

Datos Clínicos

TUMOR NEUROENDOCRINO DE PANCREAS

Dra. Gina Espada D., *

Dra. Litzzi Gomez A. *

** Gastroenterologa Clinica I.G.B.J. - Sucre*

Palabras Clave: Tumores endocrinos de Páncreas, Tumores neuroendocrinos, Páncreas.

Key Words: Pancreatic endocrine tumors, Neuroendocrine tumors, Pancreas.

RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos de páncreas, son una variedad de tumores que no frecuentemente pensamos al momento de hacer el diagnóstico, al estar frente a un dolor abdominal acompañado de una signo sintomatología confusa; como es el caso clínico de la paciente que se presenta a continuación.

SUMMARY

Pancreatic neuroendocrine tumors are a variety of tumors that do not often think when making the diagnosis, being in front of abdominal pain accompanied by a sign confusing symptoms; as is the case report of the patient presenting below.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos del páncreas son de muy baja incidencia y se desarrollan a partir de las células de los islotes de Langerans⁽¹⁾, se clasifican en funcionantes y no funcionantes; ambos tipos son embriológica e histológicamente idénticos y solo son diferenciados por su capacidad para producir hormonas. Un porcentaje considerable se malignizan con metástasis a órganos distantes como el hígado.

Tumores neuroendocrinos funcionantes:

Se caracterizan por secretar uno o más péptidos activos, entre ellos se encuentran el insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, VIPoma, somastinoma, ACTHoma y finalmente los tumores funcionantes asociados a neoplasia endocrina múltiple, enfermedad de Von HippelLindau.

- Insulinoma: Originado de las células pancreáticas de los islotes, productor de insulina en exceso. Tumor funcionante más frecuente que el resto. Se presenta entre los 50-60 años, predominantemente en el sexo femenino.

Causa hipoglicemia del ayuno, visión borrosa, diplopía, amnesia, confusión, pérdida del conocimiento transitorio; además ansiedad, temblor, sudoración y náuseas por liberación de catecolaminas.

Para el diagnóstico se emplea la prueba del ayuno controlado de 48 o 72 hrs y se mide: glicemia, insulinemia, péptido C y sulfunilurea; insulinemia mayor a 6 $\mu\text{U}/\text{ml}$, hipoglicemia de 45-50 mg/dl péptido C por encima de 0,2 mmol/ml .

El tratamiento es eminentemente quirúrgico enucleación del tumor, la extirpación de forma completa del tumor indica normalidad en los valores de glicemia; pero si fuera incompleta hay persistencia de la clínica.

En caso de existir metástasis hepáticas se debe intentar su resección y en las no resecables se debe proceder a realizar quimioembolización arterial paliativa más resección del tumor primario (11)

- Gastrinoma: Tumor secretor de gastrina, produce hipergastrinemia en el síndrome de Zollinger-Ellison. Frecuente en mujeres entre los 50 a 60 años. Aproximadamente un 40% se encuentra en el páncreas y otro 40 % en la pared duodenal.

La clínica que manifiesta es dolor abdominal secundario a úlceras en la primera porción duodenal y diarrea por el exceso de ácido. También pueden cursar con hemorragia digestiva, síndrome pilórico, perforación de úlcera péptica y por lo general no responden a los inhibidores de bomba de protones.

Para el diagnóstico se solicita gastrinemia en ayunas, más de 200 pg/ml sobre su nivel basal posterior a la inyección de un bolo de secretina.

En el tratamiento de mantenimiento se pueden emplear inhibidores de la bomba de protones como el pantoprazol 40-160 $\text{mg}/\text{día}$ VO o 160-240 $\text{mg}/\text{día}$ EV, la cirugía es aun considerada controversial y suelen dar metástasis a hígado.

- Somatostatina: Es considerado como un tumor maligno, secretor de somatostatina, y en un 10% secreta otras hormonas como gastrina, calcitonina, polipeptido intestinal vasoactivo, glucagón, insulina y ACTH; se localiza con frecuencia en la cabeza de páncreas.

En algunos casos puede aparecer un síndrome compuesto por diabetes mellitus, coledocistitis, esteatorrea e hipoclorhidria; además dolor abdominal, disminución de peso causados por el crecimiento del tumor.

La cirugía es la terapia de elección, cuando esta se decide es muy frecuente la presencia de metástasis a hígado o ganglios regionales.

- VIPoma: Es un tumor de baja frecuencia, hipersecretor de polipeptido intestinal vasoactivo.

Se caracteriza por la presencia de diarrea hipersecretora, rubicundez, hipokalemia y aclorhidria (Síndrome de Verner-Morrison o cólera pancreática).

