

FEMENINA DE 52 AÑOS CON TUMOR NEUROENDOCRINO DE ILEON

Raisa Zuwolinsky Elguera¹
Carlos Barrantes León²

¹ Medico General. Universidad de Costa Rica. Correo electrónico: raizuw@gmail.com

² Especialista en Cirugía General. Asistente del servicio de Cirugía General Hospital Max Peralta Jiménez. Correo electrónico: barranleon@hotmail.com

RESUMEN

Se presenta caso de paciente femenina de 52 años vecina de Cartago quien es referida al hospital Max Peralta Jiménez por dolor abdominal y asociada a masa retroperitoneal, colelitiasis múltiple y hepatomegalia, demostradas por ultrasonido. La paciente se presenta a la consulta del servicio de cirugía general con ictericia obstructiva, se le realiza tomografía axial computarizada demostrando masa de 3 x 4 centímetros en mesogástrico. Se realiza en primera instancia colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE) sin hallazgos patológicos y posteriormente es llevada a sala de operaciones en donde se realiza hemicolectomía derecha con resección de íleon terminal con ileotransverso anastomosis y colecistectomía. Los estudios patológicos posteriores demuestran la presencia de tumor neuroendocrino de íleon con invasión de mesenterio y nódulos linfáticos regionales.

PALABRAS CLAVE

Síndrome carcinoide. Serotonina. Somatostatina. Reacción desmoplásica.

ABSTRACT

We present a case of a 52 year old female, who was referred to the Max Peralta Jimenez hospital with a history of abdominal pain asociated with a retroperitoneal mass, multiple colelithiasis and hepatomegaly, demonstrated by an ultrasound. Once in the hospital, obstructive jaundice is documented and a computed tomography was performed showing a 3 x 4 cm mass in mesogastrium. A CPR was done with no

pathological findings, after this a right hemicolectomy with terminal ileum resection, plus a transverse ileum anastomosis and a cholecystectomy was performed. Pathologic studies showed the presence of neuroendocrine tumor of the ileum with mesentery and regional lymph nodes invasion.

KEY WORDS

Carcinoid syndrome. Serotonin. Somatostatin. Desmoplastic reaction.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 52 años vecina de Cartago, con antecedentes médicos de hipertensión arterial y obesidad, quien es referida al hospital Max Peralta Jiménez con historia de dolor abdominal, presentando un ultrasonido de abdomen realizado a nivel privado que indica la presencia de masa retroperitoneal sugestiva de adenopatía, además de hepatomegalia y colelitiasis múltiple, con el fin de realizar estudios diagnósticos y eventual tratamiento. Es vista en el servicio de cirugía general de dicho centro médico en donde se documenta ictericia obstructiva, se realiza una tomografía axial computarizada de abdomen la cual demuestra una masa de 30 x 40 milímetros localizada en región mesogástrica, anterior a peritoneo, en íntimo contacto con asas de intestino delgado, además hepatomegalia sin evidencia de otras lesiones. El caso es presentado en sesión de médicos del servicio de cirugía general en donde se decide llevar a cabo CPRE y posteriormente intervención quirúrgica.

Se realiza CPRE y papilotomía en la cual se describe vía biliar normal sin presencia de litos. Es llevada luego a sala de operaciones en donde se documenta masa en omento de íleon de 2 centímetros y la presencia de un plastrón intestinal. Se realiza hemicolectomía derecha, resección de íleon terminal con ileotransverso anastomosis y colecistectomía sin complicaciones.

