

Tumor Neuroendocrino de Íleon a Propósito de un Caso

Autores Alejandro De Faria,¹ Dasyl Martínez,¹ Nereida Duarte,² Yanett Flores,² Maryori García³

Afiliación

¹Adjuntos de la Unidad de Gastroenterología.

²Residente I de Postgrado de Gastroenterología.

³Profesor titular de la cátedra de Anatomía Patológica.

Instituto Autónomo Hospital Universitario Los Andes, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2012;66(3):190-195. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor correspondiente: Betzabeth Quintana. Médico Gastroenterólogo. Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica "Dra Georgette Daoud." Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño". I.V.S.S., Caracas. Venezuela

Correo-e: dianora.navarro@gmail.com

Fecha de Recepción: Marzo 2012. Fecha de Revisión: Mayo 2012. Fecha de Aprobación: Junio 2012.

Resumen

Los tumores neuroendocrinos (TNE) del aparato gastrointestinal representan menos del 5% de las neoplasias del aparato gastrointestinal siendo el intestino delgado, en especial el íleon, donde se presentan mayor frecuencia (30%). Se originan del sistema endocrino difuso gastrointestinal y tienen capacidad de secretar péptidos y aminas bioactivas, principalmente la 5-hidroxitriptamina (5-HT) o serotonina. La Organización mundial de la salud (OMS) los clasifica de acuerdo al grado de diferenciación y conducta biológica en 5 grados. Las manifestaciones clínicas pueden estar ausentes o ser inespecíficas, su hallazgo, como en el caso de nuestra paciente, puede ser casual. Se reporta el caso de paciente femenino de 56 años la cual consultó por distensión abdominal y dolor anorrectal, realizándose colonoscopia con ileoscopia encontrando tumor subepitelial en íleon terminal con inmunohistoquímica que reportó: Tumor neuroendocrino bien diferenciado. El tratamiento de los TNE varía desde la resección quirúrgica en los estadios menos avanzados hasta tratamiento quirúrgico asociado a quimioterapia y radioterapia en los más avanzados con una tasa de supervivencia a los 5 y 10 años de 73 y 65% para tumores bien diferenciado. De allí la importancia del diagnóstico precoz. Asimismo resaltar la canulación de retiro de la válvula ileocecal durante la colonoscopia de pesquisa.

Palabras clave: Tumor Neuroendocrinos, Ileoscopia, Inmunohistoquímica Tratamiento.

ILEUM'S NEUROENDOCRINE TUMOR. REPORT OF A CASE

Summary

The gastrointestinal neuroendocrine tumors (NET) represent less than 5% of the gastrointestinal tract neoplasms, being the small bowel, specially ileum, the most frequent location (30%). They originate from the diffuse endocrine gastrointestinal system and are able to secrete peptides and bioactive amines, mainly the 5-hydroxytryptamine (5-HT) or serotonin. The World Health Organization (WHO) classifies them according to its differentiation grade and biological behavior in 5 grades. The clinical manifestations could be absent or non specific. Its finding, as in our patient case, can be casual. We report a case of a 56 years old female patient who complained of abdominal distention and anorectal pain. A colonoscopy with ileoscopy was performed finding a subepithelial tumor in the terminal ileum which immunohistochemistry reported: Well differentiated neuroendocrine tumor. The treatment of NET varies from surgical resection alone in the less advanced stages, to surgical treatment associated to chemotherapy and radiotherapy in the most advanced stages, with a survival rate of 73 and 65% in the 5 and 10 years for the well differentiated tumors, being very important its early diagnosis. Equally must be highlighted the cannulation of ileum cecal valve during a screening colonoscopy.

Key words: Neuroendocrine Tumors, Ileoscopy, Immunohistochemistry.