El tratamiento es a base de reposición hidroelectrolítica y bloqueo de la perfusión hormonal

mediante octreotida. La terapia definitiva es la cirugía.

- Glucagonoma: tumor maligno que produce un aumento del glucagón secretado por las células alfa de los islotes. Frecuente entre los 50-60 años.

Clínicamente los pacientes debutan con diabetes, tromboembolismo, eritema necrolítico pruriginoso, depresión, psicosis y metástasis a hígado, huesos, ganglios, suprarrenales y pulmones.

El diagnóstico se confirma con un valor elevado de glucagón plasmático mayor a 1000 pg/ml . El tratamiento es quirúrgico y los análogos de la somatostatina ayudan a frenar la hipersecreción hormonal.

- ACTHoma: Tumores de las células en islotes secretoras de ACTH, son de crecimiento rápido y presentan metástasis con rapidez, no responden a la terapia sistémica y son de mal pronóstico. Se manifiestan por síndrome de Cushing y pueden desarrollar síndrome de Zollinger-Ellison.
- Neoplasia endocrina múltiple tipo 1: Producido por un trastorno genético familiar autosómico dominante. Se manifiesta entre los 20-40 años. Produce Síndrome de Zollinger-Ellison, Insulinoma, hipo-paratiroidismo.

Tumores no funcionantes (35-50%)

Frecuentemente se diagnostican entre la quinta y sexta década de vida, se ubican en la cabeza de páncreas con considerable frecuencia, su crecimiento suele ser lento y se manifiestan cuando alcanzan mayor tamaño. Aunque en muchos casos

son considerados silentes y de comportamiento incierto en cuanto a su evolución. La producción hormonal es muy escasa o son no secretores. El tumor productor de polipéptido pancreático es el más frecuente.

La signo sintomatología de estos tumores está compuesta por: pérdida de peso, dolor abdominal, ictericia y masa palpable. Las alternativas terapéuticas van desde la cirugía más linfadenectomía regional, los tumores irsecables se realiza derivación biliodigestiva, quimioterapia paliativa y la quimioembolización.⁽¹⁰⁾

ETIOLOGÍA

Desafortunadamente son escasos los datos disponibles sobre la etiología, epidemiología, genética, dando a conocer la poca comprensión de la fisiopatología, por lo tanto las causas no se han determinado aún con precisión.

Los tumores neuroendocrinos son considerados un grupo heterogéneo de neoplasias que comparten ciertas características biológicas, por lo que conforman un padecimiento común. Se originan en las células neuroendocrinas, poseen capacidad secretora y pueden formar parte de síndromes de hipersecreción; también pueden originarse en los islotes pancreáticos o en el tejido gastroentérico (células neuroendocrinas distribuidas en el intestino), así como en las células neuroendocrinas en el epitelio pulmonar y en las células parafoliculares en el interior de la tiroides (en los tumores referidos como carcinomas medulares de la tiroides). Las neoplasias pituitarias, paratiroides y adrenomedulares comparten ciertas características con los tumores neuroendocrinos.

Frecuencia de Tumores neuroendocrinos del páncreas	
Insulinoma	40 %
Gastrinoma	25 %
Glucagonoma	1 %
Somatostatina	2 %
Vipoma	1 %
Otros	1-2%
Tumores no funcionantes	30 %

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de tumores neuroendocrinos se ha incrementado en años recientes, aproximadamente 2 casos por cada 100,000 por año, con un ligero predominio de mujeres. Estas diferencias pueden deberse a que en la actualidad se registra mayor detección de los tumores, por el empleo de sofisticados métodos diagnósticos que se encuentran al alcance de la población. Las tasas de supervivencia han aumentado con el pasar de los años, los datos de supervivencia a cinco años o más provenientes de un metanálisis sugieren una tasa de 67.2%; sin embargo los antecedentes familiares condicionan cuatro veces más riesgo para personas con un familiar directo que haya cursado con estas neoplasias.

DIAGNÓSTICO

Laboratorio:

Se solicitaran hormonas y otras pruebas laboratoriales específicas de acuerdo al tumor neuroendocrino que se sospeche clínicamente. Debe realizarse la determinación de Cromogranina A sérica en ayunas y en los casos en que se sospecha el diagnóstico de un tumor carcinoide clásico en un examen en orina de 24 horas de 5-HIAA (Acido 5hidroxiindolacético).

Pruebas de Imagen:

Medicina Nuclear

Las pruebas de medicina nuclear tienen especial utilidad en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos.

- Gammagrafía con octreotide

La gammagrafía con octreotide es la técnica con mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y estudio de extensión de los tumores neuroendocrinos de páncreas bien diferenciados. También nos permite obtener información de aquellos pacientes que podrían beneficiarse de tratamientos con análogos de la somatostatina ligados o no a radionúclidos.

