

RESUMEN: MASAS Y TUMORES:

NEOPLASIAS DEL INTESTINO DELGADO

Los adenomas son las neoplasias benignas más comunes del intestino delgado.

→Otros de **los tumores benignos** son los fibromas, lipomas, hemangiomas, linfangiomas y neurofibromas.

*la mayoría de los tumores del intestino delgado es asintomática.

Estas lesiones se localizan a menudo en el duodeno y son hallazgos incidentales que se detectan durante exámenes con enterogastroduodenoscopia.

Las neoplasias benignas representan 30 a 50% de los tumores del intestino delgado e incluyen adenomas, lipomas, hamartomas y hemangiomas.

Entre los cánceres del intestino delgado, los adenocarcinomas representan 35 a 50% de todos los casos, los tumores carcinoides comprenden 20 a 40% y los linfomas, alrededor de 10 a 15%

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son los tumores mesenquimatosos más comunes que se originan en el intestino delgado y que comprenden la gran mayoría de tumores que con anterioridad

*se clasificaban como leiomiomas, leiomiomasarcomas y tumores de músculo liso intestinal.

Las metastasis o invasion local de cánceres que se originan en otros sitios afectan con frecuencia al intestino delgado.

El melanoma, en particular, se relaciona con propensión a metastasis al intestino delgado

Casi todos los pacientes con cánceres del intestino delgado se encuentran en la **quinta o sexta década de la vida**.

Entre los **factores de riesgo** de padecer **adenocarcinoma** de intestino delgado dados a conocer se encuentran: consumo de carne roja, ingestión de alimentos ahumados o curados, enfermedad de Crohn, esprue celiaco, cáncer colorrectal no poliposico hereditario (HNPCC), poliposis adenomatosa familiar (FAP, *familial adenomatous polyposis*) y síndrome de Peutz-Jeghers.

FISIOPATOLOGIA

El intestino delgado contiene más del 90% de la superficie mucosa del tubo digestivo, pero solo de 1.1 a 2.4% de todas las neoplasias malignas gastrointestinales.

Entre las explicaciones propuestas para la frecuencia baja de neoplasias del intestino delgado se encuentran:

- a)** dilución de carcinógenos ambientales que se encuentran en la luz del intestino delgado en el quimo líquido;
- b)** tránsito rápido de quimo, que limita el tiempo de contacto entre los carcinógenos y la mucosa intestinal;
- c)** concentración relativamente baja de bacterias en el quimo del intestino delgado y, por lo tanto, una concentración también relativamente baja de productos carcinógenos del metabolismo bacteriano;
- d)** protección a la mucosa por la IgA secretora e hidrolasas como la hidroxilasa de benzopireno, lo cual podría volver menos activos a los carcinógenos, y
- e)** efectividad de los mecanismos apoptóticos de las células del epitelio, que sirven para eliminar clones que portan mutaciones genéticas.

los **adenocarcinomas** del intestino delgado se originan a partir de adenomas preexistentes por medio de una acumulación sucesiva de anomalías genéticas, en un modelo similar al descrito para la patogénesis del cáncer colorrectal.

Los adenomas se clasifican desde el punto de vista histológico en tubulares, vellosos y tubulovellosos.

Los **adenomas tubulares** tienen las características **menos agresivas**.

Los **adenomas vellosos** tienen las características **mas agresivas** y tienden a ser grandes, sesiles y localizarse en la segunda porcion del duodeno.

Segun las investigaciones, la degeneracion maligna esta presente hasta en 45% de los adenomas vellosos en el momento del diagnostico. pacientes con FAP tienen un riesgo acumulativo casi de 100% en toda la vida de desarrollar adenomas duodenales, los cuales pueden sufrir transformación maligna.

El riesgo de cancer duodenal en estos pacientes es mas de 100 veces mayor que en la poblacion general.

De hecho, el cáncer duodenal es la principal causa de muerte relacionada con cancer en personas con FAP que se someten a colectomia.

Los enfermos con sindrome de Peutz-Jeghers desarrollan polipos hamartomatosos, pero estos pueden contener focos adenomatosos que pueden sufrir transformacion maligna.

Casi todos los GIST tienen mutaciones activadoras en el proto-oncogen *c-kit*, lo cual ocasiona que KIT se active constitutivamente y, tal vez, ocasione la persistencia de crecimiento celular o de senales de supervivencia.

