



CARCINOIDE PRIMARIO DEL MESENTERIO

C. Saldaña-Dueñas¹, S. Rubio-Iturria², C. Rodríguez², Ó. Nantes².

¹Médico Interno Residente de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Navarra.

²Médico Adjunto del Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Navarra.

RESUMEN

Los tumores carcinoides son tumores raros que se originan en las células del sistema neuroendocrino. Pueden localizarse en el tracto gastrointestinal asentando predominantemente en el intestino delgado. Sin embargo, existen localizaciones atípicas extraganglionares que pueden condicionar diferentes manifestaciones clínicas. La afectación del mesenterio, como en el caso que presentamos, es rara y suele deberse a metástasis de un primario circundante si bien en raras ocasiones el origen es primario.

La clínica inespecífica como el dolor abdominal hace que su diagnóstico se demore. La utilización de determinaciones analíticas como cromogranina, los estudios endoscópicos o las pruebas radiológicas dirigidas como el SPECT-TC son claves para su diagnóstico.

PALABRAS CLAVE

Tumor carcinoides, mesenterio.

ABREVIATURAS

TGI: tracto gastrointestinal. TAC: Tomografía axial computerizada. PAAF: punción aspiración con aguja fina. RM: resonancia magnética. MEN: neoplasia endocrina múltiple. NF: neurofibromatosis. 5 HIAA: ácido 5-hidroxiindolacético.

ABSTRACT

Carcinoid tumors are rare tumors that originate in the neuroendocrine system cells. They may be located in the gastrointestinal tract settling predominantly in the small intestine. However, there are extraganglionic atypical sites that can determine different clinical manifestations. The involvement of the mesentery, as in the case presented, is rare and usually due to metastasis from a primary surrounding tumour, although rarely it is a primary tumour.

Nonspecific clinic such as abdominal pain causes a delay on the diagnosis. The use of analytical determinations as chromogranin, endoscopic studies or radiological studies such as the TC SPECT- are key to the diagnosis.

KEYWORDS

Carcinoid tumour, mesentery.

INTRODUCCIÓN

Los tumores carcinoides son tumores raros que se originan en las células del sistema neuroendocrino. Pueden localizarse en el tracto gastrointestinal asentando predominantemente en el intestino delgado. Sin embargo, existen localizaciones atípicas extraganglionares que pueden condicionar diferentes manifestaciones clínicas. La afectación del mesenterio, como en el caso que presentamos, es rara y suele deberse a metástasis de un primario circundante si bien en raras ocasiones el origen es primario.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 59 años con alergia al contraste yodado con antecedentes de hipertensión, dislipemia, cardiopatía isquémica revascularizada y síndrome de dependencia alcohólica. Intervenido previamente de hernia inguinal, menisco, clavícula, varicocele y absceso peneano.

No había recibido transfusiones previas. Ex fumador desde 2008, bebedor de 80 gr/día y ex consumidor de cocaína. Sin antecedentes familiares de interés. Tratamientos previos: omeprazol 20 mg (1-0-0), atorvastatina 40 mg (0-0-1), Adiro® 100 mg (0-1-0), bisoprolol 5 mg (1-0-0), zolpidem 10 mg (0-0-1).

Acude a Urgencias por dolor abdominal de 5 días de evolución, localizado en mesogastrio e irradiado hacia ambos flancos y región lumbar. No presenta náuseas, vómitos ni alteración del ritmo intestinal. En la analítica presenta elevación de reactantes de fase aguda (fibrinogeno 572 mg/dL, PCR 32mg/L) por lo que se solicita una ecografía abdominal identificando una masa mesogástrica ovalada, heterogénea, hipoeoica (49 x 35 mm) escasamente definida que se encuentra próxima a las asas intestinales y con focos de vascularización periférica (**Figura 1**).

TRABAJO ENVIADO: 29 agosto 2016

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 1 diciembre 2016

CORRESPONDENCIA:

Cristina Saldaña Dueñas

Email: crisaldu@hotmail.com

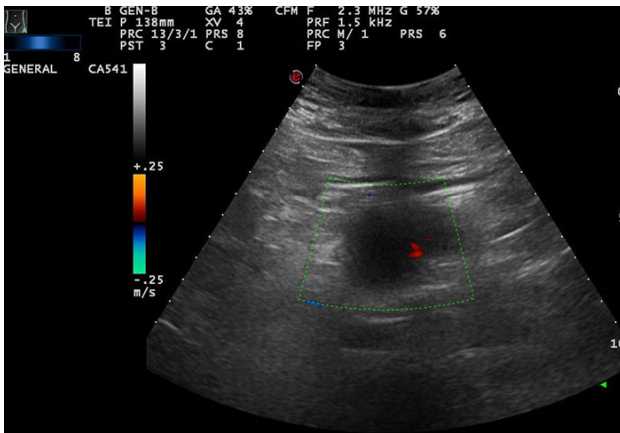


Figura 1.- Imagen de ecografía abdominal donde se visualiza una masa con captación vascular periférica.

