

# CASO CLÍNICO

## TUMOR NEUROENDOCRINO GÁSTRICO CON METÁSTASIS PULMONAR.

*Fuenmayor Carmen<sup>1</sup>, García Maryori<sup>1</sup>, Milano Melisse<sup>1</sup>, Pérez Mario<sup>2</sup>, Contreras Yant<sup>3</sup>, Umbría Mariana<sup>4</sup>, García Anna<sup>1</sup>, Faieta Antonio<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. <sup>2</sup>Servicio de Neumonología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes – Universidad de Los Andes, Mérida. <sup>3</sup>Servicio de Neumonología Hospital Dr. Luis Razetti, Barinas. <sup>4</sup>Ambulatorio “Brisas del Lago”, Maracay, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2013; 11(2): 102-107

### RESUMEN

**Objetivo:** Se presenta un caso de tumor neuroendocrino gástrico (TNEG) con manifestaciones clínico-radiológicas pulmonares particulares, con curso clínico agresivo y evolución fatal.

**Caso Clínico:** Paciente femenina, de 28 años de edad quien inició su enfermedad presentando tos seca y disnea progresiva al realizar leves a moderados esfuerzos de un mes de evolución. Antecedentes personales: gastropatía desde la adolescencia e hiperinsulinismo desde los 23 años. Examen físico: sin adenopatías palpables, tórax simétrico, hipoexpansible, vibraciones vocales palpables en ambos hemitórax, con murmullo vesicular disminuido en ambos hemitórax y crepitantes finos bibasales. Abdomen: blando, doloroso a la palpación superficial a nivel de hipogastrio. Rx de tórax: infiltrado alveolo-intersticial de predominio derecho. Tomografía toraco-abdomino-pélvica con doble contraste: patrón en vidrio esmerilado de distribución difusa y múltiples nódulos con engrosamiento septal que comprometen ambos campos pulmonares. Abdomen: engrosamiento uniforme de las paredes del estómago con múltiples imágenes hipodensas en el eje celiaco y ligamentos gastrohepático y pre aórtico. Endoscopia digestiva superior: zona del fundus y el cuerpo con pared engrosada e infiltrada por probable neoplasia maligna. Se tomó biopsia. Videofibrobroncoscopia: se realizó biopsia transbronquial de segmento medial de lóbulo inferior derecho. Los estudios histopatológicos de ambas reportaron Tumor Neuroendocrino. La paciente presentó insuficiencia respiratoria y falleció a los 11 días de su hospitalización.

**Conclusiones:** En el presente caso se destaca la evolución clínica atípica y agresiva de un TNEG que se presentó en una paciente joven y tuvo curso fatal. Debutó con manifestaciones clínicas respiratorias y la imagenología reveló metástasis en ambos pulmones. Tales metástasis se pudieron diferenciar de un TNE pulmonar. Se resalta la importancia de la inmunohistoquímica para su diagnóstico.

**Palabras clave:** Tumor neuroendocrino, metástasis, tracto digestivo, pulmón

### ABSTRACT

**Objective:** We report a case of gastric neuroendocrine tumor with peculiar clinical-radiological pulmonary manifestations with an aggressive clinical course and fatal outcome.

**Case Report:** Female patient, 28 years of age who began presenting the disease with dry cough and progressive dyspnea a month ago when making mild to moderate efforts. Personal history of gastropathy since adolescence and onset of hyperinsulinism when the patient was 23 year-old. Physical exam: No palpable lymph nodes, symmetric and hypoextensible chest, palpable vocal vibrations with decreased breath sounds in both hemithorax and bibasilar fine crackles. Abdomen: soft, tenderness in the hypogastrium. Chest X-ray: predominantly right alveolar-interstitial infiltrate. Double contrast CT thoraco-abdomino-pelvic: ground glass pattern distribution and multiple nodules with diffuse septal thickening that involved both lungs. Abdomen: uniform thickening of the stomach walls with multiple hypodense images in the celiac axis and pre aortic and gastrohepatic ligaments. Upper gastrointestinal endoscopy: thickened and infiltrated wall of the fundus and body area, probably because of malignant neoplasia. A biopsy was taken. Videofibrobronchoscopy: a transbronchial biopsy of the medial segment of the right lower lobe was performed. The histopathological studies of both biopsies disclosed the presence of a neuroendocrine tumor.

Artículo recibido en: Enero 2013. Aceptado para publicación en: Marzo 2013.

