

Diarrea crónica como manifestación de tumor neuroendocrino metastásico

Chronic diarrhea as presenting symptom for a metastatic neuroendocrine tumor

Albis Cecilia Hani A, MD,¹ Jairo Alberto García A, MD.²

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente femenina de 74 años de edad, con cuadro de diarrea acuosa severa, hipocalcemia importante y metástasis hepáticas, documentándose en su autopsia un tumor neuroendocrino primario en el páncreas como causa de su cuadro. Se presenta una revisión de la literatura sobre los tumores neuroendocrinos del páncreas con énfasis en el VIPoma, por su correspondencia con el caso de esta paciente.

PALABRAS CLAVE

Diarrea acuosa, hipocalcemia, tumor neuroendocrino, VIPoma.

SUMMARY

We describe the clinical case of a 74 years old female patient presenting with a watery diarrhea syndrome, having severe hypokalemia and liver metastases. In her necropsy a pancreatic neuroendocrine tumor was found. We present a literature review about pancreas neuroendocrine tumours, focusing in the VIPoma, which may correspond with the clinical features of this particular patient.

KEY WORDS

Watery Diarrhea, Hypokalemia, Neuroendocrine Tumor, VIPoma.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de una paciente de género femenino de 74 años de edad, quien consulta al Hospital Universitario San Ignacio por cuadro de dos meses de evolución de diarrea acuosa.

El cuadro inicia de forma súbita mientras la paciente se encuentra fuera del país (París/Francia), consistente en deposiciones diarreicas explosivas y acuosas, sin moco, sin sangre, en ocasiones lientéricas, exacerbadas por la ingesta de alimentos, asociadas a dolor abdominal tipo cólico de localización difusa; las deposiciones se presentan de forma continua (día y noche), al inicio del cuadro con frecuencia de cinco a seis veces al día y al momento del ingreso hasta 12-15 al día. No se asocian a vómito, fiebre ni escalofrío

pero sí a pérdida de 15 kg de peso (de 63 a 48 kg). No hay antecedentes de episodios similares.

Concomitante con el cuadro de diarrea, la paciente presenta edema de miembros inferiores, astenia, adinamia e hiporexia, y dolor intenso en región lumbar, irradiado a miembro inferior izquierdo, con limitación progresiva de la marcha hasta la postración.

Por esta sintomatología la paciente consulta inicialmente un hospital en París donde es manejada de forma ambulatoria y le realizan estudios iniciales (glicemia en ayunas y postprandial normales, potasio sérico: 3meq/L y ecografía dúplex de miembros inferiores en el que descartan trombosis venosa profunda), pero ante la no mejoría y progresión del cuadro la paciente y su familia deciden que regrese a Colombia para continuar estudios.

¹ Médico Internista - Gastroenteróloga. Profesora Titular Pontificia Universidad Javeriana. Jefe Unidad de Gastroenterología Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

² Médico Internista - Fellow Gastroenterología. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
Fecha recibido: 15-06-07 / Fecha aceptado: 24-07-07

Antecedentes personales

Médicos: diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada cuatro meses previos al ingreso (en manejo con insulina NPH 22 U am y 7 U pm, metformina 500 mg dos veces al día, con adecuado control glucométrico). Hipertensión arterial (en manejo con Losartan 50 mg/día, HCTZ 25 mg/día). EPOC (en manejo con inhaladores: Salmeterol/fluticasona, salbutamol, y bromuro de ipratropium). Enfermedad por reflujo gastroesofágico y estreñimiento funcional (en manejo con Omeprazol 20 mg cada 12 horas, Trimebutina 200 mg tres veces al día y suplemento de fibra nocturno). Por este motivo, cinco meses antes del ingreso se había realizado en nuestra institución endoscopia de vías digestivas altas y colonoscopia, encontrando solamente una hernia hiatal pequeña en la primera y unas hemorroides internas no complicadas en la segunda (figura 1).