Se completa estudio mediante TAC abdominal sin contraste presentando en mesogastrio una masa de partes blandas, ovalada, de 49 x 37 x 57 mm adyacente a la pared anterior de tercera porción duodenal y yeyuno. No se identifican ganglios patológicos ni líquido libre.

Al ingreso en hospitalización de Digestivo presentaba a la exploración una presión arterial de 134/75 mmHg, pulso de 58 latidos por minuto, temperatura axilar 35,8°C y saturación de O₂: 96%. El abdomen es blando y depresible, sin masas ni visceromegalias. Ligero dolor a la palpación profunda en mesogastrio con peristaltismo presente. No signos de peritonismo.

Se decide completar estudio mediante TAC abdominal con contraste yodado y premedicación confirmando la presencia de una masa a nivel de la raíz del mesenterio ovalada y sugestiva de conglomerado adenopático (**Figura 2**).

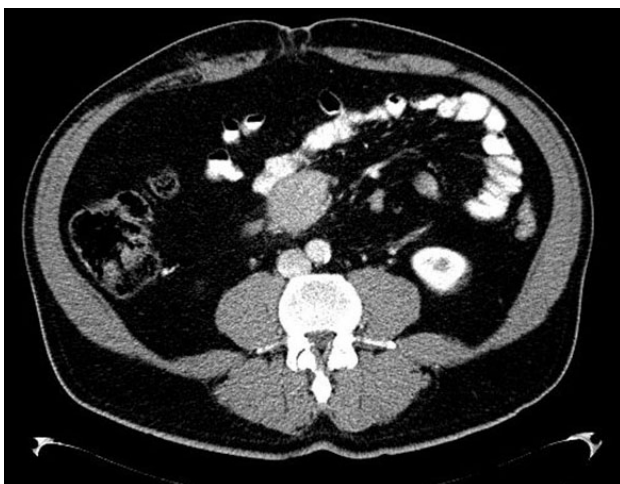


Figura 2.- Imagen de tomografía computarizada de abdomen tras la administración de contraste yodado donde se aprecia la masa descrita previamente con captación de contraste.

Se completa estudio mediante ecoendoscopia identificando una masa redondeada, heterogénea y con pequeñas adenopatías satélites sugestiva de neoplasia. Se realiza PAAF identificando fragmentos de tumor que se dispone en nidos sólidos, constituidos por células de pequeño tamaño con escaso citoplasma y poco pleomorfismo. Sin áreas de necrosis ni mitosis. La Cromogranina A y la Keratina CAM 5,2 son positivas. El índice de proliferación con Ki-67 es menor del 1%. Por lo que finalmente se diagnostica de tumor neuroendocrino bien diferenciado.

Como estudios complementarios se realiza analítica sanguínea completa con: marcadores tumorales negativos (Ca 15,3, Ca 19,9 y CEA), hormonas y péptidos dentro de rangos de normalidad incluyendotirotrópica, péptido C, paratinina, calcitol, cortisol, calcitonina, somatotropina, gastrina, anti-factor intrínseco, anti células parietales, péptido vasoactivo intestinal, glucagón, histamina y cromogranina. Se solicita gammagrafía de receptores de somatostatina y tras la administración endovenosa de 3 mCi de In 111-Pentetreótida se realiza rastreo corporal total a las 24 horas post-administración y adquisición de imágenes tomográficas centradas en abdomen mediante estudio SPECT-TC con hipercaptación intensa del radiotrazador sobre el mesogastrio, en relación a un tumor que expresa receptores de somatostatina (**Figura 3**).

