

## CASO CLÍNICO

# Gastrectomía total en el manejo de la enfermedad de Ménétrier. Experiencia institucional y revisión de la literatura

Dra. Miriam N. García-Álvarez,\* Dr. Juan José Plata-Muñoz,\*\* Dr. Heriberto Medina-Franco\*

\* Dirección de Cirugía, Sección de Cirugía Oncológica; \*\* Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dr. Heriberto Medina-Franco. Dirección de Cirugía, Sección de Cirugía Oncológica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Vasco de Quiroga 15. Col. Sección XVI. 14000, Tlalpan, México, D.F. Tel. y fax: (55) 5573-9321. Correo electrónico: herimd@hotmail.com

Recibido para publicación: 9 de enero de 2006.

Aceptado para publicación: 19 de julio de 2006.

**RESUMEN Objetivo:** analizar las características clínicas, quirúrgicas e histopatológicas de los casos de enfermedad de Ménétrier (EM) en nuestro instituto. **Antecedentes:** la EM designa la coexistencia de hipertrofia de la mucosa gástrica, hipoclorhidria o hiperclorhidria e hipoproteinemia grave. Se ha subestimando la relación de ésta con el desarrollo de cáncer gástrico. **Métodos:** se revisaron retrospectivamente los expedientes clínicos de los pacientes con EM tratados quirúrgicamente durante las últimas tres décadas (enero de 1970 a enero de 2002). **Resultados:** tres pacientes con diagnóstico clínico de EM fueron sometidos a gastrectomía total con esófago-yeyuno anastomosis. En todos se estableció el diagnóstico histopatológico de EM en la pieza quirúrgica y en uno de ellos se documentó carcinoma gástrico in situ. **Conclusiones:** la experiencia en el manejo quirúrgico de los pacientes con EM es poca y se limita a los casos que cursan con hipoproteinemia grave o transformación maligna, sin embargo la gastrectomía total debería indicarse como tratamiento definitivo en etapas más tempranas de la enfermedad dado la frecuente relación de EM y el diagnóstico de cáncer.

**Palabras clave:** enfermedad de Ménétrier, hipertrofia, hipoalbuminemia, carcinoma, gastrectomía.

**SUMMARY Objective:** Analyze retrospectively the clinical, histopathological and surgical characteristics of patients with Ménétrier's disease (MD) at our Institution. **Background data:** Ménétrier's disease (MD) includes hypertrophy of gastric mucosa, hipo or hiperchlorhidria and severe hypoalbuminemia. In the literature, it has been underestimated its relationship with the development of gastric carcinoma. **Methods:** We analyzed retrospectively the clinical trials of patients with MD treated surgically at our Institution during the last three decades (From 1970 through 2002). **Results:** Three patients with clinical diagnosis of MD underwent total gastrectomy during the study period. All of them were corroborated histopathologically and in one patient carcinoma in situ was demonstrated in the surgical specimen. **Conclusions:** There is a very limited experience with surgical treatment of MD and it is limited to patients who have severe hypoalbuminemia or associated malignant disease. However, according to our experience and literature review, surgical treatment should be considered early in the course of the disease for the relationship between MD and gastric adenocarcinoma.

**Key words:** Ménétrier's disease, hypertrophy, hypoalbuminemia, carcinoma, gastrectomy.

## INTRODUCCIÓN

En 1888 Pierre E. Ménétrier publicó por primera vez la relación existente entre gastropatía hipertrófica y el desarrollo de carcinoma gástrico. Tras su publicación se acuñó el término de Enfermedad de Ménétrier (EM) para designar la coexistencia de hipertrofia de la mucosa gástrica, hipoclorhidria/hiperclorhidria e hipoproteinemia grave; subestimando la relación de ésta con el desarrollo

de cáncer gástrico. La experiencia en el manejo quirúrgico de los pacientes con EM es poca y se limita a los casos que cursan con hipoproteinemia grave o transformación maligna, sin embargo la gastrectomía total debería indicarse como tratamiento definitivo en etapas más tempranas de la enfermedad. En el presente trabajo se analizaron las características clinicopatológicas de los pacientes tratados quirúrgicamente por EM en nuestra institución en las últimas tres décadas.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyeron todos los pacientes tratados por EM durante las últimas tres décadas (enero de 1970 a enero de 2002). Se revisaron retrospectivamente los expedientes clínicos analizando las características demográficas, clínicas, quirúrgicas e histopatológicas de los pacientes sometidos a gastrectomía total por EM.

