

Adenocarcinoma ductal de páncreas con metástasis cerebral

Pancreatic ductal adenocarcinoma with brain metastases

Viviana Parra, Natalia Agudelo, Mauricio Calderón

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 43 años, quien ingreso por cefalea intensa asociada a episodios de vómito bilioso. Inicialmente se enfocó como cefalea de etiología migrañosa y a pesar del tratamiento presentó deterioro clínico por lo cual se realizaron estudios imagenológicos que demostraron lesiones compatibles con evento vascular isquémico subagudo cerebeloso superior derecho, con signos de ruptura parcial de la barrera hematoencefálica. La paciente continuó con deterioro clínico y presentó signos de respuesta inflamatoria sistémica e hiperglicemias de difícil control con posterior paro cardiorrespiratorio y muerte, se documentó en la patología adenocarcinoma de páncreas con metástasis cerebral.

PALABRAS CLAVES: Adenocarcinoma de Páncreas, Metástasis, Cerebro, Hiperglicemia (DeCS).

(Viviana Parra, Natalia Agudelo, Mauricio Calderón. Adenocarcinoma ductal de páncreas con metástasis cerebral. Acta Neurol Colomb 2013;29:118-123).

SUMMARY

We present a case of a 43 year old woman who presented to the emergency department with neurological symptoms given by severe headache and vomiting. At the begining the case was interpreted as a migraine but due to persistente headache and clinical deterioration neuroimages were performed showing cerebellar lesions sugestive of ischemic infarction with sings of rupture of the hematoencephalic barrier. In spite of medical treatment the clinical state deteriorated showing up systemic inflammatory reponse and refractory hyperglycemia. After somedays the patient presented cardiorespiratory failure and death. In the necropsy a pancreatic adenocarcinoma metastasic to brain was diagnosed.

KEY WORDS: Pancreatic Adenocarcinoma, Brain, Metastasis, Hyperglycemia (MeSH).

(Viviana Parra, Natalia Agudelo, Mauricio Calderón. Pancreatic ductal adenocarcinoma with brain metastases. Acta Neurol Colomb 2013;29:118-123).

INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas es el quinto más frecuente en occidente, con incidencia de 9 casos por cada 100.000 habitantes. Este tumor es solo superado en frecuencia por el cáncer de pulmón, el colorrectal,

el de mama y de próstata. Se trata de una enfermedad en la que a pesar de las múltiples modalidades terapéuticas desarrolladas, el pronóstico sigue siendo sombrío. Menos de 20 % de los pacientes afectados sobrevive 1 año después del diagnóstico y la supervivencia global a 5 años es solo del 3 %. Aproximada-

Recibido: 20/10/12. Revisado: 29/10/123. Aceptado: 02/05/13.

Viviana Parra, Natalia Agudelo, Residentes II año de Medicina Interna, Universidad de La Sabana. Mauricio Calderón, Médico Internista, Hospital Universitario La Samaritana.

Correspondencia: nagudelov@gmail.com

mente 95 % de los tumores malignos se originan en el páncreas exocrino y generalmente son clasificados histológicamente como adenocarcinomas, los que en su mayoría provienen del sistema ductal (1,2).

Los adenocarcinomas suelen aparecer en la cabeza del páncreas hasta en 2/3 de los casos. Estos tumores usualmente se detectan en un estadio más temprano que los de cuerpo y la cola, debido a que desarrollan síndrome íctero obstructivo precozmente. En las fases tardías se presentan metástasis las cuales típicamente se aprecian en hígado, pulmón y peritoneo, sin embargo en este caso se describe una presentación inusual de adenocarcinoma de páncreas sin síndrome biliobstructivo como primera manifestación y si con metástasis cerebral (1).

Presentación de caso

Paciente femenina de 43 años, quien consultó por 1 mes de evolución de cefalea holocraneana tipo pulsátil, asociada a vértigo, dificultad intermitente para hablar y fosfenos. Se automedicaba con acetaminofén 2 gramos/día sin mejoría.

A la revisión por sistemas refirió hemorragia vaginal 3 meses antes, diuresis y deposiciones normales. Dentro de los antecedentes presentó cáncer de cérvix en el 2008 con citología cervicovaginal del 2010 con lesión intraepitelial (LEI) de alto grado, adicionalmente refirió trombosis venosa yugular izquierda hace 3 meses antes.