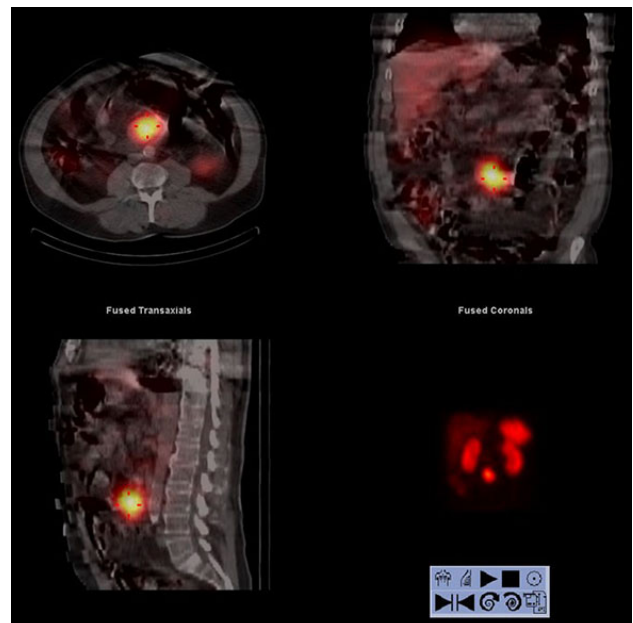


Figura 3.- Gammagrafía con receptores de somatostatina: captación patológica en la raíz del mesenterio.

Se descarta un primario intestinal mediante cápsula endoscópica y se comenta el caso con Cirugía decidiéndose resección como tratamiento curativo.

Se realiza laparotomía visualizando una tumoración voluminosa en mesenterio yeyuno-ileal con afectación de ambas serosas. Macroscópicamente está bien delimitada, encapsulada, de color pardo, multilobulada con consistencia firme y en la zona más central blanda. Microscópicamente células agrupadas en nidos con núcleos monomorfos, redondeados con pequeño nucleolo, con bajo índice mitótico y Ki-67 del 2%. Las células son positivas para la sinaptofisina, cromogranina y CD-56. Son negativas para gastrina y somatostatina. No se reconoce necrosis y está muy vascularizado e invade los vasos linfáticos. El diagnóstico es de un tumor neuroendocrino bien diferenciado (G1). Ki-67 del 2%. Los bordes de resección quirúrgica están afectados focalmente por el tumor (a menos de 1 mm) y con invasión tumoral de vasos linfáticos.

Se repite gammagrafía postoperatoria sin detectar focos de hiperfijación patológicos (**Figura 4**).

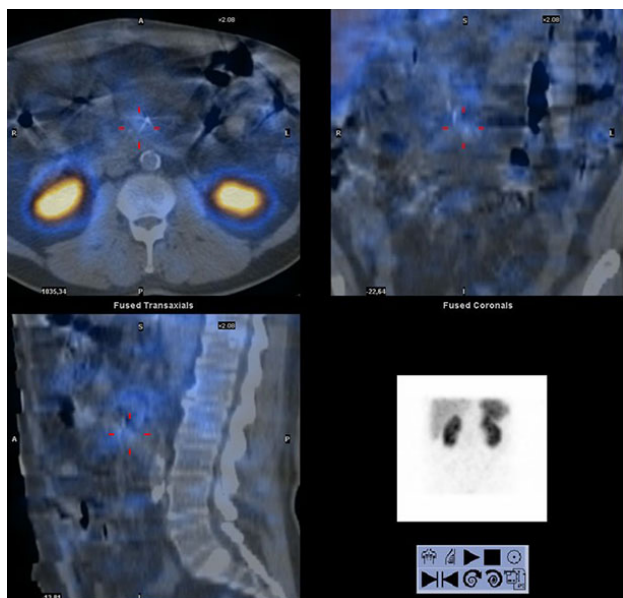


Figura 4.- Gammagrafía con receptores de somatostatina: ausencia de captación en ningún nivel.

El paciente es derivado a consultas de oncología decidiéndose control ambulatorio sin precisar tratamientos complementarios.

DISCUSIÓN

EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores carcinoides son tumores raros (2/100.000 habitantes) que se originan a partir de las células del sistema neuroendocrino^{1, 2}. De crecimiento lento y curso indolente en ocasiones se diagnostican de forma casual cuando se realizan exploraciones radiológicas con otras indicaciones. Son neoplasias de bajo grado de malignidad y en su mayoría bien diferenciados.

Aparecen principalmente en la 5^a-6^a década de la vida sin preferencia entre sexos.

Junto con los adenocarcinomas constituyen los tumores malignos más frecuentes del tracto gastrointestinal. En los últimos años se ha evidenciado un incremento notable en la prevalencia de estos tumores de forma que en algunas series llegan a superar a la de los adenocarcinomas^{3, 4}. Esto se debe a los avances en técnicas de imagen como la tomografía computarizada (TAC), resonancia magnética (RM) o la ecoendoscopia favoreciendo una mayor detección de estas lesiones⁵.

