

# Hemorragia digestiva por tumor estromal de localización yeyunal en una paciente con neurofibromatosis

*Digestive hemorrhage due to stromal tumor located in the jejunum in a patient with neurofibromatosis*

*Dr. Rafael Cerdán Pascual, Dr. Joaquín Bernal Jaulín, Dr. Sonia Cantín Blázquez, Dr. José Ignacio Barranco Domínguez, Dra. Sofía Borlán Ansón, Dr. Alejandro Serrablo Requejo, Dr. Jesús María Esarte Muniain*

## Resumen

**Objetivo:** Informe de un caso de hemorragia digestiva, secundaria a un tumor estromal yeyunal en una paciente con neurofibromatosis.

**Sede:** Hospital de 3er nivel de atención.

**Observación clínica:** Los tumores estromales gastrointestinales (GIST) se originan en el tejido mesenquimal de la pared gastrointestinal. Suelen asentarse en el estómago, siendo el yeyuno la segunda localización más frecuente. Presentamos el caso de una mujer de 57 años, con antecedentes de neurofibromatosis tipo 1 y que fue intervenida de urgencia por hemorragia digestiva causada por un tumor GIST de primera asa yeyunal. Analizamos las características ultraestructurales de estos tumores, sus formas de presentación y su dificultad diagnóstica, sobre todo cuando se asientan en intestino delgado.

**Conclusión:** La asociación entre GIST y neurofibromatosis es infrecuente y habitualmente produce sintomatología que precisará tratamiento quirúrgico.

## Abstract

**Objective:** To report the case of a female patient with neurofibromatosis and gastrointestinal hemorrhage induced by jejunal stromal tumor.

**Setting:** Third level health care hospital.

**Case description:** Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are originated in the mesenchymal tissue of the gastrointestinal wall. They are usually located in the stomach, and the jejunum is the second most frequent location. We report a case of a 57-year-old woman, with neurofibromatosis type 1 and admitted to the hospital because of an acute gastrointestinal bleeding. Laparotomy revealed a proximal jejunal tumor that was classified as GIST. We analyze the ultrastructural characteristics of these tumors, their forms of presentation, and their diagnostic difficulties when lesions are located in the small bowel.

**Conclusion:** Association between GIST and neurofibromatosis is an unusual finding, frequently producing symptoms that require surgical treatment.

**Palabras clave:** GIST, neurofibromatosis tipo 1, tumores estromales, hemorragia digestiva.

**Cir Gen 2007;29:54-57**

**Key words:** GIST, neurofibromatosis type 1, stromal tumors, gastrointestinal hemorrhage.

**Cir Gen 2007;29:54-57**

## Introducción

Los tumores estromales gastrointestinales (GIST) se originan en el tejido mesenquimal de la pared del tubo digestivo. El origen de estos tumores parece ser las

células intersticiales de Cajal que se encuentran en los plexos mioentéricos y que presentan positividad inmunohistoquímica para dos marcadores, el c-kit o CD 117 y el CD 34. Estos tumores pueden clasificarse según

Recibido para publicación: 2 de febrero de 2006

Aceptado para publicación: 4 de junio de 2006

Servicio de Cirugía General.

Hospital Universitario "Miguel Servet". Pº Isabel la Católica 1-3. 50009 Zaragoza (España)

Correspondencia: Dr. Rafael Cerdán Pascual. Servicio de Cirugía General. Hospital Universitario "Miguel Servet". Pº Isabel la Católica 1-3. 50009 Zaragoza. Teléfono: 976 765500 (ext. 1381). Correo electrónico: jorge\_siro@yahoo.es

presenten diferenciación mioide (la más frecuente), neural, mixta o ausencia de la misma. Representan el 1% de las neoplasias del tubo digestivo y suelen asentarse en el estómago, siendo el intestino delgado la segunda localización en frecuencia.<sup>1</sup> Sus manifestaciones clínicas son inespecíficas, la más habitual es la hemorragia digestiva por necrosis y perforación del tumor a la luz del tracto digestivo. Cuando se localizan en intestino delgado, su diagnóstico suele ser muy complicado ya que habitualmente no son accesibles a la endoscopia. Su asociación con neurofibromatosis es infrecuente, y se estima que sólo el 7% de los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 presenta tumores del estroma gastrointestinal.<sup>2,3</sup>