Introducción

Los tumores neuroendocrinos (TNE) del aparato gastrointestinal forman una entidad clinicopatológica heterogénea muy agresiva. Representan menos del 5% de todas las neoplasias del aparato gastrointestinal^{1,2} y su incidencia general va del 2,5 a 5 casos/100000. Derivan de las células neuroendocrinas del aparato gastrointestinal, por lo que tienen capacidad neurosecretora, una de sus características definitorias: la capacidad de secretar una serie de péptidos y aminos bioactivas siendo la principal la 5-hidroxitriptamina (5-HT) o serotonina.^{1,2,4}

Aparecen con mayor frecuencia en el aparato gastrointestinal (74%), siendo el intestino delgado en especial el íleon donde se presentan mayor frecuencia (30%), pero también ocurren en el sistema broncopulmonar (25%). El 1% restante ocurren en laringe, vesícula biliar y conductos biliares extrahepáticos, hígado, bazo, ovarios, testículos, cérvix y mama.^{2,4,8}

La mayoría de estas neoplasias son bien diferenciadas y su diagnóstico se establece con relativa facilidad mediante microscopía de luz e inmunohistoquímica, sin embargo una pequeña proporción puede representar un problema diagnóstico.^{2,3}

Los tumores neuroendocrinos se denominan de acuerdo a la hormona que liberan sólo si ésta se produce en cantidades medibles y es funcionalmente activa, de lo contrario sólo se denominan "neuroendocrinos".^{3,4}

El diagnóstico precoz permite ofrecer un tratamiento oportuno y simple, así como predecir el curso clínico. A continuación se presenta el siguiente caso clínico.

Caso Clínico

Paciente femenino de 55 años, la cual refiere enfermedad actual de un año de evolución, caracterizada por dolor anorrectal de moderada intensidad, lancinante. Concomitantemente eructos y distensión abdominal y evacuaciones con moco y sangre, por lo que acude a consulta de gastroenterología. Niega pérdida de peso.

Antecedentes personales: fibroadenoma mamario que ameritó mastectomía parcial. Medicamentos: ácido fólico hasta hace dos años e Ibuprofeno ocasional.

Antecedentes ginecológicos: Menarquia a los 17 años, ciclos de 3/30 días, menopausia a los 45 años, 11 gestas, 11 paras. DIU (dispositivo intra uterino).

Antecedentes familiares: Madre y tíos diabéticos. Niega oncológicos. Funcional: apetito: hiporexia de un año de evolución (3 comidas diarias), Café 3-4 tazas/día, Niega tabáquicos, enólicos y chimoicos. Hábito evacuatorio: heces escasas, fragmentadas, pastosas y fétidas con moco y sangre. Sueño: irregular.

Examen físico: sin hallazgos clínicos relevantes. Anuscopía: dilataciones venosas por arriba y por debajo de la línea pectínea así como solución de continuidad en región horaria 9, concluyéndose como hemorroides mixtas grado II y fisura anal.

Basados en la historia clínica, zona epidemiológica con elevada parasitosis, características de las evacuaciones y hallazgos al examen físico se indica tratamiento con secnidazol, albendazol y omeprazol, así como tratamiento local para la fisura anal y síndrome hemorroidal. Se planifica endoscopia digestiva inferior.

La paciente persiste con sintomatología, asociándose sensación de evacuación incompleta, por lo que se decide realizar colonoscopia con los siguientes hallazgos: preparación adecuada,

se avanza hasta ciego observándose una mucosa de aspecto endoscópico normal. Ileoscopia: a 3 cm de válvula ileocecal se aprecia tumor sub epitelial de aproximadamente 1,5 cm de diámetro, sin cambios del patrón mucoso y con el signo de la tienda de campaña, duro al contacto con la pinza de biopsia, concluyéndose el mismo como un tumor subepitelial. Se toma biopsia que reporta: inflamación crónica inespecífica.

