

# Tumor de intestino delgado

## Tumor of small bowel

Elmer Jair Ruiz Lobo,<sup>1</sup> Rómulo Vargas Rubio,<sup>2</sup> Albis Cecilia Hani,<sup>3</sup> Jaime Alvarado Bestene,<sup>4</sup>  
 Alberto Rodríguez Varón,<sup>4</sup> Yanette Suárez Quintero,<sup>5</sup> Raúl Cañadas Garrido,<sup>6</sup>  
 Diana del Pilar Torres Pabón,<sup>6</sup> Julio Eduardo Zuleta Muñoz,<sup>7</sup> Mauricio Sepúlveda Copete,<sup>7</sup>  
 Paola Andrea Roa Ballestas.<sup>7</sup>

### RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer joven, que tuvo varios episodios de sangrado digestivo oscuro manifiesto por lo que requirió soporte transfusional, realización de dos esofago-gastroduodenoscopias y dos colonoscopias, en las que no se identificó causa del sangrado. Se realizó enteroscopia de doble balón encontrando una lesión subepitelial, ulcerada, de aspecto neoplásico en el íleon, la cual se marcó con tinta china y se tomaron biopsias que no fueron diagnósticas. Después de realizar estudios de extensión que fueron negativos, se llevó a laparotomía diagnóstica y terapéutica resecando el segmento de íleon comprometido por la lesión y cuyo diagnóstico histopatológico y por inmunohistoquímica fue conclusivo de carcinoma neuroendocrino mal diferenciado de alto grado de célula grande. Al final presentamos además, una revisión de sangrado oscuro manifiesto y tumor neuroendocrino de intestino delgado.

### Palabras clave

Sangrado digestivo oscuro manifiesto, lesión subepitelial de intestino delgado, carcinoma neuroendocrino.

### SUMMARY

Young woman who is having episodes of overt obscure gastrointestinal bleeding that requires transfusions. The endoscopic study consists of 2 endoscopies of the upper digestive system and two colonoscopies. The tests do not find the cause of the digestive hemorrhage. A double-balloon enteroscopy is performed and it is found that the ileum has an ulcerate subepitelial lesion with neoplastic appearance which is marked with Chinese ink and biopsies are taken from the tissue which are not diagnosed. Studies of staging are performed and the result is negative. A laparotomy is performed for diagnosis and treatment which includes the intestinal resection of ileum where the tumor is placed. The result of the test shows to be a neuroendocrine carcinoma of high degree of large cells undifferentiated.

One appears in addition a revision to overt obscure gastrointestinal bleeding and neuroendocrine tumor of small bowel.

### Key Words

Overt obscure gastrointestinal bleeding, subepitelial lesion of small bowel, neuroendocrine cancer.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de una paciente de género femenino de 41 años de edad, quien consulta al Hospital Universitario

San Ignacio por cuadro de 6 meses de deposiciones melénicas abundantes, intermitentes, en número de cinco al día durante dos días, asociado a anemia, y la cual requirió transfusión con 2 U GRE. Fue estu-

<sup>1</sup> MD. Médico Internista, Fellow de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Pontificia Universidad Javeriana, Hospital San Ignacio, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> MD. Médico Internista, Gastroenterólogo. Pontificia Universidad Javeriana, Hospital San Ignacio, Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> MD. Médico Internista, Gastroenteróloga. Profesora Titular Pontificia Universidad Javeriana. Jefe Unidad de Gastroenterología. Hospital San Ignacio, Bogotá, Colombia.

<sup>4</sup> MD. Médico Internista, Gastroenterólogo. Profesor Titular Pontificia Universidad Javeriana. Hospital San Ignacio, Bogotá, Colombia.

<sup>5</sup> MD. Médico Internista, Gastroenteróloga, Hepatóloga. Pontificia Universidad Javeriana, Hospital San Ignacio, Bogotá, Colombia.

<sup>6</sup> MD. Médico Internista, Gastroenterólogo. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital San Ignacio, Bogotá, Colombia.

<sup>7</sup> MD. Médico Internista, Fellow de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Pontificia Universidad Javeriana, Hospital San Ignacio, Bogotá, Colombia.

Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia.

Fecha recibido: 17-04-09/ Fecha aceptado: 06-05-09

diada inicialmente en otra institución con endoscopia digestiva alta y colonoscopia las cuales fueron reportadas como normales.

