



# Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Tumor y síndrome carcinoide

## ORIENTACIÓN MIR

Se recomienda conocer los cuadros clínicos típicos de los diferentes tumores neuroendocrinos enteropancreáticos y revisar el tumor y síndrome carcinoide.

## 10.1. Introducción

Los tumores neuroendocrinos (TNE) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias de baja incidencia que derivan de células neuroendocrinas de la cresta neural, de glándulas endocrinas, de los islotes pancreáticos y del sistema endocrino difuso (gastrointestinal, broncopulmonar, tímico y urogenital). Los más frecuentes son los gastroenteropancreáticos (TNE GEP) (Tabla 1), que pueden clasificarse en funcionantes o no funcionantes. Los TNE GEP funcionantes pueden dar lugar a un síndrome clínico característico dependiente de la hipersecreción hormonal y, tanto los funcionantes como los no funcionantes, pueden asociar síntomas derivados del efecto masa por crecimiento local o por la presencia de metástasis. El diagnóstico de un síndrome específico precisa clínica y analítica, y no puede hacerse solamente a partir de la tinción inmunohistoquímica del tumor. La clasificación más aceptada en la actualidad es la de la OMS de 2010, que los clasifica en bajo grado G1, grado medio G2 o alto grado G3, teniendo en cuenta el índice actual de proliferación (recuento mitótico y/o índice ki-67). La cromogranina A representa el marcador más importante para

el diagnóstico y seguimiento de los TNE funcionantes y no funcionantes y se encuentra elevada en el 60-80% de los casos.

## Recuerda

El insulinoma suele ser pequeño y benigno (sólo 10% malignos) al diagnóstico. El resto (gastrinoma, vipoma, glucagonoma, somatostatina y no funcionantes) suelen ser de gran tamaño y presentan metástasis en un alto porcentaje en el momento del diagnóstico.

## 10.2. Gastrinoma. Síndrome de Zollinger-Ellison

Los gastrinomas derivan de las células productoras de gastrina y se localizan principalmente a nivel duodenal (70%) y pancreático (25%). Son los

	Clínica	Diagnóstico	Tratamiento
<b>Gastrinoma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dolor abdominal por úlceras gástricas y duodenales</li> <li>Diarrea y esteatorrea</li> <li>70-80% malignos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipergastrinemia (&gt; 1.000 pg/ml) en presencia de pH gástrico ácido (excluir toma de inhibidores de la bomba de protones)</li> <li>Test de estimulación con secretina cuando gastrina basal entre 200–1.000 pg/ml positivo para gastrinoma si elevación &gt; 200 pg/ml sobre el valor basal o infusión de calcio i.v.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IBP</li> <li>Análogo de somatostatina</li> <li>Quirúrgico</li> </ul>
<b>Insulinoma</b> (véase el Capítulo 06)	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Tríada de Whipple:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Síntomas de hipoglucemia</li> <li>Cifras bajas de glucosa</li> <li>Mejoría inmediata tras la administración de glucosa</li> </ul> </li> <li>Aumento de peso</li> <li>10% malignos</li> </ul>	Insulina y péptido C elevados en presencia de hipoglucemia descartada la administración de hipoglucemiantes orales	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sintomático, para normalizar la glucemia: <ul style="list-style-type: none"> <li>Octreotida</li> <li>Diazóxido (mejor a largo plazo)</li> </ul> </li> <li>Quirúrgico (extirpación directa o tras búsquedas sistemáticas)</li> </ul>
<b>Vipoma</b> <b>Síndrome de Werner-Morrison</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diarrea secretora</li> <li>Debilidad</li> <li>Hipopotasemia</li> <li>Hipoclorhidria</li> <li>80% malignos</li> </ul>	VIP aumentado en plasma (> 900 pg/ml) con un volumen de heces de al menos 1 litro y con una osmolaridad en heces próxima a la del plasma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reposición hidroelectrolítica</li> <li>Control de la diarrea: análogos de somatostatina (lanreotida autogel) asociando glucocorticoides (prednisona) en casos resistentes</li> <li>Tratamiento quirúrgico (curativo o paliativo)</li> </ul>
<b>Glucagonoma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de las 4 D: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dermatosis</li> <li>Diabetes</li> <li>Depresión</li> <li>Deep vein thrombosis</li> </ul> </li> <li>85% malignos</li> </ul>	Niveles de glucagón > 500 pg/ml en ayunas con imposibilidad de la glucosa para suprimir al glucagón.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sintomático: <ul style="list-style-type: none"> <li>Octreotida</li> <li>Zinc o aminoácidos i.v. para el exantema</li> </ul> </li> <li>Quirúrgico (curativo en el 30%)</li> </ul>
<b>Somatostatina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diabetes</li> <li>Diarrea-esteatorrea</li> <li>Colelitiasis</li> <li>70% malignos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niveles de somatostatina plasmática elevadas</li> <li>Estudios inmunocitoquímicos del tumor resecado</li> </ul>	Quirúrgico

