

# Carcinoma neuroendocrino del intestino delgado

## Gastrintestinal neuroendocrine carcinoma. Case report

Gloria Garavito González, MD,<sup>1</sup> Pedro T. Arguello Arias, MD,<sup>2</sup> Camilo Jiménez Vásquez, MD,<sup>3</sup> Leonardo J. Rojas Melo, MD,<sup>4</sup> Oscar A. Messa Botero, MD,<sup>5</sup> Fabián E. Neira E., MD,<sup>6</sup> Gloria A. Hurtado Grimaldo, MD,<sup>7</sup> Augusto E. Llamas O., MD.<sup>8</sup>

### RESUMEN

Se trata del caso clínico de un paciente hombre de 57 años de edad con Tumor Neuroendocrino de intestino delgado quien fue tratado en el Instituto Nacional de Cancerología. Con síndrome clínico y corroboración paraclínica de incremento en la producción de catecolaminas y serotonina por el tumor.

Se diagnostica Carcinoma Neuroendocrino de Bajo Grado en estadio avanzado (Grado III). Por lo demás en buenas condiciones generales a pesar del compromiso neoplásico. Requiere manejo con múltiples cirugías para control del tamaño tumoral y radioablación de lesiones metastásicas hepáticas. Posteriormente terapia en Medicina Nuclear con MIBG (Metaiodobenzilguanidina) para el control de la enfermedad sistémica en progresión.

En forma paralela recibió tratamiento encaminado al control de los síntomas y la hiperproducción hormonal crónica pero con variaciones durante los episodios agudos y quirúrgicos.

### Palabras clave

Tumor Neuroendocrino. Carcinoma Neuroendocrino Gastrointestinal. Producción de serotonina y catecolaminas. Enfermedad metastásica. Radioablación. Terapia con MIBG.

### SUMMARY

Case report about a male patient 57 y/o with a Neuroendocrine Tumor of the duodenum who received treatment at the National Cancer Institute. Clinical syndrome and lab correlation of abnormally high levels of Catecholamines and Serotonin.

A diagnosis of advanced Low Grade Neuroendocrine Carcinoma (Grade III) was made. Nonetheless, the patient looked in good condition. He required multiple surgical interventions and radioablation for liver metastases. Additionally MIBG therapy for systemic disease in progression.

On the other hand, the received medications to control symptoms and high hormone levels, chronic and acutely adjusted near surgery.

### Key words

Neuroendocrine Tumor. Gastrointestinal neuroendocrine carcinoma. Catecholamine and Serotonin production. Radioablation. Metastatic disease. MIBG therapy.

Hombre de 57 años de edad, ingeniero, testigo de Jehová, quien consulta por primera vez al INC en abril de 2005, por cuadro caracterizado por episodios de ruborización, palpitations, cefalea pulsátil,

astenia y adinamia, disnea con sibilancias, diarrea intermitente acuosa diurna y nocturna hasta 6 episodios por hora, dolor abdominal tipo peso en epigastrio y pérdida de peso de 20 kgs en los últimos

<sup>1</sup> Internista Endocrinólogo. Jefe Servicio Endocrinología. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá. Colombia.

<sup>2</sup> Cirujano Gastrointestinal. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá. Colombia.

<sup>3</sup> Internista Endocrinólogo. MD Anderson Cancer Center. Houston. Texas-USA.

<sup>4</sup> Internista Endocrinólogo. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá. Colombia

<sup>5</sup> Patólogo. Instituto Nacional de Cancerología.

<sup>6</sup> Radiólogo. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá. Colombia.

<sup>7</sup> Radiólogo. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá. Colombia.

<sup>8</sup> Médico Nuclear. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá. Colombia.

Fecha recibido: 30-08-07/ Fecha aceptado: 14-02-08

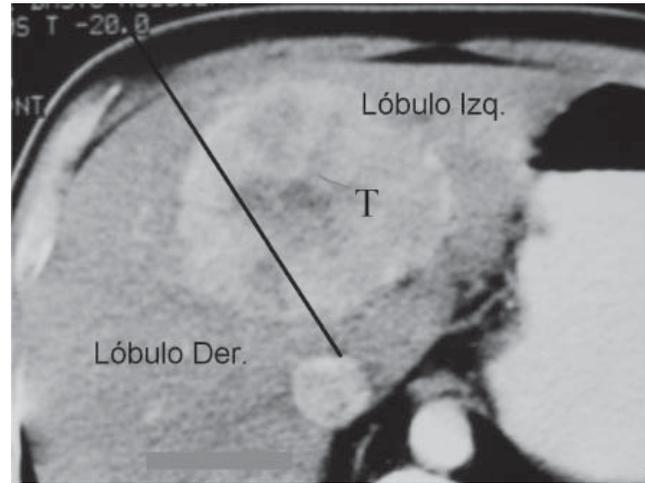
4 meses. Hipertensión arterial de difícil manejo, 2 años de evolución, caracterizada por crisis hipertensivas que lo llevaron a consultar en múltiples ocasiones al servicio de urgencias de otra institución. Durante uno de estos episodios el paciente presenta cuadro de ruborización por lo cual, con sospecha de síndrome carcinoide, se le solicita laboratorio (ver tabla 1, enero 05). Dicho cuadro clínico le había impedido trabajar en el último año.

