

NOTA CLÍNICA

Carcinoide pancreático maligno de larga evolución tratado con octeotrida

M. J. Varas Lorenzo

Unidad de Ecoendoscopia y Eco-Doppler. Centro Médico Teknon. Barcelona

RESUMEN

Se presenta un varón con un carciñoide pancreático maligno, con metástasis, secretor de serotonina plasmática (5-HIAA urinario elevado) con síndrome carciñoide-like, evaluado mediante ecografía (US), tomografía computarizada (TAC), resonancia magnética (RM), ultrasonografía endoscópica (USE) y Octeoscan, tratado con quimioterapia, Interferón y Octeotrida, de forma secuencial, con supervivencia prolongada de 12 años después del diagnóstico.

A propósito de este caso inusual, el segundo publicado desde nuestro país, se revisa la literatura mundial.

Palabras clave: Carciñoide pancreático. Serotoninoma. Apudoma o tumor neuroendocrino pancreático. Serotonina. Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). Octeotrida.

ABSTRACT

A male presented with a metastatic, plasma serotonin-secreting (high 5-HIAA in urine), malignant pancreatic carcinoid with a carcinoid-like syndrome, and was assessed using ultrasounds (US), computerized tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), endoscopic ultrasonography (EUS) and Octeoscan; he sequentially received chemotherapy, interferon and octreotide, with long-term, 12-year survival after diagnosis. Given this unusual case, the second reported in our country, the overall literature is reviewed.

Key words: Pancreatic carcinoid. Serotoninoma. Apudoma or neuroendocrine pancreatic tumor. Serotonin. 5-Hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA). Octreotide.

Recibido: 12-04-10.

Aceptado: 20-04-10.

Correspondencia: M. J. Varas Lorenzo. Centro Médico Teknon. Marquesa de Vilallonga, 12, 08017 Barcelona. e-mail: varas@dr.teknon.es

Varas Lorenzo MJ. Carciñoide pancreático maligno de larga evolución tratado con octeotrida. Rev Esp Enferm Dig 2010; 102: 662-665.

INTRODUCCIÓN

Los tumores carciñoides (TC) son los tumores neuroendocrinos (TNEs) más frecuentes.

Normalmente se localizan en el tórax y en el tracto gastrointestinal (1); su localización en el sistema biliar (colédoco), papila y páncreas es excepcional. Cuando se encuentran en el páncreas suelen ser malignos (2) y de peor pronóstico. Probablemente la frecuencia del carciñoide pancreático sea menor del 1% de todos los carciñoides. Se presenta un caso de carciñoide pancreático maligno, con metástasis, con síndrome carciñoide (SC) like, octeoscan positivo, tratado con Interferón (3) y Octeotrida (4), con supervivencia prolongada mayor de 10 años.

CASO CLINICO

Varón de 53 años (1985), fumador, con clínica durante seis años de dolor, diarrea, y posible pancreopatía crónica, laparotomizado, demostrando una masa pancreática en cuerpo-proceso uncinado (biopsia: carciñoide pancreático) y otra en raíz del mesocolon; que después de la intervención y hasta 1996, continuó con dolor abdominal, diarrea crónica y esteatorrea, lagrimeo y ligero flush (síndrome carciñoide-like), desarrollando durante su evolución colelitiasis (LB), pigmentación cutánea y exoftalmos, hasta su exitus (12 años después del diagnóstico y 18 años después de los primeros síntomas) por ascitis, enfermedad metastásica general, e insuficiencia orgánica múltiple.

Después de la laparotomía fue tratado con quimioterapia a base de estreptozotocina más 5-fluorouracilo (STZ + 5-FU) durante 6 semanas, octeotrida e interferón alfa 2b. El interferón alfa 2b a dosis de 3 MU/día/3 días (inducción) y a dosis de 5 MU tres veces por semana administrado durante 5 meses no produjo respuesta tumoral ni bioquímica. El paciente tuvo que abandonar el tratamiento por síndrome pseudogripal leve, leucopenia y plaquetopenia (3). La octeotrida como tratamiento crónico en dosis de 50-100 µg/12 h produjo respuesta clínica y bioquímica, aunque como efecto adverso desarrolló LB y cólicos hepáticos de repetición (4).