La pieza quirúrgica es llevada a patología para su posterior estudio y diagnóstico, el cual demuestra la presencia de una lesión que se extiende desde mucosa hasta serosa de íleon de 1,5 centímetros, correspondiente con tumor neuroendocrino bien diferenciado con tasa mitótica de 0/10 CAP, IVL positivo, IPN positivo, con márgenes negativos. La masa mesentérica y adenopatías mesentéricas son positivas (3 de 9) para cromogranina, sinaptofisina negativas, Ki67 no fue valorable debido a ausencia de inmunoreactividad nuclear. El plastrón de colon proximal presenta ausencia de neoplasia, al igual que el tejido fibroadiposo de retroperitoneo, este presenta inflamación aguda, necrosis y hemorragia. Vesícula biliar con evidencia de colecistitis necrotizante y colelitiasis. Por los hallazgos patológicos descritos anteriormente y según TNM el estadije de la paciente se determina como T4N1M1, estadio IV. La paciente cursa postquirúrgico sin complicaciones, se realiza ultrasonido control y pruebas de laboratorio al cumplir 1 mes postoperatorio los cuales no demuestran evidencia de enfermedad residual, y continua control en el hospital Max Peralta Jiménez.

Figura 1. Tumor neuroendocrino de íleon.



Fuente propia

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DEL CASO

Los tumores neuroendocrinos son aquellas neoplasias que se generan en el sistema neuroendocrino difuso, cuya característica es la capacidad para producir aminas bio activas como serotonina, péptidos como cromogranina, taquicinas y factores de crecimiento ^(1,2,3). Se desarrollan principalmente en pulmones, páncreas y sistema gastrointestinal sin embargo pueden aparecer esporádicamente en otros tejidos como vesícula biliar, riñón, ovario o testículos ^(1,4).

En el sistema gastrointestinal se originan de las células enterocromafines y células de Kulchitsky, productoras de serotonina, somatostatina, gastrina e histamina ⁽⁵⁾. Se clasifican según el origen embriológico del sitio de aparición en intestino anterior, medio y posterior ⁽²⁾. El intestino medio es el sitio más frecuente de aparición, siendo más comunes a nivel de íleon, en donde se localizan principalmente las células de Kulchitsky, con una incidencia de 0,67 por cada 100 mil habitantes por año, la mayoría se encuentra a 60 centímetros de la válvula ileocecal ^(3,5-8).

Los tumores neuroendocrinos fueron descritos por primera vez en 1907 por el patólogo Siegfried Oberndorfer ^(5,9). Originalmente se les llamo tumores carcinoides, debido a la apariencia maligna de sus células a pesar de mantener un comportamiento benigno, sin embargo actualmente se sabe que la mayoría de tumores neuroendocrinos poseen potencial maligno, por lo que el término carcinoides se mantiene meramente descriptivo y se utiliza en referencia a tumores neuroendocrinos exceptuando a los tumores pancreáticos ^(5,9).

Inestabilidad cromosómica, mutaciones puntuales, metilación y alteración de genes supresores de tumores forman parte de la patogénesis de esta enfermedad ⁽⁶⁾. A nivel de íleon se ha asociado la delección alélica del cromosoma 18 con la aparición de tumores carcinoides ⁽⁷⁾.

Se clasifican en tumores bien y mal diferenciados. Los tumores bien diferenciados son aquellos llamados tumores carcinoides, incluyen los grupos de grado bajo e intermedio ⁽⁷⁾. Los tumores mal diferenciados por su parte se consideran de alto grado e incluyen los tumores de células pequeñas y tumores neuroendocrinos

de células grandes. El tamaño celular y la morfología nuclear se utilizan para diferenciar los tumores de alto grado ⁽⁷⁾. El sistema de graduación recomendado por la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos hace referencia a la actividad proliferativa, utiliza la tasa mitótica y el índice de expresión de Ki 67 como se muestra en la Tabla 1 ^(7,9). La mayoría de tumores de intestino medio corresponden a tumores bien diferenciados, siendo estos hasta el 99% de los casos ⁽⁹⁾. En cuanto a estadiaje los tumores carcinoides de intestino medio poseen un sistema de estadificación TNM propio e independiente de otras neoplasias del intestino delgado ^(3,7-9).

Tabla I. Sistema de Graduación de tumores neuroendocrinos de intestino medio.

Grade	Criteria
Low grade (G1)	<2 Mitoses/10 high-power fields, and <3% Ki-67 index
Intermediate grade (G2)	2–20 Mitoses/10 high-power fields, or 3%–20% Ki-67 index
High grade (G3)	>20 Mitoses/10 high-power fields or >20% Ki-67 index

Fuente tomada de (7).