Al examen físico de ingreso la paciente luce crónicamente enferma, adelgazada; se encuentra alerta, orientada en espacio y persona, desorientada en tiempo, hemodinámicamente estable, afebril, TA 100/40 FC 110 FR 28, con mucosas semisecas, escleras anictéricas, tiroides no palpable, ingurgitación yugular a 45°, ruidos cardíacos rítmicos taquicárdicos, sin soplos, disminución bibasal del murmullo vesicular en ambos campos pulmonares, abdomen blando, distendido, doloroso a la palpación en todo el marco

cólico, de predominio en hipocondrio derecho, con hepatomegalia dolorosa, edema grado III de miembros inferiores y adecuada perfusión distal.

Se inician estudios con los siguientes paraclínicos:

- **Hemograma:** VSG: 25 leucos: 10600 N: 88,4, Hb: 11,8 g HTO: 35,4 % VCM: 94
- **PLT:** 224.000 electrolitos: K: 2,1 Na: 139. Fn renal: creatinina: 0,5, BUN: 13
- **Glicemia:** 103. Fn hepática: bilirrubina total: 1,6 BD: 0,1 BI: 1.5. Fosf alc: 282, AST: 79 ALT: 91. Albúmina: 2,3
- **Coproscópico:** examen macroscópico. Color: amarillo. Consistencia: mucoide. pH: 7,0. Azúcares reductores (-). Sangre oculta (-) examen microscópico. Flora bacteriana: aumentada. Parasitológico: no se observan.
- **Rx tórax:** cardiomegalia, aumento de tamaño de los vasos pulmonares centrales por hipertensión precapilar. No se observan infiltrados parenquimatosos alveolares
- Escaso derrame pleural derecho de distribución libre. Atelectasia plana en el tercio medio del pulmón derecho (figura 2).

Ecografía abdominal: hígado aumentado de tamaño, alteración en ecogenicidad dado por múltiples lesiones ecogénicas, con halo hipocóico con diámetros entre 17 y 45 mm diseminados en todo el parénquima.

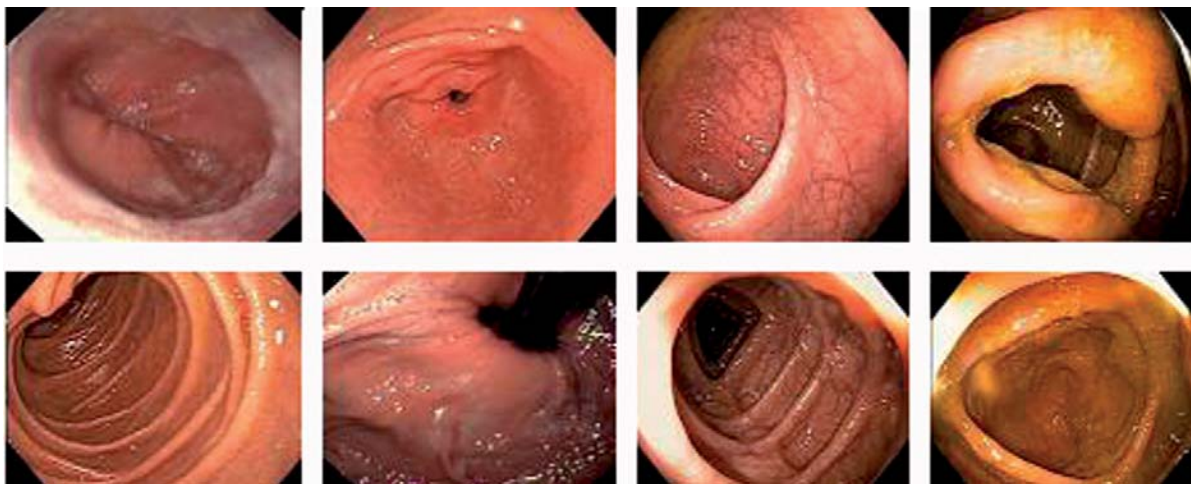


Figura 1. Hallazgos de endoscopia (hernia hiatal pequeña) y colonoscopia (colonoscopia total normal).

