Thevenon positivo sin anemia, caso inusual en un paciente adulto mayor: tumor neuroendrocrino ILEAL

Isaac A. Necochea Cacho [a,c]
Claudia Azañedo Barrantes [b,c]

RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) representan menos del 5% de las neoplasias del tracto gastrointestinal, con origen en células del sistema endocrino difuso. Clínicamente pueden pasar desapercibidas por muchos años, siendo diagnosticadas cuando la enfermedad ya está en un grado avanzado. Se presenta el caso de un paciente varón de 66 años asintomático quien, por un examen de sangre oculta en heces positivo sin anemia, es sometido a estudios endoscópicos, con hallazgo de una tumoración que prolapsa a través de la válvula ileocecal y que impide la intubación de íleon terminal. El paciente es transferido al servicio de cirugía oncológica, donde fue programado para cirugía curativa y actualmente está en controles hasta definir actitud terapéutica.

Abstract

Neuroendocrine tumors (NETs) represent less than 5% of neoplasms of the gastrointestinal tract, originating from cells of the diffuse endocrine system. Clinically, they can go unnoticed for many years, being diagnosed when the disease is already at an advanced stage. We present the case of a 66-year-old asymptomatic male patient who, due to a positive fecal occult blood test without anemia, underwent endoscopic studies, with the finding of a tumor that prolapsed through the ileocecal valve and prevented intubation. of terminal ileum. The patient is transferred to the oncology surgery service, where he was scheduled for curative surgery and is currently undergoing controls until a therapeutic approach is defined.

Palabras clave: Tumor neuroendocrino, colonoscopía, intubación de íleon terminal, inmunohistoquímica.

Keywords: *Neuroendocrine tumor, colonoscopy, intubation of the terminal ileum, immunohistochemistry.*

a. Médico Residente
b. Médico Gastroenteróloga
c. Servicio de Gastroenterología de la Clínica Internacional

Cómo citar el artículo: Necochea I, Azañedo C. Thevenon positivo sin anemia, caso inusual en un paciente adulto mayor: tumor neuroendrocrino ileal. RCCI. 2021;11(3): 59-65

Introducción

Los tumores neuroendocrinos (TNE) del tracto gastrointestinal son tumores poco frecuentes (menos del 5%) y forman parte de una entidad clinicopatológica heterogénea. Aparecen con mayor frecuencia en el intestino delgado (70%), en especial en el íleon (30%).[1,2,4]

La mayoría de estas neoplasias son bien diferenciadas y su diagnóstico se establece con relativa facilidad mediante el estudio anatomopatológico (microscopía e inmunohistoquímica).[3]

Dado que son lesiones con potencial maligno,4 el diagnóstico precoz permite ofrecer un tratamiento oportuno y evitar un curso clínico indeseado. En el caso de los tumores localizados en íleon terminal, estos pueden ser identificados e inclusive, de presentar ciertos criterios, resecados mediante la colonoscopía. A continuación se presenta el siguiente caso clínico.

Caso clínico

Paciente varón de 66 años, con antecedente de hipotiroidismo, quien acude a consultorio de Gastroenterología, referido de Medicina Preventiva por hallazgo de sangre oculta en heces positivo (++). Nunca se había realizado estudios endoscópicos previos y niega sintomatología alguna al momento de la consulta. Al examen físico, con funciones vitales estables, PA: 110/70, FC: 60 lpm, FR: 20 rpm, T: 36,8° C, en abdomen no se halla alteración significativa. Los análisis de laboratorio, mostraron una hemoglobina en 16,3 g/dL, leucocitos en 6 230, plaquetas en 197 000, grupo sanguíneo ARh positivo, perfil bioquímico dentro de límites normales, exámenes serológicos negativos y examen de orina no patológico.

Dado el hallazgo sugerente de sangrado digestivo no visible en un paciente de grupo etario de riesgo, se procede a realizarse endoscopía digestiva alta y colonoscopía larga. La endoscopía digestiva alta mostró una pangastritis nodular, negativa para Helicobacter pylori, asociado a signos de esofagitis crónica. La colonoscopía reveló una lesión sólida, ulcerada, que protruía a través de la válvula ileocecal, y que ocupaba el ciego en un 25%, de consistencia dura y friable a la toma de biopsias (figura 1); no se logró ingresar a íleon terminal por la limitación del tumor. Adicional a ello, se evidencia una lesión elevada sésil en el ángulo hepático, la cual es extirpada mediante polipectomía endoscópica, con patología positiva para adenoma velloso con displasia de bajo grado. El informe histopatológico de la tumoración ileal fue informado como células monomorfas de aspecto neuroendocrino.