Dirigir correspondencia a: Carmen Elena Fuenmayor Meza; Email: Carmenelena46@hotmail.com

**Conclusions:** This case presents an atypical and aggressive clinical course of a gastric neuroendocrine tumor in a 28-year-old patient who died. She started with respiratory clinical manifestations. The imagen studies disclosed metastases in both lungs that could be differentiated from a pulmonary neuroendocrine tumor. The importance of immunohistochemistry for diagnosis is underlined.

**Key words:** Neuroendocrine tumor, metastasis, digestive tract, lung

## INTRODUCCIÓN

Los Tumores Neuroendocrinos (TNE) son neoplasias poco frecuentes que se originan en las células neuroendocrinas ubicadas en forma dispersa tanto en el tracto digestivo y páncreas, denominados como Tumores gastro-enteropancreáticos (TNE-GEP) así como en el tracto respiratorio. Todos tienen la capacidad de liberar hormonas y producir cuadros clínicos variados de difícil diagnóstico<sup>1</sup>. En este sentido la literatura propone que el diagnóstico de tumor carcinoide debe ser aplicado para denominar a los tumores secretores de serotonina y que el término de TNE debe ir acompañado por la especificación del origen tumoral<sup>2,3</sup>.

Según la OMS se reconocen 3 tipos de TNEG: Tipo I asociado con gastritis crónica atrófica autoinmune (A-CAG). Tipo II asociado con neoplasia endocrina múltiple (MEN-1) y Síndrome de Zollinger Ellison (ZES). Tipo III esporádico, no asociado con hipergastrinemia o A-CAG<sup>4</sup>. Los TNE-GEP representan aproximadamente el 2% de todos los tumores gastrointestinales, pero su prevalencia ha aumentado mucho en los últimos 30 años, en parte, como consecuencia del avance en las técnicas diagnósticas<sup>5</sup>.

Los TNE gástricos (TNEG) son generalmente bien diferenciados, no funcionantes y no dan metástasis, pero existe un subgrupo con un comportamiento clínico más agresivo que dan metástasis con mayor frecuencia a hígado, ganglios y hueso<sup>6,7</sup>. Se presenta un caso de TNEG que debutó con manifestaciones clínico-radiológicas pulmonares, con curso agresivo y evolución fatal, que inicialmente fue diagnosticado como una enfermedad pulmonar intersticial o una histoplasmosis. En tal sentido, se debe considerar que si bien las metástasis pulmonares representan la neoplasia pulmonar más frecuente, en los TNE, las metástasis son más frecuentes a otros órganos. En tal sentido, se debe realizar el diagnóstico

diferencial con el TNE pulmonar.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 28 años de edad, diseñadora gráfica, no fumadora, con pérdida de peso de 14 Kg en tres meses. Inició su enfermedad presentando tos seca y disnea progresiva de leves a moderados esfuerzos de un mes evolución. Antecedentes personales y familiares: gastropatía desde la adolescencia, hiperinsulinismo desde los 23 años y abuela materna fallecida por cáncer gástrico.

**Examen físico:** FC: 128 x', FR: 31 x', TA: 100/60 mmHg. Peso: 58 kgs, Talla: 160 cm, IMC: 22,66 kg/m<sup>2</sup>. Sin adenopatías palpables, tórax simétrico, hipoexpansible, vibraciones vocales palpables, murmullo vesicular disminuido y crepitantes finos basales en ambos hemitórax. Ruidos cardiacos rítmicos sin soplos. Abdomen: blando, doloroso a la palpación superficial a nivel de hipogastrio, sin otras alteraciones significativas.

**Radiografía de Tórax de ingreso:** Infiltrado alveolo-intersticial de predominio derecho con tendencia a la confluencia compatible con proceso infeccioso (Fig.1).



**Fig. 1**

Tumor neuroendocrino gástrico con metástasis pulmonar.

**Tomografía toraco-abdomino-pélvica con doble contraste:** Patrón en vidrio esmerilado de distribución difusa y múltiples nódulos con engrosamiento septal que comprometen ambos campos pulmonares (Fig. 2,3,4). Abdomen: engrosamiento uniforme de las paredes del estómago aproximadamente 2,1 cm (Fig. 5), múltiples imágenes hipodensas en el eje celiaco y ligamentos gastrohepático y pre aórtico