LOCALIZACIÓN

El 90% de los tumores carcinoides asientan en el tracto gastrointestinal^{2, 6} y se desarrollan a partir de las células enterocromafines (también llamadas de *Kulchitsky*)². Las células neuroendocrinas se distribuyen a lo largo de todo el cuerpo y comparten similitudes histológicas presentando gránulos de secreción que albergan distintas sustancias como péptidos u hormonas entre los que se encuentran la gastrina o la somatostatina⁵. Aparecen más frecuentemente en los tejidos originados del intestino embrionario: aquellos derivados del intestino anterior (25%) puede aparecer en pulmón, timo, estómago o duodeno proximal. Los de intestino medio (50%) en intestino delgado, apéndice o colon proximal y los de intestino distal en colon o recto^{1, 2, 4, 6}.

Afectan con mayor frecuencia a los 60 cm distales del íleon (44,7% en intestino delgado), el recto (19,6%) y el apéndice (16,7%)⁵. Sin embargo, pueden localizarse en otros tramos del tracto digestivo (esófago, estómago, colon, páncreas) o incluso extra digestivos (pulmón, ovario, riñón, etc.)^{1, 7}.

La localización de pequeñas cantidades de tejido neuroendocrino fuera de la distribución convencional paraganglionar ha sido descrita, pudiendo asentar de forma atípica en septo interauricular del corazón, hilio hepático o vasos mesentéricos que se explican gracias a la capacidad migratoria de las células originarias de la cresta neural⁸.

Se caracterizan por su pequeño tamaño, su localización preferente en la submucosa que puede llevar a la aparición de cicatrización y adelgazamiento de la pared¹, y por su potencial multifocalidad (entre 29%-41% de los casos)^{1, 3}.

AFECTACIÓN DEL MESENTERIO

La afectación del mesenterio suele ser metastásica (del 40% al 80%)⁷ y depende en gran medida del tamaño de la lesión primaria ascendiendo a un 80%-90% de afectación metastásica en lesiones mayores a 2 cm^{4, 7}.

Los tumores sólidos que asientan en el mesenterio suelen ser de origen metastático o por invasión de un primario en un territorio adyacente y se relacionan con reacción desmoplásica⁷.

Dentro de los tumores primarios de mesenterio se incluyen los carcinoides, fibromatosis, neurofibromas, teratomas, tumores de células germinales y neoplasias primarias compuestas por musculo liso, vasos o grasa que marcan el diagnóstico diferencial⁸.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Clínicamente suelen ser de curso indolente, con síntomas vagos e inespecíficos como dolor abdominal intermitente y su diagnóstico suele ser casual (como por ejemplo los de localización apendicular en el contexto de apendicectomía). La mayoría de estos tumores son esporádicos mientras que otros se asocian a síndromes neoplásicos hereditarios como el MEN (neoplasia endocrina múltiple) o la NF (neurofibromatosis) tipo 1¹⁻³. La localización y el tamaño determinan en ocasiones la clínica. En un 25% de los casos puede presentarse en forma de obstrucción intermitente por la distorsión arquitectural debido a la reacción desmoplásica de la mucosa y el mesenterio³. En muchos casos el diagnóstico no se sospecha hasta que aparece el síndrome carcinoide que típicamente no se desarrolla hasta la aparición de metástasis hepáticas. Sin embargo, solo el 10%-20% de los pacientes con carcinoide desarrollaran esta clínica^{1,2}.

El síndrome carcinoide es causado por la liberación de aminas vasoactivas sin degradar en la circulación sistémica. Se asocia a diarrea secretora, telangiectasias, broncoespasmo, flushing facial y lesiones cardiacas asociadas². Debido a que las aminas vasoactivas son correctamente metabolizadas por el hígado, raramente aparece sin metástasis hepáticas a excepción de aquellos tumores cuyo drenaje venoso discurre directamente a la circulación sistémica (primario pulmonar, ovario, tumores de intestino delgado con afectación pélvica o retroperitoneo y aquellos con metástasis óseas extensas)^{1,5,7}. La afectación cardiaca ocurre en más de 1/3 de los pacientes en relación a el síndrome. Las válvulas cardiacas se engrosan debido a la fibrosis comprometiendo principalmente la tricúspide y la pulmonar. Incluye síntomas como insuficiencia valvular, estenosis pulmonar, disritmias... Esto conlleva a una disminución de la supervivencia global y un mal pronóstico². El diagnóstico clínico suele ser complicado debido a su lento crecimiento. La aparición del síndrome carcinoide indica ya una diseminación a distancia.