### Observación clínica

Mujer de 57 años con antecedentes de neurofibromatosis tipo 1 y ooforectomía derecha por quiste ovárico, tres años antes. Acudió a urgencias por melenas de tres días de evolución. Sus constantes eran normales y no refería ninguna otra sintomatología. La exploración abdominal era normal y el tacto rectal confirmó la presencia de melenas. En la analítica destacaba una hemoglobina de 9.5 g/dl y un hematócrito de 27.7%. Se realizó fibrogastroscoopia urgente que informó de la presencia de tres lesiones angiodisplásicas en tercera porción duodenal con discreto sangrado en capa que, a juicio del endoscopista, no justificaban el cuadro clínico de la paciente. Dado que tras 24 h de ingreso persistían las melenas y que ya se habían transfundido 4 unidades de concentrado de hematíes, se repitió la endoscopia encontrando las mismas lesiones descritas que, al contacto con el endoscopio, empezaron a sangrar de forma cataclísmica, provocando un rápido deterioro hemodinámico de la paciente, motivo por el cual se decidió intervención urgente. Se practicó una laparotomía media y se procedió a exponer la tercera porción duodenal. Durante estas maniobras y con

la movilización intestinal, se descubrieron, a unos 15 cm del ángulo de Treitz, tres tumoraciones exofíticas de aproximadamente 4, 3 y 1 cm de diámetro mayor con gran aumento de la vascularización en la zona (**Figura 1**). La endoscopia intraoperatoria confirmó la sospecha de que lo que inicialmente se consideró tercera porción duodenal era en realidad la primera asa yeyunal y que las lesiones sangrantes correspondían a las tumoraciones descritas. Se realizó resección intestinal y anastomosis término-terminal a puntos sueltos sin complicaciones. Se examinó al corte la tumoración de mayor tamaño y se observaron áreas de hemorragia y necrosis central (**Figura 2**). El postoperatorio transcurrió sin incidencias y la paciente pudo ser dada de alta a los 7 días de la intervención. El informe anatomopatológico de la pieza resecada fue de tumor GIST (c-Kit positivo intenso y uniforme (+++) y S 100 positivo intenso y uniforme (+++)) con bajo grado de malignidad.

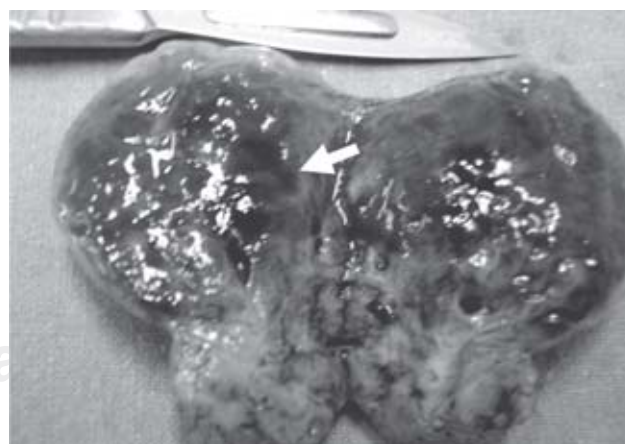
### Discusión

La neurofibromatosis es una enfermedad autosómica dominante, de la cual se distinguen dos formas fundamentales: la de tipo 1 (NF1) o enfermedad de Von Recklinghausen (mutación en el cromosoma 17), cuya manifestación predominante es el neurofibroma, y la neurofibromatosis tipo 2 (mutación en el cromosoma 22) que afecta exclusivamente a los nervios acústicos. La asociación entre neurofibromatosis y tumores estromales gastrointestinales es infrecuente y sólo el 7-10% de los pacientes con NF1 presentan alteraciones gastrointestinales en forma de hemorragia digestiva, dispepsia, obstrucción intestinal y/o perforación, como consecuencia de la aparición de tumoraciones en el tubo digestivo.

Los tumores estromales del tracto gastrointestinal (GIST) son tumores poco frecuentes que suponen aproximadamente el 1% de todas las neoplasias del tubo digestivo. El origen de estos tumores parece ser



**Fig. 1.** Aspecto intraoperatorio de las tres tumoraciones situadas en la primera asa yeyunal. Obsérvese la gran vascularización de la zona (flecha negra).



