

# Enfermedad diafragmática intestinal asociada a AINE con histología de hamartoma neuromuscular y vascular. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía

M.M. Company, E. Usamentiaga, J. Torralba y L. Bonet

Servicios de Anatomía Patológica, Radiología y Digestivo. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Islas Baleares. España.

## RESUMEN

La enfermedad diafragmática intestinal (EDI) asociada a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y el hamartoma neuromuscular y vascular (HNMV) son 2 entidades raras, de difícil diagnóstico clínico, radiológico y patológico. Ambas pueden ser causa de obstrucción intestinal y macroscópicamente pueden evidenciarse en forma de estenosis intestinales de tipo anular. Sin embargo, difieren en su histología: en la EDI las estenosis son fibrosas y en el HNMV son hamartomatosas.

Presentamos el caso de una mujer de 76 años con antecedentes de ingesta prolongada de AINE por artropatía que presentó clínica y macroscopia compatibles con EDI e histología propia del HNMV.

## SMALL BOWEL DIAPHRAGM DISEASE ASSOCIATED WITH NSAIDS WITH HISTOLOGY OF NEUROMUSCULAR AND VASCULAR HAMARTOMA. CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Diaphragm disease (DD) induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and neuromuscular and vascular hamartoma (NMVH) are rare entities that can be difficult to recognize clinically, radiologically and pathologically. Both may cause small bowel obstruction and both reveal annular constrictions macroscopically. However, the 2 entities differ in that the constrictions are purely fibrous in DD whereas they have a hamartomatous histopathology in NMVH.

We describe the case of a 76-year-old woman with a history of prolonged NSAID use who developed clinical features and gross pathology consistent with DD and histopathology of NMVH.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad diafragmática intestinal (EDI) es una causa infrecuente de obstrucción intestinal. Se asocia a la ingesta prolongada de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y afecta a pocas personas, sin que estén bien definidos los factores determinantes y la susceptibilidad individual<sup>1-6</sup>. En el 90% de los casos el diagnóstico se realiza mediante laparotomía y el estudio patológico subsiguiente, pues los hallazgos radiológicos pueden ser muy sutiles y pasar inadvertidos<sup>6</sup>.

El hamartoma neuromuscular y vascular (HNMV) es una proliferación no epitelial de elementos propios de la submucosa, puede causar obstrucción intestinal y se ha descrito en personas de edad variable (30-91 años) sin preferencia de sexo<sup>4</sup>. Sheperd y Jass cuestionaron la naturaleza hamartomatosa de esta entidad y plantearon que en algunos casos debía incluirse en el espectro histopatológico de la enfermedad de Crohn<sup>7,8</sup>.

A continuación presentamos un caso con solapamiento de ambas entidades: su clínica y macroscopia hacían pensar en una EDI, pero la histología era idéntica a la descrita en la bibliografía como HNMV.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer de 76 años con antecedentes de hipertensión arterial, úlcera péptica, accidente cerebrovascular isquémico (por el que tenía prescrito tratamiento diario con antiagregantes) y una larga historia de ingesta de AINE (piroxicam en supositorios de 20 mg) por artropatía de larga data. Recibía gastroprotección adecuada (omeprazol), tal como recomiendan la Asociación Española de Gastroenterología y la Sociedad Española de Reumatología<sup>9</sup>. Además presentaba episodios recurrentes de obstrucción intestinal subaguda, por lo que se le realizó una exploración física que fue normal; las pruebas complementarias descartaron una causa mecánica como etiología de la obstrucción. La enteroclisia fue normal y en la ecografía abdominal se apreció un segmento de asa distendida con un área de engrosamiento mural, que se correspondía con una zona de estenosis, así como abundante vascularización arterial. Ante la persistencia de la clínica y los hallazgos ecográficos, se decidió realizar una laparotomía exploradora, en la que se evidenció un segmento de asa intestinal con estenosis anulares (en número de 7) que fue resecaado.

Según los hallazgos patológicos, la pieza quirúrgica remitida se correspondía a un segmento del íleon de 30 cm de longitud. En su serosa, macroscópicamente destacaba la presencia de indentaciones distribuidas

Correspondencia: Dra. M.M. Company Campins.  
Hospital Universitario Son Dureta.  
Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca. Islas Baleares. España.  
Correo electrónico: mcompany@hotmail.com

Recibido el 1-6-2004; aceptado para su publicación el 13-11-2004.



