

**CASO CLÍNICO**

Leiomiomatosis intestinal múltiple asociada a enfermedad de von Recklinghausen. Reporte de un caso

Multiple intestinal leiomyomatosis associated to von Recklinhausens's Disease. Case report

Jorge M. López-López,¹ Iliana Vicuña-Honorato,² Eréndira Estrada-Villaseñor,² Ernesto Carrera-González,² Saulo Mendoza-Ramírez.²

Resumen

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés, *gastrointestinal stromal tumors*) son neoplasias frecuentes del tracto gastrointestinal, primariamente son intramurales, afectando submucosa y muscular propia por continuidad, aunque se pueden extender a subserosa-mesenterio. Su crecimiento provoca síntomas por compresión, obstrucción o sangrado; rara vez metastatizan. La aparición de GIST en el seno de la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), sucede en menos del 5% de los afectados por esta entidad, siendo aún más rara la forma múltiple.

Se presenta un caso de leiomiomatosis intestinal múltiple, en una paciente portadora de NF1, como una asociación poco frecuente. Los estudios de inmunohistoquímica corroboraron leiomiomas, el que se perforó mostró pleomorfismo, en la literatura médica consultada sólo se reportan casos de leiomiomas únicos. Ante hallazgos de GIST por leiomiomas del tracto digestivo, hay que tomar en cuenta el riesgo potencial de malignidad, por lo que deben realizarse resecciones amplias con bordes aparentemente libres de tumor.

Palabras clave: Neurofibromatosis tipo 1, GIST, leiomiomatosis intestinal, pleomorfismo, México

1 Cirujano de Base, Servicio de Cirugía General, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". México D.F., México.

2 Médico Patólogo, Servicio de Patología, Hospital Ángeles Clínica Londres. México D.F., México.

Correspondencia: Dr. Jorge M. López López. Durango N° 49 - 203, Colonia Roma, C.P. 06700, México D.F., México. Teléfono: 5533 1468. Correo electrónico: lopdos@yahoo.com.mx

Abstract

Stromal gastrointestinal tumors (GIST) are common neoplasms of the gastrointestinal tract. They are intramural affecting submucosa and muscularis propria by continuity, but they can extend to subserosa-mesentery. They are silent until growth causes compression, obstruction or bleeding; they rarely metastasize. The coexistence of GIST with type I neurofibromatosis occurs in less than 5% of those affected by this entity; the multiply form is even less frequent.

We present a case of a very unusual association between multiple intestinal leiomyomatosis in a female with type I neurofibromatosis. Immunohistochemistry corroborated the leiomyomas; one that perforated showed pleomorphism.

The literature reviewed only showed single leiomyomas. Faced with a case of GIST by leiomyoma of the digestive tract we must take into account the potential risk of malignancy; resections should be wide and the margins tumor-free.

Keywords: Type I neurofibromatosis, GIST, intestinal leiomyomatosis, pleomorphism, Mexico.

Introducción

La enfermedad de von Recklinghausen o neurofibromatosis tipo 1 (NF1) fue descrita por primera vez en 1882 por Friedrich Daniel von Recklinghausen, un Patólogo Alemán. Desde ese tiempo, está claro no sólo que la neurofibromatosis es una de las enfermedades genéticas más comunes, sino también que hay varias formas distintas de la enfermedad. La forma descrita por von Recklinghausen es la más común, llegando aproximadamente al 95% de los casos. Actualmente, se le denomina “neurofibromatosis tipo 1”. En el pasado se le conocía como enfermedad de von Recklinghausen o neurofibromatosis periférica. La NF1 afecta aproximadamente uno de cada 2 500 a 3 300 nacidos vivos, y ocurre igualmente sin distinción de género, raza o grupo étnico.¹ Las otras formas de neurofibromatosis son menos comunes y afectan a una de cada 35 000 personas.