Dada la localización de la lesión y el riesgo inminente de obstrucción intestinal se indicó tomografía para estadiaje y evaluación por cirugía. La tomografía computarizada de abdomen contrastada mostró una lesión de apariencia neoproliferativa a nivel de válvula ileocecal que infiltraba la pared muscular y aparente invasión de la serosa, asociada a una adenopatía con calcificación en la región pericecal, no reportándose metástasis/lesiones a distancia (figuras 2).

Con los hallazgos descritos, el paciente fue intervenido quirúrgicamente de forma programada, realizándole una colectomía derecha por laparoscopía con resección de íleon terminal (figura 3), no reportándose intercurrencias en el acto intra-operatorio ni post-operatorio. El paciente fue dado de alta sin intercurrencias al tercer día post operatorio.

Figura 1: La colonoscopía muestra una lesión tumoral de íleon terminal que protruye por la válvula ileocecal

Figura 2: Tomografía de abdomen contrastada, corte axial, se evidencia lesión tumoral en íleon.

Figura 3: Pieza macroscópica de íleon y ciego proximal. Se observa lesión tumoral (seccionada)

El examen histopatológico de la muestra resecada (íleon) confirmó el diagnóstico como un carcinoma neuroendrocrino bien diferenciado de bajo grado (G1), con índice mitótico 2/10, de 3x2x1cm. Se complementó estudio con inmunohistoquímica, que evidenció cromogramina (+), sinaptofisina (+) y Ki-67 del 1%. Asimismo, se confirmó la presencia de 02 implantes tumorales adyacentes a los ganglios resecados (2/8) siendo el mayor de 2 cm.

Actualmente, el paciente está estable y se encuentra en estudios por oncología médica, cuenta con controles de laboratorio negativos para cromogramina-A (57.7) y 5-Hidroxi Indolacético/ orina 24 Horas (7.5), quedando pendiente su reevaluación con octreoscan para definir la actitud terapéutica (posibilidad de adyuvancia versus observación).

Discusión y análisis

Los tumores neuroendocrinos (TNE) fueron descritos por primera vez en 1907 por el patólogo Siegfried Oberndorfer.5 Anteriormente, eran llamados como tumor carcinoide, debido a la apariencia maligna de sus células, pero actualmente, esa denominación se utiliza para los tumores mal diferenciados de alto grado.6 Los TNE son potencialmente malignos, por ello la importancia de hacer un diagnóstico y tipificación oportuna.[4]

Estos tumores se originan del sistema endocrino difuso[5] y se relacionan con los tumores neuroendrocrinos de tiroides, páncreas y feocromocitoma, así como su asociación con las neoplasias endocrinas múltiples (NEM) hasta un 9%.2,6 La mayoría ocurre en adultos, con ligera predilección por las mujeres[4,5,] pero también se han documentado en niños10. En general, se localizan

en el íleon, seguido en frecuencia por el yeyuno y el duodeno distal.[1,8] Son tumores raros, con una incidencia reportada hasta 6,98 por 100.000, lo que ha aumentado significativamente debido al aumento de la detección por endoscopía e imágenes radiológicas.[8]

El tracto gastrointestinal posee el mayor número de células neuroendocrinas, las cuales producen péptidos y aminas que regulan la motilidad, digestión y ayudan a la vigilancia inmunológica.[1,2] Sólo algunas células, como las enterocromafines y las células de Kulchitsky,[4,9] producen proliferación neoplásica, siendo esta más frecuente a nivel de la submucosa del íleon terminal,[2] como el caso de nuestro paciente.

A nivel histológico, la mucosa suele estar intacta sobre el tumor. La infiltración de la submucosa es la regla y es común la extensión en la muscular propia. La invasión del tumor y la fibrosis acompañante pueden estar en la pared intestinal.10,18 Microscópicamente, el patrón más común son los nidos sólidos de células con presencia de núcleos pequeños y redondeados, con una moderada cantidad de citoplasma granular fino (patrón en "sal y pimienta") y nucléolos indeterminados.[3,10,12] Existen otras variaciones con patrones glandulares y trabeculares, este último con mucina intraluminal.[3] También, suele observarse invasión linfovascular y compromiso de los nervios en la submucosa.10,18 En el caso de nuestro paciente, se aprecia un conglomerado de células atípicas agrupadas en "nidos" los cuales se encuentran separados por trayectos fibrosos de aspecto trabecular. Las células son parcialmente monoclonales con núcleos ovales con cromatina finamente granular previamente mencionado como "núcleo en sal y pimienta" característicos de esta patología, repitiéndose este patrón en cada campo observado (figura 4).