Vesícula biliar parcialmente distendida, sin cálculos. Vía biliar intra y extrahepática de calibre normal. Cabeza del páncreas de aspecto ecográfico normal.

Con los hallazgos mencionados se considera paciente con enfermedad diarreica crónica, hipocalcemia severa, y además con síntomas constitucionales, dolor lumbar, edema de miembros inferiores, cuadro de metástasis hepáticas de primario desconocido, posibles metástasis óseas y falla cardíaca derecha descompensada.

Se inicia manejo intrahospitalario con rehidratación parenteral y reposición de potasio por vía central, profilaxis antitrombótica con heparinas de bajo peso molecular, protección gástrica con omeprazol y se continúan estudios con escanografía abdominal contrastada, gamagrafía ósea y ecocardiograma, con los siguientes hallazgos:

TAC abdominal: múltiples lesiones focales hepáticas que como primera posibilidad se consideran de carácter neoplásico secundario. Adenomegalias del retroperitoneo. Imagen de masa a nivel del ciego, con ligera disminución de la luz de esta estructura y alteración de la grasa pericólica (figura 3).

Gamagrafía ósea: hipercaptación en cuerpo vertebral de T12 y L3 de etiología a determinar, no es posible descartar fracturas por compresión o compromiso metastático secundario.



Figura 2. RX tórax (cardiomegalia, hipertensión precapilar, atelectasia).

Ecocardiograma transtorácico: ventrículo izquierdo con hipertrofia concéntrica leve, FE 60%, dilatación de cavidades derechas, insuficiencia tricuspídea grado II, PSP estimada en 50 mmHg.

Con los resultados de estos paraclínicos se considera la posibilidad de que se trate de un adenocarcinoma primario de colon derecho (ciego) con metástasis hepáticas, y teniendo en cuenta la diarrea acuosa y la hipocalcemia se sospecha que el cuadro sea secundario a un tumor carcinoide metastásico y se decide el inicio empírico de octreotide.

Durante su hospitalización la paciente persiste refiriendo dolor abdominal y lumbar intenso, continúa deposiciones acuosas, las cuales disminuyen tras el inicio del octreotide (6-8 al día), se logra corrección de la hipocalcemia con la reposición por vía central (K: 3,6) pero la paciente presenta deterioro respiratorio dado por taquipnea, desaturación, y aumento progresivo de los requerimientos de FIO₂.

Ante la solicitud de la familia de obtener diagnóstico etiológico se realiza biopsia hepática percutánea guiada por ecografía. En la noche de ese mismo día la paciente presenta dificultad respiratoria progresiva, considerando la enfermedad de base (tumor maligno metastásico) y pronóstico, no se realizan maniobras de reanimación. La paciente fallece al tercer día de hospitalización.

HALLAZGOS DE PATOLOGÍA

En la disección y los cortes macro se encuentra (figura 4): trombo de 3 cms de diámetro en la arteria pulmonar derecha (TEP masivo), micronódulos en la superficie pleural de ambos pulmones (correspondientes a micrometastasis), hígado con múltiples lesiones focales de consistencia dura entre 1-5cms de diámetro, ciego normal, páncreas de tamaño normal pero en cuerpo y cola consistencia indurada casi pétrea. Adicionalmente se encontraron múltiples adenopatías retroperitoneales hasta de 1 cm y compromiso de la serosa apendicular.

En las placas histológicas de páncreas e hígado se encontraron células con tendencia a formar nidos, con pérdida de la relación núcleo-citoplasma, núcleos hipercromáticos, correspondientes a *carcinoma neuroendocrino de alto grado, metastásico* (figura 5).