Al examen físico: TA 130/70 mmHg, FR 16 por minuto, FC 78 por minuto, T 36,6 °C Hidratada, cuello normal, cardiopulmonar y abdomen normal, Neurológico: alerta, orientada, dislálica, isocoria normoreactiva a la luz, movilizaba las 4 extremidades, no tenía disimetría, ni disidiadocinesia, Romberg negativo, reflejos musculo tendinosos ++/++++.

Se consideró inicialmente por historia compatible con migraña con aura y se inició manejo con antiinflamatorios no esteroideos (AINES); sin embargo, por ser el primer episodio de difícil control y alteración del habla se decidió tomar TAC el cual no mostró hallazgos significativos.

La paciente persistió con cefalea, se inició amitriptilina, haloperidol y dexametasona sin mejoría. Se realiza punción lumbar la cual no mostró alteración, pero por la persistencia de los síntomas se sospechó

trombosis de senos venosos y se inició anticoagulación terapéutica, se realizó doppler carotídeo sin alteraciones.

Fue valorada por el servicio de ginecología por antecedente de neoplasia cervicouterina. Sin embargo ellos descartaron recaída y consideraron que el cuadro de la paciente no se explicaba por patología ginecológica.

Al 4 día de estancia hospitalaria la paciente presentó deterioro neurológico razón por la cual se realizó resonancia magnética cerebral que evidenció hipo e hiperintensidad focal cerebelosa superior derecha en las secuencia T1 – T2, con aumento de intensidad en las secuencias de FLAIR y T2 con captaciones aisladas en la fase contrastada con leve efecto compresivo local (Figura 1). Estos hallazgos plantearon evento vascular isquémico subagudo cerebeloso superior derecho con signos de ruptura parcial de la barrera hematoencefálica versus presencia de masa.



FIGURA 1.
RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR CEREBRAL SIMPLE EN CORTE AXIAL SECUENCIA T2. SE EVIDENCIA HIPERINTENSIDAD CEREBELOSA SUPERIOR DERECHO.

La paciente continuó con deterioro neurológico, estuporosa, con rigidez nuchal y alteración los pares III, VI, VII, IX y X, reflejo plantar extensor derecho, con signos de respuesta inflamatoria sistémica. Se reportó ELISA para VIH negativo y glucometrías

persistentemente elevadas. Se realizó panangiografía que evidenció placa ateromatosa de paredes lisas en segmento V3 derecho con disminución de la luz en un 40%, sin repercusión hemodinámica. Ausencia de opacificación de la arteria cerebelosa ínfero-anterior (AICA) derecha con espectroscopia que confirmó evento isquémico. La paciente continuó con evolución tórpida requiriendo intubación orotraqueal y soporte vasopresor, realización de venticulostomía por hidrocefalia no comunicante y progresión del edema cerebral con posterior hernia encefálica irreversible y muerte.

Se realizó autopsia en la cual se documentó adenocarcinoma de páncreas con metástasis cerebral (Figuras 2 y 3).

DISCUSIÓN

El adenocarcinoma de páncreas es la neoplasia maligna más frecuente del páncreas, se origina de las células epiteliales ductales del páncreas exocrino con un pronóstico ominoso dado que la gran mayoría de los casos se presentan en estadios avanzados (1). En el 2008 en Estados Unidos se estimó un número de 37680 nuevos casos de cáncer pancreático (2), reportándose una supervivencia de solo el 4% a los 5 años después del diagnóstico (3). Este tipo de cáncer reúne los dos tercios de cánceres originados en el páncreas es prevalente en hombres y si reporta como la cuarta causa de muerte relacionada con neoplasias en americanos. Su alta mortalidad se determina básicamente por 3 factores; el difícil diagnóstico, la gran agresividad y la resección quirúrgica difícil que es el único tratamiento curativo (4).

La etiología del cáncer pancreático es desconocida, sin embargo, en la mayoría de estos cánceres se detectan alteraciones genéticas o cromosómicas. En 70% de casos se determinó mutación en el oncogen *kras* aunque existen otras alteraciones genéticas como deleciones o mutaciones del gen supresor *p53*, *APC* o *DCC*. Los factores de riesgo más frecuentes para esta neoplasia son el antecedente familiar del cáncer de páncreas, la edad avanzada, el tabaquismo, la obesidad, la dieta pobre en fruta y vegetales, la pancreatitis crónica (5-8).

