

# TUMOR NEUROENDOCRINO EN PACIENTE CON COLITIS ULCEROSA

B. Antolín-Melero, L. Fernández-Salazar, B. Velayos

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario. Valladolid. España.

## RESUMEN

Se describe el caso de un varón de 52 años con colitis ulcerosa (CU) de larga evolución al que se detecta una formación submucosa rectal la cual se extirpa tratándose de un tumor neuroendocrino carcinóide bien diferenciado.

No hay datos que demuestren la existencia de un riesgo aumentado de desarrollar tumores carcinoides en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Sin embargo, algunos datos sugieren que pudiera existir una asociación entre tumores carcinoides y enfermedad de Crohn.

## PALABRAS CLAVE

colitis ulcerosa, tumor neuroendocrino, tumor carcinóide, prevalencia.

## INTRODUCCIÓN

Las neoplasias neuroendocrinas constituyen un grupo heterogéneo. Se definen como neoplasias epiteliales con diferenciación predominantemente neuroendocrina. Son relativamente poco frecuentes aunque se ha observado un aumento de su incidencia en los últimos 30 años debido principalmente a una mejoría de las técnicas diagnósticas y a la mejor identificación de los casos. Aun así, los tumores carcinoides son tumores raros y se describen con poca frecuencia en el entorno de la EII. Esta asociación ha sido poco investigada.

## CASO CLÍNICO

TRABAJO ENVIADO: 8-febrero-2016

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 7-junio-2016

### CORRESPONDENCIA:

B. Antolín-Melero

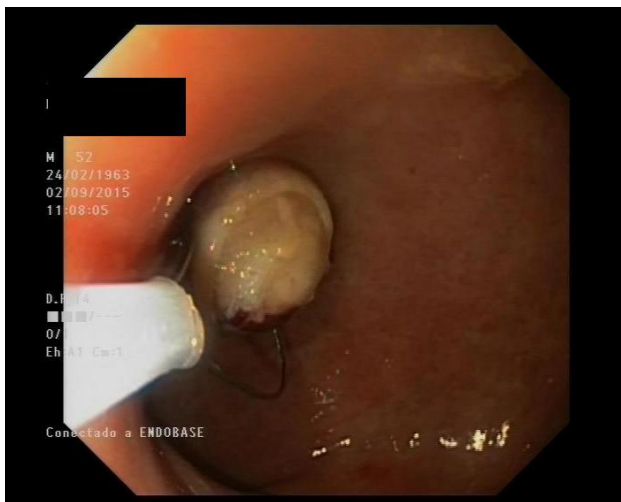
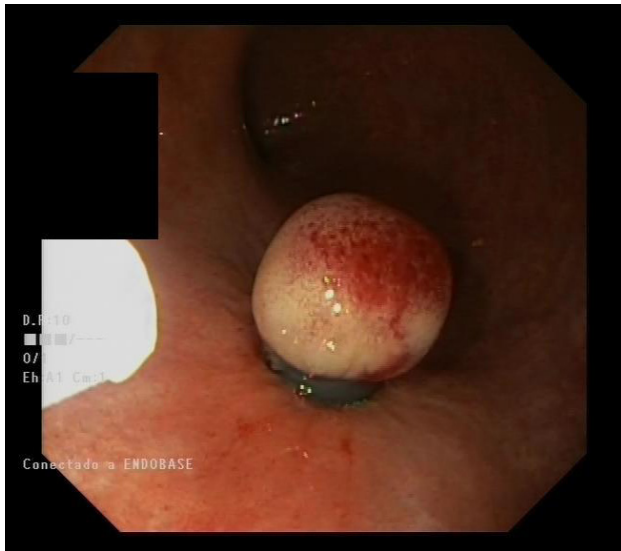
Email: beatriz1235@gmail.com

Varón de 52 años de edad sin alergias medicamentosas conocidas. Con antecedentes personales de interés de pancolitis ulcerosa de 21 años de evolución controlada con mesalacina oral y extirpación de pólipos hiperplásicos y de un adenoma sésil serrado tradicional con displasia de bajo grado del epitelio. En las últimas colonoscopias de control se describió una formación redondeada de aspecto submucoso de 5 por 7 milímetros de diámetro (**Figura 1**). Finalmente, con ecoendoscopia