Un mes antes del ingreso aumenta la frecuencia de los episodios de melenas y 8 días antes se asocian a epigastralgia, malestar general, astenia y adinamia. Por presentar hemoglobina de 7,0 gm/dl le transfunden 4 unidades de glóbulos rojos y realizan nueva endoscopia digestiva que mostró gastritis aguda antral y la remiten.

Sin antecedentes familiares o personales de importancia, al examen físico de ingreso se encuentra paciente pálida, hidratada. TA: 120/70 FC: 76/min. Fr: 16/min. Cuello sin adenomegalias. Ruidos cardíacos sin soplos y ruidos respiratorios sin agregados.

Abdomen: simétrico, blando, depresible, con ruidos intestinales presentes, no masas ni megalias, no ascitis. Al tacto rectal no se encontró sangre fresca ni melenas. Extremidades sin edemas.

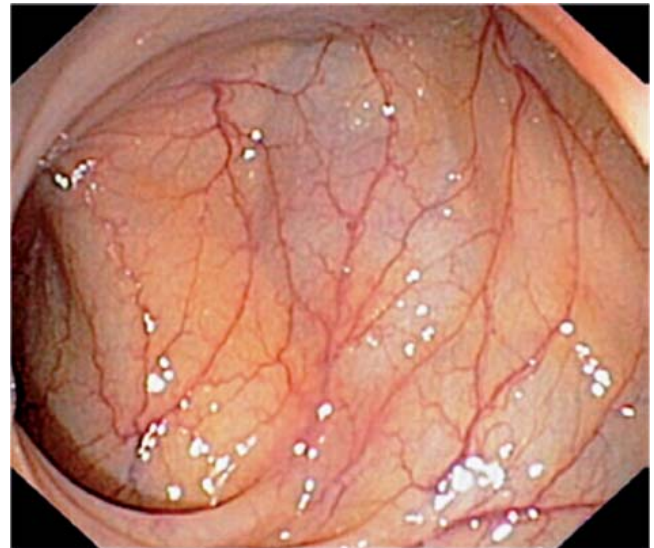
Con diagnóstico de sangrado digestivo oscuro manifestado se realizan los siguientes estudios:

**Tabla 1.** Exámenes de laboratorio al ingreso.

Hemograma	
<b>Leu</b>	9500/mm <sup>3</sup>
<b>Hemoglobina</b>	9 g/dl
<b>Hematocrito</b>	30,8 %
<b>VCM</b>	83,6 fl
<b>Plaquetas</b>	279 x 10/mm <sup>3</sup>
<b>Linfocitos</b>	18,7 %
<b>Monocitos</b>	7,6 %
<b>Neutrófilos</b>	72,2 %
<b>Eosinófilos</b>	1,1%
<b>Creatinina</b>	0,85 mg/dl
<b>BUN</b>	13,48 mg/dl
<b>Sodio</b>	142 mmol/l
<b>Cloro</b>	107 mmol/l
<b>Potasio</b>	3,7 mmol/l

Ante la persistencia del cuadro clínico y sin aclarar diagnóstico se decide realizar enteroscopia de doble balón vía anterógrada. En ella se identifica mucosa que corresponde al íleon donde se encuentra lesión elevada y ulcerada de aspecto subepitelial de 3 cm de diámetro mayor, indurada, de bordes definidos. Se

toman biopsias y se marca la mucosa normal, periférica a la lesión con tinta china estéril.



**Figura 1.** Imagen de colonoscopia normal.



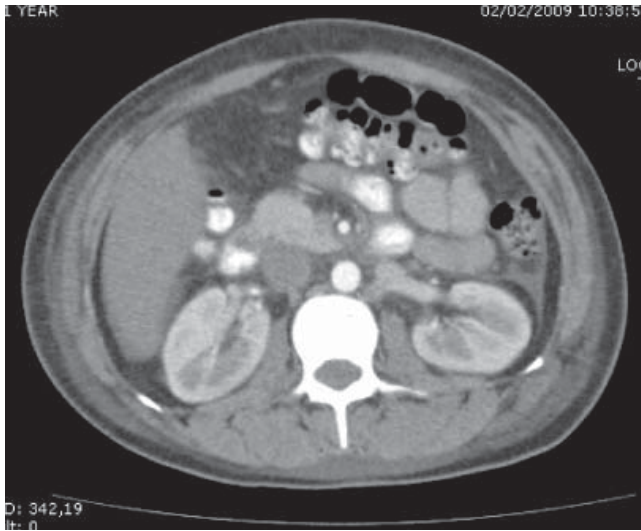
**Figura 2.** Lesión subepitelial ulcerada del íleon en enteroscopia de doble balón.