Dado que las celulas intersticiales de Cajal expresan de manera ordinaria KIT, se les considera como las celulas de origen de los GIST. La expresion de KIT se valora mediante la tincion de tejidos para el antígeno CD117, que es parte del receptor KIT y se encuentra en 95% de los GIST.

PRESENTACION CLINICA:

Su presentacion mas comun es obstrucción parcial del intestino delgado, con sintomas concurrentes de dolor abdominal tipo colico y distension, nauseas y vomitos.

Puede haber obstruccion como resultado → del estrechamiento de la luz por el solo tumor o intususcepcion, donde la neoplasia funciona como punto guia. Otra forma de presentacion → es la hemorragia, en general indolente.

El examen fisico podria no descubrir informacion. Hasta 25% de pacientes con neoplasias malignas del intestino delgado tiene una masa abdominal palpable.

Podria haber ictericia secundaria a obstruccion biliar o metastasis hepaticas. En la enfermedad avanzada puede haber caquexia, hepatomegalia y ascitis.

Los tumores carcinoides del intestino delgado tambien se diagnostican despues de que se manifiesta una enfermedad metastasica.

-comportamiento mas agresivo que los tumores carcinoides apendiculares mas comunes.

-pacientes con metastasis hepaticas derivadas de un tumor carcinoides manifiesta el sindrome carcinoides, que incluye diarrea, rubor, hipotension, taquicardia y fibrosis del endocardio y las valvulas del hemicardio derecho. Los síntomas de sindrome carcinoides son raros cuando no existen metástasis hepaticas.

El linfoma puede afectar sobre todo al intestino delgado o ser una manifestacion de enfermedad sistematica diseminada.

Los linfomas primarios del intestino delgado → se localizan mas comúnmente en **el ileon**, que contiene la concentracion mas alta de tejido linfoide en el intestino.

Aunque la forma mas comun de presentación es la obstruccion parcial del intestino delgado, 10% de enfermos con linfoma de intestino delgado padece una **perforacion intestinal**. Entre los GIST, 60 a 70% se localiza en **estomago**. El segundo sitio mas comun es el intestino delgado

DIAGNOSTICO:

Las pruebas de laboratorio son inespecíficas, **con excepción** de la **concentración sérica elevada de ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA)** → en pacientes con síndrome carcinoide.

Los adenocarcinomas de intestino delgado → valores elevados de antígeno carcinoembrionario (CEA), (pero solo cuando existen metástasis hepáticas).

***La radiografía de contraste** del intestino delgado puede mostrar lesiones benignas y malignas.

*La sensibilidad de la **enteroclisia** es mayor de 90% en la detección de tumores del intestino delgado, y es el estudio de elección, sobre todo para neoplasias en el intestino delgado distal.

Tratamiento: Las opciones quirúrgicas son polipectomía transduodenal y resección segmentaria del duodeno.

ADENOCARCINOMA Y POLIPOS

INTESTINO GRUESO

EL CARCINOMA COLORRECTAL

es la neoplasia maligna más común del tubo digestivo.

Cada año se diagnostican en Estados Unidos más de 140 000 casos nuevos y mueren más de 50 000 pacientes de esta enfermedad, lo que lo establece como el tercer cáncer más letal en ese país.

→ La incidencia es similar en varones y mujeres

FACTORES DE RIESGO: Es esencial identificar los factores de riesgo de cáncer colorrectal para establecer programas de detección y vigilancia en poblaciones seleccionadas de forma apropiada

***El envejecimiento** es el factor de riesgo predominante del cáncer colorrectal, con un incremento constante de la incidencia después de los 50 años, → **puede presentarse en personas de cualquier edad**, de tal manera que **cuando aparecen síntomas** como el **cambio notorio de las defecaciones, hemorragia rectal, melena, anemia inexplicable o pérdida de peso** es indispensable una valoración amplia.

***Factores de riesgo hereditarios.** Cerca del **80%** de los cánceres colorrectales ocurre en forma **esporádica**, en tanto que **20%** → se origina en sujetos con **antecedente familiar conocido** de cáncer colorrectal.

-Interés → dx temprano.

-pruebas genéticas.

-asesoría → sospecha de síndrome familiar.

