

Tumor neuroendocrino de intestino delgado. Un enfoque diagnóstico y terapéutico.

Edinson Escalante Gómez, Yamileth Aponte López, Ricardo Andrés Escalante, José Solana

Recibido: 27 Octubre 2020

Aceptado: 19 Septiembre 2021

Resumen

Los tumores Neuroendocrinos Gastroenteropancreáticos (GEP-NET) son neoplasias que surgen a partir de células endocrinas diferenciadas en la mucosa, variando sus propiedades biológicas según el órgano de origen, y pueden producir péptidos que causan síndromes hormonales; el sistema broncopulmonar y el tracto gastrointestinal son los sitios más frecuentemente comprometidos. Los NET son considerados tumores raros; sin embargo su incidencia se ha incrementado significativamente en las últimas décadas. Clínicamente tienen un comportamiento diverso, dependiendo de los mecanismos fisiopatológicos involucrados y la sintomatología puede ser secundaria al tumor o a la secreción hormonal. Morfológicamente son tumores pequeños, de crecimiento lento por lo que suelen ser asintomáticos o con sintomatología inespecífica, siendo el diagnóstico a menudo tardío, pero en algunos casos tienen un comportamiento agresivo y altamente sintomático. Presentamos un paciente femenino de 82 años con cuadro clínico de dolor abdominal crónico asociado a distensión, náuseas, constipación y síntomas constitucionales, con estudios ambulatorios no concluyentes. Ingresa a Emergencia con clínica obstructiva y peristalsis de lucha, por lo que se decide realización de laparotomía exploratoria con hallazgos intraoperatorios de tumor ileal que ocluía la luz en

su totalidad, efectuándose resección y anastomosis término-terminal, con evolución satisfactoria. NET conllevan una significativa carga maligna, reduciendo drásticamente la supervivencia a medida que se extiende la enfermedad, por lo que se hace necesario un diagnóstico oportuno pudiendo la resección quirúrgica amplia llegar a ser curativa.

Palabras Clave: ileon; obstrucción intestinal; tumores neuroendocrinos; tumor carcinoide; laparotomía.

Neuroendocrine tumor of the small intestine. A diagnostic and therapeutic approach

Edinson Escalante Gómez, Yamileth Aponte López, Ricardo Andrés Escalante, José Solana

Abstract

Gastrointestinal neuroendocrine tumors (GEP-NET) are neoplasias that arise from differentiated endocrine cells in the mucosa, varying their biological properties according to the organ of origin, and can produce peptides that cause hormonal syndromes. The bronchopulmonary system and the gastrointestinal tract are the most frequently involved sites. NETs are considered rare tumors; however their incidence has increased significantly in recent decades. Clinically they have a diverse behavior, depending on the of the pathophysiological mechanisms involved; the symptoms may be caused by the tumor or the hormonal secretion. Morphologically, they are small, slow-growing tumors, so they are usually asymptomatic or have nonspecific symptoms. The diagnosis is often late, but in some cases they have an aggressive and highly symptomatic behavior. We

* Hospital Universitario del Caribe. E.S.E. , Cartagena de Indias, Colombia
* Correo electrónico: edinsonesca@hotmail.com

TUMOR NEUROENDOCRINO DE INTESTINO DELGADO. UN ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO.

present an 82 year old female patient with clinical symptoms of chronic abdominal pain, nausea, constipation and constitutional symptoms. She consulted at the emergency ward with symptoms of intestinal obstruction and the exploratory laparotomy with showed an ileal occluding tumor wich was resected and a termino-terminal anastomosis performed. Her evolution was satisfactory.