Tabla 1. Tumores endocrinos del páncreas

segundos en frecuencia (por detrás del insulinoma), se asocian en un 25% de los casos a MEN-1 siendo en este síndrome el TNE GEP más frecuente. Más habituales en mujeres y suelen aparecer en la sexta década de la vida.

## Clínica y diagnóstico

La clínica depende de la hipergastrinemia e hiperclorhidria que dará lugar a **úlceras pépticas en pacientes jóvenes, con localizaciones no habituales y resistentes al tratamiento convencional**, asociadas a reflujo gastroesofágico grave, diarrea, pérdida de peso y dolor abdominal. El 70-80% presenta metástasis al diagnóstico. Es importante tener en cuenta que el tratamiento con IBP produce hipergastrinemia en el 80-100% de los sujetos normales. La cromogranina A está elevada en los pacientes que consumen IBP. Es importante descartar causas que producen hipergastrinemia (gastritis crónica atrófica, hipo o aclorhidria, anemia perniciosa, infección por *H. Pylori*, insuficiencia renal o hepática). Demostrar unos niveles de gastrina basal en ayunas elevados ( $> 1.000$  pg/ml) con un pH gástrico  $< 2$ . Si son elevados pero inferiores a  $1.000$  pg/ml, habría que realizar test de estimulación con secretina.

## Tratamiento

En el gastrinoma esporádico está indicada la resección quirúrgica del mismo y de las adenopatías peritumorales. En el caso del gastrinoma asociado a MEN-1 tanto asociado a síndrome de Zollinger-Ellison como si es no funcional la resección es más controvertida por el carácter multifocal, en principio si las lesiones son inferiores o iguales a 2 cm se recomienda seguimiento con control sintomático, reservando la cirugía para las lesiones superiores a 2 cm con enucleación de la lesión más pancreoduodenotomía para casos seleccionados. Para el control de la hiperclorhidria IBP a dosis 2-3 veces superiores a las habituales. Análogos de la somatostatina si el control sintomático con IBP es insuficiente.

### Recuerda

Los gastrinomas son los segundos TNE GEP en orden de frecuencia tras el insulinoma. Su localización suele ser duodenal y se asocian en el 25% de los casos a MEN-1 (en ese contexto son los más frecuentes). Su clínica característica es la presencia de múltiples lechos ulcerosos de localización atípica en un paciente joven con pirosis, dolor abdominal, pérdida de peso y diarrea, y su diagnóstico bioquímico se establece ante niveles de gastrina muy elevados en presencia de pH ácido.

## 10.3. Insulinoma

Con una incidencia de 1-4 casos/1.000.000/año es el TNE GEP funcional más frecuente y suele ser único, de pequeño tamaño y benigno en el momento del diagnóstico (véase Capítulo 06).

## 10.4. Vipoma. Síndrome de Werner-Morrison

Los **tumores productores de VIP** son los tumores pancreáticos procedentes de las células D más frecuentes (células D1). Suelen alcanzar un gran tamaño, ya que clínicamente tardan en manifestarse, y el 60-80% presenta metástasis en el momento del diagnóstico. Se ha descrito asociado a MEN-1 en el 5% de los casos.

## Clínica y diagnóstico

El síndrome de Werner-Morrison se caracteriza por **diarrea que no cede a pesar de ayuno, hipopotasemia e hipocloremia**. El volumen de las heces es superior a 1 l/día (70% presentan más de 3 l/día) con deshidratación secundaria (insuficiencia renal prerrenal) y alteraciones en los electrolitos (hipopotasemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia e hipercalcemia). Dolor abdominal, hipo o aclorhidria en el 66%, hiperglucemia en el 50% y rubefacción facial en el 20%.

## Tratamiento

Control sintomático con reposición hidroelectrolítica y control de la diarrea con análogos de la somatostatina, se puede iniciar tratamiento con análogos de acción corta hasta que hagan efecto los de acción larga, en los casos resistentes se pueden asociar glucocorticoides.