Con diagnóstico endoscópico de lesión tumoral subepitelial ulcerada de intestino delgado e histopatológico de inflamación aguda no destructiva, sin evidencia de malignidad, se inició manejo con líquidos endovenosos, vigilancia estricta de su condición hemodinámica, profilaxis de tromboembolismo venoso y vigilancia de signos de hemorragia, y/o disminución de la hemoglobina.

Se continúan estudios con escanografía abdominal contrastada para descartar compromiso neoplásico

extraintestinal, con los siguientes hallazgos: moderada cantidad de líquido libre en la cavidad abdominal especialmente en la pelvis menor. El hígado, el bazo, el páncreas, los riñones y las glándulas suprarrenales no presentan alteraciones. El tracto gastrointestinal es normal. La vejiga y el útero sin alteraciones. No se observan masas ni adenomegalias intraabdominales. Hay derrame pleural bilateral.

Con los resultados de estos paraclínicos se considera la posibilidad de que se trate de una lesión subepitelial de íleon sin evidencia de compromiso extraintestinal y teniendo en cuenta que dicha lesión causó dos episodios de hemorragia digestiva de magnitud importante, los cuales llevaron a la paciente a cuadros de anemia aguda con necesidad de soporte transfusional, es llevada a cirugía con intención diagnóstica y terapéutica.



**Figura 3.** Tomografía de abdomen con doble contraste sin lesiones en tracto digestivo, ni metástasis.

Diez días después del ingreso la paciente es llevada a cirugía y se encuentran los siguientes hallazgos: cavidad abdominal sin líquido, hígado normal. Se evidencia en asa ileal lesión de aproximadamente 3 cm estenosante, con compromiso transmural, marcada con tinta china, Sin otros hallazgos en el resto de asas, pelvis normal.

Se realiza resección de segmento de intestino delgado con anastomosis latero-lateral con sutura mecánica.



**Figura 4.** Imagen intraoperatoria en laparotomía, donde se aprecia asa de íleon, con lesión neoplásica marcada con tinta china estéril.

Durante la hospitalización y en su postoperatorio la paciente evolucionó de manera favorable sin complicaciones y sin evidencia de nuevos episodios de sangrado digestivo.

## HALLAZGOS DE PATOLOGÍA

*Examen macroscópico.* Se recibe segmento tubular de intestino de 10 cm de longitud. Los diámetros en los bordes de sección son de 1,5 cm externamente. La serosa es violácea. Se identifica un área de retracción deprimida de 2,5 x 0,5 cm circunferencial y ocupa parte del borde antimesentérico pero no se identifican perforaciones ni plastrones.

Al corte la pared tiene un espesor de 0,4 cm. Sobre la mucosa se identificó una lesión de aspecto neoplásico ulcerada de fondo de aspecto cicatrizal, bordes levantados mamelonados que mide 2,5 x 1,5 x 1 cm y coincide con el área deprimida descrita en la serosa. Esta lesión está a 4 y a 3,5 cm de los bordes de sección.

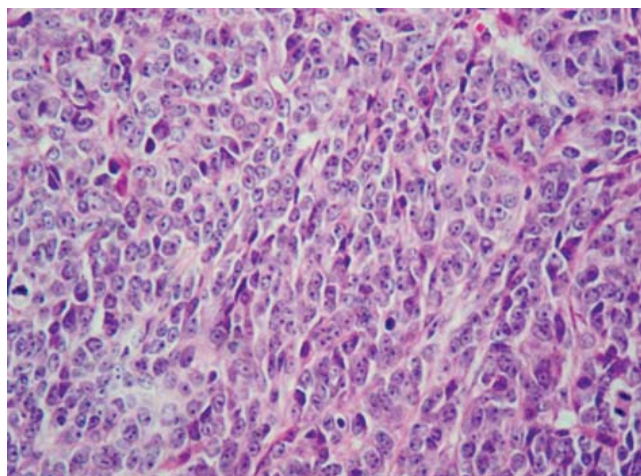
*Examen microscópico:*

1. Tipo de tumor: carcinoma neuroendocrino de célula grande.
2. Tamaño tumoral: 20 mm.
3. Grado de diferenciación: mal diferenciado (alto grado).