Este cáncer es asintomático en las fases iniciales de la enfermedad o se puede presentar con síntomas constitucionales dados por pérdida de peso,

diaforesis, diabetes, o síntomas relacionados con síndrome biliar obstructivo (9). De estos el síntoma más frecuente, es el dolor abdominal generalmente en hipogastrio irradiado en banda, de predominio nocturno que empeora con las comidas. El dolor obedece principalmente a invasión perineural del plejo celíaco y por obstrucción parcial o total del conducto pancreático, lo cual contrasta con las manifestaciones presentadas por nuestra paciente, ya que su sintomatología fue principalmente secundaria a la metástasis en el sistema nervioso central nunca presento síntomas abdominales enmascarando así la sospecha clínica de una neoplasia de origen gastrointestinal.

Los pacientes con adenocarcinoma pancreático rara vez debutan con metástasis al sistema nervioso central; generalmente las metástasis del cáncer de páncreas se presentan como carcinomatosis peritoneal y hepáticas (10), sin embargo, en 1939 Scheinker reportó el primer caso de un paciente con carcinomatosis meníngea cuyo primario era cáncer pancreático el cual fue confirmado por autopsia. (11). En 1977 Demechuk describió el primer caso de metástasis similares cuyo primario era desconocido y se determinó de la misma manera que en este caso, anatomopatológicamente, que el primario era adenocarcinoma de páncreas.

Se realizó una búsqueda sistemática en la cual se encontraron 31 artículos en la literatura desde 1939 al 2011 donde se documentaron 54 casos de cáncer de páncreas exocrino que presentaron metástasis cerebral, los cuales se presentan en la tabla 1 (10, 11, 14-41). En los últimos años se ha documentado un aumento en la incidencia de las metástasis cerebrales pero secundarias a otros carcinomas, ocupando el primer lugar el cáncer pulmonar de células no pequeñas, quizás secundario a una mejoría en la estrategia diagnóstica (12).

En conclusión reportamos un caso inusual, el primero en Latinoamérica según la literatura, de metástasis cerebrales con adenocarcinoma pancreático como tumor primario, el cual se desarrolló inicialmente con sintomatología neurológica y teniendo en cuenta la literatura que reporta otros casos similares hay que recordar que esta neoplasia pertenece a un subgrupo de tumores con alta agresividad tanto local como metastásica sin patrón definido de siembras a distancia, por lo que el paciente que ingrese con

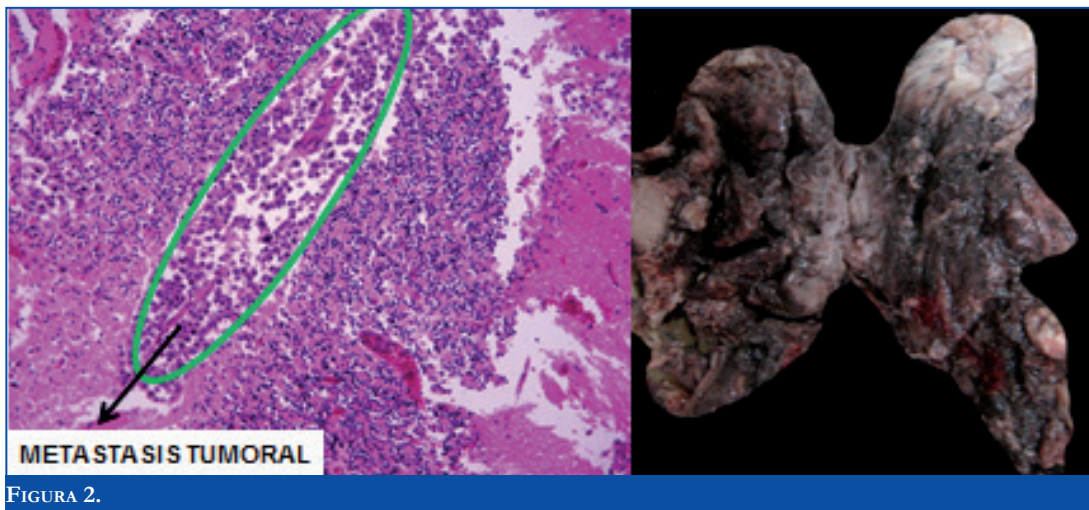


FIGURA 2.