Los análogos de la somatostatina son el tratamiento de elección para control del estado de exceso hormonal previo a la cirugía o si la resección no puede ser llevada a cabo. Lanreotida autogel, de acuerdo al estudio CLARINET, es preferible en los tumores neuroendocrinos pancreáticos.

La resección tumoral en los tumores localizados siempre que la enfermedad sea resecable es el tratamiento de elección después del control sintomático óptimo con tratamiento médico. En tumores neuroendocrinos G1 y G2 debe realizarse cirugía con intención curativa incluso si hay metástasis hepáticas o ganglionares. Habitualmente el 80% presentan metástasis al diagnóstico. La cirugía citorréductora debe ser considerada en tumores funcionantes para control sintomático en pacientes seleccionados incluso si la carga tumoral se reduce menos del 90%.

Si la enfermedad no es resecable o hay metástasis a distancia, se pueden considerar las siguientes opciones para controlar los síntomas y/o el crecimiento tumoral como: terapias locorregionales (quimio/radioembolización, ablación por radiofrecuencia...).

El interferón  $\alpha$  puede ser considerado como tratamiento de segunda línea asociado a análogos de la somatostatina y puede serlo como antiproliferativo si otros fármacos no están disponibles, aunque menos en las pancreáticas.

En los pacientes con enfermedad avanzada irresecable y progresiva se puede considerar tratamiento con quimioterapia.

Los inhibidores de mTor (everolimus) y los inhibidores de la tirosinasa (sunitinib) están aprobados como terapias antiproliferativas en tumores neuroendocrinos pancreáticos si fracasan los análogos de somatostatina y la quimioterapia.

## 10.5. Glucagonoma

Los tumores productores de **glucagón** (procedentes de las células  $\alpha$ ) son raros. Suelen ser únicos y, al diagnóstico, presentan gran tamaño y metástasis en el 50-80% de los casos. Se ha asociado a MEN-1.

## Clínica

El síndrome clínico clásico se conoce como **“síndrome de las 4 D” (dermatosis, diarrea + depresión + deep vein thrombosis (trombosis venosa profunda))**. Suelen cursar con pérdida de peso (90%) y diabetes mellitus (75%).

La manifestación dermatológica típica es el eritema necrolítico migratorio (80%) placas o pápulas eritematosas dolorosas o pruriginosas de distribución en extremidades, cara o periné (MIR 14-15, 86).

## Diagnóstico

El diagnóstico se realiza demostrando niveles elevados de glucagón (>500pg/ml) junto con elevación de PP y cromogranina A. Cosecretan en un 50 % otros péptidos simultáneamente como VIP, gastrina, insulina, calcitonina y ACTH.

## Tratamiento

El tratamiento con análogos de la somatostatina mejora el eritema migratorio necrolítico en un 80-90% de los pacientes con glucagonomas. El zinc puede ser útil para la prevención de las lesiones cutáneas.

Los análogos de la somatostatina son el tratamiento de elección para control del estado de exceso hormonal previo a la cirugía o si la resección no puede ser llevada a cabo para control de los síntomas. Lanreotida autogel, de acuerdo al estudio CLARINET, es preferible en los tumores neuroendocrinos pancreáticos.

La resección tumoral en los tumores localizados siempre que no haya enfermedad metastásica irresecable es el tratamiento de elección después del control sintomático óptimo con tratamiento médico. En tumores neuroendocrinos G1 y G2 debe realizarse cirugía con intención curativa incluso si hay metástasis hepáticas o ganglionares. La cirugía citoreductora debe ser considerada en tumores funcionantes para control sintomático en pacientes seleccionados incluso si la carga tumoral se disminuye menos del 90%. El resto de las opciones de tratamiento en caso de enfermedad irresecable son las mismas que las comentadas para el vipoma.

## 10.6. Somatostatinoma

La tríada clínica clásica está formada por **diabetes, diarrea-esteatorrea y colelitiasis**. Estos síntomas se deben a la acción inhibidora de la somatostatina en la liberación de la insulina, enzimas pancreáticas y la motilidad de la vesícula biliar. Al igual que glucagonomas y vipomas, suelen ser únicos, grandes y metastásicos al diagnóstico. El 60% son de origen pancreático (células D); del resto, los más frecuentes son los originados en el intestino delgado. Su presencia en MEN-1 es poco común. El tratamiento es quirúrgico.