Fig. 1. Indentaciones en la serosa con estenosis anulares.

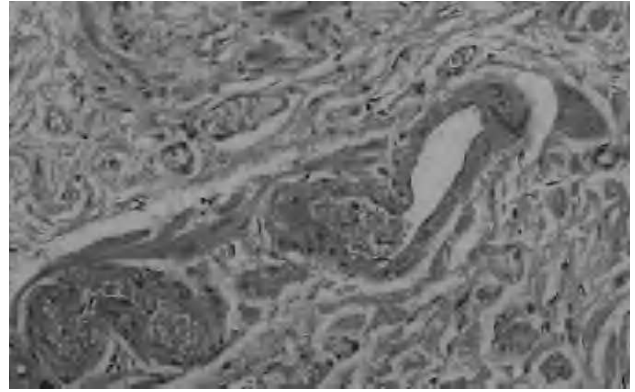


Fig. 3. Fascículos de músculo liso alrededor de un vaso.

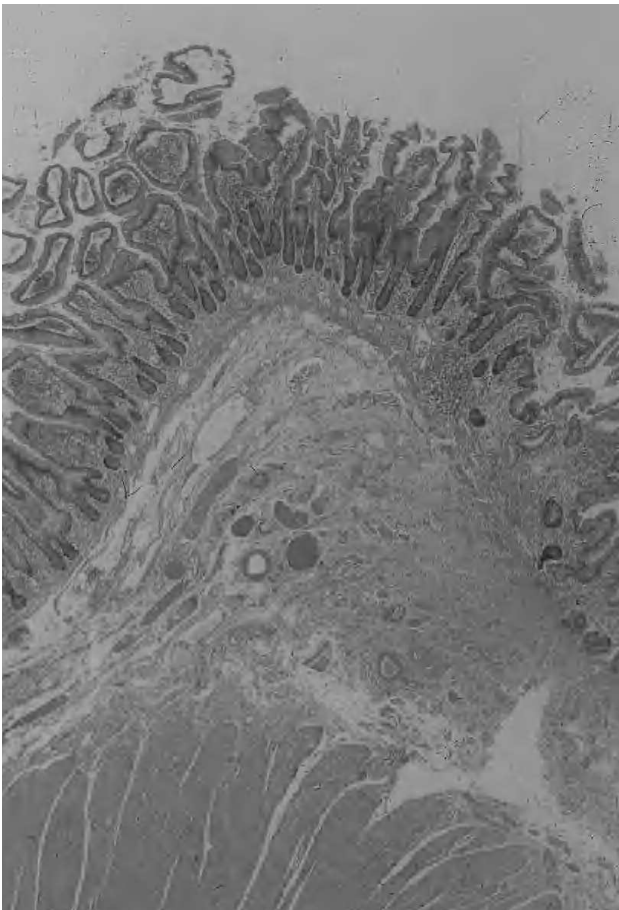


Fig. 2. Sección de un diafragma: la lesión expande la submucosa y forma los diafragmas vistos macroscópicamente.

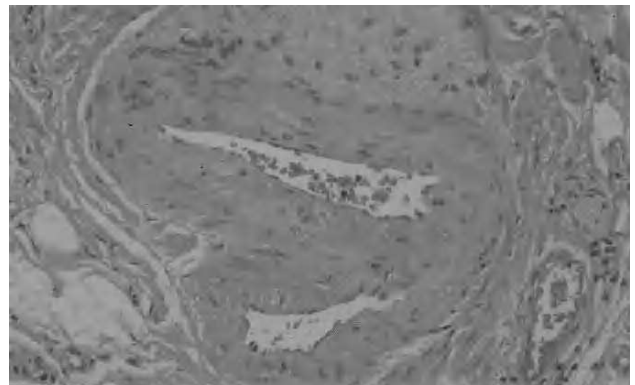


Fig. 4. Tejido neural asociado a vaso.