Key words: *ileum; intestinal obstruction; neuro-endocrine tumors; carcinoid tumors,; laparotomy.*

Los Tumores Neuroendocrinos Gastroenteropancreáticos (GEP-NET) son neoplasias que surgen a partir de células endocrinas diferenciadas en la mucosa, variando sus propiedades biológicas según el órgano de origen,¹ pudiendo producir péptidos que causan síndromes hormonales.²

Los NET son considerados tumores raros, en general su incidencia anual varía de 1 a 5 por cada 100.000 personas,^{1,2} sin embargo ésta se ha incrementado significativamente en las últimas décadas.²⁻⁷ La edad media al diagnóstico es de 65 años, siendo más prevalentes en el género masculino.^{2,3} Aunque la mayoría de los carcinoides gastrointestinales son esporádicos, un paciente con historial familiar positivo lo hace más susceptible que la población general, pudiendo ocurrir sobre una base hereditaria con una herencia autosómica dominante. Además, la litiasis biliar, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa crónica y algunos síndromes familiares, como la Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN-1), la enfermedad de Von Hippel Lindau y la neurofibromatosis tipo 1 constituyen otros factores de riesgo.³⁻⁶ A pesar que los tumores neuroendocrinos se localizan en numerosos órganos de diferentes sistemas, el broncopulmonar y del Tracto Gastrointestinal (TGI) constituyen los sitios más frecuentes,² siendo en éste último hasta en un 75-90% y entre estos el "intestino medio" el sitio primario más común y aproximadamente el 38% de todos los NET del TGI se desarrollan en el intestino delgado, por lo general en el íleon distal.⁷

Anormalidades de la metilación y la disfunción de genes supresores tumorales incluyendo las vías del p53 son responsables de esta malignidad.³

Clínicamente tienen un comportamiento diverso, comprendiendo un espectro de enfermedades malignas que van desde los tumores de bajo grado a carcinomas de alto grado;² típicamente son tumores pequeños (0.5-2 cm), surgen en la submucosa, generalmente antimesentérica,¹ son característicamente de crecimiento lento por lo que suelen ser asintomáticos o con sintomatología inespecífica, siendo el diagnóstico a menudo tardío,⁷ pero en algunos casos tienen un comportamiento agresivo y altamente sintomático.⁵ Suelen diagnosticarse de forma incidental en estudios radiológicos debido a la diseminación metastásica o por cuadros clínicos secundarios a la hipersecreción hormonal u obstrucción intestinal.⁸

Las propiedades clínico-patológicas varían con el sitio de la lesión, los carcinoides del intestino delgado tienen una alta tasa de invasión transmural y son más propensos a metastatizar, las tasas de multiplicidad también son mayores (40%), teniendo un peor pronóstico.⁷ Los NET derivan de las células enterocromafines de las criptas intestinales que tienen un origen común en el ectodermo, dichas células sintetizan serotonina a partir del triptófano absorbido en el tracto gastrointestinal,⁵ por lo que estas neoplasias pueden producir hormonas funcionales, así como proteínas hormonalmente inactivas, tales como cromograninas, que están asociadas con vesículas secretoras que pueden utilizarse clínicamente como marcadores tumorales.⁶

Aproximadamente 10% de los pacientes desarrollan metástasis hepáticas que se traducen en el síndrome carcinoide, causado por la liberación de numerosos péptidos vasoactivos los cuales han pasado por alto el metabolismo hepático.⁷ Dentro de las manifestaciones más comunes se encuentran diarrea secretora, síntomas vasomotores cutáneos, broncoespasmo y enfermedad valvular cardíaca derecha.^{5,6} La serotonina que deriva del aminoácido triptófano se inactiva enzimáticamente en el hígado en 5 Ácido Hidroxi - Indolacético (5HIAA) un metabolito urinario; en consecuencia el síndrome carcinoide ocurre principalmente en pacientes con metástasis hepáticas que secretan serotonina directamente en la circulación sistémica en lugar de portal.⁶