Análítica general dentro de los límites de la normalidad excepto hipocolesterolemia. Se descartó hipertiroidismo, hemocromatosis y síndrome de Cushing. Estudio hormonal: serotonina, 2125 ng/ml (62-159). Gastrina, 29 pg/ml (< 100). Insulina, 11 mcU/ml (5-20). Glucagón, 117 y 149 pg/ml (50-250). VIP, 6 pmol/l (< 30). Somatostatina (SMS), 20 pg/ml (10-25). Enolasa neuronal específica (ENE), 2,2 ng/ml (< 13). Prostaglandina (PGE), < 4,3 pg/ml. ACTH, 22 pg/ml (N < 70). CEA, 1,5 ng/ml (< 6). Catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 horas normales. 5-HIAA urinario (N: < 12 mg/24 h), 44 mg/24 h (1986). 5-HIAA urinario (N: < 10 mg/24 h), 119,7 mg/24 h. Serotonina: 1.100 ng/ml (50-300) (1992). 5-HIAA urinario (N: < 10 mg/24 h), 147,8 mg/24 h basal, a 2 meses 66,6 y al año 6 mg/24 h post octeotrida durante 12 meses de tratamiento a las dosis anteriormente indicadas. Grasas en heces: en 1988, > 8 g/24 h, 9,8 g/24 h. En 1992, 20 g/100 g peso y día, 38 g/100 g peso y día. Se normalizó con enzimas pancreáticas (5).

Diagnóstico por imagen (Figs. 1-4): tomografía axial computarizada (TAC) (1985) y ultrasonografía (US): masa hipodensa e hipocóica de 2 cm en páncreas. Metástasis hepática en caudado de 5 cm de tamaño que capta contraste discretamente. Resonancia magnética:



Fig. 1. US: Corte sagital y transversal sonográfico con 3.5 MHz del tumor pancreático hipocogénico.



Fig. 2. TAC: Metástasis hepática hipodensa.

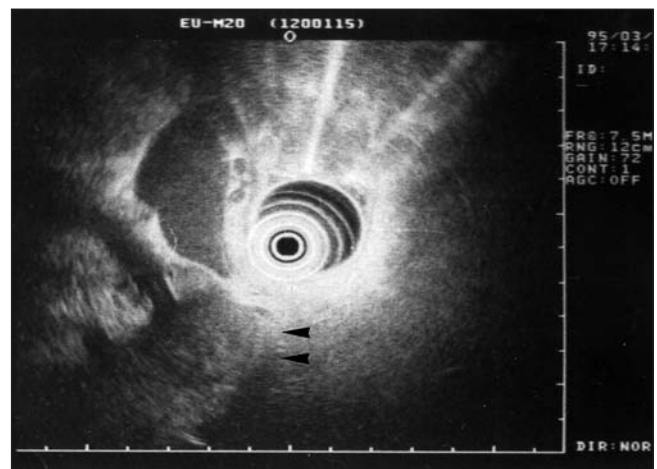


Fig. 3. USE: Carcinóide pancreático (abajo, señalado con dos flechas) que comprime una vía biliar muy dilatada, con bilis litogénica y barro biliar, y que comprime también la vena porta.



Fig. 4. US: Corte abdominal con 3.75 MHz, visualizando ascitis, infiltración del mesenterio, e hipertrofia de la pared intestinal a expensas de la mucosa y submucosa. Se delimita perfectamente la doble muscular propia y la serosa, como si se tratara de una exploración USE.

mismo diagnóstico. Ultrasonografía endoscópica (USE) (1987): calcificación valvular cardiaca, metástasis hepática, no se puede detectar la masa pancreática por intolerancia del paciente a la exploración. TAC craneal: Normal. TAC (1989, 1992): dos metástasis de 1 y 8 cm en lóbulo derecho y caudado; tumoración hipodensa cabeza-cuerpo. Todas estas imágenes habían aumentado de tamaño con respecto a la anterior exploración de 1985. US (1990): Dos metástasis ecogénicas de 1 y 6 cm; LB y tumoración hipocogénica de 26-30 mm. Eco-doppler color (1993), metástasis ecogénicas, sin vascularización. No trombosis de la porta. Octreoscan (1995), positivo para metástasis hepática y tumoración pancreática (hiperactivas). USE (1995), LB y masa pancreática hipocogénica que dilata el colédoco y la porta. US (1995): ascitis, LB, metástasis de 39 y 65 mm, tumoración pancreática más de 30 mm dilatando el sistema biliar y el wirsung (3,6 mm). Pared intestinal engrosada. Tránsito intestinal (1995): mesenteritis.