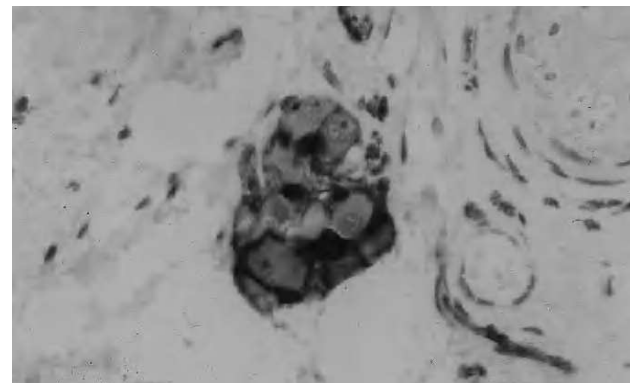


Fig. 5. Técnica de proteína S-100: grupo de células ganglionares.

irregularmente a lo largo de todo el segmento intestinal, las cuales se correspondían con septos anulares de la mucosa, de diferente tamaño, que estenosaban la luz en grado variable (fig. 1). Los cortes histológicos de los diafragmas evidenciaron una lesión no neoplásica que expandía la submucosa; estaba constituida por una proliferación de fibras musculares lisas que se originaban en la muscular de la mucosa y que o bien se entremezclaban con vasos sanguíneos, nervios amielínicos y células ganglionares aisladas, o formaban pequeños grupos y tejido fibroso (fig. 2). Los vasos eran prominentes y estaban rodeados por fascículos de músculo liso dispuestos por fuera de la adventicia (fig. 3). De forma aislada se observó tejido neural asociado a vasos (fig. 4). La mucosa que revestía las lesiones presentaba erosiones, en ocasiones ulceraciones, y un infiltrado inflamatorio inespecífico cuantitativamente escaso. La pa-

red intestinal adyacente a las lesiones era normal. No se apreciaron signos de enfermedad inflamatoria intestinal ni de isquemia. Se aplicó la técnica de inmunohistoquímica S-100 para destacar el tejido neural (fig. 5) y un tricrómico de Masson para diferenciar el tejido fibroso, resaltando la mezcla entre éste y las fibras musculares.

A los 4 años de la resección quirúrgica, la evolución de la paciente ha sido excelente, no ha presentado nuevos episodios de oclusión intestinal ni ha requerido ingreso hospitalario, y hasta el momento permanece asintomática.

## DISCUSIÓN

Aunque ya en 1983 aparecen en la bibliografía anglosajona casos aislados de obstrucción intestinal asociada al uso prolongado de AINE como la fenilbutazona, la indomet-

TABLA I. Características de los casos con coincidencia de enfermedad diafragmática intestinal y hamartoma neuromuscular y vascular (HNMV)

Estudio	Edad (años)	Sexo	Antecedentes	Clínica	Macroscopia	Histología
Cortina et al <sup>8</sup>	73	V	Artritis, ECD	OI	Estenosis anulares	HNMV
Cortina et al <sup>8</sup>	76	V	Artritis, ECD	OI	Estenosis anulares	HNMV
De Sanctis et al <sup>9</sup>	76	M	Osteoporosis	OI	Estenosis anulares	HNMV
Company et al	76	M	Artrosis, AVC	OI	Estenosis anulares	HNMV

V: varón; M: mujer; ECD: enfermedad cardiovascular; ACV: accidente cerebrovascular; OI: obstrucción intestinal.

cina y el piroxicam<sup>1,6</sup>, es en 1988 cuando Bjarnasson et al<sup>1</sup> introducen una nueva entidad denominada EDI, cuyas características clinicopatológicas describen, así como su relación con los AINE<sup>1,2,10</sup>.

La EDI es una lesión infrecuente –sólo hemos encontrado 43 casos descritos en la bibliografía– y no se limita al intestino delgado, pues un tercio de los casos publicados afectan al intestino grueso, con preferencia abrumadora (90%) por el colon derecho<sup>3,6</sup>. Su presentación clínica es versátil y multiforme (anemia, diarrea, enteropatía pierde proteínas, sangre oculta en heces), aunque la forma más llamativa de inicio es un cuadro de obstrucción intestinal recurrente con o sin sus complicaciones (perforación, peritonitis)<sup>1,2</sup>.