DIAGNÓSTICO

En cuanto a la determinación en laboratorio, estos tumores neuroendocrinos pueden secretar sustancias, como el ácido 5-hidroxindolacético (5 HIAA) en relación a si son o no funcionantes. El 5 HIAA puede determinarse en orina y tiene una especificidad del 88% aunque con baja sensibilidad (35%)³. La determinación de cromogranina en sangre es muy sensible pero poco específica porque también se eleva en otros tumores neuroendocrinos como el cáncer de páncreas o el microcítico de pulmón^{1,7,10}. Algunos estudios muestran relación entre los niveles de cromogranina y la severidad de la enfermedad sin embargo pueden aparecer falsos positivos con la toma de IBP incluso en periodos cortos y a dosis bajas.

Existen otros biomarcadores como la sustancia P, neurotensina o bradiquininas pero ninguno de ellos con tanta especificidad como el 5 HIAA o la cromogranina¹.

Como hemos comentado el diagnóstico suele ser casual en el contexto de estudios radiológicos por otros motivos. En el diagnóstico dirigido se usan técnicas de medicina nuclear como gammagrafía de somatostatina con Yodo-octreotido, la gammagrafía ósea con tecnecio marcado o el MIBG (una forma de gammagrafía que utiliza yodo-131-metayodobenzilguanidina).

La tomografía computarizada (TAC), la resonancia magnética (RM) la cápsula endoscópica, enteroscopia y la angiografía son técnicas iniciales que permiten valorar la extensión de la enfermedad. Puesto que se tratan habitualmente de tumores de pequeño tamaño suele ser dificultosa la visualización por TC, sobretodo los menores a 1 cm⁴. Característicamente presentan realce de la submucosa tras la administración de contraste⁶. Los carcinoides que infiltran el mesenterio presentan frecuentemente calcificaciones en un 70% de los casos^{6,9}. Las masas mesentéricas pueden aparecer espiculadas con patrón estrellado por la reacción desmoplásica aunque en otras ocasiones el tumor puede parecer quístico⁹. Tanto el TC como la RM son utilizadas para la localización inicial del tumor. Hay que tener en cuenta que en algunas series hasta el 50% de las lesiones no se veían en estos estudios, especialmente la afectación ganglionar y las localizaciones extra hepáticas¹.

El diagnóstico de la tumoración primitiva suele ser difícil y sólo en casos avanzados es posible detectar lesiones polipoides o rigidez e irregularidades de algún segmento intestinal en la radiología con bario. La endoscopia sólo es útil en los casos localizados en el estómago y el duodeno en los de localización alta. Y en los de recto y el colon en los de localización baja mostrando alteraciones en la mucosa que pueden llegar a comprometer la luz³. La gammagrafía con anticuerpos dirigidos contra los receptores de somatostatina



pueden permitir localizar un carcinóide primario no visualizado en TC o RM, aunque solo el 80% de los tumores carcinoides expresan esta sustancia⁶.

Actualmente la cápsula endoscópica ha demostrado ser una técnica de gran utilidad para la detección de lesiones sincrónicas³. Las técnicas de medicina nuclear permiten identificar la extensión de la enfermedad y su uso debe hacerse orientado a cada paciente (si son o no secretores)⁴. A menudo, sólo la laparotomía permite detectar la tumoración primitiva.

HISTOLOGÍA

Histológicamente los carcinoides presentan 5 patrones de crecimiento: insular, trabecular, glandular, indiferenciado o mixto^{5,7}. Pueden adoptar una forma polipoide y microscópicamente se caracterizan por la proliferación de células pequeñas y uniformes con núcleos redondos hiper cromáticos y citoplasma granular que se tiñe con anticuerpos dirigidos contra componentes de los gránulos de neurosecreción como la cromogranina³. La determinación de marcadores como queratinas, tinciones que destacan la presencia de cromogranina o el índice mitótico Ki-67 son indispensables para el diagnóstico histológico⁵.

PRONÓSTICO

La supervivencia global del tumor carcinóide a los cinco años es del 50%, esto se incrementa en el caso de origen en apéndice (85%) o en el recto (72%).