La NF1 es una enfermedad autosómica dominante que afecta al hueso, sistema nervioso, tejido blando y la piel. Se han identificado ocho fenotipos clínicos de neurofibromatosis, y están ligados al menos a dos alteraciones genéticas. La NF1 es una enfermedad muy variable y no hay dos personas afectadas de la misma manera, inclusive aunque sean de la misma familia. La afección gastrointestinal se presenta principalmente de tres formas: 1. Hiperplasia de los plexos mientéricos y submucosos y ganglioneuromatosis mucosa, que lleva a alteraciones de la motilidad intestinal. 2. Tumores del estroma gastrointestinal

mostrando varios grados de diferenciación de músculo liso o neural. 3. Un componente distintivo glandular, identificado como un carcinoide rico en somatostatina de la región periampular del duodeno que contiene cuerpos de psammoma, los que se pueden asociar a un feocromocitoma. Las características histopatológicas de estas lesiones son la razón de fallas para establecer un diagnóstico diferencial certero.²

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés, *gastrointestinal stromal tumors*), son las neoplasias más frecuentes del tracto gastrointestinal. Los tumores del estroma o mesenquimatosos digestivos han sido durante mucho tiempo fuente de confusión y controversia con respecto a su clasificación, líneas de diferenciación, pronóstico y tratamiento. La identificación de alteraciones del protooncogén *c-kit*, el cual es un receptor tirosincinasa que se activa por mutación y del marcador CD117, han significado un paso importante en el conocimiento y clasificación de los GIST.^{3,4}

Las técnicas de inmunohistoquímica han clasificado con certeza los GIST, a partir del tipo celular que los genera: en primer lugar están los derivados de elementos de nervio periférico, PS 100 positivos (neurofibromas), que pueden aparecer aislados o en el seno de la NF1. En segundo lugar, se encuentran aquellos constituidos por músculo liso, antiactina músculo liso positivos (leiomiomas, leiomiomas). Por último, se hallarían los originados desde las células autonómicas de Cajal, cuyo criterio diagnóstico principal es la positividad al CD117 (*c-kit*) o CD34;

ocurren de forma múltiple en sólo el 1% a 2% de las ocasiones, y se localizan en estómago (60% a 70%) o en el intestino delgado (25% a 35%).⁵ Se ha descrito un riesgo aumentado de aparición de GIST en neurofibromatosis, aunque quizá con distinta patogenia respecto a las formas aisladas.

Los GIST tienden a ser primariamente intramurales, generalmente afectando submucosa y muscular propia por continuidad, aunque se pueden extender a subserosa-mesenterio. Son silentes hasta que su crecimiento provoca síntomas por compresión, obstrucción o sangrado; rara vez metastatizan. El potencial de malignización llega al 30%, siendo esto más frecuente en los de intestino delgado que en los gástricos. Para determinar esta posibilidad, diversos autores han establecido grupos de riesgo según el tamaño mayor o menor de 2 cm (en los de intestino delgado) y un índice mitótico de más de 5 mitosis/50 campos (40x).⁶

La aparición de GIST en el seno de la NF1 sucede en menos del 5% de los afectados por esta entidad, siendo aún más rara la forma múltiple,⁷ como es el caso que nos ocupa. La importancia de esta poco frecuente asociación radica en las características de malignidad de hasta un 30% de los GIST,⁸ así como en las novedosas líneas de tratamiento molecular que, unidos a la cirugía del tumor primario, consiguen excelentes resultados si existen metástasis. El objetivo de este artículo es presentar un caso de leiomiomatosis intestinal múltiple, en una paciente portadora de NF1, como una asociación poco frecuente.

Presentación del caso

Paciente femenina de 65 años de edad, con diagnóstico de enfermedad de von Recklinghausen (NF1) desde la infancia. El padecimiento motivo de su atención, lo inicia en forma súbita con dolor punzante en mesogástrico, intenso, irradiado hacia todo el abdomen, le impedía deambular, por lo cual acudió de urgencia a Hospital Privado, donde es atendida y tratada como un cuadro de abdomen agudo. Se le practicaron exámenes de laboratorio sin evidenciar cambios bioquímicos o hematológicos, que orientaran hacia una enfermedad específica. Las radiografías simples mostraron dilatación gástrica y de asas de intestino delgado, sin evidencia de aire libre. Ante la persistencia del dolor y lo súbito del cuadro se sospechó isquemia intestinal, y se le realizó tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen con medio de contraste (**Figura 1**). Se observó una zona nodular

Figura 1. Corte tomográfico, en donde se observa el nódulo rodeado de asas intestinales.