**Fig. 2.** Detalle macroscópico de la tumoración más grande, una vez abierta. Obsérvese las áreas de necrosis central (flecha blanca).

las células intersticiales de Cajal que tienen características de diferenciación tanto neural como de musculatura lisa. El diagnóstico de certeza es inmunohistoquímico, mediante la confirmación de la expresión de la proteína c-kit o CD 117 (85-100% de los GIST) y del antígeno de células madre mielóide CD 34 (70-80%).<sup>4</sup> El gen *c-kit* codifica una proteína que actúa como receptor transmembranal con actividad tirosinasa para diversos factores de crecimiento. En la patogenia de los GIST podría estar implicada una mutación en el protooncogen *c-kit* que determinaría una autoactivación del receptor, dando lugar a un crecimiento celular sin control o a una inhibición de la apoptosis.<sup>4</sup>

Dependiendo de sus características de diferenciación muscular o neural, los tumores estromales pueden ser divididos en cuatro categorías. Lo más frecuente será encontrar expresión antigénica propia de células miogénicas (HHF-35 SMA y desmina). En otros casos se demuestra positividad para la enolasa neurooespecífica y positividad variable para neurofilamentos, sinaptofisina y proteína S-100, como ocurre en el tumor nervioso autónomo gastrointestinal (GAN). Menos habitual es la diferenciación mixta neural y hacia músculo liso y, por último, existe un grupo infrecuente que no demuestra diferenciación específica y que curiosamente presenta inmunorreactividad para el CD34.<sup>5,6</sup> Algunos autores utilizan el término GIST para referirse estrictamente al grupo CD34+, empleando los términos de leiomioma-leiomiosarcoma y schwannoma-plexosarcoma o tumor nervioso autónomo gastrointestinal para el resto.<sup>7-9</sup>

La edad de presentación de estos tumores oscila entre los 40 y los 60 años<sup>10,11</sup> con un ligero predominio masculino.<sup>12</sup> Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y dependerán de la localización, crecimiento endo o exofítico, tamaño y agresividad del tumor. La hemorragia digestiva es la presentación más habitual debido a la perforación del tumor a la luz del tracto digestivo.<sup>10,13</sup>

El órgano más frecuentemente afectado es el estómago, con un 45%, seguido del intestino delgado con un 24%; en este último caso, el yeyuno es la localización más frecuente.<sup>11,14</sup> Los GIST representan el 30-40% de los tumores benignos del intestino delgado y el 10-15% de los malignos. Macroscópicamente pueden alcanzar tamaños considerables y se caracterizan por una tendencia a la necrosis central. Aproximadamente el 60% de los casos presentan crecimiento submucoso hacia la luz gastrointestinal, el 30% son subserosos y sólo el 10% presentan crecimiento intramural.

Cuando la clínica es inespecífica, el tránsito intestinal baritado, la TAC y la RMN pueden ayudarnos a obtener un diagnóstico de sospecha.<sup>8</sup> Si se produce una hemorragia activa, la gammagrafía con hematíes marcados y la arteriografía selectiva pueden ser de utilidad mediante la detección de áreas de extravasación y lesiones muy vascularizadas, que pueden hacer sospechar la existencia de un GIST.<sup>15</sup> Los que se asientan en intestino delgado son de muy difícil diagnóstico, ya que no suelen ser accesibles a los procedimientos en-

doscópicos. Sin embargo, en el caso que nos ocupa, su localización en yeyuno proximal fue determinante para su detección endoscópica, aunque el origen de la hemorragia no fuera realizado con precisión y el diagnóstico definitivo fuera intraoperatorio.

El tratamiento será la extirpación del tumor con un amplio margen de tejido normal siempre que sea posible. Dado que las metástasis ganglionares regionales son excepcionales, no se considera necesaria una exéresis amplia de la zona de drenaje linfático.<sup>10</sup> Estos tumores presentan una escasa respuesta a la quimioterapia y radioterapia convencional. Recientemente han aparecido nuevos tratamientos como el imatinib, que es un inhibidor competitivo de la tirosinasa y que ofrece resultados esperanzadores (40-69% de respuesta parcial en casos de GIST irreseccables y/o metastásicos).<sup>16</sup>