- PET. Tomografía de emisión de positrones.

Actualmente se están desarrollando PET con nuevas moléculas radioactivas (Galio 68, 5-HTP, L-DOPA) de gran sensibilidad para el diagnóstico de estos tumores, que permiten un diagnóstico de extensión de mayor precisión que el octreoscan. Las técnicas de PET con los nuevos trazadores son de amplia utilización en Europa y se están implementando en España, aunque no se encuentran disponibles en la mayoría de centros. Se espera que en un futuro próximo estas técnicas sustituyan al octreoscan.

- TAC de alta definición

Puede ser útil como prueba principal en los casos con gammagrafías negativas y como estudio complementario en los casos con gammagrafías positivas al proporcionar imágenes mucho más precisas anatómicamente. La TAC es esencial para el seguimiento de la enfermedad metastásica

y para seguir la respuesta a los tratamientos. Debido a las características especiales de los tumores neuroendocrinos de páncreas, la TAC debe ser trifásica para obtener las mejores imágenes posibles.

- Resonancia magnética nuclear (RMN)
- Presenta una gran sensibilidad para la detección de metástasis hepáticas.
- Ultrasonido endoscópico y endoscopia con cápsula
- Ambos aumentan la identificación de lesiones no sospechadas, pero no siempre son asequibles.
- Anatomía patológica
- Debe realizarse una biopsia tumoral en todos los casos. Un estudio anatomopatológico reglado es esencial para realizar un correcto diagnóstico del tumor y una correcta clasificación

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Actualmente no existe un manejo farmacológico que sea suficientemente efectivo para el tratamiento de los tumores neuroendocrinos pancreáticos, incluso se relaciona con perfiles de toxicidad que limitan su administración. Sin embargo sabemos que los análogos de somatostatina cumplen con un papel importante en el tratamiento de tumores indolentes, que el interferón alfa (IFN-α) se sigue utilizando aunque todavía no haya demostrado ventajas claras, y que ciertos regímenes de quimioterapia pueden ser útiles en el tratamiento de algunos tipos de tumores.

ABORDAJE QUIRÚRGICO

La cirugía es el abordaje principal para los pacientes con tumor neuroendocrino pancreático y susceptibles de curación; aunque la correcta selección de pacientes es de trascendental importancia para el resultado clínico.

Debido a que no se cuenta con estudios que tengan un nivel de evidencia aceptable, no existe un consenso mundial sobre el abordaje quirúrgico apropiado para cada caso. Por ello, hasta este momento, la técnica quirúrgica depende del centro en que se realiza y de la experiencia del cirujano.

CASO CLINICO

Se Presenta el caso clínico de una paciente de sexo femenino de 52 años de edad, natural de Sucre con residencia en la misma, con cuadro clínico de una semana de evolución, presentando: dolor abdominal espasmódico-gravativo difuso, escalofríos, alza térmica de 39° C, internada en el Hospital Cristo de las Américas durante tres días recibiendo fluidoterapia, antiespasmódicos, analgésicos y antipiréticos. Es referida al Instituto Gastroenterológico Boliviano Japonés de Sucre portando TAC abdominal.

Examen Físico

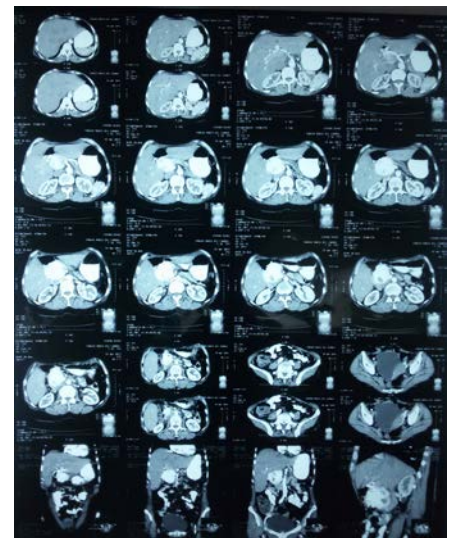
Destaca palidez de piel y mucosas, aparato cardiopulmonar clínicamente estable, abdomen semigloboso blando depresible poco doloroso en epigastrio, RHA normoactivos. Extremidades conservadas.

Exámenes complementarios solicitados:

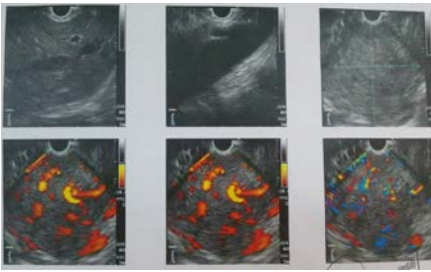
Laboratorio: Hb 11,9 g/dl, Hcto 37%, leucos de 4550 mm/hr, Gluc 91 mg/dl, Urea 32 mg/dl, Creat 0,8 mg/dl, Ca 8,1 mg/dl.