**Figura 1:** Formación redondeada de aspecto submucoso de 5 por 7 milímetros de diámetro.

se corroboró a unos 6-8 centímetros del margen anal dicha lesión submucosa homogénea, hipocogénica, bien delimitada, circunscrita a submucosa, de unos 6 por 9 milímetros de diámetro, que parecía provenir de la muscularis mucosae. Se realizó rectoscopia terapéutica elevándose la lesión con hidroxietilalmidón en solución isotónica y extirpándose de manera aparentemente completa dejándose ver fibras musculares (**Figuras 2 y 3**). En el estudio anatomopatológico describieron una pieza esférica de un centímetro de diámetro con dos terceras partes de su superficie revestidas por mucosa lisa y de color pardo con distintas intensidades. Al corte se observó un tejido amarillo y homogéneo constituyendo



**Figuras 2 y 3:** Proceso de resección endoscópica de la lesión submucosa.

la parte central de la pieza. Los cortes histológicos evidenciaron pequeños grupos de células epiteliales monomorfas dispuestas en cordones y nidos entre las criptas y en la muscularis mucosae, que mostraron positividad para cromogranina y sinaptofisina.

La lesión asentaba en el estrato muscular sin alcanzar la serosa ni ulcerar la mucosa. Sus límites fueron netos sin invasión de luces linfáticas. Bordes de resección libres. Se realizó Ki67 que presentó baja actividad proliferativa con menos de 1% de células reactivas. Se trataba de un tumor neuroendocrino carcinóide bien diferenciado. Se realizó octreoscán y un TAC de control sin encontrar evidencias de extensión. La determinación de los niveles en sangre de cromogranina A fue normal.

## DISCUSIÓN

La EII se asocia a un incremento del riesgo de desarrollar tumores gastrointestinales dependiendo del tipo específico de EII, la extensión de la enfermedad y su localización. El adenocarcinoma de colon es el más frecuente, pero otro tipo de tumores tanto epiteliales como no epiteliales se han descrito; entre ellos, los tumores neuroendocrinos<sup>1</sup>.

Los tumores neuroendocrinos gastrointestinales son poco frecuentes. Su frecuencia anual se encuentra en torno a 8,4 casos por cada 100000 habitantes<sup>2</sup>. La localización rectal es la segunda más frecuente con una incidencia anual de 0.86 casos por cada 100000 habitantes<sup>3</sup>. Este tipo de tumores se han clasificado en tumores neuroendocrinos bien diferenciados, carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados (definidos por la presencia de metástasis, infiltración de la muscular propia o invasión vascular) y carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados, los cuales, se subdividen en neoplasias de célula pequeña y célula grande. Los tumores neuroendocrinos bien diferenciados y los carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados se incluyen dentro del término de tumores carcinoides. Los tumores carcinoides muestran positividad para sinaptofisina y normalmente para cromogranina mientras que los carcinomas pobremente diferenciados lo muestran de manera infrecuente<sup>4</sup>.

La mayoría de los tumores carcinoides son hallazgos incidentales en el curso de una cirugía a causa de la EII, por dicha razón, la incidencia real podría estar infraestimada. La enfermedad de Crohn parece tener un riesgo 14,9 veces mayor de desarrollar tumores carcinoides con respecto a la población general; pero actualmente, no hay ninguna evidencia epidemiológica acerca de una correlación significativa entre ambas enfermedades<sup>5</sup>. Se ha desarrollado una teoría que sugiere que citocinas proinflamatorias actúan a distancia estimulando a las células neuroendocrinas. Así, contribuirían a la proliferación e inducción de tumores carcinoides en segmentos libres de enfermedad a los 10 años de evolución de la misma<sup>6</sup>.

EL tratamiento de elección para pacientes con un tumor carcinóide localizado es normalmente quirúrgico. En el caso de tumores de localización rectal, aquellos menores de 1 centímetro y confinados a la mucosa o submucosa el tratamiento de elección es la resección endoscópica<sup>7</sup>. Tumores de tamaño superior a 2 centímetros o invasivos se recomienda cirugía radical. El manejo de tumores entre 1-2 centímetros es controvertido<sup>8</sup>. Entre los principales factores pronósticos, además del tamaño del tumor y la profundidad de la invasión, se han identificado otros como el índice mitótico y la invasión linfovascular, los cuales, confieren peor pronóstico incluso en pacientes con tumores de pequeño tamaño y superficiales<sup>9</sup>.