Los factores determinantes del curso clínico de la enfermedad y la evolución en los pacientes con carcinóide son complejos y multifactoriales y se incluyen los siguientes: localización, tamaño de la tumoración primaria, extensión anatómica de la enfermedad. La expresión elevada del índice mitótico Ki 67 y la supresión de P53 se asocian a peor pronóstico¹. Factores clínicos de mal pronóstico son: síndrome carcinóide, afectación cardíaca del síndrome carcinóide, elevados niveles de 5 HIAA en orina y cromogranina A en sangre. En general los pacientes con tumores de apéndice o recto presentan una supervivencia mayor que aquellos de estómago, ID o colon. Los localizados en intestino delgado son propensos a realizar diseminación a distancia, incluso los de pequeño tamaño. La presencia de metástasis se asocia con una reducción de la supervivencia a 5 años que varía del 39%-60% si bien algunos tienen un curso indolente durante gran periodo de tiempo¹.

TRATAMIENTO

En cuanto al tratamiento, la escisión quirúrgica es el tratamiento de elección en los tumores carcinoides no metastásicos. Los tumores de mayor tamaño se asocian con invasión local o metástasis (45% al diagnóstico).

Habitualmente los tumores de >2 cm con afectación del mesenterio y ganglios linfáticos afectados requieren una resección amplia del intestino, mesenterio y disección ganglionar por su alta incidencia de metástasis^{3,7}. La cirugía tipo "debulking" (que se refiere a la disminución de la carga de enfermedad) en los tumores grandes y metastásicos se asocia a mejoría de los síntomas y mayor supervivencia, aunque no se han realizado estudios randomizados⁷. En los casos metastásicos el uso de octreótido, un análogo de la somatostatina, antes de la cirugía, evitar la aparición de crisis carcinoides^{3,4}. La embolización de la arteria hepática también es una alternativa válida en los pacientes con metástasis hepáticas no resecables, en especial si son sintomáticas. La utilidad de la quimioterapia no está bien establecida, aunque puede obtenerse una tasa de respuesta del 15%-30% y contribuir al control de los síntomas del síndrome carcinóide.

Los fármacos más utilizados son 5-fluoruracilo, adriamicina y ciclofosfamida, utilizados en diferentes combinaciones y en general asociados a estreptozotocina. El octreótido tiene también un cierto efecto antimetabólico. En la mayoría de los pacientes con síndrome carcinóide, la administración de octreótido a dosis de 150 µg/8 horas por vía subcutánea permite paliar los síntomas derivados del exceso de sustancias vasoactivas¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kulke MH. Neuroendocrine tumours: clinical presentation and management of localized disease. *Cancer Treat Rev* 2003;29 (5): 363-70.
2. Tun N.T, Oza R. Atypical presentation of carcinoid tumor with unresolved right shoulder pain: a case report. *J Med Case Rep*. 2014;8:142.
3. Pellise M, castells A. Gastroenterología y hepatología: problemas comunes en la práctica clínica, tumores del intestino delgado. 2012;435-442.
4. Karahan O.I., Kahriman G, Yikilmaz A, Ozkan M, Bayram F. Gastrointestinal carcinoid tumors in rare locations: imaging findings. *Clin Imaging*. 2006;30(4):278-82
5. Fenoglio-Preiser CM, Stemmermann A, Isaacson P. Gastrointestinal Neuroendocrine Lesions. *Gastrointestinal Pathology*. 2008;17:1-128
6. Horton K.M., Kamel I, Hofmann L, Fishman E. K. Carcinoid Tumors of the Small Bowel : A Multitechnique Imaging Approach, *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Mar;182(3):559-67.
7. Park I, Kye B, Kim H, Kim H, Cho H. Primary mesenteric carcinoid tumor, *J Korean Surg Soc*. 2013;84(2):114-7.
8. Yamanuha J., Ballinger R., Coon D., Navin, J. Carcinoid Tumor Presenting as a Primary Mesenteric Mass : A Case Report and Review of the Literature. *Hawaii Med J*. 2009;68(6):137-9.
9. Udare A. S., Mondel P. K., Raut A, Hira P. Mesenteric carcinoid. *Indian J Gastroenterol*. 2013;32(1):69.
10. Fasshauer M, Lincke T, Witzigmann H, Kluge R, Tannapfel A, Moche M et al. Ectopic Cushing' syndrome caused by a neuroendocrine carcinoma of the mesentery. *BMC Cancer*. 2006;27;6:108.