DISCUSIÓN

Antiguamente, el término de carcinoide pancreático equivalía a tumor de los islotes pancreáticos o tumor neuroendocrino del páncreas. Actualmente, se considera carcinoide pancreático al serotoninoma o tumor endocrino pancreático secretor de serotonina. Los primeros casos publicados de carcinoide pancreático datan de la década de los 60s y 70s. Probablemente el primer caso publicado sea el de Pataky y cols. en 1959 (6). De tal manera que hasta 1963 sólo se habían publicados 13 casos (7) y hasta 1983 hemos revisado 25 casos. Patchefsky y cols. (8) reportan 4 casos de tumores pancreáticos endocrinos con 5-HIAA urinario elevado. En 1986, se comunicó el primer caso asociado a neoplasia endocrina múltiple (NEM-1) (9), si bien, ya anteriormente se habían publicado casos con secreción hormonal múltiple (SHM).

Las manifestaciones clínicas del carcinoide pancreático consisten en dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso, con SC típico por 5-hidroxitriptamina (serotonina) o atípico por 5-hidroxitriptófano precursor de la serotonina. Se han publicado casos que han cursado con pancreatitis aguda o crónica (10,11). Nuestro enfermo presentó todas estas anomalías además de esteatorrea por posible insuficiencia pancreática exocrina asociada que fue corregida con enzimas pancreáticos (5). La insuficiencia pancreática exocrina también se ha descrito en asociación con el gastrinoma, somatostatina (12) y carcinoide (13).

En 1996 (14), a propósito de un caso, fueron revisados 29 enfermos publicados entre 1966 y 1995. Los tumores tenían un diámetro medio de 4 cm, muchos de ellos con secreción hormonal múltiple, síndrome carcinoide atípico con enrojecimiento sólo en el 34% de los casos y malig-

nos en el 69%. El 85% de los casos tenían elevado el 5-HIAA urinario y en el 100% la inmunocitoquímica era positiva para la serotonina. En 1998 (16) se aportaron dos casos más y se revisaron 43 enfermos. El 88% eran malignos y tenían un pronóstico desfavorable. Modlin (15) cifró su frecuencia en USA en el 0,55% y en el 0,58% de todos los tumores carcinoides, con una supervivencia a 5 años del 34% (17) al 37,5% (18). Soga (19) revisó 156/11.343 casos de carcinoides (1,4%) comparándolos con 165 publicados en el mundo. La mayoría (66,7%) eran malignos, el 23% presentaban SC, la inmunohistoquímica era positiva para serotonina en el 93%, y la supervivencia a los 5 años era baja, del 29%. Waisberg et al. (20) cifraron su frecuencia en menos del 1%, siendo raros en niños y jóvenes.

En nuestra serie de carcinoides recientemente publicada, la frecuencia es del 2% (21).

Bilimoria y cols. en 2007 (22), cifraron su frecuencia en el 7,9% de los tumores endocrinos pancreáticos (TEP). Se presentaron mayoritariamente a una edad media de 63 años, en pacientes blancos, sin predominio de sexo y aparecieron metástasis en el 63,5%. Una reciente serie china aporta 8 casos en 2009 (23), con una edad media de 37 años (rango de 8 a 52), 50% mujeres, a las que se le efectuó cirugía radical en el 62,5%, con buenos resultados en 4 casos, a pesar que el 37,5% tenían metástasis hepáticas y en el 50% se descubrió enfermedad metastásica.

El diagnóstico de localización se efectúa habitualmente mediante US/TAC/RM (24-27), aunque algunos casos han sido localizados mediante USE (28-30) y Octreoscan (31). En la actualidad no se conoce cuál es el papel exacto que pueda jugar el PET-TAC. En la ecografía (US), los tumores carcinoides pancreáticos suelen ser hipocogénicos y, si están localizados en la cabeza, producen dilatación del sistema biliar, como ocurrió en nuestro caso. En el TAC se comportan como hipodensos, homogéneos si son pequeños, y heterogéneos con zonas necróticas quísticas si son voluminosos (25).

En nuestro caso el diagnóstico por la imagen se efectuó mediante US/TAC/RM/USE/Octreoscan (Figs. 1-4). La última ecografía detectó dilatación del conducto pancreático común (Wirsung), tal y como se ha comunicado recientemente (26,27), a la vez que engrosamiento de la pared intestinal y ascitis.