CORTES MACRO Y MICROSCÓPICOS DE CEREBELO. SE EVIDENCIAN LESIONES METASTÁSICAS.

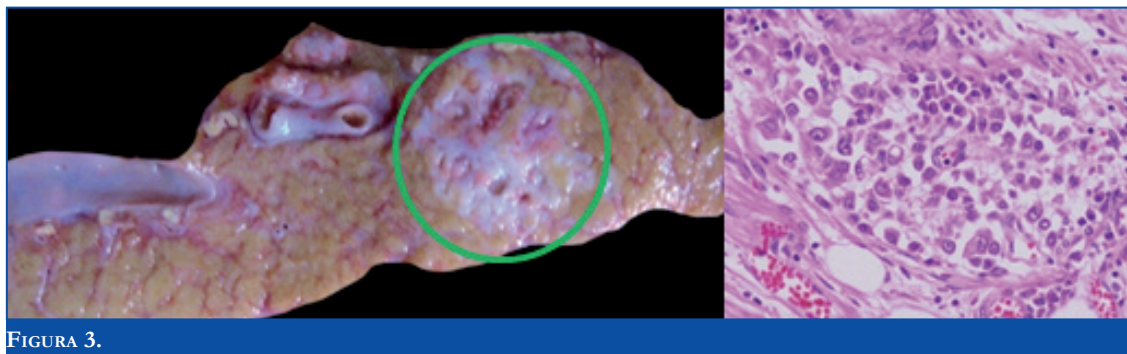


FIGURA 3.

CORTES MACRO Y MICROSCÓPICOS DE PÁNCREAS. SE EVIDENCIA ADENOCARCINOMA DUCTAL MODERADAMENTE DIFERENCIADO

síntomas neurológicos y tenga sospecha imagenológica de cáncer metastásico, debe tenerse en cuenta el adenocarcinoma de páncreas como una posibilidad de primario no conocido (13).

REFERENCIAS

1. **LOWENFELS A, MAISONNEUVE P.** Pancreatic cancer: development of a unifying etiologic concept. *Ann NY Acad Sci* 1999; 880: 191-200.
2. **BILLIMORIA KY, BENTREM DJ, YO CY, ET AL.** Multimodality therapy for pancreatic cancer in the U.S.: utilization, outcomes, and the effect of hospital volume. *Cancer* 2007;110:1227-1233.
3. National Cancer Institute. Pancreatic cancer: six years of research progress. 2007.
4. **BREZDEN-MASLEY C, KREZYZANOWSKA M.** Pancreatic cancer: review of current management principles. *Geriatr Aging* 2005; 8:33-38.
5. **GOLD EB, GOLDIN SB.** Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, 1998; 7: 67-91.
6. **WOLK A, GRIDLEY G, SVENSSON M, NYREN O, MCLAUGHLIN JK, FRAUMENI JF.** A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 2001; 12: 13-21.
7. **MICHAUD DS, GIOVANNUCCI E, WILLET WC, COLDITZ GA, FUCHS CS.** Coffee and alcohol consumption and the risk of pancreatic cancer in two prospective United States cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 429-437.
8. **LOWENFELS AB, MAISONNEUVE P, DIMAGNO EP, ELITSUR Y, GASTES LK JR, PERRAULT J, ET AL.** International Hereditary Pancreatitis Study Group: Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 442-446.
9. **BALLINGER AB, MCHUGH M, CATNACH SM, ALSTEAD EM, CLARK ML.** Symptom relief and quality of life after stenting for malignant bile duct obstruction. *Gut* 1994; 35: 467-470.

TABLA 1. CASOS REPORTADOS DE METÁSTASIS CEREBRALES DE ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS DESDE 1939 HASTA EL 2011.