Por otro lado, las neoplasias neuroendocrinas distintas de los carcinoides se han observado principalmente en zonas de mucosa inflamada y se ha planteado la hipótesis de que la inflamación crónica podría ser responsable del desarrollo de displasia pancelular afectando a células epiteliales, células de Paneth, células caliciformes y células neuroendocrinas. Hasta la fecha no hay estudios que hayan demostrado si existe una asociación real<sup>10</sup>.

Recientemente, el papel de la cromogranina A en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos en pacientes con EII ha sido cuestionado ya que sus niveles plasmáticos podrían estar elevados en respuesta a la inflamación y a la elevación de los niveles de TNF- alfa. Desde el punto de vista clínico, los niveles de cromogranina A deben ser tenidos en cuenta en aquellos pacientes en los que se sospecha la presencia de un tumor neuroendocrino ya que actualmente se trata de una patología más frecuente de lo que previamente se creía<sup>11</sup>.

En conclusión, los datos disponibles no apoyan un aumento del riesgo de desarrollar tumores carcinoides en pacientes con EII pero hay datos que sugieren asociación entre enfermedad de Crohn y tumores carcinoides desencadenada por la presencia de una inflamación prolongada<sup>12</sup>.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Barral M, Dohan A, Allez M, Boudiaf M, Camus M, Laurent V, et al. Gastrointestinal cancers in inflammatory bowel disease: An update with emphasis on imaging findings. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 ONCH 2022: 1-17
2. Zúñiga D. Revisión bibliográfica: tumores neuroendocrinos gastrointestinales. *Medicina Legal de Costa Rica*. 2013 March; 30 (1): 89-98.
3. Lowell BA, Strosberg JR, Klimstra DS, Maples WJ, O'Dorisio TM, Warner R, et al. The NANETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors (NETs) Well-Differentiated NETs of the Distal Colon and Rectum. *Pancreas* 2010 August ; 39 (6): 767-774.
4. Scherübl H, Jensen RT, Cadiot G, Stölzel U and Klöppel G. Neuroendocrine tumors of the small bowels are on the rise: Early aspects and management *World J Gastrointest Endosc*. 2010 Oct 16; 2(10): 325-334.
5. West NE, Wise PE, Herline AJ, Muldoon RL, Chopp WV, Schwartz DA. Carcinoid tumors are 15 times more common in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Sep;13 (9):1129-34.
6. Samlani- Sebbane Z, Ghraba S, Narjis Y, Rabbani K, Diffaa A, Krati K, et al. Coexistence de tumeur et maladie de Crohn ileal carcinoid: une nouvelle observation. *Acta Endosc*. 2012; 42: 194-196
7. Park CH, Cheon JH, Kim JO, Shin JE, Jang BI, Shin SJ, et al. Criteria for decision making after endoscopic resection of well-differentiated rectal carcinoids with regard to potential lymphatic spread. *Endoscopy*. 2011 Sep; 43(9):790-5.
8. Mestier L, Brix H, Gincul R, Ponchon T, Cadiot G. Updating the management of patients with rectal neuroendocrine tumors. *Endoscopy*. 2013 Dec; 45(12):1039-46.
9. Smith JD, Reidy DL, Goodman KA, Shia J, Nash GM. A retrospective review of 126 high-grade neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Ann Surg Oncol*. 2014 Sep;21(9): 2956-62.
10. Grassia R, Bodini P, Dizioli P, Staiano T, Iiritano E, Bianchli G, et al. Neuroendocrine carcinomas arising un ulcerative colitis: coincidences or possible correlations? *World J. Gastroenterol*. 2009; 15: 4193-419
11. Sciola V 1, Massironi S, Conte D, Caprioli F, Ferrero S, Ciafardini C, et al. Plasma chromogranin A in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Intestino Dis*. 2009 Jun; 15 (6): 867-71.
12. Pellino G, Marcellinaro R, Candilio G, De Fatico GS, Guadagno E, Campione S, at al. The experience of a referral centre and literature overview of GIST and carcinoid tumours in inflammatory bowel diseases. *Int J Surg*. 2015 Dec 15: 1437-5.