La serotonina estimula el peristaltismo, lo que acelera el tránsito colónico. El rubor comprende típicamente la cara, el cuello, torso superior y puede ser precipitado por ejercicio, estrés, alcohol y ciertos alimentos. Los pacientes con enrojecimiento crónico pueden desarrollar telangiectasias faciales que se asemejan a la rosácea. Las liberaciones masivas de sustancias vasoactivas pueden ocurrir durante la cirugía, en la inducción de la anestesia o la movilización del tumor conduciendo a una "crisis carcinoide" y se caracteriza por hipotensión severa. La enfermedad cardíaca carcinoide ocurre típicamente en pacientes con elevaciones graves y de larga data de serotonina circulante. La deposición de tejido fibrótico en las válvulas cardíacas del lado derecho puede producir regurgitación tricúspide y estenosis de la válvula pulmonar. Las cavidades derechas del corazón están siempre afectadas por su exposición directa a la serotonina secretada por metástasis hepáticas, debido a la inactivación de las hormonas en la circulación pulmonar.⁶ La insuficiencia de órganos es la principal causa de mortalidad.⁴

Presentación del caso

Paciente femenino de 82 años, natural y procedente de Cartagena de Indias, remitida de consulta externa de cirugía general del Hospital Universitario del Caribe al servicio de urgencias por cuadro clínico de 6 años de evolución caracterizado por dolor en abdomen inferior tipo cólico, de moderada intensidad, no irradiado, exacerbado con la ingesta de alimentos, acompañado de distensión abdominal, náuseas, constipación y pérdida de 30 kg de peso, la cual se intensificó en el último año. Esta paciente consultó por exacerbación del dolor abdominal.

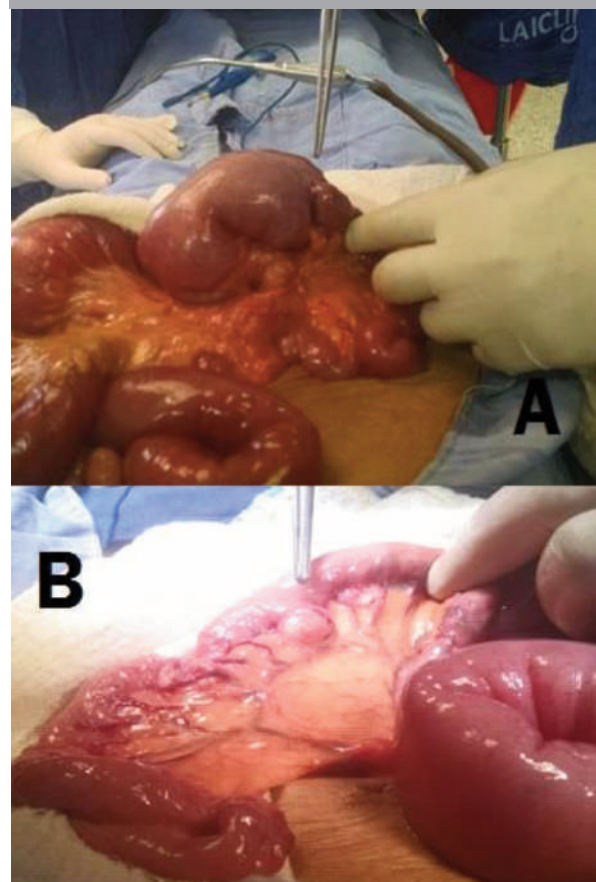
Acudió con resultados de colonoscopia reportada como angiectasias en colon ascendente, y estudio doppler de vasos mesentéricos que evidencia una enfermedad ateromatosa difusa en la aorta y arterias Iliacas, sin compromiso de vasos mesentéricos.

Al ingreso paciente con dolor y astenia con cifras de presión arterial de 145/70mmHg, peso: 33 kg, talla: 1.59 m, IMC: 13.05 kg/m². El abdomen era globoso, distendido, con peristaltismo aumen-

tado, timpánico a la percusión, blando, depresible, doloroso a la palpación profunda de forma generalizada. Se palpaba una masa en fosa ilíaca derecha, de consistencia blanda, móvil, de bordes lisos, no dolorosa, de aproximadamente 3 x 2 cm, sin signos de irritación peritoneal. Se realizó tomografía de abdomen simple y contrastado, donde se evidenció una imagen de litiasis en el grupo calicial medio del riñón izquierdo el cual mide 10 mm de diámetro. La cámara gástrica se encontraba distendida, las asas intestinales presentaban calibre y morfología usual y no había líquido libre en cavidad abdominal.