Macroscópicamente se aprecian estenosis diafragmáticas que ocluyen la luz en grado variable<sup>1-6</sup>. En el estudio microscópico es característico hallar fibrosis focal en la submucosa de los ápices de los diafragmas, disrupción de la muscular de la mucosa y erosión, ulceración o inflamación ligera en la mucosa que los reviste<sup>4,6</sup>.

Se desconoce el mecanismo patogénico de estas lesiones y se baraja una interacción de factores locales y sistémicos. La lesión inicial podría ser una ulceración anular secundaria al efecto tópico e *in situ* del AINE en la mucosa con posterior fibrosis de la submucosa; esto se sustenta en la detección de restos de comprimidos en algunas de las piezas resecaadas<sup>3</sup>. La otra hipótesis es que se corresponda a la acción sistémica de los AINE: éstos aumentarían la permeabilidad de la mucosa, lo cual favorecería el paso de toxinas y macromoléculas que, junto a su acción en la quimiotaxis y la función neutrofílica, facilitarían la invasión bacteriana y la inflamación de la pared intestinal, cuya posterior cicatrización daría lugar a fibrosis y la formación de los septos anulares<sup>1,3,6</sup>.

Tras la resección quirúrgica el 50% de los casos pueden recurrir y esta evolución se atribuye a 2 circunstancias: a una verdadera recurrencia por el uso contumaz de AINE o a la infravaloración de la extensión de la lesión por parte del cirujano, ya que la apariencia externa del segmento afectado puede ser normal<sup>6</sup>.

El HNMV fue descrito por primera vez en 1982 por Fernando y McGovern<sup>11</sup>. Es una lesión de la submucosa benigna (la laparotomía ha sido curativa en todos los casos), infrecuente (10 casos descritos en la bibliografía anglosajona), única o múltiple y de etiopatogenia desconocida<sup>7,8,12,13</sup>. La clínica es inespecífica, con síntomas de obstrucción intestinal recurrente y sangre oculta en heces. Macroscópicamente puede presentarse como masas difusas o polipoides que causan estenosis intestinales cons-

trictivas o segmentarias<sup>4,5</sup>. Histológicamente se evidencia proliferación de fibras musculares lisas que se desprenden de la muscular de la mucosa, fibrosis, vasos angiomasos, fibras nerviosas amielínicas y grupos de células ganglionares<sup>7,8,11-14</sup>. La mucosa que los reviste puede presentar ulceraciones o erosiones y, si la lesión es lo suficientemente extensa, puede afectar a la lámina propia<sup>4</sup>.

Desde el punto de vista clínico y patológico, si no se sospechan, tanto la EDI como el HNMV son entidades difíciles de reconocer. En ambas los hallazgos radiológicos pueden ser muy sutiles y, en general, aportan poco al diagnóstico; en la mayoría de los casos se requiere una laparotomía.

Presentamos un caso con clínica y macroscopia indicativas de EDI e histología idéntica a la descrita como HNMV. Esta asociación fue observada por primera vez en 1999 por Cortina et al, quienes denominaron a tales lesiones «diafragmas hamartomatosos del intestino»<sup>4</sup>. Posteriormente, De Sanctis describió un nuevo caso<sup>4,5</sup>.

Las características clínicas, macroscópicas e histopatológicas de estos casos, incluido el nuestro, se resumen en la tabla I. Como puede apreciarse, los afectados son personas de edad avanzada (séptima u octava décadas), sin que el sexo parezca un factor relevante. Todos los casos comenzaron clínicamente con episodios de obstrucción intestinal recurrente sin una causa mecánica evidente por radiología. Además, presentaban una larga historia de ingesta de AINE por enfermedad degenerativa o de tipo artrítico, y 3 de ellos (incluido nuestro caso) tomaban diariamente aspirina por enfermedad vascular (accidente cerebrovascular o cardiopatía isquémica). Macroscópicamente se apreciaban estenosis anulares distribuidas de forma irregular, provocadas por septos diafragmáticos de diferente tamaño que reducían la luz desde milímetros hasta el diámetro de un alfiler. Todos presentaron histología de HNMV.