Los tumores carcinoides del intestino medio generalmente se presentan en individuos entre los 50 y 60 años, con una ligera preferencia por el sexo masculino ^(3-5,7). La mayoría de casos cursan asintomáticos y el diagnóstico se realiza de manera incidental ^(2,5). En algunas ocasiones se pueden presentar como masas abdominales palpables, se asocian con síntomas como dolor abdominal, diarrea, sangrado y/o obstrucción gastrointestinal dependiendo de su localización, los tumores localizados en intestino medio y particularmente en íleon presentan síntomas vagos y de inicio insidioso lo que dificulta aún más su diagnóstico ⁽⁵⁻⁷⁾. Pueden ser multicéntricos hasta en 25% de los casos, además de originar fibrosis mesentérica ^(2,3,5,9). Síndromes familiares como Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1, Von Hippel Lindau y Neurofibromatosis tipo 1 han sido determinados como factores predisponentes, así como colelitiasis ^(3,6). El principal sitio de metástasis de todos los tumores carcinoides es el hígado por este motivo hepatomegalia o dolor en cuadrante superior derecho pueden ser sugestivos de enfermedad avanzada, por otro lado la invasión a órganos adyacentes es rara ^(5,7).

Por lo general gran cantidad de serotonina que se produce a nivel local por estas neoplasias no

alcanza la circulación sistémica debido a que es inactivada a nivel hepático ⁽⁷⁾. Los tumores que se generan en yeyuno, íleon y ciego se asocian con mayor posibilidad de generar síndrome carcinoide debido a que su tasa de metástasis hepática es casi el doble que el resto de tumores neuroendocrinos del tracto gastrointestinal, y por ende la liberación de serotonina a la circulación sistémica es mayor ^(5,6,9).

Descrito por primera vez en 1954, el síndrome carcinoide consiste en enrojecimiento de la piel, diarrea y broncoespasmo, puede asociarse además a inestabilidad hemodinámica y síncope ^(1,5-7,9). En los casos de síndrome carcinoide de larga data sin tratamiento pueden ocurrir lesiones a nivel de válvulas derechas del corazón y fibrosis endomiocárdica además de pelagra por deficiencia de niacina ^(2,5-7). La presencia de este se asocia con el avance de la patología ⁽⁶⁾.

El diagnóstico definitivo se logra mediante estudios patológicos como marcadores inmunohistoquímicos, no obstante ante la sospecha de la presencia de un tumor carcinoide y como parte de su evaluación inicial se deben realizar estudios de imágenes según el sitio de localización ^(5,7). Para aquellos tumores localizados en íleon se pueden llevar a cabo estudios como tomografía axial computarizada idealmente con medio de contraste intra vascular y oral o resonancia magnética con o sin medio de contraste, sin embargo la sensibilidad de estos para detectar el tumor primario es de aproximadamente 50% por lo son más útiles en la detección y control de metástasis hepáticas ^(2,5,7). Se debe llevar a cabo además una revisión de todo el tracto gastrointestinal, principalmente en casos de tumores carcinoides de intestino medio, ya que hasta 40% de estos asocian presencia de malignidad en otras localizaciones gastrointestinales ⁽⁶⁾.

La escintigrafía con Indio – 111 alanil difenil ácido dietilentriaminapentaacético octreótido para los receptores de serotonina 2 y 5 es el método más sensible ya que hasta 90% de los tumores neuroendocrinos expresan receptores de somatostatina o análogos en su superficie ^(2,5-7). En algunos casos se puede utilizar otro método de medicina nuclear como la escintigrafía con ¹²³I-metil yodo benzilguanidina sin embargo en casos de tumores localizados en intestino medio esta es menos sensible que el escaneo con octreótido ^(1,2,5-7).

