



ADENOCARCINOMA EN EL SENO DE FÍSTULA PERIANAL EN ENFERMEDAD DE CROHN

Maldonado Valdivieso Patricia, Rodríguez Martín Marcos.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de 40 años de edad con enfermedad de Crohn de larga evolución, diagnosticada hace 19 años. El paciente ha precisado múltiples ingresos y resección de setenta centímetros de intestino delgado por afectación inflamatoria refractaria al tratamiento médico. Presenta además enfermedad fistulosa perianal con fístulas extraesfintéricas complejas y afectación mayoritaria del glúteo derecho hacia la base testicular y raíz del muslo derecho. Ha requerido fistulotomías parciales y colocación de múltiples setones.

El paciente se encuentra en tratamiento con Azatioprina e Infliximab y pese al buen drenaje quirúrgico de los trayectos fistulosos, persiste la clínica con dolor glúteo y secreción a través de los mismos. Acude a la consulta con dicha sintomatología y en la exploración física se objetiva una masa ulcerada que protruye a través de uno de los orificios fistulosos externos, por lo que se realiza una resonancia magnética (Figura 1).

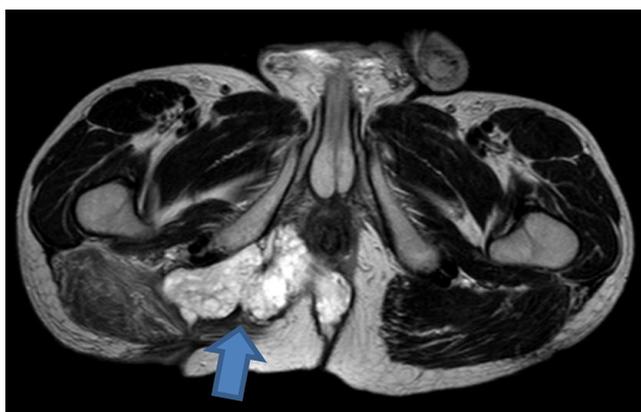


Figura 1: Resonancia magnética. Masa de 10 cm en fosa isquiorrectal derecha que se continúa con trayecto fistuloso y contacta con pared lateral del recto.

Ésta muestra una masa de diez centímetros en la región isquiorrectal derecha, proponiendo el diagnóstico diferencial entre absceso crónico o neoplasia. Dicha lesión se continúa con un trayecto fistuloso y contacta con la pared lateral del



recto. Se decide biopsiar la misma siendo la anatomía patológica un adenocarcinoma mucinoso bien diferenciado.

Se realiza estudio de extensión con un escáner toracoabdominal, con resultado negativo, y una colonoscopia para descartar su relación con la mucosa colónica, sin objetivar la misma. Tras discutir el caso en el comité de tumores, se decide tratamiento neoadyuvante con rescate quirúrgico. Tras la quimiorradioterapia neoadyuvante la masa tumoral disminuye considerablemente y se realiza una amputación abdominoperineal con radioterapia intraoperatoria y reconstrucción con colgajo tipo TRAM (Figuras 2, 3 y 4).



Figura 2: Segundo tiempo quirúrgico con el paciente en posición Jack-knife.



Figuras 3 y 4: momento de radioterapia intraoperatoria y exteriorización del colgajo tipo TRAM.

El postoperatorio inmediato transcurre sin incidencias, pero desgraciadamente el paciente fallece tres años más tarde debido a afectación metastásica extensa retroperitoneal y hepática (Figura 5).



Figura 5. CT abdomen con múltiples lesiones hepáticas metastásicas.



DISCUSIÓN

La transformación maligna de una fístula perianal en el seno de la enfermedad de Crohn es una entidad poco frecuente, con escasas publicaciones en la literatura de casos clínicos aislados, y alguna revisión de la literatura. Entre el año 1950 y 2008, se habían publicado 61 casos en la literatura inglesa en 34 estudios diferentes. [1]

La relación entre colitis ulcerosa y cáncer está bien establecida. También se ha visto un aumento de la incidencia de esta enfermedad en pacientes con enfermedad de Crohn de larga duración, pero la relación entre enfermedad fistulosa perianal en el Crohn y su relación con el cáncer está poco estudiada. Puede que sea por el hecho de su baja frecuencia del 0,3-0,7% [1].