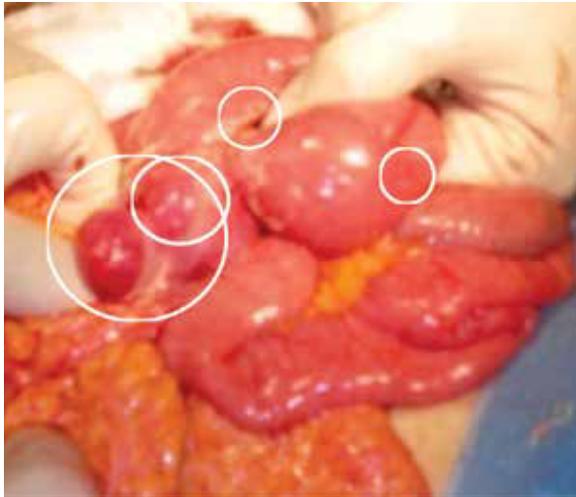
rodeada de asas intestinales, se decidió someterla a cirugía de urgencia. Se practicó laparotomía exploradora encontrando: asas de intestino delgado, yeyuno e íleon dilatadas, con múltiples nódulos en su superficie de diferente tamaño, oscilando entre 0.5-1.0 cm de diámetro, algunos también en colon. A un metro del ligamento de Treitz, se detectó un tumor compuesto por epiplón y asas intestinales. Al disecar dicho tumor se encontró un nódulo de 5 cm perforado, con datos de inflamación, fibroso, sellado con epiplón y dependiente de la pared yeyunal con escasa salida de contenido intestinal (**Figura 2**). Se realizó resección amplia del segmento afectado en una longitud de 50 cm aproximadamente, y una enteroenteroanastomosis término terminal en dos planos. La evolución de la paciente fue satisfactoria, egresándose sin complicaciones siete días después. La pieza quirúrgica se envió al Servicio de Patología (**Figura 3**).

El resultado del estudio histopatológico se describe como:

“Tumores del estroma gastrointestinal múltiples, uno de ellos pleomórfico con hemorragia reciente focal, perforado. Enteritis moderada crónica inespecífica con edema submucoso. Peritonitis aguda focal. Mioglobina positiva (PS 100 negativos) en tumores del estroma gastrointestinal de músculo liso (leiomiomas)”

Se realizaron estudios histopatológicos y de inmunohistoquímica, con el fin de verificar que efectivamente los nódulos corresponden a músculo liso y no a tejido nervioso. La **Figura 4A** corresponde a un corte al microscopio y tinción de hematoxilina & eosina del tumor de mayor tamaño, perforado,

» **Figura 2.** Tumor compuesto por el nódulo perforado y cubierto por epiplón y presencia de varios pequeños nódulos en asas intestinales.



constituido por células atípicas que exhiben diferente forma y tamaño (pleomorfismo), con núcleos vesiculosos, nucléolos prominentes y abundante citoplasma, que se disponen de forma difusa, no se observan figuras de mitosis ni necrosis. En **Figura 4B**, los tumores mostraron reacción positiva para mioglobina (café), con anticuerpo específico para células de estirpe de músculo liso. En la **Figura 5A** se muestran células fusiformes con positividad citoplasmática para marcador con anticuerpo CD117, y en la **Figura 5B** se observan células mesenquimatosas fusiformes sin reactividad para marcador para anticuerpo PS 100, lo cual descarta histogénesis de vaina nerviosa, aunado a la positividad con desmina, confirma la diferenciación de músculo liso.

» Discusión

La NF1 generalmente se le identifica por sus características clínicas fundamentales: múltiples tumores constituidos por elementos de nervios periféricos y lesiones pigmentadas de la piel. No obstante, hay que tener en cuenta que aunque poco frecuente, esta enfermedad puede afectar también el tubo digestivo y tener complicaciones tales como hemorragia, obstrucción o perforación. Se han reportado casos de NF1 con tumores GIST (neurofibromas) como lesiones únicas, de los que se hace mención más adelante. Este es el primer caso presentado de tumor del estroma gastrointestinal múltiple, con estirpe histológica de

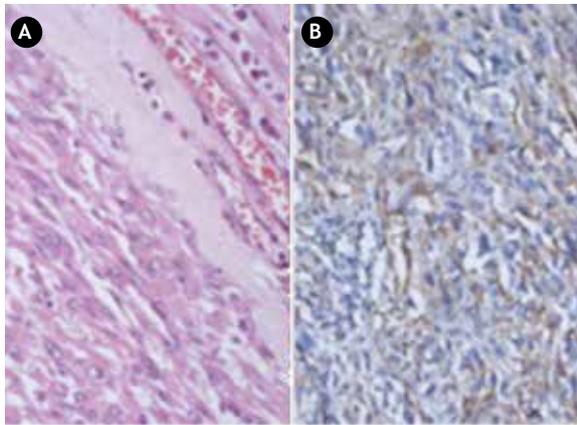
» **Figura 3.** Segmento de yeyuno resecado mostrando varios nódulos y en el círculo el nódulo perforado.



músculo liso en una paciente con NF1, uno de ellos de gran tamaño, pleomórfico y perforado, identificados con anticuerpos en estudio de inmunohistoquímica.