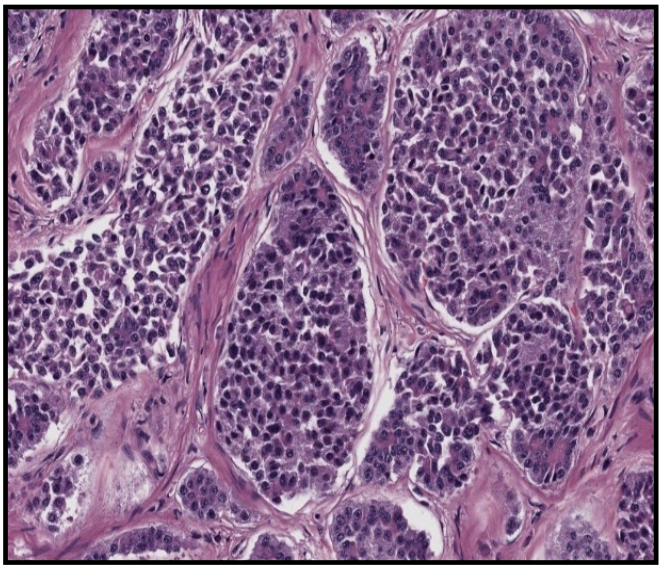

Figura 4: Estudio histopatológico. NET ileal que muestra un patrón organoide, compuesto por nidos de célular tumorales (con pleomorfismo), separado por tractos fibróticos.

Los TNE se clasifican con base en la tasa mitótica y el índice de proliferación (Ki-67).[3,11,13] El diagnóstico definitivo mediante técnicas inmunohistoquímicas incluye marcadores para sinaptofisina o cromogranina-A, expresados en los tumores bien diferenciados, mientras que los tumores mal diferenciados poseen bajos niveles de cromogranina-A e intensa tinción por sinaptofisina.[3,4,11] En el caso presentado, se considera bien diferenciado pues presento cromogramina (+), sinaptofisina (+) y Ki-67 del 1%

En cuanto a su clasificación, los tumores bien diferenciados son aquellos llamados tumores carcinoides, incluyen los grupos de grado bajo e intermedio; los tumores mal diferenciados por su parte se consideran de alto grado e incluyen los tumores de células pequeñas y tumores neuroendocrinos de células grandes.[11,12] El tamaño celular y la morfología nuclear se utilizan para diferenciar los tumores de alto grado.[3,11,12] El sistema de graduación recomendado por la Organización Mundial de la

Salud (OMS) y la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS) hace referencia a la actividad proliferativa, utiliza la tasa mitótica y el índice de expresión de Ki-67.[13,14] En cuanto al estadiaje, los tumores carcinoides de intestino medio poseen un sistema de estadificación TNM propio e independiente de otras neoplasias del intestino delgado. De acuerdo al grado de diferenciación y conducta biológica, se pueden clasificar según el tamaño, extensión, grado de malignidad y angioinvasión.[6,14]

La manifestación clínica es variable, la mayoría de pacientes cursan asintomáticos por un largo período de tiempo, sin embargo, también pueden presentar síntomas obstructivos o de metástasis.[1,5] Pueden manifestar un síndrome típico por la hipersecreción hormonal de algunas sustancias, conocido como síndrome carcinoide, que se presenta en un 10% de pacientes, caracterizado por diarrea, rubefacción y broncoespasmo.[1,4,5] El sangrado gastrointestinal es infrecuente.[15] Las metástasis ocurren con mayor frecuencia en los ganglios linfáticos regionales y el hígado, pero también se observa en otros sitios, como hueso, piel, tiroides y mamas.2 En el caso de nuestro paciente, cursaba asintomático a pesar de tener una lesión de dimensiones importantes, que no permitía la intubación de íleon terminal y que ya había infiltrado serosa y tenía compromiso ganglionar (2/8).

Los pilares de las pruebas para los TNE del intestino delgado son el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina o suero y la cromogranina A (CgA).8,12,14 El nivel de CgA en plasma puede correlacionarse con la respuesta al tratamiento y tener un valor pronóstico.8 En nuestro caso, estos valores fueron negativos en el postoperatorio y se considera que de ser negativo el octreoscan, en teoría tendría buena respuesta al tratamiento quirúrgico y quedaría en observación, sin necesidad de tratamiento adyuvante.