La incidencia acumulada de afectación perianal en la enfermedad de Crohn varía entre 17-50% [2], pudiendo llegar hasta el 60% en aquellos pacientes con afectación rectal [1].

En cuanto a las características epidemiológicas más importantes de la transformación maligna, se encuentran la mayor incidencia en mujeres (61%) frente a 39% en hombres; la edad media al diagnóstico de 49,5 años, siendo más temprana en mujeres (47 años) y la larga duración de la enfermedad de Crohn (más de diez años) antes del diagnóstico de cáncer. En cuanto a la clínica más frecuente se encuentra el dolor, persistencia de secreción a través de la fístula, la formación de abscesos, y más raramente la pérdida de peso. El diagnóstico anatomopatológico más frecuente es el de adenocarcinoma (59%), seguido de carcinoma escamoso (31%) [1].

Se barajan diversas hipótesis sobre las posibles causas del desarrollo de cáncer sobre fístulas de Crohn. Una de ellas es la regeneración mucosa continua en fístulas crónicas [3] conocido como "carcinoma del tejido cicatricial", que produce una inflamación crónica. También puede ser un factor importante la inmunodepresión que sufren los pacientes con enfermedad de Crohn de larga evolución o la infección por papiloma virus HPV 6 y 16 [4] así como el tabaco [8]. Aunque creo que dentro de esta larga lista, merece especial atención el tratamiento con inmunosupresores como por ejemplo antiTNF-alfa (Infliximab) [5], ya que es un tratamiento relativamente nuevo, que muchos pacientes están recibiendo y cuyo efecto en la incidencia de cáncer es aún desconocido, aunque cada vez hay más artículos que sugieren su relación con dicha enfermedad.

El Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (humano-ratón) contra el factor de necrosis tumoral alfa. Se ha usado desde hace tiempo en numerosas enfermedades como la artritis reumatoide o la enfermedad de Crohn.



Aunque es un tratamiento bien tolerado en general, el hecho de manipular el sistema inmune puede tener numerosas consecuencias, como el aumento de infecciones, enfermedades autoinmunes o incluso el desarrollo de un cáncer. Hay pocos artículos que han intentado evaluar la incidencia de cáncer (ej: linfoma) en pacientes que reciben dicho tratamiento [6] y menos aún sobre su posible efecto carcinogénico en una fístula de Crohn [5]. Muchas de estas neoplasias fueron diagnosticadas o progresaron rápidamente poco tiempo después del inicio del tratamiento con Infliximab, pero es difícil concluir que se debieron a dicha terapia.

Sin embargo, sí que se ha visto que en pacientes tratados con dicho fármaco, que han desarrollado un linfoma, éste ha regresado con el mero hecho de suspender el tratamiento, sin ningún otro tipo de tratamiento antitumoral. [7] Ello, ligado al hecho de que algunos de estos tumores se desarrollan rápidamente tras el inicio de anti TNF-alfa hace sospechar que dicho tratamiento pueda acelerar el crecimiento, probablemente neutralizando la actividad antitumoral del sistema inmune; lo que puede explicar también el comportamiento agresivo de dichos tumores. [5]

Es decir, que estos agentes no sólo pueden iniciar el desarrollo de un cáncer, sino que también, en pacientes con enfermedad de Crohn de larga evolución, con un cáncer silente no diagnosticado, puedan acelerar su desarrollo y potenciar su agresividad. Por ello es necesario un alto índice de sospecha para poder diagnosticarlos a tiempo, antes de iniciar dichas terapias.

En cuanto al diagnóstico es frecuente que sea tardío y en estadios avanzados T3-T4 (95% de los casos), con un 50% de estadios N+ y 10% de metástasis a distancia, sobre todo hígado, peritoneo y hueso. [8]. Esto es debido sobre todo a que la clínica es poco llamativa: dolor, persistencia de actividad de enfermedad fistulosa (secreción, sangrado, etc); y a su baja incidencia; pudiendo retrasarse el diagnóstico hasta 2 años desde el comienzo de la sintomatología. [1]

Por eso es importante pensar siempre en ella ante pacientes con dicha sintomatología que presentan enfermedad fistulosa perianal en el seno de una enfermedad de Crohn de larga evolución.

El diagnóstico se hace con pruebas de imagen como TC, RMN, ECO endorrectal y biopsia de las lesiones sospechosas, aunque éstas pueden tener un alto índice de falsos negativos. No está claro si las biopsias deben ser realizadas en el canal anal, más cercano al orificio fistuloso interno, o de lo contrario, a través del orificio fistuloso externo, aunque en la mayoría de los casos se describe su realización a través del segundo abordaje [8]. Por otro lado los niveles de CEA tienen una baja sensibilidad.