Se realizan estudios de extensión entre estos: Colon por enema donde se evidenció imagen de defecto a nivel de íleon terminal. Tomografía Computarizada de abdomen con doble contraste: sin hallazgos sugestivos de metástasis, por lo que fue intervenida quirúrgicamente realizándose una ileotransverso anastomosis. La pieza quirúrgica, fue sometida a estudio histopatológico que reportó: proliferación de células con aspecto monótono, redondeadas o poligonales, de pequeño tamaño, con núcleo central, con hiperromasia y algunas mitosis atípicas, concluyéndose como: 1) Neoplasia neuroendocrina de íleon: nódulo de 1,5 cm que infiltra hasta la capa muscular. 2) Bordes de resección quirúrgica libres de tumor. 3) Apéndice cecal sin lesiones.

Inmunohistoquímica: positivo para Cromogranina A, NSE (enolasa neuro específica) y Sinaptofisina. Diagnóstico: Tumor neuroendocrino bien diferenciado patrón trabecular de íleon (clasificación WHO).

La paciente evoluciona satisfactoriamente posterior a intervención quirúrgica y es referida a Médico Endocrinólogo, quien indica tratamiento con análogo de Somatostatina (Sandostatin)[®] mensual con buena respuesta clínica y paraclínica.

Discusión

Los tumores neuroendocrinos se encuentran entre los tumores más interesantes y desafiantes que aparecen en la práctica clínica. Oberndorfer usó el término carcinoide por primera vez en 1907 pero Lubarsch ya había descrito el tumor en 1888.^{2,5} Se originan del sistema endocrino difuso gastrointestinal (cuyas células se diferencian dentro del mismo intestino) y se relacionan con los tumores neuroendocrinos de tiroides, páncreas y feocromocitoma, así como también a las neoplasias endocrinas múltiples (NEM) hasta en un 9%.^{2,3,5}

El tracto gastrointestinal posee el mayor número de células neuroendocrinas del organismo, estas células producen péptidos y aminos que regulan la motilidad, digestión y ayudan a la vigilancia inmunológica.^{3,8} A pesar de la amplia gama de células, sólo algunas producen proliferación neoplásica, siendo esta más frecuente a nivel de la sub mucosa del íleon terminal-como es el caso de nuestra paciente-, apéndice vermiforme y recto.^{1,2,3}

La mayoría de los tumores neuroendocrinos de intestino delgado (ID) y grueso son esporádicos, pero algunos se originan en un fondo de hiperplasia de células endocrinas, definida ésta como la proliferación no neoplásica de las mismas (más de dos veces el número normal) originada en condiciones inflamatorias crónicas.³

La multifocalidad tumoral es el factor más importante cuando existe un fondo de hiperplasia de células endocrinas como en los tumores gástricos asociado a hipergastrinemia o en los duodenales de células G (NEM), pero también puede aparecer sin antecedentes como en los tumores ileales. En estos tumores la multifocalidad se expresa en pacientes más jóvenes y el pronóstico es peor.

Los tumores neuroendocrinos se denominan de acuerdo a la hormona que produce sólo si ésta se produce en cantidades me-

dibles y es funcionalmente activa, de lo contrario solo se denominan "neuroendocrinos".^{3,4}

De acuerdo al grado de diferenciación y conducta biológica, se pueden clasificar según el tamaño, extensión, grado de malignidad y angioinvasión como sigue:^{3,4}

Cuadro 1 Tumores Neuroendocrinos

Clasificación	Malignidad	Tamaño	Extensión	Angioinvasión
Tumores bien diferenciados grado I	No funcionantes, de bajo grado de malignidad.	< 1 cm	< Confinados a la mucosa y submucosa.	Sin angioinvasión.
Tumores bien diferenciados grado II	No funcionantes, con potencial incierto de malignidad.	De 1-2 cm	Confinados a la mucosa y submucosa.	Puede haber angioinvasión (no permitida en yeyuno e íleon).
Carcinoma endocrino bien diferenciado grado III	No funcionantes, con bajo grado de malignidad.	> 2 cm	Más allá de la submucosa (incluye también los funcionales bien diferenciados de cualquier tamaño).	Con o sin angioinvasión.
Carcinoma neuroendocrino poco diferenciado grado IV	Poco diferenciadas, con alto grado de malignidad, funcionantes o no, de células de tamaño intermedio o pequeñas.			
Carcinoma mixto exocrino-endocrino	Incluye todos los tumores combinados.			