### CASO 1

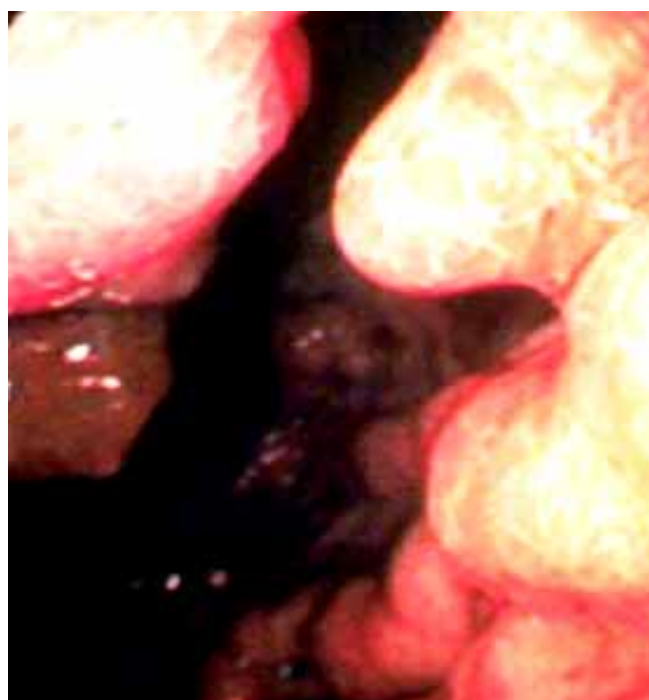
Hombre de 38 años. Historia de gastritis erosiva y úlcera duodenal manejadas con antiácidos, procinéticos e inhibidores  $H^2$ . Presenta pérdida de 10 kg de peso, intenso dolor epigástrico y dos episodios de hematemesis. A la exploración física: emaciado, sin adenopatías, visceromegalias, ni masas abdominales, edema bimalleolar 2+. Bioquímicamente con anemia microcítica hipocrómica (Hb 11 mg/dL), hipoproteinemia (1.8 mg/dL) sin proteinuria. No se realizaron estudios de secreción gástrica ni determinación de gastrina. SEG-D con crecimiento de pliegues gástricos. Endoscopia: intensa gastritis antral y prominencia de pliegues gástricos en fondo y cuerpo. Se sometió a gastrectomía total y esófago-yeyuno anastomosis en Y de Roux sin complicaciones a corto y mediano plazo. Patología reportó gastropatía hipertrófica en fondo y cuerpo.

### CASO 2

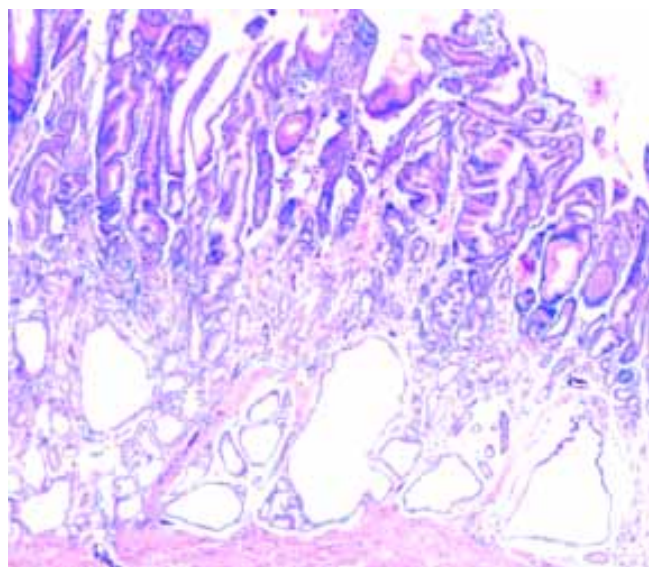
Mujer de 62 años. Padece distensión abdominal, dolor epigástrico y plenitud posprandial de 20 años de evolución. Padecimiento actual: consiste en un episodio de melena, pérdida de 8 kg de peso y edema bimalleolar. Bioquímicamente con anemia microcítica hipocrómica (Hb 7.9 mg/dL) hipoproteinemia (2.2 mg/dL) sin proteinuria, hiperclorhidria e hipergastrinemia. SEG-D con importante crecimiento generalizado de pliegues gástricos. Endoscopia: gastritis hipertrófica y úlcera prepilórica no sangrante (*Figura 1*). Se trató con gastrectomía total y esófago-yeyuno anastomosis en Y de Roux. No hubo complicaciones postoperatorias. Patología documentó gastropatía hipertrófica difusa (*Figura 2*). La evolución de la paciente fue favorable con resolución de la hipoproteinemia.