Debido a la escasa incidencia de la enfermedad, no hay un tratamiento estándar, siendo desconocida la mejora en la supervivencia con tratamiento neoadyuvante [8].

Se ha observado que los adenocarcinomas mucinosos rectales presentan menores tasas de respuesta a la quimiorradiación, en comparación con los adenocarcinomas no mucinosos [9] siendo la disminución en estadíos T y N mucho menor (18% mucinosos frente 74% en los no mucinosos). En estudios similares, la tasa de respuesta completa tras quimio-radioterapia neoadyuvante, era del 0% para los de tipo mucinoso frente al 40% en los de tipo no mucinoso [10].

El tratamiento quirúrgico estándar consiste en la amputación abdomino-perineal (AAP), aunque ésta puede ser ampliada a las zonas adyacentes afectas, como pueden ser pared posterior de la vagina, útero, etc. En nuestro caso no realizamos una colostomía derivativa previa al tratamiento neoadyuvante. Algunos autores sugieren que podría ayudar a disminuir la inflamación e infección sobre la zona tumoral y así mejorar los posibles efectos de dicho tratamiento antes de una cirugía curativa.

El pronóstico en general es malo, sobre todo en pacientes con ganglios afectos (N+) y fumadores [2, 8]. Los índices de supervivencia global tras amputación abdominoperineal son 88% al año, 54% a los 3 años y del 26% a los 5 años. [2]. Además es una neoplasia que presenta unos altos índices de recurrencia tras cirugía (55% en 16 meses) [2], mucho mayor en pacientes con afectación ganglionar [8]

BIBLIOGRAFÍA:

1. Thomas, M., Bienkowski, R., Vandermeer, T. J., Trostle, D., & Cagir, B. (2010). Malignant transformation in perianal fistulas of Crohn's disease: a systematic review of literature. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 14(1), 66-73.
2. Scharl, M., Frei, P., Frei, S. M., Biedermann, L., Weber, A., & Rogler, G. (2014). Epithelial-to-mesenchymal transition in a fistula-associated anal adenocarcinoma in a patient with long-standing Crohn's disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 26(1), 114-118.
3. Traube, J., Simpson, S., Riddell, R. H., Levin, B., & Kirsner, J. B. (1980). Crohn's disease and adenocarcinoma of the bowel. *Digestive diseases and sciences*, 25(12), 939-944.
4. Kuhlitz, J., Golas, M. M., Sander, B., Füzesi, L., Hermann, R. M., & Miericke, B. (2005). Human papilloma virus infection in a recurrent



5. squamous cell carcinoma associated with severe Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*, 11(1), 84-86.
6. Melichar, B., Bureš, J., & Dědič, K. (2006). Anorectal carcinoma after infliximab therapy in Crohn's disease: report of a case. *Diseases of the colon & rectum*, 49(8), 1228-1233.
7. Hanauer, S. B., Feagan, B. G., Lichtenstein, G. R., Mayer, L. F., Schreiber, S., Colombel, J. F., ... & Rutgeerts, P. (2002). Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *The Lancet*, 359(9317), 1541-1549.
8. Brown, S. L., Greene, M. H., Gershon, S. K., Edwards, E. T., & Braun, M. M. (2002). Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis & Rheumatism*, 46(12), 3151-3158.
9. Iesalnieks, I., Gaertner, W. B., Glaß, H., Strauch, U., Hipp, M., Agha, A., & Schlitt, H. J. (2010). Fistula-associated anal adenocarcinoma in Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*, 16(10), 1643-1648.
10. Sengul, N., Wexner, S. D., Woodhouse, S., Arrigain, S., Xu, M., Larach, J. A., ... & Berho, M. (2006). Effects of radiotherapy on different histopathological types of rectal carcinoma. *Colorectal Disease*, 8(4), 283-288.
11. Grillo-Ruggieri, F., Mantello, G., Berardi, R., Cardinali, M., Fenu, F., Iovini, G., ... & Saba, V. (2007). Mucinous rectal adenocarcinoma can be associated to tumor downstaging after preoperative chemoradiotherapy. *Diseases of the Colon & Rectum*, 50(10), 1594-1603.