En su primera consulta al Instituto Nacional de Cancerología (INC) ingresa con Índice de Karnofsky del 90%, peso 83 kg, TA 130/90, FC 88/min. Paciente rubicundo, presencia de telangiectasias en tórax, no sibilancias. En abdomen masa de difícil delimitación que compromete mesogastrio e hipocondrio derecho.

Como antecedente de importancia, infarto agudo del miocardio, 22 años antes (a la edad de 25 años). El cateterismo practicado en ese momento fue interpretado como enfermedad de flujo lento. El ecocardiograma mostró hipokinesia de pared interventricular. Posterior a este episodio presentó bloqueo AV que requirió colocación de marcapaso definitivo. Hace 3 años en TAC abdominal se evidenciaron lesiones nodulares hepáticas que fueron interpretadas como hemangiomas y no se practicó estudio posterior. Se hace diagnóstico por cuadro clínico y datos de laboratorio de *síndrome carcinoide típico asociado a síntomas adrenérgicos*.

TAC abdominal que muestra múltiples lesiones hepáticas compatibles con metástasis, la mayor de 8 centímetros localizada en segmentos I y IV. No se

evidencia lesión intestinal (figura 1). Se toma biopsia guiada por laparoscopia con reporte de patología de *tumor carcinoide*. Cromogranina, sinaptofisina y serotonina positivos, índice de proliferación (Ki-67) inferior al 1%. Se realiza gammagrafía con I-131 MIBG, que muestra lesiones hipercaptantes en el hígado y en el mesogastrio.



**Figura 1.**

Se inicia manejo médico con octreótide para inhibir la liberación de serotonina y catecolaminas. Manejo de HTA con bloqueo alfa y beta adrenérgico con Prazosin 6 mg/d, dosis ascendente, Nifedipina 30 mgs/12 horas, Enalapril 20x2, Propanolol 80x2. El paciente presenta disminución de síntomas, sin embargo, el laboratorio no muestra mayores cambios (ver tabla 1, mayo 05).

Se toma ecocardiograma en mayo de 2005, que muestra cardiopatía isquémica, con alteración de

**Tabla 1.**

| Excreción urinaria                 | ENE 05 | MAY 05 | OCT 05 | ENE 06 | NOV 06 | MAY 07            |
|------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------------------|
| 5HIAA (2-10 MG/24H)                | 90,1   | 123,6  | 16,7   | 6,1    | 6,8    | 160               |
| Ácido vanilmandélico (2-14 mg/24h) | 29,5   |        |        | 5,7    |        | 2,84              |
| Epinefrina (0,5-13 mcg/24h)        | 20,6   | 26,3   |        |        |        | 16,3              |
| Norepinefrina (19-82 mcg/24h)      | 116,4  | 121    |        |        |        | 94,5              |
| Metanefrina (< 300 mcg/24h)        | 129    |        | 138    |        | 406    |                   |
| Normetanefrina (<600 mcg/24h)      | 181    |        | 537    |        | 640    |                   |
| Total metanefrinas (< 900 mcg/24h) | 310    | 1700   | 675    | 620    |        |                   |
| Cromogranina A (< 53 ng/ml)        |        |        |        |        |        | 290 ng/dl (< 160) |

la contractilidad segmentaria, con hipokinesia del septum interventricular en su porción basal FE de 54%, leve esclerosis valvular aórtica sin repercusión hemodinámica.

En julio de 2005, previa preparación con octreótide en infusión, a dosis de 50 mcg/hora para evitar crisis carcinoide durante la inducción anestésica y el procedimiento quirúrgico, el paciente es llevado a laparotomía. Se evidencia lesión tumoral a nivel del yeyuno con retracción del mesenterio y compromiso por extensión de segunda asa adyacente del yeyuno. Metástasis a nivel de lóbulo izquierdo del hígado que ocupa segmento II, IV y V. Múltiples lesiones de 1 cm a nivel de segmento VII y VIII. Se reseca intestino delgado anastomosis término terminal. Colesistectomía. Se realiza hepatectomía izquierda ampliada, sangrado 200 cc. Se traslada a la UCI con evolución sin complicaciones. Tiempo de hospitalización total de 7 días. Se da de alta en buenas condiciones. Días más tarde, presenta cuadro de dolor abdominal, posterior a la ingesta de una comida abundante. Se maneja médicamente con reposo intestinal.