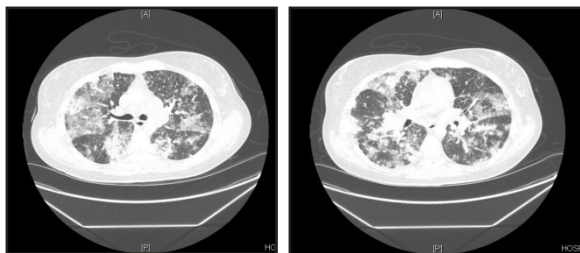


Fig. 2

Fig. 3

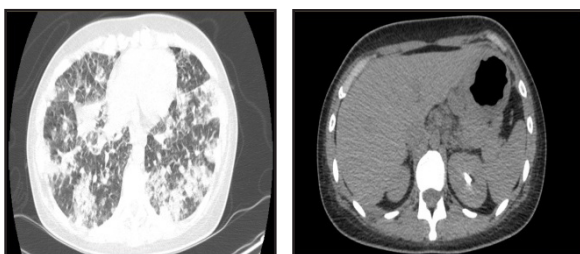


Fig. 4

Fig. 5

de aspecto monótono, redondas o poligonales de pequeño tamaño, con márgenes imprecisos, con núcleos centrales, hiper cromáticos y mitosis atípicas. Las células se disponen en nidos sólidos, trabéculas o alrededor de vasos sanguíneos formando rosetas (Fig. 6A, 6B y 6C). En otras áreas las células neoplásicas ocupan las luces de algunos vasos linfáticos (Fig. 7A y 7B).

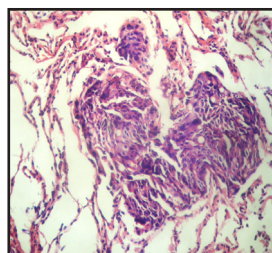


Fig. 6A

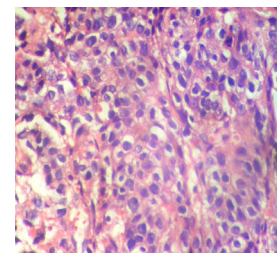


Fig. 6B

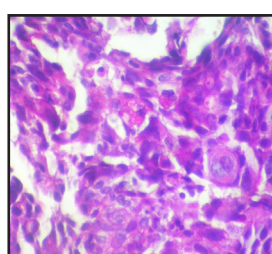


Fig. 6C

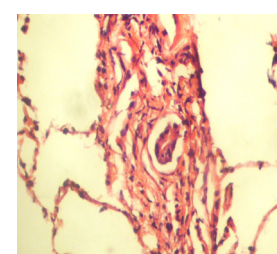


Fig. 7A

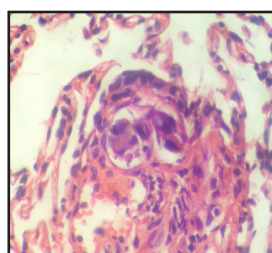


Fig. 7B

**Valoraciones adicionales: Gastroenterología:** Endoscopia digestiva superior (EDS) previa al ingreso reportó fundus y cuerpo con pared engrosada e infiltrada por probable neoplasia maligna. Se tomó biopsia que reportó TNE. **Endocrinología:** Ausencia de manifestaciones clínicas paraneoplásicas o de otras neoplasias endocrinas.

**Exámenes Paraclínicos: VIH:** Negativo. **Cultivo y Antibiograma de esputo:** Negativo. **VSG:** 26 mm/hora. **PCR:** 25,6 mg/dL.

**Videofibrobroncoscopia:** Escasa secreción blanquecina, mucosa pálida y friable al cepillado bronquial. Se realiza biopsia transbronquial de segmento medial de lóbulo inferior derecho.

**Reporte Histopatológico:** Tejido pulmonar infiltrado por neoplasia maligna caracterizada por proliferación de dos tipos de células. Unas

**Biopsia gástrica:** Neoplasia maligna neuroendocrina con las características histológicas semejantes a las anteriormente descritas. **Inmunohistoquímica de biopsia transbronquial:** Inmunomarcaje en las células neoplásicas con EMA, Q20, Q7, Enolasa Neuroespecífica (NSE) Sinaptofisina, y Cromogranina. (Fig 8A, Fig 8B, Fig 8C, Fig 8D y Fig 8E).