### CASO 3

Hombre de 61 años. Diabetes mellitus tipo 2 (30 años de evolución). Un año de evolución con dolor epigástrico

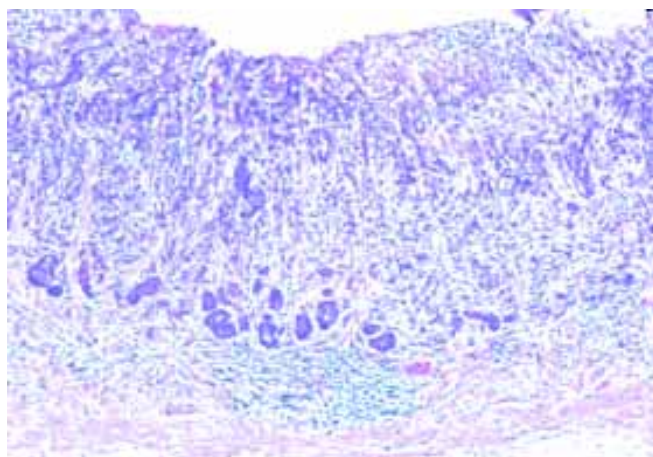


*Figura 1. Imagen endoscópica con datos francos de gastritis hipertrófica.*



*Figura 2. Gastropatía hipertrófica difusa característica de enfermedad de Ménétrier.*

transfictivo, náusea, vómito posprandial e intolerancia progresiva a la vía oral, pérdida de peso y edema pretibial. Bioquímicamente sin anemia, hipergastrinemia, hipoclorhidria, hipoproteinemia (1.9 mg/dL) y proteinuria (3.5 g/24 h). La endoscopia mostró engrosamiento de pliegues gástricos y disminución en la distensibilidad del



**Figura 3.** Focos de carcinoma in situ en el contexto de una úlcera superficial.

cuerpo gástrico. La TC mostró engrosamiento de pliegues gástricos. Fue sometido a gastrectomía total y en el análisis histopatológico de la pieza quirúrgica se demostró gastropatía hipertrófica difusa con focos de adenocarcinoma gástrico *in situ* (Figura 3). La evolución del paciente fue satisfactoria, con corrección total de la hipoproteinemias. Desarrolló estenosis esofágica que requirió tratamiento con dilataciones endoscópicas con resolución satisfactoria.

## DISCUSIÓN

En 1888, Pierre Ménétrier describió hipertrofia gigante de la mucosa de los pliegues gástricos y un curso clínico que incluía epigastralgia crónica, edema periférico, pérdida de peso. Estos hallazgos fueron descubiertos en autopsias de pacientes con carcinoma gástrico. La gastropatía hipertrófica (pliegues gástricos aumentados de tamaño) en el cuerpo gástrico se asoció con proliferación epitelial y pérdida de la diferenciación. Esta condición patológica eventualmente fue llamada enfermedad de Ménétrier.<sup>1</sup>

Los criterios diagnósticos para esta rara enfermedad pueden presentarse parciales o incompletos. Un auténtico caso de enfermedad de Ménétrier de acuerdo con la revisión de Appelman es aquel que involucra:

1. Pliegues gigantes, especialmente en el fundus y cuerpo del estómago.
2. Hipoalbuminemia.
3. Hallazgos histopatológicos de hiperplasia foveolar, atrofia glandular e incremento del moco gástrico.