***Factores ambientales y dietéticos.** La observación de una frecuencia mayor de carcinoma colorrectal en poblaciones que consumen: **dietas ricas en grasa animal y con poca fibra.**

---dio lugar a la hipótesis de la contribución de factores dietéticos a la carcinogénesis.

**Una dieta rica en grasas saturadas o poliinsaturadas aumenta el riesgo de cáncer colorrectal, en tanto que la dieta rica en ácido oleico (aceites de oliva, coco, pescado) no lo incrementa.*

*las grasas pueden ser tóxicas de manera directa para la mucosa del colon y, por consiguiente, inducen alteraciones malignas tempranas.

*una dieta rica en *fibra vegetal* es protectora.

*correlación entre el consumo de alcohol y la incidencia de carcinoma colorrectal.

*El consumo de calcio, selenio, vitaminas A, C y E, carotenoides y fenoles vegetales puede disminuir el riesgo de cáncer colorrectal.

*La obesidad y un estilo de vida sedentario aumentan de modo notable la mortalidad relacionada con cáncer en varias neoplasias malignas, incluido el carcinoma colorrectal.

Enfermedad intestinal inflamatoria. Los pacientes con **colitis de larga duración** por una enfermedad intestinal inflamatoria tienen mayor riesgo de cáncer colorrectal.

Se ha conjeturado que la inflamación crónica predispone a la mucosa a alteraciones malignas.

*la duración y extensión de la colitis guardan relación con el riesgo.

*colangitis esclerosante

*antecedente familiar de cáncer colorrectal.

Otros factores de riesgo.

Tabaquismo >35 años de edad.

pacientes con ureterosigmoidostomía.

Acromegalia: concentraciones más altas de hormona del crecimiento humano y factor de crecimiento 1 semejante a la insulina, también aumenta el riesgo.

Radiación pélvica.

PATOGENIA:

Los defectos genéticos y las anomalías moleculares → relacionadas con el desarrollo y progresión de adenomas y carcinomas colorrectales.

Las mutaciones pueden causar → *activación de oncogenes (K-ras) o desactivación de los genes supresores tumorales (APC, eliminado en el carcinoma colorrectal [DCC], p53).*

Se cree que el **carcinoma colorrectal** se desarrolla a partir de **pólipos por acumulación de estas mutaciones** en lo que se conoce como *secuencia adenoma-carcinoma*.

Los defectos en el gen *APC* (pc con FAP) se identificaron mutaciones en el gen *APC*.

Ahora se sabe que éstas se encuentran también en el 80% de los cánceres colorrectales esporádicos.

El gen APC es un gen supresor tumoral. Se necesitan mutaciones de ambos alelos para iniciar la formación de pólipos. La mayor parte de las mutaciones son codones de terminación prematura, que generan una proteína APC trunca.

En la FAP, el sitio de la mutación se relaciona con la gravedad clínica de la enfermedad.

---Por ejemplo, las mutaciones en el extremo 3' o el 5' del gen generan formas atenuadas de FAP (AFAP), en tanto que las mutaciones en el centro del gen producen una enfermedad más virulenta. Por lo tanto, el conocimiento de la mutación específica en una familia puede ayudar a guiar las decisiones clínicas.

La mera desactivación de APC no da origen a un carcinoma.

Por el contrario, esta mutación establece las condiciones para la acumulación de daño genético que conduce a la neoplasia maligna.

Las mutaciones adicionales pueden incluir activación o desactivación de diversos genes:

Uno de los genes implicados con mayor frecuencia en el cáncer colorrectal es **K-ras**. Es una molécula de señalización de la vía del receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), se clasifica como proto-oncogén porque la mutación de sólo un alelo altera el ciclo celular. El producto del gen K-ras es una proteína G implicada en la transducción de la señal intracelular. → Cuando se activa, **K-ras se une** con el trifosfato de guanosina (**GTP**); la hidrólisis de GTP a difosfato de guanosina (**GDP**) desactiva luego la proteína G.

La mutación de K-ras produce incapacidad para hidrolizar GTP, lo que deja la proteína G en su forma activa todo el tiempo. → Se cree que esto conduce a la **división celular descontrolada**.

Otras moléculas de señalización de **EGFR**, como **BRAF**, también se han implicado en la patogenia y progresión del cáncer colorrectal, y las investigaciones actuales se centran en aclarar su participación en esta enfermedad. Otra mutación frecuente se produce en el **gen MYH**, en el cromosoma **1p**. **MYH** es un gen para reparación de la escisión de bases y su delección en ambos alelos induce cambios en otras moléculas en dirección 3'.