4. Nivel de infiltración hasta la capa muscular profunda.
5. Conteo mitótico: 3-4 mitosis por 10 CPF.
6. Invasión vascular: no evidente.
7. Necrosis: no evidente.
8. Borde de sección distal y proximal: libres de tumor.
9. Estado nodal: 5 ganglios linfáticos, ó 5 negativos para infiltración tumoral.

Se realizó estudio de inmunohistoquímica que mostró:

- Positividad para citoqueratina a1-a3 y sinaptofisina.
- Cromogranina y CD 117 negativos.
- El índice de proliferación ki 67 del 25%.



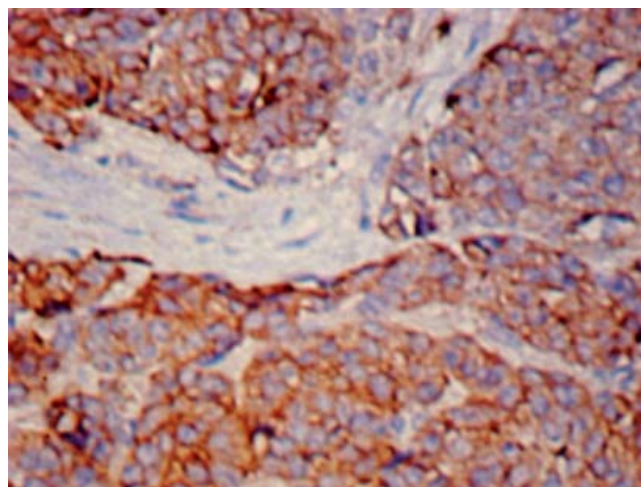
**Figura 5.** Fotomicroscopia hematoxilina-eosina x 100X, tumor neuroendocrino. Nótese patrón de distribución de células en desorden, con abundante número de mitosis, y núcleos característicos en “sal y pimienta”.

## DIAGNÓSTICO FINAL

### Carcinoma neuroendocrino de célula grande mal diferenciado (Alto grado)

Al momento de la presentación del caso, la paciente continúa en seguimiento con los resultados pendientes de los estudios de extensión para el carcinoma

neuroendocrino solicitados y así definir el estadio de su condición neoplásica y el manejo consecuente a la estadificación.



**Figura 6.** Inmunohistoquímica tumor neuroendocrino sinaptofisina positivo.

## Discusión

Una forma de presentación de las neoplasias del intestino delgado es la hemorragia digestiva, ya sea oscura manifiesta u oscura oculta (1), además de procesos obstructivos y síndromes derivados de tumores productores de sustancias con actividad hormonal.

Las causas de sangrado gastrointestinal oscuro pueden incluir cualquier lesión desde la cavidad oral hasta el recto; actualmente no se conocen los datos de estudios poblacionales sobre frecuencia y localización de las causas específicas de esta condición. De manera frecuente se pueden pasar por alto lesiones en el tracto digestivo superior como erosiones de Cameron, várices fúndicas, úlceras ubicadas en sitios de difícil visualización, angioectasias, lesiones de Dieulafoy, ectasia vascular antral. Y en el colon se pueden omitir angioectasias y neoplasias como causas de sangrado oscuro (1).

La etiología del sangrado de intestino delgado depende de la edad del paciente, encontrando en los menores de 40 años con más frecuencia, tumores de intestino delgado como linfomas, carcinoides,

adenocarcinomas, pólipos, divertículo de Meckel, y enfermedad de Crohn. En contraste con los mayores de 40 años en quienes son más frecuentes las lesiones vasculares, y las inducidas por el uso de antiinflamatorios no esteroideos (1).

El enfoque diagnóstico y terapéutico de las patologías de intestino delgado se ha incrementado con la aparición de nuevas tecnologías, como la cápsula endoscópica, la enteroscopia de doble balón, y estudios de imágenes como la enterorresonancia y la enteroclisia por tomografía axial computarizada (TAC por enteroclisia) (2).

El rendimiento diagnóstico de estas tecnologías ha sido motivo de múltiples estudios; en los últimos años se han publicado varios metanálisis en los que se compara la cápsula endoscópica contra los métodos diagnósticos convencionales como el tránsito intestinal, la enteroscopia de empuje (*push*) y otros, con conclusiones de que el rendimiento diagnóstico de la cápsula endoscópica es superior para todas las patologías de intestino delgado comparado con las otras tecnologías (3, 4).