Las manifestaciones clínicas son muy heterogéneas: Estos tumores pueden permanecer asintomáticos durante años (generalmente antes de la aparición de metástasis) o presentar síntomas obstructivos o metástasis, las cuales son halladas "accidentalmente" durante una cirugía o la realización de un estudio de imágenes, o se manifiestan mediante síndromes típicos por la hipersecreción hormonal. En el caso que se presenta la paciente acudió por dolor rectal y la lesión fue un hallazgo casual durante la ileoscopia. El riesgo de desarrollar metástasis está aumentado debido a la vaguedad de los síntomas y el retraso en el diagnóstico entre 3 y 10 años.^{4,5} Las metástasis se expresan como nódulos en un 70% de los pacientes y como metástasis hepáticas en un 50%.⁵

Para el diagnóstico se deben incluir: determinaciones de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina de 24 horas para los carcinoides productores de serotonina. La sensibilidad es del 65 al 75% y una especificidad es del 90 al 100%. Tomografía computarizada, imagen por resonancia magnética, gammagrafía del receptor de serotonina y tomografía con emisión de positrones marcada con 5-HTP. La TC y la IRM, han demostrado poseer similitud para el diagnóstico de metástasis regionales y a distancia con un 77% y un 80% respectivamente.^{2,3,5}

Para mejorar el diagnóstico de estos tumores, se usan una serie de marcadores inmunohistoquímicos entre ellos los marcadores citoplasmáticos o de membrana celular como la enolasa neuronal específica y el CD 56 entre otros; los marcadores asociados con vesículas pequeñas como la Sinaptofisina con mayor sensibilidad y especificidad; los marcadores asociados a gránulos secretores como la Cromogranina A, B y C, de los cuales la Cromogranina A (CgA) está elevada en el 80% de las pacientes con TNE y parece relacionarse con la carga tumoral; y los marca-

dores hormonales péptido específicos: serotonina, somatostatina y gastrina.^{3,5}

El tratamiento para los TNE varía desde el tratamiento médico con agentes quimioterapéuticos, radioterapia, hasta el tratamiento quirúrgico con resección tumoral, dependiendo de la localización, del estadio en que se clasifique la lesión y de los síntomas; así por ejemplo en los pacientes con metástasis, la resección del tumor primario junto a los nódulos mesentéricos ha reportado mejoría en los síntomas de obstrucción e isquemia.^{2,6,9} En otros estudios se reportó un incremento en la supervivencia de 7,9 vs. 6,2 años en los pacientes en los que se realizó exéresis completa de los nódulos mesentéricos afectados en comparación con aquellos en los que no se hizo resección independientemente de la presencia o no de metástasis hepáticas,⁶ las cuales a su vez se pueden tratar con cirugía citorréductora o quimioembolización a través de la arteria hepática.

La radioterapia ha demostrado pocos beneficios en el tratamiento de los TNE, excepto en la mejoría del dolor sobre todo asociado a metástasis óseas.

Como pilar en el tratamiento médico en el síndrome carcinoide se tiene de primera línea los análogos de la somatostatina: Sandostatina (Novartis)[®] que es el actualmente recibe la paciente que nos ocupa y Lanreotide (Ipen)[®], los cuales han demostrado una respuesta clínica de 50-75% y una respuesta bioquímica de 40-60%. El desarrollo de taquifilaxia es observado frecuentemente.^{6,7} Otra terapéutica es el interferón α , con tasas de respuesta clínica y bioquímica del 8-70%. Se puede usar solo o en combinación con análogos de la somatostatina, sin embargo no se ha demostrado mejoría en la respuesta.