Hay pocos reportes sobre la asociación entre NF1 y GIST. Se estima una prevalencia del 11% al 25% de la afección gastrointestinal en la NF1. Algunos GIST asociados clínicamente, se presentan como obstrucción intestinal, perforación o sangrado gastrointestinal.⁹ Se han reportado casos de perforación intestinal por GIST, entre ellos hay un caso asociado con tumor de nervio autonómico gastrointestinal, que no es muy frecuente. Se le practicó resección intestinal y quedó libre de tumor con buen pronóstico.¹⁰ La participación del tracto gastrointestinal se ha documentado en 25% de pacientes con NF1. La ganglioneuromatosis y neurofibromatosis son las enfermedades que afectan el tracto gastrointestinal. Neurofibromas múltiples se observan en el intestino, más frecuentemente localizados en el yeyuno, estómago, íleon, duodeno y colon, de acuerdo a la frecuencia de aparición.^{11,12} Los neurofibromas usualmente se originan del plexo submucoso de Meissner o Auerbach. Las lesiones frecuentemente son sésiles y de base amplia, pero también se han observado pólipos pediculados. La NF1 se asocia con otras neoplasias que afectan el tubo digestivo, éstas incluyen carcinoides y somatostatinoomas que se localizan principalmente en el duodeno y ampulla de Vater, tumores del estroma gastrointestinal principalmente leiomioma y adenocarcinoma pancreático.^{13,14}

» **Figura 4.** A) Corte histológico (Hematoxilina & eosina, 10X) y B) reacción positiva para mioglobina (café), con anticuerpo específico para células de estirpe de músculo liso.

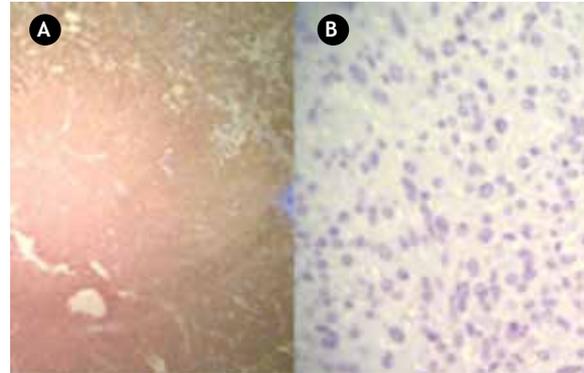


En relación a la leiomiomatosis, se han reportado leiomiomas en lengua,¹⁵ estómago, esófago,¹⁶ intestino y colon¹⁷ e incluso riñón,¹⁸ pero como tumores únicos y no múltiples; en la literatura médica se refiere que los pacientes con NF1 tienen un riesgo elevado de desarrollar varios tumores, se reporta un caso de NF1 coexistiendo con adenocarcinoma del intestino delgado perforado.¹⁹ También hay casos de NF1 coexistiendo con GIST, los que se manifestaron como hemorragias del tubo digestivo y oclusión intestinal, que fueron tratados de urgencia y resueltos con resección intestinal.²⁰ El caso presentado en este reporte, inicialmente se catalogó como una neurofibromatosis intestinal dado el antecedente de NF1 evidente en la paciente, sin embargo, hasta que se obtuvieron los resultados de histopatología, donde se reportaron leiomiomas, uno de ellos perforado con pleomorfismo y que fue el desencadenante de la sintomatología, obligó a realizar estudios de inmunohistoquímica para corroborar su estirpe y sin ninguna relación con tejido nervioso, lo que lo hace un caso único de asociación de NF1 con GIST múltiple.