El pronóstico se establece en función de diferentes parámetros como: el índice mitótico, tamaño superior a 5 cm, necrosis, hemorragia, invasión de mucosa, celularidad y atipia nuclear, entre otros.<sup>10,14</sup> Se ha observado que el número de mitosis mayor a 5/50 campos de gran aumento y la celularidad son factores asociados a una mayor incidencia de metástasis.<sup>9</sup> En los casos de diferenciación neural o ausencia de diferenciación, se ha demostrado igualmente una mayor frecuencia de comportamiento maligno. No obstante, en estos casos también podremos observar paralelamente un aumento del índice mitótico. Estudios recientes sugieren que las mutaciones en el exón 11 (brazo largo del cromosoma 4) del gen *c-kit* se relacionan también con un peor pronóstico.<sup>17</sup> A pesar de todo lo anterior, no siempre existe una correspondencia exacta entre la concurrencia de estos factores y el comportamiento tumoral. Por este motivo, y siguiendo las directrices de consenso del grupo de trabajo del Instituto Nacional de Salud de Norteamérica, se prefiere clasificar estos tumores en términos de "grado de malignidad"<sup>18</sup> o de "riesgo de comportamiento maligno".

En la bibliografía consultada destacan dos amplias series de seguimiento tras la resección de GIST, la del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, con 200 pacientes, y la del Johns Hopkins, con 164 pacientes. En estas series, la supervivencia a los 5 años es del 54% y está muy relacionada con la localización del tumor. El tiempo medio de recidiva es de 21 meses, siendo el lugar más frecuente el hígado, seguido de la recidiva local.<sup>12,19</sup>

## Referencias

1. Tubía LJI, Sánchez PA, Partearroyo SN, Galarraga II, López HAE, Palomar LM, 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. Mirón PB, Becerra MA, Romera LAL, Rueda LAI, Huertas PF, Pérez CB, et al. Tumores de la estroma gastrointestinal y neurofibromatosis tipo 1. *Cir Esp* 2003; 74: 171-3.
3. Martínez OJL, Esmer SDD, Suárez MR, Ruiz RR, Blanco BR. Neurofibromatosis gastrointestinal. Una causa poco

- frecuente de cirugía abdominal. *Rev Gastroenterol Mex* 2000; 65: 34-6.
4. 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.
  5. Ma CK, Amin MB, Kintanar E, Linden MD, Zarbo RJ. Immunohistologic characterization of gastrointestinal stromal tumors: A study of 82 cases compared with 11 cases of leiomyomas. *Mod Pathol* 1993; 6: 139-144.
  6. Suster S. Gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol* 1996; 13: 297-313.
  7. Miletinen M, Virolainen M, Maarit-Sarlomo-Rikala. Gastrointestinal stromal tumors— value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 207-216.
  8. Shojaku H, Futatsuya R, Seto H, Tajika S, Matsunou H. Malignant gastrointestinal stromal tumor of the small intestine: radiologic-pathologic correlation. *Radiat Med* 1997; 15: 189-192.
  9. Tworek JA, Appelman HD, Singleton TP, Greenson JK. Stromal tumors of the jejunum and ileum. *Mod Pathol* 1997; 10: 200-209.
  10. Dougherty MJ, Compton C, Talbert M, Wood WC. Sarcomas of the gastrointestinal tract. Separation into favorable and unfavorable prognostic groups by mitotic count. *Ann Surg* 1991; 214: 569-574.
  11. Prieto NL, Pérez RJP, Rodríguez MJA, Corripio R, García SML. Leiomiosarcoma intestinal perforado. *Rev Esp Enferm Dig* 1998; 90: 730-731.
  12. Lillemoe KD, Efron DT. Gastrointestinal stromal tumors. En: Cameron JL, editor. *Current surgical therapy*. 7th ed. St. Louis: Mosby Inc., 2001: 112-7.
  13. Min KW. Small intestinal stromal tumors with skeinoid fibers. Clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural investigations. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 145-155.
  14. Ueyama T, Guo KJ, Hashimoto H, Daimaru Y, Enjoji M. A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 1992; 69: 947-955.
  15. Zuckerman DA, Bocchini TB, Birnbaum EH. Massive hemorrhage in the lower gastrointestinal tract in adults: diagnostic imaging and intervention. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161: 703-711.
  16. DeMatteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002; 33: 466-77.
  17. 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 Res* 1999; 59: 4297-300.
  18. Fletcher CD, 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.
  19. 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.