REFERENCIAS	Nº DE PACIENTES	PRE/POSTMORTEM	PRESENTACIÓN Y DIAGNÓSTICO
Scheinker (1939)	1	post-mortem	carcinomatosis leptomenígea, diagnóstico en autopsia
Uspensky (1943)	1	post-mortem	carcinomatosis leptomenígea, diagnóstico en autopsia
Tavares (1965)	1	post-mortem	metástasis cerebrales y musculares, diagnóstico en autopsia
Sin autor (1972)	1	post-mortem	metástasis a duramadre, diagnóstico en autopsia
Leech (1974)	1	post-mortem	metástasis a duramadre, diagnóstico en autopsia
Olson (1974)	2	pre y postmortem	Metástasis leptomenígeas
Galatioto (1975)	1	post-mortem	carcinomatosis leptomenígea, diagnóstico en autopsia
Demechuk (1977)	7	1 pre y 6 post-mortem	se diagnosticaron por síntomas neurológicos, se confirmó con necropsia
Ferreira M. (1983)	1	post-mortem	síntomas neurológicos y biopsia, diagnóstico definitivo con necropsia
lee (1984)	4	post-mortem	Hallazgos en necropsia
Shangai (1984)	3	post-mortem	Hallazgos en necropsia
Ara Callizo (1989)	1	post-mortem	Hallazgos en necropsia
Kawahata (1989)	1	post-mortem	Hallazgos en necropsia
Kuratsu (1990)	2	pre-mortem	Lesiones en le tálamo
Le cesne (1991)	3	post-mortem	Hallazgos en necropsia
Ohira (1991)	1	pre-mortem	Lesiones cerebrales con vértigo y pérdida auditiva
Castillo (1995)	1	pre-mortem	Lesiones coroidales
Tsuji (1996)	1	pre-mortem	Lesiones cerebrales 4 años posterior a diagnóstico
Ferreira F. (2001)	2	pre-mortem	Meningitis carcinomatosa
Yamada (2002)	1	post-mortem	Ca 19-9 y hallazgos en necropsia
Park (2003)	4	pre-mortem	Lesiones cerebrales
Kamar (2004)	1	pre-mortem	Síntomas neurológicos y lesiones en imágenes diagnósticas
Caricato (2006)	1	pre-mortem	Lesiones cerebelares en imágenes diagnósticas
Naugler (2008)	1	post-mortem	Hallazgos en necropsia
Vautsadjis (2009)	1	pre-mortem	Síntomas neurológicos y lesiones en imágenes diagnósticas
Marapaily (2009)	1	pre-mortem	Síntomas neurológicos y lesiones en imágenes diagnósticas
Matsumara (2009)	1	pre-mortem	Hallazgos en cirugía
Da Silva (2009)	2	pre-mortem	Hallazgos en cirugía
Minchom (2010)	1	pre-mortem	Hallazgos en imágenes diagnósticas
Go (2011)	5	pre-mortem	Hallazgos en imágenes diagnósticas