Más recientemente, con la aparición de la enteroscopia de doble balón, se han publicado estudios en los que se compara el rendimiento de esta contra la de la cápsula endoscópica, encontrando un rendimiento diagnóstico similar para las diferentes etiologías estudiadas: vasculares, neoplásicas e inflamatorias (5, 6).

Con base en esto, algunos autores consideran que por sus capacidades diagnósticas y terapéuticas, la enteroscopia de doble balón está indicada en pacientes con hallazgos positivos en la cápsula endoscópica, o en aquellos en los que se requiere seguimiento para histología o intervenciones terapéuticas y además, en aquellos en que se sospeche una lesión de intestino delgado a pesar de un resultado negativo de la cápsula (7-10).

En el estudio de nuestra paciente, se encontró que la enteroscopia de doble balón tenía una probabilidad alta, previa al examen para el diagnóstico de la causa del sangrado oscuro manifiesto, y demostró que el rendimiento de la enteroscopia es bueno en estos

casos, ya que logró establecer la causa del sangrado y favoreció continuar con el proceso diagnóstico y terapéutico luego de la marcación de la lesión.

Las neoplasias del intestino delgado son infrecuentes, su incidencia es alrededor de 1: 100.000, en un rango entre 0,2 y 2,0 por 100.00 dentro de la población mundial. En los Estados Unidos, el cáncer del intestino delgado representa el 0,4% del total de todas las neoplasias, y el 0,2% de muertes por cáncer (11) y la incidencia de este con relación al género es de 1,9 en hombres y 1,4 en mujeres.

En los últimos 30 años, se ha notado un incremento en la incidencia de las neoplasias dado por un aumento de los adenocarcinomas, carcinoides malignos y linfomas en hombres y tumores carcinoides y linfomas en mujeres. Los adenocarcinomas son más frecuentes en el duodeno y yeyuno proximal, mientras los linfomas y tumores carcinoides predominan en el íleon y yeyuno distal (12).

Con relación a los tumores neuroendocrinos (TNE) se considera que la denominación de tumor carcinóide no es precisa y se prefiere utilizar el término de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. En general, los TNE emergen del sistema neuroendocrino el cual se localiza de manera difusa y pueden aparecer en el intestino como en el sistema broncopulmonar. De acuerdo a la raza y género, la incidencia de TNE del intestino delgado es mayor en los hombres de raza negra: 14,4% versus 5,5% en mujeres de raza blanca. A través del tiempo también se ha notado un incremento de la prevalencia de los TNE ileales en blancos (274%) y en la raza negra (500%) (11). El intestino delgado y en particular el íleon es el sitio más comprometido por este tipo de neoplasias encontrándose el 21% de todos los TNE y el 38% de los del tracto gastrointestinal.

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de esta condición, se ha observado que la supervivencia a 5 años no se ha modificado, situación que nos lleva a pensar que existen muchas áreas no conocidas, especialmente relacionadas con el comportamiento biológico del tumor que impiden diagnosticar y tratar efectivamente estas neoplasias (13, 14).

La importancia clínica de los TNE de intestino delgado depende de su presentación, sintomatología y de la extensión de la enfermedad; siendo la sudoración, el enrojecimiento y la diarrea síntomas relacionados con la presencia de metástasis hepáticas. Las otras formas de presentación como obstrucción y sangrado favorecen un curso más benigno; debido a que esta forma de presentación lleva a un diagnóstico temprano. El diagnóstico de un tumor neuroendocrino con forma de presentación de síndrome carcinoide, generalmente significa el caso de un tumor en estadio avanzado, el cual no es susceptible de recibir un tratamiento curativo (11).

La clasificación tradicional de los TNE está basada en su origen embriológico: derivados del intestino anterior, intestino medio e intestino posterior, pero recientemente la Organización Mundial de la Salud (OMS) (12) introdujo una clasificación de mayor aplicabilidad, que utiliza un término genérico más claro, como es el de tumor neuroendocrino (TNE) y esta clasificación es característica del tumor como: el tamaño, la tasa de proliferación, localización, diferenciación y producción de hormonas:

- Tumores neuroendocrinos bien diferenciados (de comportamiento benigno o potencial maligno incierto).
- Carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados (bajo grado de malignidad).
- Carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados (usualmente de células pequeñas).
- Carcinomas neuroendocrinos de alto grado de malignidad.