La hipocloridria puede esperarse cuando el proceso involucra la mayoría de las glándulas mucosas del fundus.<sup>1-3</sup>

El hallazgo histológico por excelencia es un marcado y tortuoso crecimiento foveolar, que puede estar relacionado con dilatación quística prominente. Dichos quistes pueden penetrar la muscular de la mucosa y extenderse a la submucosa. La lámina propia es marcadamente edematosa, algunas veces pierden la proliferación fibroblástica, y contienen un número incrementado de eosinófilos y células mononucleares especialmente foveolares. La superficie y el epitelio foveolar pueden exhibir hallazgos compatibles con gastritis linfocítica.<sup>4,5</sup> Junto a la marcada hiperplasia foveolar existe una disminución en el número de glándulas fúndicas mismas que se remplazan por glándulas mucosas (metaplasia pseudopilórica).<sup>1</sup>

La pérdida de proteínas ocurre a través de esta mucosa anormal, ya sea vía las úlceras superficiales comúnmente presentes, o puede existir linfangiectasia submucosa y contribuir a la gastropatía perdedora de proteínas.<sup>1</sup>

La enfermedad de Ménétrier se diagnostica usualmente después de la 5a. década de la vida, es más común en el sexo masculino, y, en raras ocasiones, puede mostrar predisposición familiar.<sup>1,6,7</sup> El espectro clínico es amplio: dentro de los hallazgos más comunes se encuentran el dolor epigástrico, pérdida de peso, anemia, diarrea y edema, síntomas presentes en todos nuestros pacientes. Este último puede ser la forma inicial de presentación.<sup>1,7</sup>

La enfermedad de Ménétrier se ha reportado también en niños, pero muy probablemente no se trate de la misma enfermedad, debido a que es reversible y se asocia a la infección por CMV. Algunos autores sugieren el abandono del término *Enfermedad de Ménétrier en niños*, en caso de determinarse aumento de tamaño de pliegues gástricos en niños y que no se identifique infección por CMV, se prefiere, indican, el término de *gastropatía hipertrófica indeterminada*, y aquellos con gastropatía hipertrófica e infección por citomegalovirus son referidos como *gastropatía por citomegalovirus*.<sup>1</sup> En los últimos años se ha relacionado también con la infección por *Helicobacter pylori*,<sup>8</sup> sobre todo en adultos, como en los casos reportados por Santaloria Piedrahita y cols.<sup>5</sup>

Desde el punto de vista de laboratorio, la anomalía característica es un nivel bajo de albúmina y niveles bajos de proteínas séricas totales. El pico de liberación de ácido se ha reportado en un rango de 10 mM/h, pero la hipocloridria no es un hallazgo universal, por tanto aunque los estudios para determinar la secreción ácida son interesantes en esta enfermedad, no se requieren para hacer el diagnóstico.<sup>1</sup>

En radiografías con bario, los pliegues pueden observarse aumentados de tamaño, nodulares y tortuosos e incluso pueden observarse cráteres entre los pliegues. La endoscopia confirma los hallazgos del trago de bario y puede revelar incluso erosiones superficiales y úlceras,<sup>6</sup> se ha mencionado incluso el uso de USG transabdominal como modalidad diagnóstica no invasiva en el caso de pliegues gástricos gigantes.<sup>9</sup> Las biopsias endoscópicas pueden no ser representativas de toda la mucosa, revelado sólo hiperplasia foveolar, misma que sugiere el diagnóstico pero no lo prueba. El diagnóstico definitivo requiere la demostración de hiperplasia foveolar acompañada por pérdida marcada de glándulas fúndicas y cambios quísticos, y para esto algunos autores mencionan la biopsia por laparotomía como única forma de establecer el diagnóstico definitivo.<sup>1</sup>