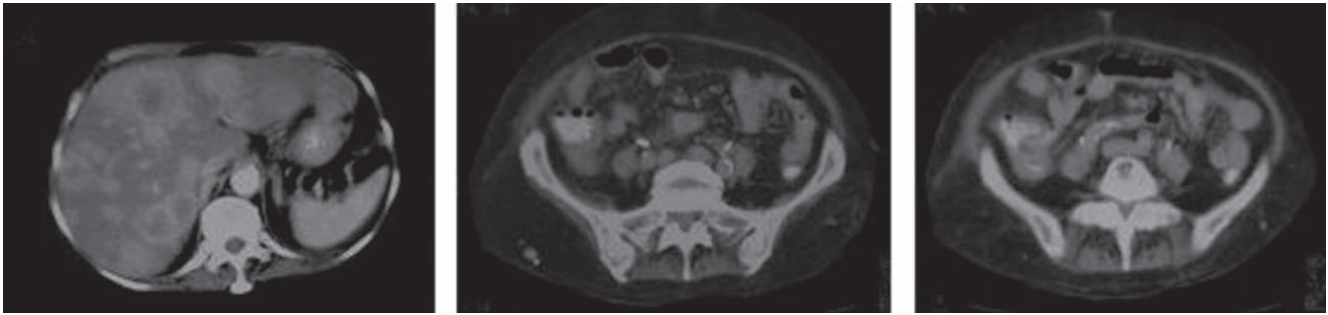


Figura 3. TAC de abdomen (lesiones focales hepáticas e imagen de masa a nivel del ciego).

Los estudios de inmunohistoquímica muestran positividad de las células tumorales para citoqueratina coctel, cromogranina y sinaptofisina, y un índice de proliferación del 40% con el Ki67, confirmando la naturaleza neuroendocrina de la lesión.

Diagnósticos finales

1. Tromboembolismo pulmonar masivo.
2. Tumor neuroendocrino de alto grado de cuerpo y cola de páncreas con compromiso metastático a: hígado, pulmón, ganglios retroperitoneales y compromiso de la serosa apendicular.

DISCUSIÓN

La diarrea crónica se define como la producción de heces líquidas con o sin incremento de la frecuencia de las deposiciones por más de 4 semanas (>200g/d). Existen diversas aproximaciones al paciente con diarrea crónica pero particularmente en este tópico, los algoritmos diagnósticos se fundamentan más en opinión de expertos que medicina basada en la evidencia (1).

Para el enfoque del paciente con esta patología se realiza el mismo ejercicio clínico que con cualquier otra patología, basándonos en una historia clínica adecuada, un examen físico completo y una serie de paraclínicos en los que juega un papel especial el análisis de materia fecal (2).

En la anamnesis es importante enfatizar sobre la diarrea las características, su inicio, su patrón (continuo vs. intermitente), la duración de los síntomas, factores epidemiológicos (viajes), características de la deposición, presencia de incontinencia, dolor abdominal, pérdida de peso, factores agravantes y mitigantes, posibles causas iatrógenas, la posibilidad de diarrea ficticia, y una completa revisión

por sistemas. El examen físico debe dirigirse tanto a buscar la etiología como a establecer la severidad del cuadro, evaluando en el paciente el estado de hidratación, la presencia de rash, úlceras orales, masas tiroideas, broncoespasmo, soplos, artropatías, hepatomegalia, ascitis, y edema de miembros inferiores. Los paraclínicos iniciales deben incluir un cuadro hemático, química sanguínea (electrolitos, función renal, hepática y albúmina). El análisis de materia fecal brinda información sobre características físicas y químicas de la diarrea, incluye peso, pH, gap osmótico, test de sudan cuantitativo, y análisis microscópico con recuento de leucocitos, sangre oculta, y estudio parasitológico.

El objetivo de este ejercicio clínico es clasificar el cuadro dentro de tres grandes síndromes: esteatorrea, diarrea inflamatoria y diarrea acuosa, incluyendo esta última la diarrea osmótica y secretoria. El algoritmo diagnóstico de la diarrea secretoria, como el caso de nuestra paciente, inicia tratando de descartar causas infecciosas, posteriormente se descartan enfermedades estructurales y finalmente se realizan exámenes especiales orientados a patologías específicas (figura 6).

En el estudio de nuestra paciente nos encontramos con un cuadro de diarrea acuosa secretoria, con marcada hipocalcemia e imágenes correspondientes con metástasis hepáticas evidentes en la ecografía abdominal y al ampliar el estudio imagenológico en la escanografía abdominal adicional a las metástasis se describió una imagen de masa a nivel del ciego, con alteración de la grasa pericólica, que hacía pensar que el posible tumor primario se originaría a este nivel.