Los 4 casos reúnen criterios de EDI y HNMV. Existen casos retrospectivos en la bibliografía en los que es más evidente la semejanza clínica y macroscópica de ambas entidades<sup>11,11</sup>. Difieren, por una parte, en que la EDI se ha asociado claramente a la ingesta de AINE y el HNMV no (nunca se ha podido demostrar una relación con una condición médica determinada)<sup>12</sup>; por otra, en la histología las constricciones en la EDI son fibrosas y en el HNMV son hamartomatosas.

Sería interesante saber si los casos descritos por Bjarnasson et al<sup>1</sup> tienen algo más que fibrosis en su histología y, a su vez, conocer si los casos de HNMV publicados hasta el presente habían ingerido AINE. La dificultad de obte-

ner respuestas para estas cuestiones, junto a la escasez de casos, nos obliga a ser prudentes a la hora de afirmar que exista una equivalencia total entre ambas entidades. Es posible que algunos casos de HNMV sean reacciones secundarias a AINE y formen parte del espectro histopatológico de la EDI al igual que en la enfermedad de Crohn; pero también se ha observado que pueden acontecer en ausencia de ingesta de AINE. Al respecto conviene señalar un caso revisado por Cortina: una mujer de 34 años que presentó clínica y macroscopia de EDI e histología de HNMV, sin antecedente de toma de AINE<sup>5</sup>. A su vez, la EDI podría ser secundaria a otras etiologías diferentes de los AINE y la manifestación histopatológica de algunos de estos casos podría ser únicamente fibrosis.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Bjarnasson I, Price AB, Zanelli G, Smethurst P, Burke M, Gumpel JM, et al. Clinicopathological features nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced intestinal strictures. *Gastroenterology*. 1988;94:1070-4.
2. Lang J, Price AB, Levi AJ, Burke M, Gumpel JM, Bjarnasson I. Diaphragm disease: pathology of disease of the small intestine induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Pathol*. 1988;41:516-26.
3. Gargot D, Chaussade S, D'Alteroche L, Desbazeille F, Grandjouan S, Lourel A, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced colonic strictures: two cases and literature review. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:2035-8.
4. Cortina G, Wren S, Armstrong B, et al. Clinical and pathologic overlap in non steroidal anti-inflammatory drug-related small bowel diaphragm disease and the neuromuscular and vascular hamartoma of the small bowel. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:1414-7.
5. De Sanctis S, Quereshi T, Stebbing JF. Clinical and pathologic overlap in nonsteroidal anti-inflammatory drug-related small bowel diaphragm disease with the neuromuscular and vascular hamartoma of the small bowel. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:539-41.
6. Onwudike M, Sundaresan M, Melville D, Wood JJ. Diaphragm disease of the small bowel: a case report and literature review. *Dig Surg*. 2002;19:410-3.
7. Vassiliki Z, Melachrinou M, Kakkos S, Spiliotis JD. Neuro-muscular and vascular hamartoma of the small bowel: case report and review of the literature. *Dig Dis Sci*. 2000;45:2051-3.
8. Salas A, Casellas F, Sanz J, García F, Margarit C, Flagelada JR. Neuromesenchymal hamartoma of the small bowel. *J Clin Gastroenterol*. 1990;12:705-9.
9. Lanás A, Martín-Mola E, Ponce J, Navarro F, Piqué JM, Blanco FJ. Estrategia clínica para la prevención de los efectos adversos sobre el tracto digestivo de los antiinflamatorios no esteroideos. Recomendaciones de la Asociación Española de Gastroenterología y de la Sociedad Española de Reumatología. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:485-502.
10. Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, Lee FD, Russell RI. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1992;327:749-54.
11. Fernando SSE, McGovern VJ. Neuromuscular and vascular hamartoma of the small bowel. *Gut*. 1982;23:1008-12.
12. Kwasnik EM, Tahan SR, Lowel J AL, Weinstein B. Neuromuscular and vascular hamartoma of the small bowel. *Dig Dis Sci*. 1989;34:108-10.
13. Scintu F, Giordano M, Mascia R, Comella D, Casula G. Neuro-muscular and vascular hamartoma of the small intestine. *Dig Surg*. 2001;18:331-3.
14. Smith CET, Filipe MI, Owen WJ. Neuromuscular and vascular hamartoma of the small bowel presenting as inflammatory bowel disease. *Gut*. 1986;27:964-9.