**Diagnóstico:** CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE ESTÓMAGO, METASTÁSICO.

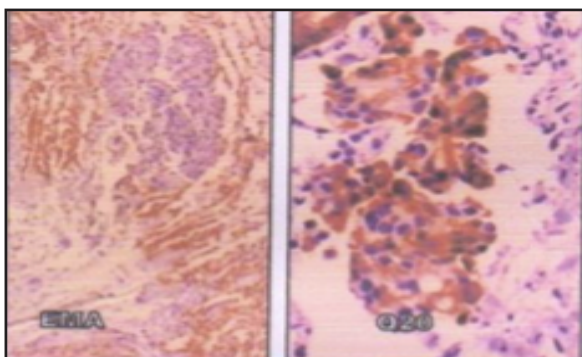


Fig. 8A

Fig. 8B

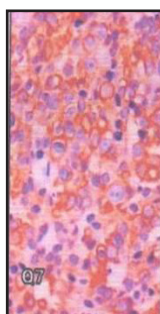


Fig. 8C

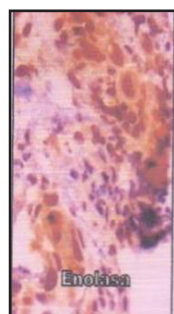


Fig. 8D

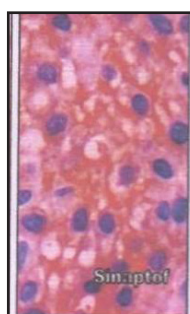


Fig. 8E

La paciente evolucionó a insuficiencia respiratoria que ameritó ventilación mecánica seis días después de su ingreso. Fallece a los 11 días de su hospitalización.

## DISCUSIÓN

En general, la distribución de las metástasis de las neoplasias malignas depende del tipo histológico y de la localización del tumor primario. Con frecuencia dan metástasis a los pulmones, siendo este órgano el segundo lugar más frecuente de enfermedad metastásica para todos los tipos histológicos. Las lesiones metastásicas suelen ser bilaterales, periféricas, subpleurales y de predominio basal. En la mayoría de los casos no causan manifestaciones clínicas hasta que la enfermedad está muy avanzada y son diagnosticadas en el seguimiento de pacientes asintomáticos<sup>8</sup>.

Los TNE gástricos (TNEG) son generalmente bien diferenciados, no funcionantes, y no dan metástasis. Pero existe un subgrupo con un comportamiento clínico más agresivo que dan metástasis con mayor frecuencia a hígado, ganglios y hueso<sup>6,7</sup>. Las manifestaciones clínicas del TNEG son muy heterogéneas. Estas neoplasias pueden

permanecer asintomáticas durante años o presentar síntomas obstructivos (dolor abdominal, náuseas, vómitos, colestasis) y/o manifestarse por sus metástasis, las cuales pueden ser diagnosticadas accidentalmente o se manifiestan mediante síndromes típicos debido a la hipersecreción hormonal<sup>1</sup>. Las metástasis dependen más del tamaño de la lesión primaria que de las características histopatológicas. En la mayoría de los casos el riesgo de desarrollar metástasis aumenta debido a la diversidad de los síntomas y al retraso en el diagnóstico. Se cree que hay un tiempo promedio de 3-10 años de evolución de la neoplasia<sup>5</sup>.

El presente caso se manifestó con tos seca y disnea progresiva de leves a moderados esfuerzos de un mes evolución. Las manifestaciones gástricas referidas fueron muy vagas, sin embargo justificaron la realización de EDS que permitió observar la neoplasia en la región del fundus y el cuerpo gástrico. Sin embargo, el informe de la gastroscopia no ofreció detalles de los aspectos macroscópicos de la neoplasia, solo describió “infiltración de la pared”. Además, el material estudiado histológicamente debido a su tamaño no permitió valorar características adicionales tales como la presencia de gastritis crónica y atrofia, parámetros útiles para categorizar el caso según la clasificación de la OMS<sup>4</sup>.

Vale la pena considerar que la mayoría de los TNEG esporádicos son generalmente únicos y no están asociados con gastritis crónica atrófica, hipergastrinemia, o hiperplasia neuroendocrina. Con frecuencia muestran metástasis en el momento del diagnóstico<sup>1</sup>. En tal sentido, nuestro caso corresponde a un TNEG esporádico, ya que clínicamente no estuvo asociado con síndrome paraneoplásico y debutó como enfermedad metastásica.

Por otro lado, los TNE del pulmón abarcan un amplio espectro de patología tumoral que incluye el carcinoide típico, el carcinoide atípico, el carcinoma neuroendocrino de células grandes y el carcinoma de células pequeñas. Estos tumores tienen ciertas características morfológicas, estructurales, inmunohistoquímicas y moleculares en común pero difieren de manera significativa en cuanto a sus características epidemiológicas y

clínicas, incluso su tratamiento y supervivencia<sup>9</sup>.

Macroscópicamente, los TNE del pulmón presentan características bien definidas que permiten realizar el diagnóstico y diferenciarlos de una metástasis pulmonar. Generalmente, corresponden a masas digitiformes o polipoides redondas que suelen sobresalir en los bronquios y están cubiertas por una mucosa intacta. Rara vez exceden de 3 a 4 cm de diámetro y casi todos están circunscritas a los bronquios principales<sup>10</sup>.