Dos días después del ingreso se realiza laparotomía exploratoria, con hallazgos de un tumor a 110 cm de la válvula iliocecal con obstrucción intestinal y dilatación proximal de intestino delgado.

Figura 1. Imagen de resección de intestino delgado. (A) Se evidencia imagen tumoral en intestino delgado a 110 cm de la válvula iliocecal, con obstrucción intestinal y dilatación proximal (B)



TUMOR NEUROENDOCRINO DE INTESTINO DELGADO. UN ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO.

Se observa adenopatía mesentérica. Además de múltiples divertículos yeyunales, efectuándose resección de 40 cm de íleon terminal con mesenterio del intestino involucrado y dos ganglios linfáticos mesentéricos. (fig.2)

Figura 2.



La paciente toleró el procedimiento, sin complicaciones, evolucionó de forma satisfactoria con adecuada tolerancia de la vía oral y de la función gastrointestinal y se egresa al cuarto día del postoperatorio para seguimiento por oncología.

Resultados de Anatomía patológica:

Se recibe segmento de intestino delgado con hallazgos compatibles con tumor carcinoide maligno de bajo grado de 2 x 1.5 cm que compromete la submucosa y la capa muscular, que ocupa el 100% de la circunferencia ocluyendo la luz en su totalidad, con una metástasis ganglionar y márgenes distal y proximal libres de lesión. Se realizan estudios de inmunohistoquímica los cuales muestran reactividad en la población de células para Cocktail de Queratinas, Cromogranina y Sinaptofisina, con un índice de proliferación medido con Ki-67 del 0-2% correspondiente a tumor del intestino.

Para el momento de la publicación, la paciente se encuentra en seguimiento mensual por oncología clínica, con mediciones de Cromogranina A sérica y 5-HIAA en orina de 24 horas, cuantificaciones que han permanecido dentro de valores de referencia, se le realizó TAC de abdomen total sin evidencia de metástasis y gammagrafía de receptores de somatostatina la cual no reveló lesiones positivas. Se inició tratamiento sistémico con octreótide LAR 30 mg IM

Figura 1 y 2: Hematoxilina – Eosina: Pared del intestino delgado con compromiso de la submucosa y capa muscular por (*) neoplasia de células poligonales sin atipias ni mitosis, dispuesta en nido con patrón organoide con invasión vascular.

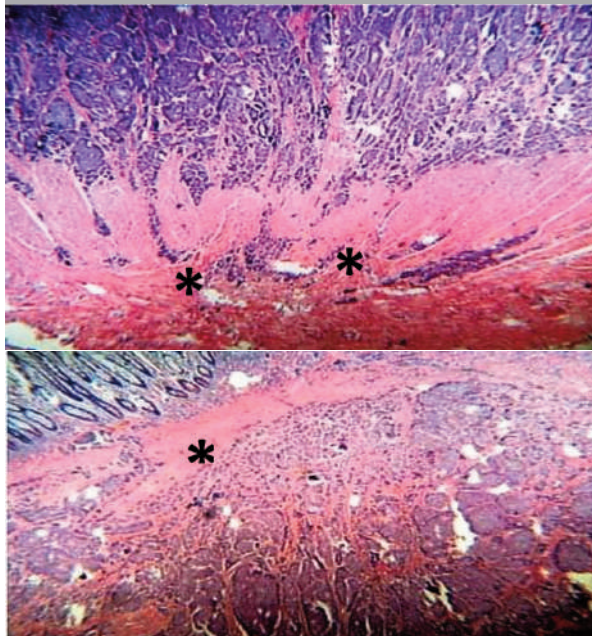
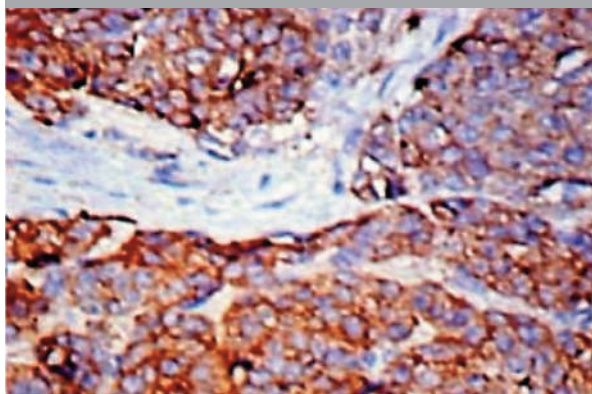