La información acerca de el pronóstico y seguimiento es limitado. Algunos pacientes con úlceras o erosiones asociadas pueden beneficiarse sintomatológicamente con terapia para úlcera péptica.<sup>10</sup> Aquellos pacientes con pocos síntomas e hipoalbuminemia mínima no requieren terapia específica. Se han sugerido abatimiento de síntomas y reversión de hipoalbuminemia e incluso algunos mencionan regresión de la hipertrofia de los pliegues gástricos, seguidos de terapias que incluyen anticolinérgicos, antiácidos,<sup>10</sup> antibióticos,<sup>11</sup> en los que la erradicación de *H. pylori* fue seguida por mejoramiento de la sintomatología y resolución de la hipoalbuminemia, sugiriendo que si se comprueba la presencia de *H. pylori* la primera línea de tratamiento consiste en terapia de erradicación<sup>5</sup> y antiinflamatorios.<sup>13</sup> Pese a estos resultados se considera que la cura de la enfermedad de Ménétrier no es el manejo conservador, debido a que se han visto complicaciones durante el tratamiento y una frecuencia considerable de degeneración carcinomatosa que se descubre tarde o temprano<sup>12</sup>, de aquí que se considere a la gastrectomía como estrategia de curación definitiva, aunque estrictamente hablando se prefiere reservar para aquellos pacientes que presentan una enfermedad severa, esto en caso de síntomas abdominales persistentes tales como vómito y náusea e hipoalbuminemia.<sup>3</sup> La forma localizada en el estómago distal se cura con resección subtotal del estómago, la forma difusa y aquella que se localiza en el estómago proximal con gastrectomía total.<sup>12</sup> Los resultados de la cirugía regularmente se reportan como favorables, pero existen reportes de recurrencia en el estómago residual en el caso de la gastrectomía subtotal.<sup>1</sup>

La pérdida de un tratamiento médico adecuado se suplementa por la terapia quirúrgica con gastrectomía total

o parcial. El tratamiento es necesario siempre y cuando la pérdida proteica se considere como incompatible con la vida. La muerte puede ocurrir como resultado de la hipoproteïnemia o la hipoglucemia dada por el cáncer en sí. El cáncer gástrico también se ha reportado como parte del diagnóstico o durante el seguimiento de los pacientes con enfermedad de Ménétrier.<sup>6</sup>

La resección gástrica es aún el tratamiento más efectivo para la enfermedad, pero la extensión apropiada de la resección aún no ha sido determinada. Uno de los factores mayores que puede determinar la extensión de la resección gástrica en la enfermedad de Ménétrier es su potencial maligno.<sup>4</sup> Se ha sugerido que la gastropatía hiperplásica localizada podría ser un indicador de un incremento en el riesgo para tumores gastrointestinales en general, más que como una lesión posiblemente premaligna por sí misma. Existen varios reportes de paciente en los que histológicamente se prueba gastropatía hiperplásica de las células productoras de moco o del tipo mixto, en las que el adenocarcinoma fue diagnosticado varios años después<sup>13</sup>.

Algunos autores catalogan a la enfermedad de Ménétrier como una enfermedad rara, un desorden premaligno adquirido del estómago, de etiología desconocida. Se ha reportado casos de carcinoma algunos incidentalmente al tiempo del diagnóstico o durante el curso de la enfermedad<sup>1</sup> y se ha sugerido tanto como condición precancerosa en sí como diagnóstico asociado. Se ha reportado la transformación carcinomatosa de la mucosa fuera del área de hiperplasia; llama la atención que en todos el tumor fue detectado en un estadio temprano. La proporción inusualmente alta de carcinomas superficiales (pT1) no es fácil de explicar, aunque podría ser porque inducen síntomas clínicos tempranos que facilitan el diagnóstico, o que el tipo de carcinoma que surge tiene un potencial bajo de progresión.<sup>13</sup> Se ha mencionado incluso un caso en el que la mucosa hiperplásica se localizaba distal al adenocarcinoma ulcerado, sin embargo, también se ha visto adenocarcinoma superficial que surge del área de hiperplasia, lo cual indica que la gastropatía hiperplásica de las células productoras de moco o del tipo mixto, pueden guardar relación como una condición que indica un incremento en el riesgo de carcinoma gástrico en general, más que como una posible lesión precancerosa por sí misma.<sup>14</sup> Esto afecta la manera en la que la gastroscopia y el examen patológico y biopsias deben dirigirse.<sup>13</sup>