## 10.7. Tumores neuroendocrinos GEP no funcionantes

Los tumores neuroendocrinos GEP no funcionantes se caracterizan por no presentar clínica asociada a secreción hormonal, por lo que se manifiestan en fases tardías con síntomas secundarios a la invasión y compresión tumoral: dolor (por invasión local, obstrucción intestinal o isquemia mesentérica), náuseas o vómitos, anemia, pérdida de peso, masa abdominal, hemorragia digestiva, síndromes paraneoplásicos o síndrome de vena cava superior.

El tratamiento estaría indicado en aquéllos con enfermedad resecable y sin metástasis a distancia con un tamaño superior a 2 cm.

## 10.8. Tumores carcinoides

Son neoplasias neuroendocrinas poco frecuentes que se originan a partir de las células enterocromafines. El 60 % se localizan en el tracto gastrointestinal, el 25 % en el aparato respiratorio y el 15 % en otras localizaciones (timo, ovarios, testículos, corazón y oído medio).

## Síndrome carcinoide

### A. Etiología

El síndrome carcinoide aparece en el 20% de los tumores neuroendocrinos de intestino delgado y < 5% en otras localizaciones y se produce por la liberación de múltiples sustancias liberadas por el tumor carcinoide que no son metabolizadas en el hígado y alcanzan la circulación sanguínea entre ellas aminas: triptófano, serotonina e histamina, calcitreína, prostaglandinas y otros polipéptidos. Estas sustancias se degradan en el hígado, por este motivo los carcinoides intestinales dan síntomas cuando metastatizan en hígado, mientras que los de localización extraintestinal (principalmente pulmón y ovario) pueden dar clínica sin necesidad de metástasis hepáticas porque liberan sus productos directamente a la circulación sistémica.

### B. Clínica

**Rubefacción facial** (90%), **diarrea secretora** (70%), **cardiopatía carcinoide** (30%): insuficiencia tricuspídea o estenosis pulmonar. Y otros síntomas menos frecuentes como teleangiectasias, sibilancias, pelagra por déficit de niacina.

La forma paroxística del síndrome carcinoide es la crisis carcinoide que se presenta con rubefacción facial, inestabilidad hemodinámica con hipo/hipertensión, arritmias y disnea en tumores con niveles altos de 5-HIAA.

### C. Diagnóstico

- **Ácido 5-hidroxi indolacético en orina de 24 horas:** tiene una sensibilidad del 73% y una especificidad del 99%. Falsos positivos y negativos por fármacos y alimentos. No es útil en carcinoides pulmonares y gástricos porque carecen de la enzima necesaria para transformar el 5-hidroxitriptófano en serotonina por lo que el metabolito aumentado es el 5-hidroxitriptófano y no la serotonina o el 5-HIAA.
- **Cromogranina A en plasma:** falsos positivos en insuficiencia renal o hepática e hipergastrinemia. Utilidad en valorar progresión de la enfermedad o recidiva o respuesta terapéutica en pacientes con diagnóstico establecido.
- **Pruebas de imagen para la localización tumoral:** octreoScan (gammagrafía con 111 indio-pentetreótido), PET con 18F-DOPA, C-5-hidroxitriptófano, 68GA-DOTATOC, TC, RM y endoscopia o broncoscopia según la localización.

### D. Tratamiento médico

- **Diarrea secretora:** loperamida y antagonistas 5-HT3 específicos, como el ondansetrón, el tropisetron o el alosetron.
- **Broncoespasmo:** teofilina, agonistas  $\beta_2$  y corticoides.
- En los **cuadros muy sintomáticos** se puede emplear análogos de la somatostatina (octeotida o lanreotida) como primera línea de tratamiento. En el caso del síndrome carcinoide, los estudios muestran

una mejoría de la diarrea del 60-70% y de la rubefacción en torno al 70-80%, con una reducción > 50% de los marcadores bioquímicos (sobre todo 5-HIAA) en un 40-60% de los pacientes.

- **Insuficiencia cardíaca:** diuréticos, cirugía valvular.

## E. Tratamiento quirúrgico y otros tratamientos

En los tumores carcinoides localizados se haría resección quirúrgica. En los tumores carcinoides metastásicos se puede realizar resección de metástasis de SNC aisladas o hepáticas en casos muy seleccionados. En las pulmonares con intención curativa como tratamiento radical de todas las lesiones y las hepáticas con intención curativa o como intención citorreductora para controlar los síntomas.

En pacientes con síndrome carcinoide es importante controlar la hipersecreción de serotonina con análogos de somatostatina previo a cirugía para prevenir crisis carcinoide.