El uso de la técnica de inmunohistoquímica aporta detalles importantes en el estudio de estas neoplasias<sup>4</sup>. Histológicamente los TNE tienen disposición organoide y son ricos en neuropéptidos por lo que la Enolasa Neuroespecífica (ENS), la Cromogranina y la Sinaptofisina son positivas, así como algunas Queratinas. En el presente caso se utilizó un panel con los anticuerpos antes descritos que corroboraron el diagnóstico histológico<sup>3</sup>.

Los TNE pulmonares se presentan en pacientes entre 45 y 55 años, con incidencia igual para ambos sexos. Los signos y síntomas dependen de su localización. Los tumores periféricos generalmente son asintomáticos y se presentan como nódulos pulmonares solitarios. Los centrales pueden crecer parcial o totalmente dentro de los bronquios. Los síntomas dependen del grado de obstrucción que puede ser parcial o completa y de la vascularización del tumor<sup>10,11</sup>.

En nuestro caso, los estudios imagenológicos aportaron datos importantes a favor de una metástasis pulmonar. Los hallazgos bilaterales y difusos observados en la tomografía toraco-abdomino-pélvica con doble contraste, fueron compatibles con una neoplasia pulmonar metastásica. Es importante acotar, que este método diagnóstico contrastado es sensible y específico para su diagnóstico, porque elimina las sobreposiciones estructurales y las sombras, por lo tanto, permite detectar más exactamente las lesiones subpleurales y define el diafragma y las cisuras<sup>11</sup>. Con frecuencia, las metástasis pulmonares de los tumores del tracto gastrointestinal se muestran como un infiltrado intersticial, bilateral, lineal y fino que se parece al edema pulmonar y que progresa a líneas gruesas

con pérdida de volumen<sup>11,12</sup>. Este hallazgo fue observado en los estudios imagenológicos del presente caso.

En resumen, al presentar este caso se destaca la evolución clínica agresiva de los TNEG que pueden debutar con manifestaciones respiratorias y tener un curso fatal. Así mismo, es relevante el hecho de que no hubo manifestaciones paraneoplásicas en esta paciente, por lo que podría corresponder a un caso esporádico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Klöppel G, Rindi G, Anlauf M, Perren A, Komminoth Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 2007; (Suppl1): S9-S27.
2. Warner RR. Enteroendocrine tumors other than carcinoid: a review of clinically significant advances. *Gastroenterology* 2005; 128:1668-1684.
3. García M, Peraza S, Fuenmayor C, Becker J, Santos M. Adenocarcinoma gástrico productor de mucina diagnosticado por inmunohistoquímica. *GEN* 2005; 59:123-126.
4. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014: 13-27.
5. Modlin I, Oberg K, Chung D, Jensen R, de Herder W, Thakker R, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas G, Krenning E, Moss S, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruzsniowski P, Sundin A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9:61-72.
6. Veenendaal L, Borel I, Lips C, Hillegersber R. Liver metastases of neuroendocrine tumours; early reduction of tumour load to improve life expectancy. *World J Surg Oncol* 2006; 4:36.
7. Lips C, Lentjes E, Höppener J. The spectrum of carcinoid tumours and carcinoid syndromes. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 612-27.
8. Erhunmwunsee L, D'Amico T. Surgical Management of Pulmonary Metastases. *Ann Thorac Surg* 2009;88:2052-60.
9. Righi L, Volante M, Rapa I, Scagliotti G, Papotti M. Neuro-endocrine tumours of the lung. A review of relevant pathological and molecular data. *Virchows Arch* 2007; 451(Suppl I): S51-S59.
10. Pelosi G, Pasini F, Sonzogni A, Maffini F, Maisonneuve P, Iannucci A, Terzi A, de Manzoni G, Bresaola E, Viale G. Prognostic implications of neuroendocrine

- differentiation and hormone production in patients with Stage I nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2003; 97:2487-2497.
11. Schrevensa L, Vansteenkiste J, Deneffeb G, De Leynb P, Verbekec E, Vandenberghea T. Clinical-Radiological presentation and outcome of surgically treated pulmonary carcinoid tumours: a long-term single Institution experience. *Lung Cancer* 2004;43:39-45.
  12. Skuladottir H, Hirsch F, Hansen H, Olsen J. Pulmonary neuroendocrine tumors: incidence and prognosis of Histological subtypes. A population-based study in Denmark. *Lung Cancer* 2002;37: 127-35.