de inmunohistoquímica, apoyando los cambios displásicos.

En 2004, Zhou²⁴ estudió el P16 en displasias, cuya positividad en mucosa normal va desapareciendo conforme avanza la displasia. P16 es una proteína derivada del gen p16 del cromosoma 21 que se expresa por daño al gen Rb, uno de los que controlan el ciclo de reproducción celular. P16 en este caso fue ocasionalmente positivo, apoyando también la displasia.

En 2004, Sugai²⁵ examinó los cambios celulares de displasia y neoplasias tempranas gástricas, analizando diversas mucinas y los marcadores P53 y Ki-67, encontrando cambios en estos marcadores, semejantes a los descritos en el presente reporte.

El nuestro es un caso raro de displasia gástrica severa muy extensa con áreas de carcinoma intramucoso, en un paciente muy joven (16 años) sin enfermedad predisponente en la mucosa gástrica que la pudiera explicar.

Referencias

1. Bajtai A, Hidvegi J. The role of gastric mucosal dysplasia in the development of gastric carcinoma. *Pathol Oncol Res* 1998;4:297-300.
2. Goldstein NS, Lewin KJ. Gastric epithelial dysplasia and adenoma: historical review and histological criteria for grading. *Hum Pathol* 1997;28:127-133.
3. Kokkola A, Haapiainen R, Laxen F, Puolakkainen P, Kivilaakso E, Virtamo J, et al. Risk of gastric carcinoma in patients with mucosal dysplasia associated with atrophic gastritis: a follow up study. *J Clin Pathol* 1996;49:979-984.
4. Masci E, Viale E, Freschi M, Porcellati M, Tittobello A. Precancerous gastric lesions and *Helicobacter pylori*. *Hepatogastroenterology* 1996;43:854-858.
5. Rugge M, Correa P, Dixon M, Hattori T, Leandro G, Lewin K, et al. Gastric dysplasia. The Padova International Classification. *Am J Surg Pathol* 2000;24:167-176.
6. Schlemper RJ, Kato Y, Stolte M. Well-differentiated adenocarcinoma or dysplasia of the gastric epithelium: rationale for a new classification system. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1999;83:62-70.
7. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Vienna Classification of Gastrointestinal Epithelial Neoplasia. *Gut* 2000;47:251-255.
8. Genta RM. Atrophy, metaplasia and dysplasia: are they reversible? *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:24-25.
9. Koktysz R, Zielinski KW, Kulig A. Grading of gastric epithelial dysplasia. An interobserver study and analysis of diagnostic criteria. *Pol J Pathol* 1997;48:5-14.
10. Schwab GP, Wetscher GJ, Klinger A, Kreczy A, Ofner C, Berresheim U, et al. Is there a dysplasia-carcinoma sequence in rat gastric remnant. *Dig Dis Sci* 1997;42:608-615.
11. Arikawa J, Tokunaga M, Tashiro Y, Tanaka S, Sato E, Haraguchi K, et al. Epstein-Barr virus-positive multiple early gastric cancers and dysplastic lesions: a case report. *Pathol Int* 1997;47:730-734.
12. Bertoni G, Sassatelli R, Nigrisoli E, Pennazio M, Tansini P, Arrigoni A, et al. Dysplastic changes in gastric fundic gland polyps of patients with familial. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:192-197.
13. Cadman B, Dixon MF, Wyatt JL. Value of routine, non-targeted biopsies in the diagnosis of gastric neoplasia. *J Clin Pathol* 1997;50:832-834.
14. Greene FL. Discovery of early gastric remnant carcinoma. Results of a 14-year endoscopic screening program. *Surg Endosc* 1995;9:1199-1203.
15. Ioachim HL, Hajdu C, Giancotti FR, Dorsett B. Lymphoid proliferations and lymphomas associated with gastric metaplasia, dysplasia, and carcinoma. *Hum Pathol* 1999;30:833-842.
16. Kushima R, Ruthlein HJ, Bamba M, Hattori T, Borchard F. Pyloric gland-type adenoma arising in heterotopic gastric mucosa of the duodenum, with dysplastic progression of the gastric type. *Virchows Arch* 1999;435:452-457.
17. Marrero JM, de Caestecker JS, Corbishley CM, McCormick C, Northfield TC. Gastric DNA content in postgastrectomy patients. Relationship to mucosal dysplasia. *Cancer* 1996;77:19-24.
18. Mion F, Lambert R, Partensky C, Cherkaoui M, Berger F. High-grade dysplasia in an adenoma of the upper esophagus developing on heterotopic gastric mucosa. *Endoscopy* 1996;28:633-635.
19. Grabiec J, Owen DA. Carcinoma of the stomach in young persons. *Cancer* 1985;56:388-396.
20. Kazunori I, Saburo N, Yoshiki H, Minoru K, Junji Y, Masahiro T, Hitoshi S, Takahiro K, Hirofumi N. A prospective study on endoscopic treatment for early gastric cancer in Japan: an interim report. *Digestive Endosc* 2000;12:19-24.
21. Curiel-Valdés JJ, Gutiérrez-Rodríguez L. Mucosectomía en carcinoma intramucoso de estómago, reporte de un caso. Presentado en el Congreso de la Asociación Mexicana de Patólogos, A. C., Ixtapa, México, mayo 2 de 2002.
22. Miracco C, Spina D, Vindigni C, Filipe MI, Tosi P. Cell proliferation patterns and p53 expression in gastric dysplasia. *Int J Cancer* 1995;62:149-154.
23. Lomo LC, Blount L, Sanchez CA, Li X, Galipeau PC, Cowan BS, Ayub K, Rabinovitch PS, Reid BJ, Odze RD. Crypt dysplasia with surface maturation. A clinical, pathologic, and molecular study of a Barret's esophagus cohort. *Am J Surg Pathol* 2006;30:423-435.
24. Zhou Y, Gao SS, Li YX, Fan ZM, Zhao X, Qi YJ, Wei JP, Zou JX, Liu G, Jiao LH, Bai YM, Wang LD. Tumor suppressor gene p16 and Rb expression in gastric cardia precancerous lesions from subjects at a high incidence area in northern China. *World J Gastroenterol* 2002;8:423-425.
25. Sugai T, Inomata M, Sesqui N, Jiao YF, Heñido M, Orji S, Nakamura S. Analysis of mucin, p53 protein and Ki-67 expressions in gastric differentiated-type intramucosal neoplastic lesions obtained from endoscopic mucosal resection samples: a proposal for a new classification of intramucosal neoplastic lesions based on nuclear atypia. *Pathol Int* 2004;54:425-435.