Se puede intentar embolización o quimioembolización, crioablación o ablación por radiofrecuencia como un complemento de la cirugía o cuando la resección no es posible, siempre a continuación del tratamiento con análogos de la somatostatina para prevenir crisis carcinoide.

El interferón  $\alpha$  puede ser considerado como tratamiento de segunda línea asociado a análogos de la somatostatina en síndrome carcinoide refractario.

En los pacientes con enfermedad avanzada irresecable y progresiva se puede considerar tratamiento con quimioterapia.

Los inhibidores de mTor (everolimus) y los inhibidores de la tirosinasa (sunitinib) pueden ser una opción terapéutica después del fracaso de otros tratamientos.

La terapia con péptidos con radiotrazador se puede usar para tratar metástasis: octreotide 90Yttrium (90Y)-DOTA y la octreotida DOTA de 177Lutetium (177Lu) se muestra prometedora en pacientes seleccionados con una alta captación en el octreoScan, aunque faltan aún estudios randomizados.

## Recuerda

Los análogos de somatostatina son la primera línea de tratamiento en el síndrome carcinoide. En pacientes con síndrome carcinoide es importante controlar la hipersecreción de serotonina con análogos de somatostatina previo a cirugía para prevenir crisis carcinoide. La cirugía rara vez logra la curación en los pacientes con enfermedad diseminada; no obstante, está indicada ante la posibilidad de resección completa o de más del 90% de las metástasis hepáticas, especialmente si éstas son sintomáticas.

## Preguntas

MIR

MIR 14-15, 86

## ideas Clave

- ✓ El marcador tumoral de indicación para el cribado de los TNE GEP, incluidos los tumores carcinoides, es la determinación de cromogranina A. En los pacientes con sintomatología compatible con síndrome carcinoide, se debe determinar, además, los niveles de ácido 5-hidroxiindolacético en orina.
- ✓ El TNE pancreático más frecuente es el insulinooma seguido del gastrinooma. En los pacientes con MEN-1, en cambio, es más común el gastrinooma.
- ✓ El vipoma o síndrome de Wermer-Morrison deriva de las células D pancreáticas y suele ser de gran tamaño y de comportamiento maligno. La clínica principal consiste en la aparición de diarrea secretora ("cólera pancreático"), junto con hipopotasemia e hipoclorhidria.
- ✓ El glucagonoma se origina en las células  $\alpha$  del páncreas, suele ser maligno y alcanza gran tamaño. El síndrome clínico clásico se conoce como síndrome de las 4 D (**d**iabetes, **d**epresión, **d**ermatitis y **d**eep vein thrombosis). El eritema necrolítico migratorio, localizado en

cara, abdomen, periné y extremidades inferiores, es su manifestación cutánea más característica.

- ✓ El somatostatinoma suele derivar de las células D del páncreas. Al diagnóstico, suele presentar metástasis y ser de gran tamaño. La clínica más característica de este tumor es la asociación de diabetes, diarrea-esteatorrea y colelitiasis.
- ✓ Los tumores carcinoides son los tumores endocrinos más frecuentes del aparato digestivo, siendo el intestino delgado, seguido del apéndice, su localización más habitual. Los carcinoides de apéndice y colon suelen ser benignos, mientras que los de intestino delgado presentan un comportamiento más agresivo.
- ✓ La clínica característica del síndrome carcinoide es la existencia de rubefacción cutánea, diarrea y cardiopatía valvular, aunque se puede asociar a hipotensión ortostática, telangiectasias y sibilancias. El OctreoScan es una técnica de imagen de utilidad para su localización, al ser tumores que expresan receptores para somatostatina.

Casos  
Clínicos

Mujer de 64 años, con historia de diarrea episódica y pérdida de peso de 2 años de evolución, junto a crisis súbitas de enrojecimiento facial, acentuadas con la ingesta de alcohol. Menopausia a los 50 años. La exploración muestra *rash* consistente en telangiectasias lineales sobre un fondo rojo-violáceo sobre mejillas y dorso de la nariz. Datos de laboratorio: serotonina plasmática y ácido 5-hidroxiindolacético urinario (5-HIAA) normales. 5-hidroxitriptófano (5-HTP) e histamina plasmáticos elevados. Calcitonina en sangre. VIP plasmático y VAM urinario dentro de límites normales. Señale, entre los siguientes, el diagnóstico más probable:

- 1) Somatostatinoma.
- 2) Carcinoma medular tiroideo.
- 3) Feocromocitoma.
- 4) Síndrome carcinoide.

RC: 4