El tratamiento ideal es la resección quirúrgica con intención curativa; pero debido a su malignidad y a la frecuente presencia de metástasis, principalmente hepáticas, a veces no es posible. No obstante, se han publicado buenas respuestas a la octeotrida (32), como ocurrió en nuestro caso. La quimio-radioterapia, la resección del tumor primitivo y trasplante hepático son opciones en casos de enfermedad metastásica (33). La quimioembolización (34) y el tratamiento médico con análogos de la somatostatina e interferón también tienen su lugar al igual que el tratamiento con In111-DTPA (35,36). Nuestro paciente

respondió clínica y bioquímicamente al tratamiento agudo y crónico con octreotida.

Probablemente, en el momento actual se habrán publicado más de 200 casos de carcinoides pancreáticos; de la revisión de la literatura (Tabla I) se desprende lo siguiente (16): a) el tumor carcinóide pancreático o serotoninoma segrega y libera serotonina (5-HIAA en orina), ya que está formado por células EC (argirofilia) y la inmunohistoquímica es positiva para dicha hormona; b) es un tumor maligno en alrededor del 70% de los casos. Presenta SC típico o atípico en menos del 50%, además de la tríada: dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso; c) su supervivencia a los 5 años es baja, alrededor del 30%, si bien puede responder a los análogos de somatostatina y a la cirugía radical; d) su frecuencia es aproximadamente el 1% de todos los carcinoides y la supervivencia a los 10 años es del 10% (35), debido a su alta malignidad (36); e) se ha encontrado en asociación con SHM, NEM-1 (9) y carcinoides gastroduodenales (37); y f) en contraposición con los carcinoides pancreáticos, los carcinoides del colédoco y la papila menor son extremadamente raros (8 casos publicados) y raros los de la papila (70 casos publicados) (38).

Tabla I. Resumen de la literatura

Pataky (6)		Primer caso publicado
Hiller (7)	de 1959-1963	13 casos revisados
Patchefsky (8)		4 casos publicados
Varas	de 1963-1983	25 casos revisados
Maurer (14)	de 1966-1995	29 casos revisados y 1 c. nuevo aportado
Mao (16)	hasta 1998	43 casos y dos nuevos aportados
Modlin (17)	de 1950-1999	79 casos revisados en USA
Soga (19)	2005	156 c. revisados en Japón versus 165 mundiales
Pérez-Fidalgo (33)	2006	1º caso clínico publicado desde nuestro país
He (23)	2009	8 casos aportados y R.