Patología informa 28 cm de intestino delgado, meso con conglomerado ganglionar. Al corte luz intestinal con lesión nodular de 1,5 cm que infiltra todo el espesor de la pared ubicado a 11 cm del borde de sección proximal, se reconocen 2 nódulos adicionales de 0,8 cms que no infiltran la muscular. Tres (3) tumores neuroendocrinos uno de los cuales infiltra hasta serosa, cromogranina y sinaptofisina positivos, sin necrosis, con menos de 1 mitosis por 10 campos de alto poder (AP) y un Ki-67 menor del 5%. Las lesiones de hígado muestran múltiples metástasis con un conteo mitótico de 10 por 10 campos de alto poder, Ki-67 de 20%, con focos de necrosis y pleomorfismo.

En el posquirúrgico por persistencia de sintomatología, aunque en menor intensidad, el paciente es dejado bajo tratamiento médico con Octreótide 40mg/mes, requiriendo ocasionalmente dosis de rescate con Octreótide 0,1 mg/sc durante crisis de diarrea y ruborización.

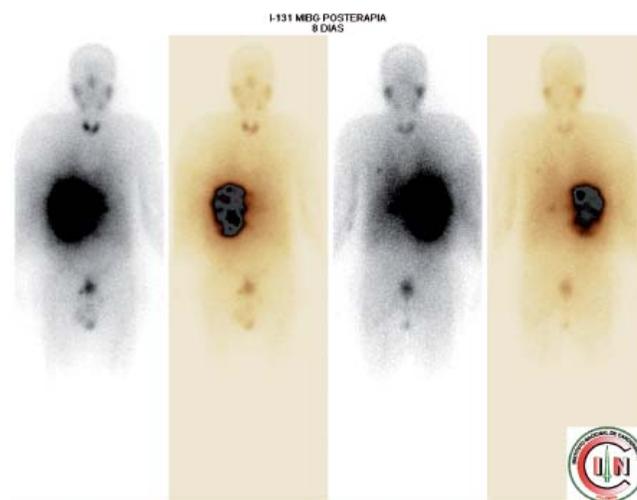
Una semana más tarde presenta dolor torácico de intensidad moderada, se diagnostica trombosis de

vena subclavia, y es manejado en otra institución. Durante esta hospitalización (3 semanas después de cirugía inicial) presenta dehiscencia de sutura por lo cual es llevado a cirugía. Se practica resección de 20 cm adicionales de íleon. Se deja con ileostomía.

El laboratorio de enero de 2006 muestra normalización de metabolitos de serotonina y catecolaminas. En marzo de 2006, cierre de ileostomía y corrección de hernia ventral. El paciente presenta notoria mejoría clínica que le permite viajar, reintegrarse a la actividad laboral y continuar su vida cotidiana en el exterior.

En enero de 2007 se evidencia progresión de enfermedad metastásica en hígado por lo que en febrero de 2007 es llevado a radioablación de metástasis hepáticas (3 lesiones de 3 cm y 1 lesión de 2 cm).

Por persistencia de enfermedad se decide hacer una terapia con radionúclidos empleando metayodobencilguanidina marcada con yodo radioactivo (I-131 MIBG). Se administraron 140 mCi, disueltos en 100 cc de solución salina, en una infusión de 4 horas, que recibe en abril de 2007. Pevio a esta dosis se aplica infusión de Octreótide endovenoso para evitar crisis carcinoide. El rastreo postterapia (figura 2) permitió identificar una lesión focal, previamente desconocida, en el hemitórax derecho. También mostró captación difusa de bajo grado, en las bases pulmonares de naturaleza inespecífica, pero probablemente asociado a enfermedad microscópica.



**Figura 2.**

Una semana más tarde presenta exacerbación de los síntomas con diarrea y crisis de ruborización que requieren manejo con múltiples dosis de Octreótide subcutáneo, obteniendo desaparición de síntomas. Nuevo laboratorio muestra adecuado control de metabolitos de serotonina, sin embargo, se observa incremento en metabolitos de catecolaminas. Clínicamente el paciente permanece con tensión arterial controlada, con prazosin nifedipina y propranolol. En julio 31 de 2007 recibe nueva dosis terapéutica de I-131 MIBG 100 mCi en infusión de 1 hora, previo bloqueo con infusión de Octreótide, tolerando adecuadamente el procedimiento.