Ecografiadoppler pancreático: Masa solida a nivel de cabeza pancreática con signos de neovascularización y/o hipervascularidad planteando entre los diagnósticos diferenciales a los tumores neuroendocrinos.

Tomografía axial computarizada: Masa sólida en cabeza de páncreas hipervascularizada de etiología a determinar.



Ecoendoscopia: Masa tumoral de cabeza de páncreas muy vascularizada compatible con tumor neuroendocrino no funcionante de páncreas sometido a punción con aguja fina.



Anatomía patología masa tumoral de cabeza de páncreas: Punción ext. Citológico: Clase II de Papanicolaou.- Proceso inflamatorio agudo inespecífico.

La paciente fue seguida por consulta externa durante varias sesiones, realizándose los exámenes complementarios solicitados. Por la complejidad de la patología se decide su referencia al Instituto Gastroenterológico Boliviano Japonés de la ciudad de La Paz, para valoración de exeresis del tumor.

DISCUSION

Durante muchas décadas estos tumores han pasado desapercibidos, epidemiológicamente por su baja incidencia, pero actualmente con el advenimiento de un arsenal de exámenes complementarios disponibles se han podido diagnosticar e incluso realizar un tratamiento curativo, aunque se ha observado recurrencia y/o metástasis del tumor. El diagnóstico y el estadiaje son los pilares fundamentales para optimizar el abordaje terapéutico, para ello es preciso realizar pruebas laboratoriales específicas para cada variedad de tumor descartando otras patologías; en cuanto a las pruebas imagenológicas a través de tomografía axial computarizada,

resonancia nuclear magnética, endosonografía, ultrasonografía intraoperatoria y gamagrafía.

En el tratamiento es importante no olvidar bloquear los efectos de la disfunción endocrina antes de la intervención quirúrgica, aunque esta última es catalogada como controversial por su potencial malignidad.

Los tumores neuroendocrinos de páncreas, no siempre manifiestan una clínica patognomónica para sospechar de ellos, como es el caso de la paciente que se presentó y en muchos casos se constituyen en hallazgos incidentales porque no dan signos ni síntomas. Lamentablemente no solo el diagnóstico de estas patologías puede tornarse difícil también el tratamiento, ya que una cirugía de esa magnitud y con las posibilidades bajas de supervivencia puede acarrear muchas complicaciones que hacen dudar a los pacientes optar por ella.

BIBLIOGRAFIA

1. Azimuddin K, Chamberlain R. The surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Clin North Am* 2001; 281: 511-25.
2. Burgos L. - M. Eugenia B. (2004). Tumores neuroendocrinos: Revista médica de Chile. Scielo. **v.132 n.5 Santiago – Chile.**
3. Desir B, Poitras P. Oral pantoprazole for acid suppression in the treatment of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Can J Gastroenterol* 2001; 15: 795-8. 28
4. Matos I. - Capdevilla J. (2015.) Tumores neuroendocrinos. Sociedad Española de Oncología Médica. España.

5. Demeure MJ. (2003). Endocrine tumors of the pancreas. Atlas of clinical oncology: Endocrine Tumors. Ontario, B.C: Decker. p. 177-90
6. Gonzales J. - Quevedo L. (2008). Tumores neuroendocrinos no funcionantes del páncreas: Diagnóstico del tumor neuroendocrino .Sesión II. Curso de la Escuela Europea de Oncología (ESO) Octubre. España.
7. González - Palacios JF. (2003). Tumores endocrinos pancreáticos. Revista Española de Patología. Vol. 36, n. ° 4: 405-412. España.
8. Jaramillo-Martínez C, Pantoja-Millán JP. (2008). Tumores neuroendocrinos del páncreas. Clínica Gastroenterológica de México. 1: 155-78. México.
9. Lew EA, Pisegna JR, Starr JA, Soffer EF, Forsmark C, Modlin IM et al. Intravenous pantoprazole rapidly controls gastric acid hypersecretion in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118: 696-704. 29
10. Miller J, Doherty GM. Tumores neuroendocrinos del páncreas. En: Burgos L (ed). *Cirugía pancreática*. Santiago: Arancibia Hnos y Cía Ltda 2002; 176-90.
11. Sato T, Konishi K, Kimura H, Maeda K, Yabushita K, Tsuji M et al. Strategy For Pancreatic Endocrine Tumors. *Hepatogastroenterol* 2000; 47: 537-9.