La tumoración en íleon puede ser hallada incidentalmente durante la realización de un procedimiento invasivo (colonoscopía de rutina) o mediante estudio de imágenes radiológicas en pacientes asintomáticos. En cuanto a la colonoscopía, que es un examen que se indica de manera rutinaria a partir de los 45 años de edad como tamizaje de carcinoma colorrectal (CCR)[16,17] y, teniendo en cuenta que este tipo de tumor (TNE) puede pasar asintomático por muchos años, es importante recalcar en estos exámenes la importancia de la intubación del íleon terminal (IT)[8] ya que no siempre se realiza durante la colonoscopia de rutina, a menos que se sospeche de alguna patología ileal (enfermedad de Crohn, tuberculosis intestinal, diarrea crónica, etc.), resultando ser la ubicación más frecuente de este tipo de lesiones a ese nivel. Asimismo, la intubación del íleon terminal tiene un éxito de al menos el 70% de las colonoscopías y la tasa de detección de tumores neuroendocrinos por este método es del 0,1-1%,[8] por tal motivo debería considerarse ampliar el estudio con esta técnica para la detección temprana y oportuna del TNE del intestino delgado, con la finalidad de evitar la detección de lesiones avanzadas. En el caso de nuestro paciente, nunca se realizó una colonoscopía a pesar de tener 66 años, habiendo podido realizárselo de manera rutinaria para tamizaje mucho antes, de repente así, hubieran encontrado dicha lesión en un estadio más temprano con la posibilidad de resección endoscópica.

El tratamiento de elección es quirúrgico, dependiendo de la extensión de la enfermedad y la presencia o no de metástasis.[4,7,14] En ocasiones, cuando el tumor está confinado a la submucosa

y es menor a 1,0 cm, puede ser retirado mediante resección endoscópica.[4] La cirugía consiste en una extirpación quirúrgica amplia del tumor primario y linfadenectomía.[7,14] Específicamente, los tumores del intestino medio se encuentran frecuentemente asociados a enfermedad metastásica e invasión nodal al momento del diagnóstico, en el caso de íleon el porcentaje asciende hasta 60%, principalmente aquellos tumores de más de 1,5 centímetros de diámetro. La quimioembolización y la terapia sistémica son opciones si la cirugía no es apropiada.[5,6,7] La tasa de sobrevivencia general a los 5 años del tumor carcinoide de intestino delgado es del 72% al 88%.[4,14] El pronóstico parece correlacionarse con el tamaño del tumor, la profundidad de la invasión y el estado del ganglio. Por ello, la etapa TNM parece correlacionarse con el pronóstico.[14] Asimismo, el pronóstico de los TNE de intestino delgado es desfavorable en comparación con los gástricos y de recto.[4,5]

Finalmente, los pacientes con enfermedad residual y sintomática deben tener seguimiento cada 3 o 4 meses con biomarcadores,[5] estudios de imágenes y ecocardiografía.4 Aquellos casos en los que no hay enfermedad residual o se trata de masas benignas, los regímenes de seguimiento son de 6 a 12 meses hasta por lo menos 7 años, con estudios de imágenes y biomarcadores, algunos autores recomiendan seguimiento anual con escintigrafía con octreótido (octreoscan).[6,7] En el presente caso se plantea dicho esquema de seguimiento con oncología médica.

Conclusión

En el tracto gastrointestinal, en el intestino medio, los tumores neuroendocrinos son los más comunes, en especial el íleon. Por su clínica insidiosa y poco específica es importante lograr reconocer tempranamente estas lesiones, ya que son potencialmente malignas y la probabilidad de metástasis (hepática) es alta.

El diagnóstico presuntivo lo podemos obtener al realizar una colonoscopía. Es así que promover la realización de colonoscopias de tamizaje en población de riesgo de cáncer colorrectal nos puede ayudar también a la detección de los TNE ileales ya que el grupo etario comparte el riesgo por lo que en centros que cuenten con programas de detección es importante fomentar la intubación de íleon terminal. La importancia de la colonoscopía con intubación del íleon terminal (IT) radica en la detección temprana de estas lesiones así como la aplicación del tratamiento oportuno para mejorar la sobrevida del paciente, contemplando inclusive la posibilidad de una resección endoscópica, evitando así someter al paciente a una cirugía en el caso de lesiones avanzadas donde el tratamiento quirúrgico va a ser el de elección.