Se han propuesto una serie de marcadores pronósticos relacionados con el comportamiento biológico, para que de acuerdo a su presencia se pueda definir su clasificación y el comportamiento tumoral, dichos marcadores son (12):

- La presencia o no de metástasis.
- La invasión o no de la lámina propia.
- Grado de diferenciación histológica.

- Tamaño del tumor.
- Presencia o ausencia de angioinvasión.
- Índice Ki 67.
- La presencia de síndrome hormonal.

Con relación al manejo de los TNE la resección quirúrgica primaria del tumor y de los ganglios linfáticos permanece como el único tratamiento curativo disponible y solo es posible en el 20% de los casos (16). En el caso de tumores solitarios de estómago, duodeno y recto, la resección endoscópica es una posibilidad terapéutica, aunque también la resección quirúrgica combinada con otras terapias, como uso de análogos de somatostatina, y radioterapia para receptores de péptidos los cuales pueden utilizarse con intención paliativa.

La terapia biológica con análogos de somatostatina de larga acción octreotide, lanreotide son considerados actualmente como la mejor opción para inducir respuesta bioquímica y para el manejo de los síntomas en los pacientes con TNE.

A pesar de los avances en los métodos diagnósticos, se considera que esto no es suficiente para modificar el curso de la enfermedad y se piensa que es necesario desarrollar marcadores genéticos o plasmáticos que favorezcan un diagnóstico temprano de estos tumores, además de intensificar la investigación para encontrar nuevos tratamientos que actúen regulando la proliferación de la células neuroendocrinas, ya que actualmente solo se cuenta con los análogos de somatostatina para el manejo de los síntomas (15).

La disponibilidad de radioterapia para receptores de péptidos con análogos de somatostatina o precursores de aminas tumorales radiomarcados ha mostrado ser un avance terapéutico importante pero con eficacia clínica moderada para el manejo de los TNE.

Por lo tanto es necesario aumentar el conocimiento sobre la biología y características genéticas del tumor con el fin de desarrollar nuevos métodos para el diagnóstico temprano y mejores terapias que puedan modificar la historia natural de estas neoplasias.

## REFERENCIAS

1. Raju GS, Gerson L, Das A, Lewis B. American Gastroenterological Association (AGA) Institute medical position statement on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2007; 133: 1694.
2. T Yano, H Yamamoto. Vascular, polypoid, and other lesions of the small bowel. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2009; 23: 61-74.
3. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R et al. Meta-analysis: capsule enteroscopy versus conventional modalities in diagnosis of small bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 595-604.
4. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure GI bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2407-2418.
5. Shabana F Pasha, et al. Double-Balloon Enteroscopy and Capsule Endoscopy Have Comparable Diagnostic Yield in Small-Bowel Disease: A meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2008; 6: 671-676.
6. Chen X, Ran ZH, Tong JL. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to double balloon enteroscopy in patients with small bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2007; 13(32): 4372-4378.
7. Yamamoto H, Kita H. Double-balloon endoscopy: from concept to reality. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2006; 16(2): 347-361.
8. May A, Ell C. European experiences with push-and-pull enteroscopy in double-balloon technique (double-balloon enteroscopy). *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2006; 16(2): 377-382.
9. Martins NB, Wassef W. Upper gastrointestinal bleeding. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22(6): 612-619.
10. Lo SK. Small bowel endoscopy: have we conquered the final frontier? *Am J Gastroenterol* 2007; 102(3): 536-538.
11. Modlin IM, Champaneria MC, Chan AK, Kidd M. A Three-Decade Analysis of 3,911 Small Intestinal Neuroendocrine tumors: The Rapid Pace of No Progress. *The American Journal of Gastroenterology* 2007; 102: 1464-1473.
12. Kloppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014: 13-27.
13. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
14. Chow JS, Chen CC, Ahsan H, Neugut AI. A population-based study of the incidence of malignant small bowel tumors: SEER, 1973-1990. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 722-728.
15. Gustafsson BI, Kidd M, Modlin IM. Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system. *Curr Opin Oncol* 2008; 20(1): 1-12.
16. Modlin IM, Latich I, Kidd M, et al. Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 526-547.