Con los resultados del TAC se planteó la posibilidad de la realización de un estudio endoscópico del colon. Si bien es cierto que la paciente tenía una colonoscopia previa, de menos de 6 meses, en la que

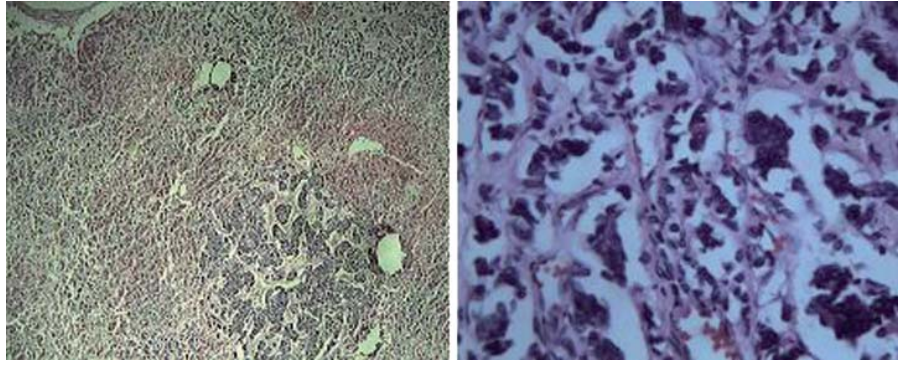


Figura 4. Hallazgos de la autopsia (trombo en arteria pulmonar, hígado con múltiples lesiones metastásicas, ciego normal, tumor primario en páncreas).



Figura 5. Hallazgos histológicos (tumor neuroendocrino de alto grado).

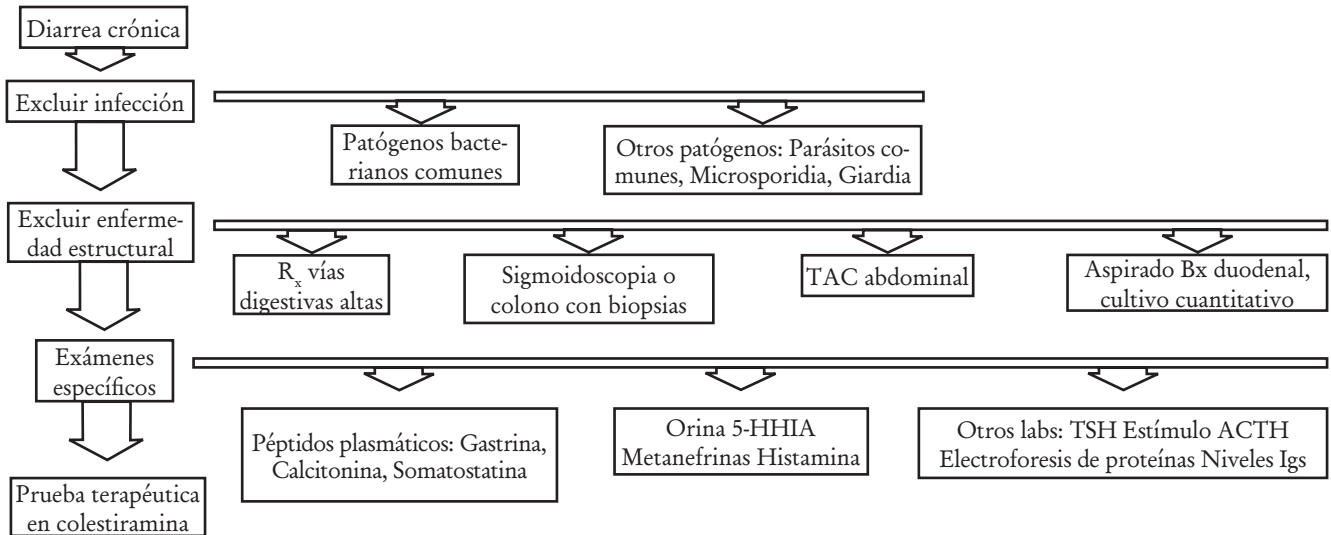


Figura 6. Algoritmo diagnóstico para la diarrea secretora.