El paciente es dado de alta 24 horas más tarde estando asintomático y con tensión arterial normal. Quince días después el paciente presenta cuadro súbito de sudoración y cefalea intensa seguido de pérdida de conciencia. Es trasladado al servicio de urgencias de un hospital cercano, donde ingresa sin signos vitales y se declara fallecimiento.

## DISCUSIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son neoplasias originadas en el sistema endocrino difuso (SED). Este sistema incluye diversas células que se encuentran en forma aislada o en pequeños grupos, diseminados en casi todo el organismo. La mayor concentración de estas células se localiza en el sistema gastroenteropancreático e incluye las células dispersas en mucosa y submucosa del tubo digestivo y las células encontradas en los islotes pancreáticos. Adicionalmente, se encuentran en sistema respiratorio, timo, sistema urogenital y piel. Las células comparten marcadores antigénicos con las neuronas por lo que son conocidas como células neuroendocrinas (1).

Los tumores originados en estas células neuroendocrinas han recibido distintos nombres tales como apudomas, carcinoide típico, carcinoide atípico, etc. El desafortunado uso de la palabra "Carcinoide" le dio a este tumor una falsa connotación de benignidad, que se mantuvo por muchos años. La clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud ha permitido organizar estos tumores en grupos

definidos basados en las características morfológicas, la presencia y grado de necrosis, el índice de proliferación el tamaño tumoral y la infiltración, características que permiten predecir el grado de agresividad del tumor. De esta forma, los TNE se clasifican en:

- a. Tumor neuroendocrino bien diferenciado
- b. Carcinoma neuroendocrino bien diferenciado
- c. Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado (2).

Son tumores poco frecuentes con una incidencia aproximada de 2 por 100.000 habitantes año (3). Al ser originados en células endocrinas productoras de hormonas o de aminas biógenas, estos tumores pueden producir síndromes clínicos característicos de acuerdo a la hormona producida. Sin embargo, muchos de ellos son hormonalmente silentes al no producir hormonas o bien, producirlas pero no liberarlas. En este caso, la sintomatología estará dada por el efecto de masa del tumor (4).

En el paciente discutido el tumor estaba originado en las células enterocromafines del intestino delgado. Estas células son productoras de serotonina y pueden cosecretar adicionalmente motilina, taquiquininas e histamina (4) y hasta un 50% de estos tumores puede procesar catecolaminas (5) como ocurría en este paciente. La clínica del paciente fue de un síndrome carcinoide típico. La coproducción simultánea de serotonina (vasodilatadora) y catecolaminas (vasoconstrictoras) producía un cuadro de inestabilidad hemodinámica muy importante. La fibrosis inducida por serotonina fue evidente por la desmoplasia mesentérica. No se evidenció fibrosis a nivel de válvulas cardíacas.

La cronicidad del cuadro clínico es típica de estos tumores. La sintomatología es poco específica y usualmente no se llega a un diagnóstico claro sino después de muchos años de evolución, cuando la enfermedad ya ha producido metástasis hepática que permite la liberación de aminas activas a circulación general. Son tumores de lento crecimiento que al momento de su detección ya están en un estadio avanzado. Es probable que este paciente haya tenido

producción de aminas 20 años antes cuando presentó su evento coronario. En el momento del inicio del cuadro diarreico, el paciente ya debía tener metástasis hepáticas.

A pesar de tener un tumor de bajo grado, con un índice mitótico bajo en el tumor primario, el paciente tenía una enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico. Esto implica un tiempo de evolución muy prolongado (seguramente de años) que permitió que la enfermedad se diseminara. Las lesiones metastásicas de hígado mostraba mayor agresividad con mayor índice mitótico y focos de necrosis, indicando desdiferenciación.

La característica presencia de receptores de somatostatina (6) permitió en este paciente estadificar la enfermedad por medio de una gammagrafía con Indio-111 DTPA Octreótide (análogo de somatostatina) radio marcado. La capacidad de producir captar y decarboxilar precursores de catecolaminas el tumor demostró avidéz por la I-131 MIBG (meta-yodobencilguanidina) positivo en forma similar a los feocromocitomas permitiendo obtener una gammagrafía con dicha sustancia. Desde el punto de vista laboratorio, es interesante anotar el incremento de las catecolaminas, sin aumento de los metabolitos de las mismas. Esto puede ser explicado por la probable ausencia en el tumor de las enzimas capaces de degradar las catecolaminas (como sí ocurre en los feocromocitomas).