BIBLIOGRAFÍA

- Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *New Engl J Med* 1999; 340: 858-68.
- Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008; 135: 1469-92.
- Varas MJ, Gordillo J. Tumores pancreáticos endocrinos y terapia con interferón alfa 2b. *Gastroenterol y Hepatol* 1992; 15: 393-6.
- Varas MJ, Tortosa F. Tumores endocrinos gastroenteropancreáticos y tratamiento con octeotida. *Cir Esp* 1995; 58: 325-8.
- Varas MJ, López A. Esteatorrea y su tratamiento con fermentos pancreáticos en los tumores endocrinos del páncreas (apudomas pancreáticos). *Rev Esp Enferm Dig* 1990; 78: 27-30.
- Pataky Z, Nagy L, Popik E. On a case of primary argentaffin tumor arising from the pancreas head. *Zentralbl Allg Pathol* 1959; 99: 442-4.
- Hiller N, Berlowitz D, Fisher D, Blinder G, Hadas-Halpern I. Primary carcinoid tumor of the pancreas. *Abdom Imaging* 1998; 23: 188-90.
- Patchefsky AS, Solit R, Phillips LD, et al. Hydroxyndole-producing tumors of the pancreas. Carcinoid-islet cell tumor and oat cell carcinoma. *Ann Intern Med* 1972; 77: 53-61.
- Lee CH, Ching KN, Lui WY, et al. Carcinoid tumor of the pancreas causing the diarrheogenic syndrome: a report a case combined with multiple endocrine neoplasia, type I. *Surgery* 1986; 99: 123-9.
- Gettenberg G, Zimbalist E, Marini C. Chronic pancreatitis and pseudocyst formation secondary to carcinoid tumor of the pancreas. *Gastroenterology* 1988; 94: 1222-4.
- Nagai E, Yamaguchi K, Hashimoto H, Sakurai T. Carcinoid tumor of the pancreas with obstructive pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 361-4.
- García-Borobia F, Fabregat J, Jorba R, Poves I, Biondo S, et al. Exocrine pancreatic insufficiency caused by somatostatinoma of the minor and major duodenal papilla in a patient with neurofibromatosis. *Eur J Surg* 2001; 167: 154-6.
- Waisberg J, de Matos LL, Waisberg DR, et al. Carcinoid of the minor duodenal papilla associated with pancreas divisum: a case report and review of literature. *Clinics* 2006; 61: 365-8.
- Maurer CA, Baer HU, Dyong TH, et al. Carcinoid of the pancreas: clinical characteristics and morphological features. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 1109-16.
- Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8.305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 15: 813-29.
- Mao C, El Attar A, Domenico DR, Kim K, Howard JM. Carcinoid tumors of the pancreas. Status report based on two cases and review of the world's literature. *Int J Pancreatol* 1998; 23: 153-64.
- Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13.715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-59.
- Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M. An analysis of rare carcinoid tumors: clarifying these clinical conundrums. *World J Surg* 2005; 29: 92-101.
- Soga J. Carcinoids of the pancreas: an analysis of 156 cases. *Cancer* 2005; 104: 1180-7.
- Waisberg J, de Matos LL, Drom dos Santos HV, et al. Pancreatic carcinoid: a rare cause of diarrheogenic síndrome. *Clinics* 2006; 61: 175-8.
- Varas MJ, Muñoz F, Espinós JC, Bardají M. Tumores carcinoides digestivos. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102(9): 533-7.
- Bilimoria KY, Tomlinson JS, Merkow RP, et al. Clinicopathologic features and treatment trends of pancreatic neuroendocrine tumors: analysis of 9821 patients. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1460-9.
- He X-W, Wu X-J, He X-S, Zou Y, Ke J, Wang J, Lan P. Clinicopathologic analysis of eight cases of pancreatic carcinoid tumors. *Chinese Med J* 2009; 122: 1591-4.
- Villanueva A, Pérez C, Llauger J, Traid C, Parellada JA, Puig P. Carcinoid tumors of the pancreas: CT findings. *Abdom Imaging* 1994; 19: 221-4.
- Dahan H, Soyer P, Cochand-Priollet B, et al. Imagerie des tumeurs carcinoides primitives du pancreas. *J Radiol* 2001; 82: 987-90.
- Takaji R, Matsumoto S, Mori H, et al. Carcinoid tumors of the pancreas: dynamic CT and MRI features with pathological correlation. *Abdom Imaging* 2009; 34: 753-8.
- Hamada Y, Nakayama Y, Maeshiro K, et al. Two cases of primary carcinoid tumor of the páncreas associated with marked stenosis of the main pancreatic duct. *Pancreas* 2009; 38: 834-5.
- Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, et al. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2271-7.
- Taidi C, Soyer P, Barge J, Amouyal P, Levesque M. Primary carcinoid tumor of the pancreas. X-ray computed tomographic and echo-endoscopic aspects. *J Radiol* 1993; 74: 347-50.
- Saint-Marc O, Cogliandolo A, Pozzo A, Pidoto R. A primary pancreatic carcinoid tumour with unusual clinical complaints: A case

- report. *World J Surg Oncol* 2004; 2: 3-6.
31. Lobrano MB, McCarthy K, Adams L, Neitzschman H. Metastatic carcinoid tumor imaged with CT and a radiolabeled somatostatin analog: A case report. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 513-5.
 32. Migliori M, Tomassetti P, Lalli S, et al. Carcinoid of the pancreas. *Pancreatol* 2002; 2: 163-6.
 33. Pérez-Fidalgo JA, Oltra A, López A, Maestu I. Primary carcinoid tumour of the pancreas. *Clin Translat Oncol* 2006; 8: 54-6.
 34. Gunji N, Miyamoto H, Orii K, Kawamoto T, Fukao K. Pancreatic carcinoid: transcatheter arterial chemoembolization of liver metastases. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 2166-8.
 35. Kirshbom PM, Kherani AR, Onaitis MW, et al. Foregut carcinoids: a clinical and biochemical analysis. *Surgery* 1999; 126: 1105-10.
 36. Varas MJ. Neuroendocrine tumors –fascination and infrequency. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101: 195-208.
 37. Bamba T, Kosugi S, Kanda T, et al. Múltiple carcinoids in the duodenum, páncreas and stomach accompanied with type A gastritis: A case report. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2247-9.
 38. Kim YG, Kim TN, Kim KO. Carcinoid tumor of the minor papilla in complete pancreas divisum presenting as recurrent abdominal pain. *BMC Gastroenterology* 2010; 10: 17-9.