» Conclusiones

La existencia de GIST u otros tumores intestinales mesenquimatosos debe ser considerada como causa de sangrado en pacientes con enfermedad de von Recklinghausen, en los que las etiologías comunes hayan sido descartadas. Su localización en lugares poco accesibles a la endoscopia complica el diagnóstico en muchas ocasiones, constituyendo la resección

» **Figura 5.** Los cortes histológicos muestran células fusiformes con A) positividad citoplasmática para marcador con anticuerpo CD117 y B) se observan células mesenquimatosas fusiformes sin reactividad para marcador para anticuerpo PS 100, lo cual descarta histogénesis de vaina nerviosa.



quirúrgica amplía el tratamiento para controlar los síntomas y prevenir complicaciones futuras. Las manifestaciones más frecuentes son la oclusión intestinal, hemorragias y perforación. Debido a las buenas expectativas que el tratamiento quimioterapéutico molecular ofrece en los casos de GIST malignos con metástasis, es obligada una precisa clasificación de estirpe histológica y malignidad de estas neoplasias, así como un minucioso estudio de extensión si procede.

» Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

» Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este estudio.

Referencias

1. Consultado el 03 de febrero de 2013. <http://emedicine.medscape.com/article/1112001-overview>
2. Fuller CE, Williams GT. Gastrointestinal manifestations of type 1 neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Histopathology* 1991;19:1-11.
3. Consultado 08 de junio de 2011. [Endoproctos.com/pdf/Leioma%20Gastrico.pdf](http://endoproctos.com/pdf/Leioma%20Gastrico.pdf)
4. Huaman M, Aguilar L. Tumores Estromales Gastrointestinales: Experiencia en el departamento de Cirugía del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. *Rev Fac Med Hum* 2005;5:6-14.
5. Miettinen M, Magidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Eur J Cancer* 2002;38(Supl 5): S39-51.
6. Fletcher CD, Berman JJ, Carless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-465.
7. Velayos Jiménez B, De Andrés Asenjo B. Hemorragia intestinal masiva secundaria a tumor gastrointestinal estromal (gist) en neurofibromatosis. *Rev Acad Mex Cir* 2005;1:20-22.

8. Miettinen M, Salomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999; 30:1213-1220.
9. Pinsk I, Dukhno O, Ovnat A, et al. Gastrointestinal Complications of von Recklinghausen's Disease: Two Case Reports and a Review of the Literature. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:1275-1278.
10. Odeh M, Misselevich I, Oliven A. Bowel perforation due to gastrointestinal autonomic nerve tumour associated with neurofibromatosis type 1. *European J Gastroenterol & Hepatology* 2001;13:1265-1268.
11. Reynolds RM, Browning GG, Nawroz I, et al. Von Recklinghausen's neurofibromatosis: neurofibromatosis type 1. *Lancet* 2003; 361:1552-1554.
12. Pinsk I, Dukhno O, Ovnat A, et al. Gastrointestinal complications of von Recklinghausen's disease: two case reports and a review of the literature. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38:1275-1278.
13. Vasilios P, Thivi V. Solitary colonic neurofibroma in a patient with transient segmental colitis: Case report. *World J Gastroenterol* 2005;11:5573-5576.
14. Martínez-Ordaz JL, Esmer-Sánchez DD, Suárez-Moreno R, et al. Gastrointestinal neurofibromatosis. A rare cause of abdominal surgery. *Rev Gastroenterol Mex* 2000;65: 34-36.
15. Sancho Álvarez A, Poncela Blanco M. Leiomiomatosis lingual. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2001;52:70-73.
16. Benítez-Beltrán J, Zubirán-Moreno JM. Leiomioma del esófago y su resección endoscópica transhiatal. Informe de un caso. *Rev Asociación Mexicana de Cirugía Endoscópica* 2005;6:135-140.
17. Gómez C, Patkan M. Leiomioma de ciego. Presentación de un caso. *Rev Asoc Coloproct del Sur* 2007;2(4):212-214.
18. García AA, Enrique Herrero Polo. Leiomioma renal: Aportación de un nuevo caso. *Arch Esp Urol* 2006;59:81-84.
19. Stratopoulos C, Papakonstantinou A. Intestinal neurofibromatosis and small bowel adenocarcinoma: a single case study. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2009;18:466-469.
20. Licursi M, Bonsignore A, Fiumara F. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs). Personal experience on three cases of the tumors of the small intestine complicated and emergency surgically treated. *G Chir* 2009;30:276-285.