El abordaje inicial de este paciente se basó en el bloqueo de las hormonas liberadas (6-8). Para esto, se utilizó un análogo de la somatostatina (Octreótide), cuya función fisiológica es inhibir la liberación de hormonas por parte de las células neuroendocrinas. Adicionalmente, se abordó como un feocromocitoma con bloqueo alfa y beta. Es importante anotar la imperiosa necesidad de controlar la liberación hormonal previa a cualquier procedimiento invasivo ya que la liberación masiva de hormonas almacenadas puede desencadenar una crisis carcinoide frecuentemente mortal.

Como todo tumor neuroendocrino el tratamiento primario es la resección quirúrgica (9, 10). Sin embargo, es usual que por lo avanzado de la enfermedad metastásica sea imposible la resección de la

totalidad del tumor. No obstante, se debe buscar la resección del mayor volumen tumoral posible, ya que esto facilita el tratamiento médico posterior. Se aconseja reseca tanta enfermedad metastásica en hígado como sea posible y usar técnicas adicionales como radioablación. La cirugía en este paciente permitió la extracción de gran cantidad de masa tumoral mejorando su calidad de vida en forma notoria. Se discutió la posibilidad de quimioterapia, que no fue aceptada por el paciente.

Ante la presencia de enfermedad no reseca y la evidencia de progresión por imágenes se decidió el uso de terapia con radionúclidos (11-13). El uso de octreotate marcado con lutecio 177 (Lu-177 DOTATATE) comienza a ser utilizado en otros países. Por la no disponibilidad en Colombia de dicho fármaco y ante la evidencia de captación por parte del tumor de MIBG se decidió aplicar dosis terapéutica de dicho radiofármaco. Previo a la aplicación del mismo se utilizó un bloqueo de liberación hormonal con octreótide a dosis alta y se mantuvo el bloqueo alfa y beta. Sin embargo, el desenlace una semana después de la segunda dosis sugiere una liberación masiva de hormona tipo catecolaminas almacenada. Pensamos que el uso previo de un bloqueador de la enzima tiroxin hidroxilasa (necesaria para la formación de catecolaminas) podría haber atenuado este efecto. Sin embargo, la liberación de hormonas posterior a la radioterapia debe ser un efecto siempre esperado y temido. Es posible que la tasa de infusión del radiofármaco sea un factor a considerar. Aunque se describen más reacciones adversas agudas con infusiones rápidas (menos de 1 hora), no es claro si también podrían asociarse con efectos adversos, presentados en forma más tardía.

## REFERENCIAS

1. Montuenga LM, Guembe L, Burrell MA, Bodegas ME, et al. The diffuse endocrine system: From embryogenesis to carcinogenesis. *Progress in Histochemistry and Cytochemistry*. Stuttgart 2003; 38(2): 155.
2. Kloppel G, Gunter, Perren, Aurel, Heitz, Philippu. *The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell sys-*

- tem and its tumors: The WHO classification. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1014: 13-27.
3. Kloppel G, Anlauf M. Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2005; 19(4): 507-517.
  4. Oberg K. Carcinoid tumors: Current concepts in diagnosis and treatment. *The Oncologist* 1998; 3: 339-345.
  5. Ippolito JE. Current concepts in neuroendocrine cancer metabolism. *Pituitary* 2006; 9: 193-202.
  6. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro M. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128: 1717-1751.
  7. Oberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, Herder W, Rindi G, Ruzzniewski P, Woltering EA, Widmann B. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumours of the gastroenteropancreatic system. *Annals of Oncology* 2004; 15: 966-973
  8. Kulke MH. Clinical presentation and management of carcinoid tumors. *Hematol Oncol Clin of NA* 2007; 21: 433-455.
  9. Sutton R, Doran HE, Williams EMI, Vora J, Vinjamuri S, Evans J, Campbell F, Raraty MGT, et al. Surgery for midgut carcinoid. *Endocrine Related Cancer* 2003; 10: 469-481.
  10. Goran A, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumors. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 21(1): 87-109.
  11. Kwekkeboom DJ, Teunissen JM, Kam BL, Valkema R, Herder W, Krenning EP. Treatment of patients who have endocrine gastroenteropancreatic tumors with radiolabeled somatostatin analogues. *Hematol Oncol Clin NA* 2007; 21: 561-573.
  12. Forrer F, Valkema R, Kwekkeboom DJ, Jong M, Krenning E. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 21(1): 11-129.
  13. Kaltsas G, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocrine Reviews* 2003; 25 (3): 458-511.