Figura 3. Inmunohistoquímica: reactividad positiva para cocktail de queratina, cromogranina y sinaptofisina con un índice de proliferación medida en Ki67 del 0 – 2%.



cada 4 semanas por 2 años. Paciente actualmente asintomática, sin dolor abdominal, sin presencia de constipación o diarrea, con aumento significativo de peso (15 kg en 14 meses).

Referencias

1. Hellman P, Stalberg P. Gastrointestinal Neuroendocrine Tumor (NET) Surgery. Department of Surgical Sciences. Uppsala University. Chapter 11. London. 2014; 91-104.

2. Caldarella A, Crocetti, E. Distribution, Incidence, and Prognosis in Neuroendocrine Tumors: a Population Based Study from a Cancer Registry. Institute for Study and Cancer Prevention (ISPO) 2011; 759-763.
3. Reynolds, I. Healy, P. Malignant tumours of the small intestine. Department of Colorectal Surgery, Beaumont Hospital, Dublin, Ireland. Rev Elsevier, the Surgeon 2014; 263-270.
4. Marybeth S, Said C. Prospective evaluation and treatment of familial carcinoid small intestine neuroendocrine tumors (SI-NETs). American Association of Endocrine Surgeons. Rev Elsevier 2015; 159 (1): 350-357.
5. Chelminsky G, González P. Tumor carcinoide intestinal: reporte de un caso. Servicio de Cirugía General, Centro Médico ABC. México. Rev Elsevier, Cirugía y Cirujanos 2015; 438-441.
6. Strosberg J. Neuroendocrine tumours of the small intestine. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Dept. of GI Oncology. Tampa, Florida, USA. Rev. Elsevier, Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2012; 755 -773.
7. Kant P, Scott N. Ileal Neuroendocrine Tumor: Clinical Case and Hot Topics. Endoscopy Department. Leeds Teaching Hospitals. UK 2013; 55-60.
8. Di Martino M, García I. Signo del peine en la obstrucción intestinal por reacción desmoplásica de tumor neuroendocrino ileal. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. Rev. Española de Enfermedades Digestivas 2015; 107 (11): 697-698.
9. Guo X, Mao Z. The clinical pathological features, diagnosis, treatment and prognosis of small intestine primary malignant tumors. Department of Oncology, PLA General Hospital, Beijing. Rev. Med Oncol 2014; 31:913.
10. Modlin I, Champaneria M. A three-decade analysis of 3911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress. Gastrointestinal Pathobiology Research Group, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut. American Journal of Gastroenterology 2007; 1464-1473.
11. Niederle B, Pape U-F. ENETS Consensus guidelines update for neuroendocrine neoplasm of the jejunum and ileum. Neuroendocrinology 2016; 1-32.
12. Singh S, Asa S. Diagnosis and Management of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: An Evidence-Based Canadian Consensus. Cancer Treatment Reviews Elsevier 2016; 1-51.
13. Sabet A, Dautzenberg K. Specific efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate in advanced neuroendocrine tumours of the small intestine. Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Bonn, Germany. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015; 1238-1246.
14. Kunz P.MD, Reidy-Lagunes D. Consensus Guidelines for the Management and Treatment of Neuroendocrine Tumors. NANETS GUIDELINES 2013; 42 (4): 557-577.
15. Caplin M, Pavel M. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. The New England Journal of Medicine 2014; 224-233.