La medición de los niveles de serotonina en orina y sangre puede resultar útil ya que generalmente se encuentra elevada, no obstante los niveles de esta varían durante el día y con el estrés por lo que con mayor frecuencia y principalmente en aquellos casos que se presentan asociados a síndrome carcinoide se utiliza la medición urinaria del principal metabolito de la serotonina, ácido 5-hidroxiindol-3-acético durante 24 horas ^(2,5-7). La cromogranina A también se utiliza con este propósito sin embargo posee menor especificidad que el ácido 5-hidroxiindol-3-acético y su sensibilidad es mayor en tumores de intestino anterior o posterior ^(3,5). Otras aminas secretadas por células tumorales como cromogranina B y C, enolasa neuro específica y la gonadotropina coriónica también han sido utilizadas ^(3,7).

El diagnóstico definitivo mediante técnicas inmunohistoquímicas incluye marcadores para sinaptofisina o cromogranina A, expresados en los tumores bien diferenciados, mientras que los tumores mal diferenciados poseen bajos niveles de cromogranina A e intensa tinción por sinaptofisina ^(3,6,7).

El tratamiento de elección es quirúrgico, depende de la extensión de la enfermedad y la presencia de metástasis ^(2,5). En los casos en los que es posible se debe realizar resección en bloque del tumor junto con nódulos linfáticos y mesenterio con el objetivo de obtener una resección R0 ^(5,6). Específicamente los tumores del intestino medio se encuentran frecuentemente asociados a enfermedad metastásica e invasión nodal al momento del diagnóstico, en el caso de íleon el porcentaje asciende hasta 60%, y 29% asocian otro tumor no carcinoide, principalmente aquellos tumores de más de 1,5 centímetros de diámetro ^(5,7).

Estas neoplasias tienden a generar fibrosis mesentérica debido a la reacción desmoplásica que eventualmente puede ocasionar isquemia mesentérica y/o obstrucción intestinal, por este motivo se debe realizar resección amplia que incluya mesenterio y nódulos linfáticos de manera preventiva. No obstante, no se debe ligar vasos mesentéricos superiores, se debe evitar resecar la válvula ileocecal y realizar resecciones excesivas que ocasionen síndrome de intestino corto ^(5,7). Además se recomienda llevar a cabo colecistectomía profiláctica debido a que muchos de estos pacientes requieren tratamiento de por

vida con análogos de somatostatina, asociados a colestasis ⁽⁷⁾.

En casos de metástasis hepática se recomienda resección anatómica o en manga del tumor primario siempre que esta sea factible, ya que se asocia a mejor sobrevida y calidad de vida ^(4,5,7). La cito reducción quirúrgica y con métodos ablativos como RFA o crioterapia deben ser utilizados como tratamiento paliativo cuando la resección tumoral completa no sea posible, debido a la mejoría sintomática y mayor sobrevida de los pacientes ⁽⁴⁻⁷⁾. Otros métodos no quirúrgicos como embolización de la arteria hepática han mostrado resultados positivos en cuanto a alivio sintomático y regresión tumoral ^(4,5).

El tratamiento farmacológico se enfoca en aquellos casos que desarrollan síndrome carcinoide, siendo el alivio sintomático la meta terapéutica. Los análogos de somatostatina son el tratamiento de elección, por su efecto sobre los receptores de somatostatina en la superficie tumoral lo cual se traduce en inhibición de la producción hormonal ^(2,5). El uso de octreótido se ha asociado además en algunos estudios a disminución de la masa tumoral ⁽²⁾. El interferón alfa posee una eficacia comparable a los análogos de somatostatina en estos casos, sin embargo posee efectos secundarios como fatiga, fiebre, anorexia y pérdida de peso, lo que disminuye la tolerancia ⁽⁵⁾. La combinación de estos fármacos se utiliza en casos de baja tolerancia o pobre respuesta ⁽⁵⁾.

Se debe tener especial atención durante la inducción anestésica y la movilización de la masa tumoral debido al riesgo elevado de desencadenar una crisis carcinoide durante estos procedimientos, en algunos casos se debe recurrir al uso pre quirúrgico de octeótido para mitigar el riesgo, y se pueden asociar antihistamínicos u esteroides teniendo especial cuidado en los pacientes diabéticos ^(6,7).