El uso de quimioterapia en TNE con baja capacidad de proliferación en el intestino delgado no ha demostrado beneficio, ni mejoría en la supervivencia.

El pronóstico de los TNE de intestino delgado es desfavorable en comparación con los gástricos y de recto.^{4,5} Usando la data del National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), la tasa de supervivencia estimada en 5 y 10 años fue de 73 y 65% para tumores bien diferenciados; 71 y 46% para enfermedad localizada y 54 y 30% para enfermedad a distancia respectivamente.⁵

Con base a lo anteriormente expuesto, se concluye en la importancia del diagnóstico precoz del TNE y la aplicación del tratamiento oportuno para mejorar la sobrevida del paciente. Así mismo se recalca la importancia de realizar ileoscopia de retiro, ya que el sitio más frecuente donde se localizan estos tumores es en íleon terminal.



Figura 3



Figura 1 Imágenes de Colonoscopia



Figura 4



Figura 2 Imágenes de Colonoscopia



Figura 5



Figura 6



Figura 7

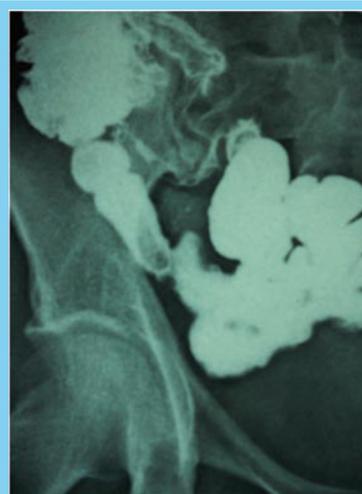


Figura 8

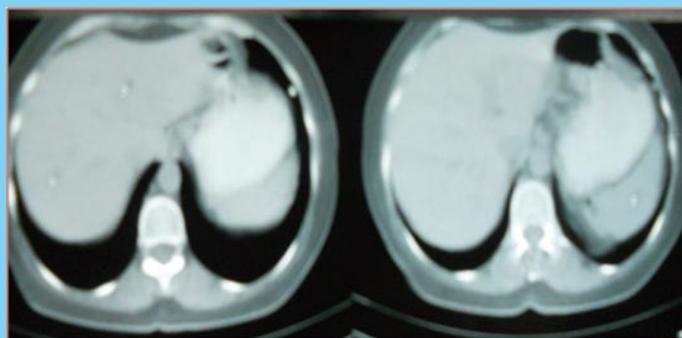


Figura 9 Tomografía de Abdomen: fase venosa

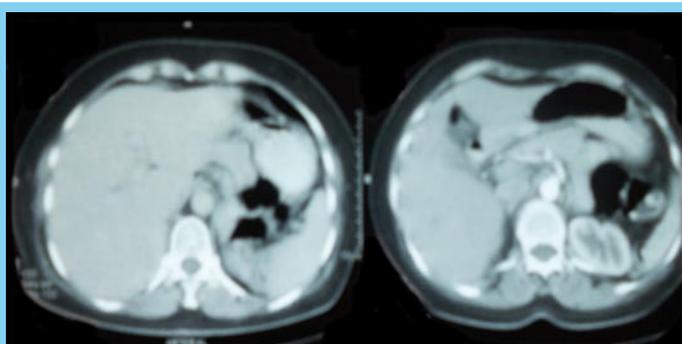


Figura 10 Tomografía de Abdomen: fase arterial

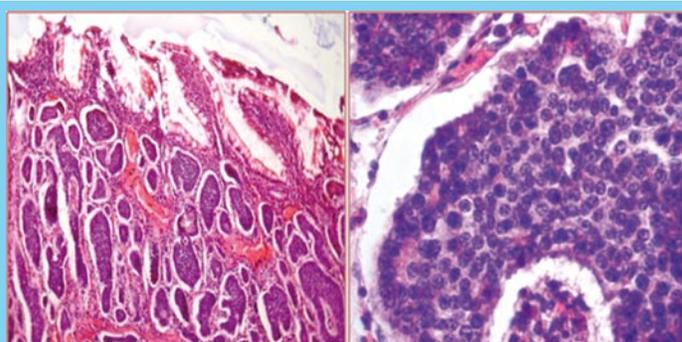


Figura 11 Estudio histopatológico

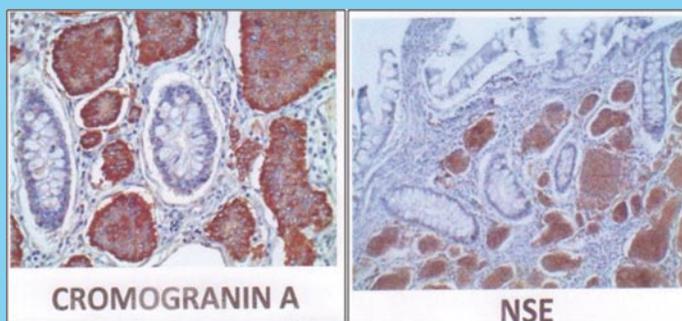


Figura 12 Inmunohistoquímica

Clasificación

Área: Gastroenterología.

Tipo: Clínico.

Tema: Tumor Neuroendocrino.

Patrocinio: Este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental ni comercial.

Referencias Bibliográficas

1. Vázquez Ruiz J, Martín Díaz L, et al. Carcinoma neuroendocrino de colon y recto. *Cir Esp*. 2000;67:625-7.
2. Sleisenger and Fordtran. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. Novena edición. 2010;476-89.