10. SAUERLAND A, ENGELKING C, WICKHAM R, PEARLSTONE DB, cancers of the pancreas and hepatobiliary system, *Seminars in Oncology Nursing*, 2009; 25: 76-92.
11. USPENSKY E. On diffuse carcinomatous metastases in the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 1943;2:103.
12. DEMCHUK AI. Clinical picture and diagnosis of metastatic brain cancer with its primary source in the pancreas. *Vrach Delo*, 1977;38-41.
13. FALCONI M, MANTOVANI W, BETTINI R, TALAMINI G, BASSI C, CASCINU S. Carcinoma of pancreatic body and tail: are there improvements in diagnosis and treatment modalities over the past decade. *Dig Liver Dis* 2003;35:421-7.
14. TAVARES A, SERRAO D. On the metastatic spread of carcinoma of the pancreas. *J Med Oporto*, 1965;57:65-70.
15. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 12-1972. *N Engl J Med*, 1972;286:650-6.
16. LEECH RW, WELCH FT, OJEMANN GA. Subdural hematoma secondary to metastatic dural carcinomatosis. Case report. *J Neurosurg*, 1974;41:610-3.
17. GALATIOTO S, SAVETTIERI G. Meningeal carcinomatosis secondary to a primary pancreatic tumor. Anatomical-clinical study. *Acta Neurol*, 1975;30:359-67.
18. FERREIRA MONTERO V, EIRAS AJURIA J, GOMEZ PEREDA R, MONTORI LASILLA M, VALERO PALOMERO MI. Cerebral metastasis, idiopathic pneumoperitoneum and obstructive jaundice as clinical manifestations of carcinoma of the pancreas. *Rev Esp Oncol* 1983;30:399-409.
19. LEE YT, TATTER D. Carcinoma of the pancreas and periampullary structures. Pattern of metastasis at autopsy. *Arch Pathol Lab Med*, 1984;108:584-7.
20. SHANGAI VA, GAVRIK IUV. Metastasis of pancreatic cancer to the brain. *Vrach Delo* 1984;77-9.
21. ARA-CALLIZO JR, GIMENEZ-MAS JA, MARTIN J, LACASA J. Calcified brain metastases from acinar-cell carcinoma of pancreas. *Neuroradiology*, 1989;31:200.
22. KAWAHATA N, OHTOMO E. Metastatic brain tumor in the elderly. *Rinsho Shinkeigaku* 1989;29:1106-9.
23. LE CESNE A, LE CHEVALIER T, CAILLE P, CVITKOVIC E, CONTESSO G, SPIELMANN M, ET AL. Metastases from cancers of unknown primary site. Data from 302 autopsies. *Presse Med* 1991;20:1369-73.
24. YAMADA K, MIURA M, MIYAYAMA H, SAKASHITA N, KOCHI M, USHIO Y. Brain metastases from asymptomatic adenocarcinoma of the pancreas: an autopsy case report. *Surg Neurol* 2002;58:332-6. Discussion 336-7.
25. DEMCHUK AI. Clinical picture and diagnosis of metastatic brain cancer with its primary source in the pancreas. *Vrach Delo*, 1977;38-41.
26. KURATSU J, MURAKAMI M, UEMURA S, USHIO Y. Brain and skull metastases of hepatic or pancreatic cancer—report of six cases. *Neurol, Med Chir*, 1990;30:476-82.
27. OHIRA Y, KAGA K, KODAMA A. A case of bilateral sudden hearing loss and vertigo caused by bilateral temporal bone metastasis from pancreatic carcinoma comparison of clinical findings and temporal bone pathological findings. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*, 1991;94:9-15.
28. CASTILLO J, ASCASO FJ, AGUELO JM, MINGUEZ E, CRISTOBAL JA, PALOMAR A. Bilateral choroidal metastases of pancreatic carcinoma. *J Fr Ophtalmol*, 1995;18:795-8.
29. FERREIRA FILHO AF, CARDOSO F, DI LEO A, AWADA A, DA SILVA VD, TOVAR RB, ET AL. Carcinomatous meningitis as a clinical manifestation of pancreatic carcinoma. *Ann Oncol*, 2001;12:1757-9.
30. TSUJI Y, OHIGASHI H, ISHIKAWA O, YASUDA T, NAKANO H, NAKAMORI S, ET AL. A case of non resectable pancreatic cancer surviving more than 4 years by intra-arterial infusion with angiotensin-II. *Gan To Kagaku Ryobo*, 1996;23:1617-20.
31. PARK KS, KIM M, PARK SH, LEE KW. Nervous system involvement by pancreatic cancer. *J Neurooncol* 2003;63:313-6.
32. F.G KAMARA, K. JINDAL, M.L. GROSSBARD, H.H. MIZRACHI, P.S. Kozuch Pancreatic carcinoma with brain metastases: case report and literature review, *Digestive and Liver Disease*, 2004;36: 355-360.
33. CARICATO M, BORZOMATI. Cerebral metastasis from pancreatic adenocarcinoma, a case report. *Pancreatology*. 2006, 6(4); 306 - 8. Naugler C, Xu Z, Pancreatic adenocarcinoma metastatic to the pineal gland. *J clin Neurosci*. 2008.; 15(11): 1284 - 6.
34. MARAPAILY R. Octreotide uptake in intracranial metastasis from pancreatic ductal adenocarcinoma origin in a patient with prolonged clinical course. *Dig Dis Sci*. 2009; 54(1): 188 - 90.
35. VOUTSADAKIS IA, ET AL. Bone and brain metastasis from ampullary adenocarcinoma. *World J gastroenterology* 2009; 15(21): 2665 - 8.
36. MATSUMURA T. A case of postoperative brain metastasis originated from pancreatic cancer which was successfully treated by resection and postoperative irradiation. *Gan to Kaga Ku Ryobo*. 2009; 36 (12): 24433 - 5.
37. DA SILVA AN. Gamma knife surgery for brain metastasis from gastrointestinal cancer. *J neurosurg*. 2009 111 (3): 423 - 30.
38. MINCHOM A. An unusual case of pancreatic cancer with leptomeningeal infiltration. *J gastrointestinal cancer*. 2010, 41 (2): 107 - 9.
39. GO PH, KLAASSEN Z. Gastrointestinal cancer and brain metastasis. *Cancer*, 117; (2001), 3630 - 3640.