no se encontró ninguna alteración estructural ni en el ciego ni en el colon, y que dentro de las indicaciones de la ASGE para la realización de colonoscopia (3) se considera que este estudio no se recomienda para la búsqueda de un tumor primario cuando el hallazgo del mismo no va a cambiar la conducta terapéutica; sin embargo, lo dramático del cuadro, las connotaciones que implicaba los resultados de la colonoscopia previa y los deseos de la familia de realizar la nueva colonoscopia, se decidió la realización del estudio, pero por las condiciones clínicas y en particular desde el punto de vista respiratorio, la colonoscopia no se pudo realizar.

El hallazgo escanográfico de engrosamiento del colon derecho y en especial del ciego, sugestivo de masa a este nivel no es inusual, siendo el TAC un examen altamente sensible para la detección de la patología estructural de la pared colónica.

Estos hallazgos imagenológicos pueden corresponder a variantes anatómicas normales (falta de distensión del ciego por insuficiente medio de contraste durante el estudio) o ser el resultado de procesos benignos (inflamación/infección) o procesos malignos (neoplasias). En un estudio reciente (4) se evalúan los hallazgos escanográficos del engrosamiento de la pared colónica con los hallazgos de la colonoscopia como patrón de oro, encontrando una correlación del 69% entre los resultados del TAC y la colonoscopia. No existe duda que ante un reporte de un TAC en el que se encuentra alteración en la pared colónica el paso a seguir es la realización de la colonoscopia.

En el caso de nuestra paciente la discrepancia entre los hallazgos del TAC y los resultados de la autopsia pudieran ser explicados por distintas razones. Por un lado el tumor primario de localización en páncreas no fue detectado en el TAC pues este órgano no se encontraba aumentado de tamaño, sino que presentaba alteraciones en su consistencia y textura, para lo cual, de haber sido sospechado, el examen de elección actual es la elastografía (5) y no la escanografía. De otra parte, la imagen de la alteración de la pared cecal con compromiso de la grasa pericólica

podría haber estado en relación con el compromiso metastásico de la serosa apendicular por el tumor carcinoide generando gran reacción desmoplástica a este nivel.

Los tumores carcinoides corresponden al 0,49% de cánceres y se estima una incidencia anual 2-3/100.000, son un grupo heterogéneo de neoplasias con diferenciación neuroendocrina, y la mayoría se localiza en el tracto gastrointestinal, pero también en páncreas, vesícula y vías biliares, bronquios, pulmón, ovario, tiroides, paratiroides, timo y tracto genito-urinario (6).

Las primeras descripciones de estos tumores datan de finales del siglo XIX (7) y a comienzos del siglo XX se acuñó el término carcinoide para designar tumores que se creían presentaban un curso más indolente que los adenocarcinomas del tracto gastrointestinal (8).

Clásicamente se han clasificado según su presumible origen en las divisiones embriológicas del tracto digestivo: intestino anterior (esófago, estómago, duodeno, vía biliar, páncreas, bronquios, pulmón y timo), intestino medio (yeyuno, íleon, divertículo de Meckel, apéndice y colon derecho) e intestino posterior (colon izquierdo y recto).

Se caracterizan por su típico patrón de crecimiento (trabecular, glandular o rosetas), afinidad por plata, expresión de marcadores neuroendocrinos (cromogranina A, Enolasa neuronoespecífica), producción de aminas y hormonas polipeptídicas (serotonina en el 95% de los tumores) (9).

Clínicamente se puede manifestar dentro de una amplia gama de posibilidades, desde ser descubierto de forma incidental en un paciente asintomático, o manifestándose como una masa causando obstrucción del tracto gastrointestinal, perforación, hemorragia, o como síndrome carcinoide (10). Típicamente los tumores de intestino medio y posterior pueden debutar como síndrome carcinoide mientras los de intestino anterior llamativamente presentan este síndrome una vez se han establecido metástasis hepáticas.