3. Alvarado Carrero I. Tumores neuroendocrino del aparato gastrointestinal y el páncreas. *Patología Rev. Latinoam* 2009;47(3): 213-9.
4. Massironi S, Sciola V, et al. Tumores neuroendocrinos digestivos. *World J Gastroenterol* 2008;14(35)
5. Lawrence B, Gustafsson B. The Epidemiology of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40(1):1-18.
6. Pasiaka J. Carcinoid tumors. *Surg Clin of North Am* 2009;89(5):1123-37.
7. Gornas J, Varas M, et al. Diagnóstico definitivo de los tumores neuroendocrinos mediante PAAF ecodirigida por ultrasonografía endoscópica. *Rev Esp Enferm Dig* 2011;103(3):123-8.
8. Salazar R, Díaz J, Robledo M. Tumores neuroendocrinos. Mecanismos moleculares y aplicaciones clínicas. Actualización del diagnóstico y tratamiento. Curso de la Escuela Europea de Oncología: 10 y 11. España 2008.
9. Vinik, A. Woltering, E. O'Dorisio, T, Llang, V. Neuroendocrine Tumours. A comprehensive guide to diagnosis and management. Inter Science Institute.

La Junta Directiva de la SVG y Grupo Advancement, los invita a inscribirse en el Fondo de Previsión Social y Retiro



¿Qué es el Fondo de Previsión Social?

Una estructura sin fines de lucro, orientada hacia fines de interés pensional, llamados a completar la asistencia social y de retiro.

Requisitos para Inscripción

- * Ser miembro solvente de la SVG
- * Llenar la planilla de inscripción

¿Cómo puedo hacer el aporte?

Mensual, Trimestral y Anual.
Domiciliado a la tarjeta de crédito de su preferencia o por depósito bancario. El monto del aporte es decisión del ahorrista, además cuenta con un aporte institucional que realiza la SVG.

**Si te interesa tu futuro
¡INSCRÍBETE YA!**

Más información
Teléfonos: 991.67.57 / 991.26.69
correo: fondoprevisionsocial.svg@gmail.com