Desde su descubrimiento, **las mutaciones en MYH se relacionan con un fenotipo AFAP**, además de cánceres esporádicos. A diferencia de las mutaciones en el gen **APC que se expresan con un patrón autosómico dominante**, la necesidad de una **mutación bialélica en MYH** da origen a un patrón hereditario **autosómico recesivo**.

El gen supresor tumoral p53 se ha caracterizado bien en varias neoplasias malignas. Parece que la proteína p53 es crucial para iniciar la apoptosis de las células con daño genético irreparable. Hay mutaciones en **p53** en 75% de los cánceres colorrectales.

Parece que la delección del supresor tumoral homólogo de fosfatasa y tensina (**PTEN**) participa en varios síndromes de poliposis hamartomatosa. Se han identificado delecciones de **PTEN** en la poliposis juvenil, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Cowden y síndrome de hamartoma **PTEN**, además de neoplasia endocrina múltiple tipo IIB.

Carcinoma colorrectal hereditario

Muchos de los defectos genéticos descritos primero como cánceres hereditarios se encontraron de manera subsecuente en tumores esporádicos.

Aunque casi la totalidad de los cánceres colorrectales es esporádica, varios síndromes hereditarios representan paradigmas para el estudio de esta enfermedad. La información obtenida del estudio de los síndromes de cáncer colorrectal hereditario proporcionó mejores conocimientos sobre la genética del carcinoma colorrectal.

Poliposis adenomatosa familiar.

Este padecimiento autosómico dominante poco frecuente representa sólo alrededor del 1% de todos los adenocarcinomas colorrectales.

*mecanismos moleculares que sustentan la carcinogénesis colorrectal.

→ La anomalía genética en la poliposis adenomatosa familiar (FAP) es una mutación en el gen **APC**, que se localiza en el cromosoma 5q.

Poliposis adenomatosa familiar atenuada. La AFAP es una variante reconocida de la FAP. Los pacientes se presentan a edad más avanzada, con menos pólipos (casi siempre 10 a 100), situados sobre todo en el hemicolon derecho, en comparación con la FAP típica.

Más del 50% de estos individuos desarrolla carcinoma colorrectal, pero ocurre después (edad promedio 55 años). → Estas personas también tienen riesgo de poliposis duodenal. Sin embargo, a diferencia de la FAP, existen mutaciones en el gen *APC* sólo en cerca del 30% de los pacientes con poliposis adenomatosa familiar atenuada (AFAP, *attenuated familial adenomatous polyposis*). Cuando existen, tales mutaciones se expresan con un patrón autosómico dominante.

PREGUNTAS: MASAS Y TUMORES DIGESTIVOS.

1° Son los tumores mesenquimatosos más comunes que se originan en el intestino delgado y que comprenden la gran mayoría de tumores que con anterioridad: GIST

2° Es crucial para iniciar la apoptosis de las células con daño genético irreparable: p53

3° Es una variante reconocida de la FAP: AFAP

4° Se debe a mutaciones en genes para reparación de errores de emparejamiento y, al igual que en la FAP, mutaciones específicas se relacionan con distintos fenotipos: El HNPCC.

5° Se piensa que la mayor parte de los cánceres colorrectales se origina: pólipos adenomatosos.

6° Los lineamientos de detección se dirigen a pacientes: asintomáticos.

7° Cualquier enfermo con una molestia gastrointestinal (hemorragia, cambio de las defecaciones, dolor) necesita una valoración completa, por lo general mediante: colonoscopia.

8° Tienen las características más agresivas y tienden a ser grandes, sésiles y localizarse en la segunda porción del duodeno: Los adenomas vellosos.

9° Los pacientes con FAP tienen un riesgo acumulativo en toda la vida de desarrollar adenomas duodenales, los cuales pueden sufrir transformación maligna, cual es el porcentaje: casi el 100%.

10° Casi todas las neoplasias de intestino delgado son asintomáticas hasta que crecen lo suficiente. Su presentación más común es: obstrucción parcial del intestino delgado, con síntomas concurrentes de dolor abdominal tipo cólico y distensión, náuseas y vómitos.