Se ha pensado también la influencia de la transformación del factor de crecimiento alfa en la mucosa gástrica TGF- $\alpha$  (transforming growth factor-alpha). Se ha encontrado cierta relación entre el aumento del TGF- $\alpha$  que



inhibe la secreción gástrica, estimula migración y proliferación celular a nivel de la mucosa gástrica y aumenta los niveles de mucina gástrica, y la patogénesis y el estatus premaligno de la enfermedad de Ménétrier.<sup>2</sup> Se ha encontrado que la infección por *H. pylori* se asocian fuertemente a la presencia del alelo TNFA-857 T, la gastritis hipertrófica y la promoción de carcinoma.<sup>15</sup>

En resumen, el diagnóstico y estrategia terapéutica en pacientes con EM debe consistir en una colaboración interdisciplinaria entre radiólogos, endoscopistas, gastroenterólogos y cirujanos, e incluso personal de biología molecular, lo cual representa la posibilidad de mejorar los resultados y aminorar el índice de neoplasias en este grupo de enfermos.<sup>16,17</sup>

## REFERENCIAS

1. Sleisenger M, Fordtran J, Scharschmidt B, Feeldman M. Gastrointestinal disease. Pathophysiology/ diagnosis/ management. 5a. Ed. Vol. 1. Editorial Saunders; 1993, p. 561-3.
2. Coffey RJ, Romano M, Goldenring J, Roles for transforming growth factor-alpha in the stomach. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21: S36-9.
3. Settle SH, Washington K, Lind C, Itsokowitz S, et.al. Chronic treatment of Menetrier's disease with Erbitux: clinical efficacy and insight into pathophysiology. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 654-9.
4. Kim J, Cheong JH, Chen J, et.al. Menetrier's disease in korea: report of two cases and review of cases in a gastric cancer prevalent region. *Yonsei Med J* 2004; 30(45): 555-60.
5. Santolaria PS, Conde GR, Abascal AM, et.al. Resolution of Menetrier's disease after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27: 357-61.
6. Dykes CM. Ménétrier's disease: Case study in the quality of life. *Gastroenterol Nurs* 2003; 26: 3-6.
7. Wilkerson ML, Meschter SC, Brown RE. Menetrier's disease presenting with iron deficiency anemia. *Ann Clin Lab Sci* 1998; 28: 14-8.
8. Watanabe K, Beinborn M, Nagamatsu S, et. al. Menetrier's disease in a patient with *Helicobacter pylori* infection is linked to elevated glucagon-like peptide-2 activity. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 477-81.
9. Okanobu H, Hata J, Haruma K, et al. Giant gastric folds: differential diagnosis at US. *Radiology* 2003; 226: 686-90.
10. Schulz J, Kohler B, Wegener K, Riemann JF. Menetrier's disease-a rare cause of a protein deficiency syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 1992; 3(117): 531-4.
11. Raderer M, Oberhuber G, Templ E, et.al. Successful symptomatic management of a patient with Menetrier's disease with long-term antibiotic treatment. *Digestion*. 1999; 60: 358-62.
12. Mattig H, Mahnke W. Localized Menetrier disease and stomach cancer. *Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr* 1984; 44: 67-76.
13. Stamm B. Localized hiperplastic gastropathy of the mucous cell- and mixed cell-type (localized Ménétrier's disease): a report of 11 patients. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1334-42.
14. Kapadia CR. Gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia: a clinical perspective. *J Clinical Gastroenterol* 2003; 36: S29-36.
15. Ohyama I, Ohmiya N, Niwa Y, Shirai K, et al. The association between tumour necrosis factor-alpha gene polymorphism and the susceptibility to rugal hyperplastic gastritis and gastric carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 693-700.
16. Melita P, Calbo L, Cucinotta E, Gorgone S, Palmeri R, Pergolizzi FP, et al. Gastric precancerous conditions. *Chir Ital* 1995; 47: 54-8
17. Haentjens P, Willems G. Precancerous lesions in the stomach. *Acta Chir Belg* 1984; 84: 277-82.