Respecto a los carcinoides originados en el páncreas son tumores exóticos, que aparecen hacia la 5ta-6ta década de la vida, sin predilección por un género

en especial y sin una sintomatología específica. El cuadro clínico incluye dolor abdominal, diarrea, náusea y pérdida de peso (11).

Para el diagnóstico imagenológico se incluyen técnicas de corte de sección transversal (TAC, RMN con gadolinio y supresión grasa), ecoendoscopia, y octreoscan (12).

Considerando la presentación clínica de nuestra paciente, con la diarrea acuosa, hipocalcemia severa, diabetes de reciente inicio, pérdida de peso, metástasis hepáticas, la mayor posibilidad diagnóstica corresponde a un tumor carcinoide primario pancreático productor de péptido intestinal vasoactivo (VIP), lo cual sólo podría haberse confirmado realizando tinciones de inmunohistoquímica no disponibles en nuestra institución.

La primera descripción de este tipo de tumores fue realizada por los Drs. Werner y Morrison con base en un paciente fallecido por un cuadro de diarrea acuosa e hipocalcemia severa a quien se le encontró un tumor originado en células de los islotes pancreáticos (13).

El VIP es un polipéptido de 28 aminoácidos, con homología estructural similar a la secretina, que a nivel del tracto gastrointestinal estimula la secreción del enterocito.

El tumor productor de VIP (VIPoma) por sus rasgos clínicos característicos (diarrea acuosa, hipocalcemia, hipocloridria) ha recibido diversos nombres como cólera pancreática, cólera endocrina, o síndrome de diarrea acuosa. El 90% de estos tumores son originados en el páncreas y en las distintas series se reporta una sobrevida del 95% a 5 años si se logra detección temprana y resección quirúrgica completa, sin embargo el 70% de ellos han desarrollado metástasis al momento del diagnóstico presentando un pronóstico ominoso (14).

REFERENCIAS

1. Joseph Sellin. Chronic diarrhea. An evidence-based approach. *Digestive Disease Week*, 2007.
2. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999; 116: 1464-1486.
3. Minoli G, Meucci G, Bortoli A, et al. The ASGE guidelines for the appropriate use of colonoscopy in an open access system. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 39-44.
4. Moraitis D, Singh P, et al. Colonic all thickening on computed tomography scan and clinical correlation. Does it suggest the presence of an underlying neoplasia. *The American Surgeon* 2006; 72; 269-271.
5. Janssen J, Schlorer E, Greiner L. EUS elastography of the pancreas: feasibility and pattern description of the normal pancreas, chronic pancreatitis, and focal pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 971-8.
6. Corrie, A Gillams, V Lewington, et al Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours *Gut* 2005; 54(Suppl IV): iv1-iv16.
7. Lubarsh O. Uber den pimaeren krebs des ileum nebst Bemerkungen ueber das gleichzeitige Vorkommen von krebs und Tuberculos. *Virchows Arch* 1888; 11: 280-317.
8. Oberndorfer S. Karzinoide Rumoren des Dunndarms. *Frankf Z Pathol* 1907; 1: 425-9.
9. Warner P, Richard R. Enteroendocrine Tumours other than Carcinoid: A Review of Clinically Significant Advances. *Gastroenterology* 2005; 128: 1717-1751.
10. Kulke M, Mayer R. Carcinoid Tumours. *NEJM* 1999; 340: 858-868.
11. Ectors N. Pancreatic endocrine tumours: diagnostic pitfalls. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 679.
12. Modlin IM, Tang LH. Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumours: the last word (today). *Gastroenterology* 1997; 112: 583-590.
13. Verner JV, Morrison AB. Islet cell tumour and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Am J Med* 1958; 25: 374.
14. Ghaferi A, Chojnacki A. Pancreatic VIPomas: Subject Review and One Institutional Experience. *J Gastrointest Surg* 2007.