Ayudas o fuentes de financiamiento
Ninguna declarada por los autores

Conflictos de interés
Los autores no reportan conflictos de interés respecto del presente manuscrito.

Bibliografía

1. Jonathan R. Strosberg, Taymeyah Al-Toubah. Neuroendocrine Tumors. En: Mark Feldman, MD, Raymond T. Chung, MD. Sleisenger and Fordtran´s Gastrointestinal and Liver Disease. 11th Edition. Philadelphia: ELSEVIER; 2021. Pg 485-489.

2. Alejandro De Faria, Dasyl Martínez, Nereida Duarte, y col. Tumor Neuroendocrino de Íleon a Propósito de un Caso. Revista Gen 2012;66(3):190-195.

3. Raul S. Gonzalez, MD. Diagnosis and Management of Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms. Surgical Pathology 13 (2020) 377–397.

4. Monjur Ahmed. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020. World J Gastrointest Oncol 2020 August 15; 12(8): 791-807.

5. Jonathan Strosberg, MD, Assistant Professor. Neuroendocrine tumours of the small intestine. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 26 (2012) 755–773.

6. J. Philip Boudreaux, MD, David S. Klimstra, MD, Manal M. Hassan, MD. Et al. The NANETS Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors, Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. Pancreas (2010) 39: 753-766.

7. Volker Fendrich & Detlef K. Bartsch. Surgical treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors. Langenbecks Arch Surg (2011) 396: 299–311.

8. Ali Zakaria, Lynna Alnimer, Gregory Byrd. Case Series, Asymptomatic Ileal Neuroendocrine "Carcinoid" Tumor Incidentally Diagnosed on Colorectal Cancer Screening Colonoscopy: Does Routine TI Intubation Matter? Hindawi, Case Reports in Gastrointestinal Medicine. Volume 2021, Article ID 6620036, 7 pages.

9. Enrico Solcia & Alessandro Vanoli. Histogenesis and Natural History of Gut Neuroendocrine Tumors: Present Status. Endocr Pathol (2014) 25:165–170.

10. Laura W. Lamps. Tumores neuroendocrinos. En: Lic. Omar Vásquez Gil, Gabriel Santa Cruz M., Rosai y Ackerman. Patología Quirúrgica. 11° ed. Colombia. AMOLCA; 2019. Pg 594-596.

11. Lawrence J. Burgart, MD; William V. Chopp, MD; Dhanpat Jain, MD. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Well-differentiated Neuroendocrine Tumors (Carcinoid Tumors) of the Jejunum and Ileum. Jejunum_Ileum. NET_1.1.0.0.REL_CAPCP. June 2021. Version: 1.1.0.0. Pg 11, 12.

12. Joel K. Greenson. Intestino Delgado - Carcinoide. Diagnóstico en Patología Gastrointestinal. 1° ed. Madrid, España. AMIRSYS – MARBÁN; 2013. Pág. 358-363.

13. Deepti Dhall MD, Richard Mertens MD, PhD, Catherine Bresee MS. Ki-67 proliferative index predicts progression-free survival of patients with well-differentiated ileal neuroendocrine tumors. Human Pathology (2012) 43, 489–495.

14. B. Niederle, U.-F. Pape, F. Costa. Et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. Neuroendocrinology 2016;103:125–138.

15. B Mallick, P Nath, DL Praharaj, SK Biswal, SC Panigrahi and AC Anand. Gastrointestinal: An unusual cause of lower gastrointestinal bleed: Ileal carcinoid tumor. Journal of Gastroenterology and Hepatology 35 (2020) 359.

16. Aasma Shaukat, MD, MPH, FACG, Charles J. Kahi, MD, MSc, FACG, Carol A. Burke, MD, FACG, Et al. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. Am J Gastroenterol 2021; 116: 458–479.

17. Karina W. Davidson, PhD, MASc; Michael J. Barry, MD; Carol M. Mangione, MD, MSPH. Screening for Colorectal Cancer US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2021; 325(19): 1965-1977.

18. Perren A., Basturk O., Bellizzi AM. Small intestinal and ampullary neuroendocrine neoplasms. Dilani Lokuhetty, Valerie A. White, Reiko Watanabe. WHO Classification of Tumors. 5th Edition. France. International Agency for Research on Cancer 2019. Pg 131-134.

Correspondencia:
Isaac A. Necochea Cacho
Av Guardia Civil 433. San Borja
Médico Residente de Gastroenterología. Clínica Internacional

E-mail: isaac_necochea@usmp.pe