La quimioterapia sistémica posee pobre eficacia en los tumores carcinoides, siendo esta mayor en los tumores poco diferenciados; en tumores del intestino medio no se recomienda su uso ^(5,7). Otras terapias como terapias biológicas, fármacos antiangiogénicos se encuentran en estudio, al igual que la radioterapia localizada mediante péptidos análogos de somatostatina marcados con radionucleidos ⁽⁵⁻⁷⁾.

El pronóstico depende de la localización tumoral, la extensión de la enfermedad y la histología ⁽⁵⁾. La tasa de supervivencia en tumores del intestino delgado localizados es de 60-70% a los 5 años, específicamente a nivel de íleon la supervivencia es de 68% para tumores localizados y de 71% en casos de enfermedad regional ^(5,7). En los casos de metástasis a distancia, la supervivencia disminuye hasta 50% en menos de 5 años ⁽⁵⁾. Algunos factores han sido identificados como predictores de mal pronóstico, estos incluyen sexo masculino, edad mayor de 50 años, síndrome carcinoide, biomarcadores en sangre u orina elevados, además otras de las características tumorales como alto índice de proliferación y expresión de p53 o Ki-67 ^(5,6).

Los pacientes con enfermedad residual y sintomática deben tener seguimiento cada 3 o 4 meses con biomarcadores, estudios de imágenes y ecocardiografía ⁽⁵⁾. Aquellos casos en los que no hay enfermedad residual o se trata de masas benignas los regímenes de seguimiento son de 6 a 12 meses hasta por lo menos 7 años, con estudios de imágenes y biomarcadores, algunos autores recomiendan seguimiento anual con escintigrafía con octreótido ^(5,7).

CONCLUSIONES

Los tumores neuroendocrinos representan neoplasias capaces de producir aminas bioactivas. En el tracto gastrointestinal, los tumores de intestino medio son los más comunes, en especial a nivel de íleon; estos además son los que presentan metástasis hepáticas más frecuentemente. Por su clínica insidiosa y poco específica es importante lograr reconocer tempranamente estas malignidades.

El diagnóstico presuntivo se obtiene mediante imágenes médicas y medición de aminas bioactivas en orina. El diagnóstico definitivo se realiza mediante el análisis por patología y su inmunohistoquímica.

Su tratamiento es de preferencia quirúrgico, dependiendo de la extensión de la enfermedad y su estadio. El tratamiento farmacológico se utiliza en casos de síndrome carcinoide. La quimioterapia no ha demostrado ser de gran beneficio en el tratamiento de estos tumores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mocellin S. Nitti D. *Gastrointestinal carcinoid: epidemiological and survival evidence from a large population-based study*. *Annals of Oncology* 2013; 24:12 3040–3044.
2. Costin S. Dumitrascu D.L. *The neuroendocrine tumors of the ileum*. *Cent. Eur. J. Med.* 2008; 3:2 139-140.
3. Zuñiga D. *Tumores neuroendocrinos gastrointestinales*. *Medicina legal de Costa Rica* 2013; 30:1 89-98
4. Coan K. Gray R. Schlinkert R. Pockaj B. Wasif N. *Metastatic carcinoid tumors: dare we make the cut?*. *The American Journal of Surgery* 2013; 205 642-646.
5. Morita S. Dackiw A. Zeiger M. *Endocrine Surgery*. McGraw Hill Companies, Inc. New York – U.S.A. 1th Edition, 2010.
6. Reynolds I. Healy P. Mcnamara D. *Malignant tumours of the small intestine*. *The Surgeon* 2014; 1:2 263-270.
7. Boudreaux J. Klimstra D. Hassan M. y col. *The NANETS Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum*. *Pancreas* 2010; 39:6 753-766
8. Nicolae I. Valentin M. Ovidiu F. *Current state of knowledge on neuroendocrine small bowel tumours: non-systematic review of the literature based on one case*. *BMJ Case Reports* 2013. doi:10.1136/bcr-2012-007217
9. Strosberg J. *Neuroendocrine tumours of the small intestine*. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2012; 26 755–773.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés en el presente reporte.