



Tumores neuroendocrinos pancreáticos, ¿de qué se trata y cuándo sospechar? (Pancreatic neuroendocrine tumors, what is it and when to suspect?)

Maribel Lizarzábal-García¹ <http://orcid.org/0000-0002-6185-5163>

Edgardo Mengual-Moreno² <https://orcid.org/0000-0002-9872-5186>

¹Postgrado de Gastroenterología. Facultad de Medicina, Universidad de Zulia, Venezuela. Maracaibo, Venezuela

²Laboratorio de Investigaciones Gastrointestinales. Instituto de Investigaciones Biológicas "Doctores Orlando Castejón y Haydée V. Castejón". Facultad de Medicina. Universidad de Zulia. Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 1 de agosto 2022

Aceptado: 1 de septiembre 2022

RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP) son neoplasias de crecimiento lento cuya patogenia molecular no se conoce por completo. El progreso en los métodos de diagnóstico y la sospecha clínica podría ser una de las razones del aumento de la incidencia de aumento del diagnóstico de neoplasias neuroendocrinas pancreáticas en los últimos tiempos.

Palabras claves: tumores neuroendocrinos pancreáticos, manifestaciones clínicas, metástasis.

ABSTRACT

Pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) are slow-growing neoplasms whose molecular pathogenesis is not completely understood. The progress in diagnostic methods and clinical suspicion could be one of the reasons for the increased incidence of pancreatic neuroendocrine neoplasia diagnosis in recent times.

Keywords: pancreatic neuroendocrine tumors, clinical manifestations, metastasis.

Autor de correspondencia: Maribel Lizarzábal-García, Postgrado de Gastroenterología. Facultad de Medicina, Universidad de Zulia, Venezuela. Maracaibo, Venezuela, correo electrónico: higadosanove@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP), la segunda neoplasia maligna epitelial más común del páncreas que representa del 1 al 5% de todas las neoplasias pancreáticas, tienden a tener un mejor resultado que el cáncer de páncreas (1-3).

La incidencia de TNEP ha aumentado considerablemente en los últimos años debido al frecuente diagnóstico incidental de pequeños TNEP asintomáticos no funcionales por el uso generalizado de modalidades de diagnóstico avanzadas (1-3).



El manejo adecuado de los TNEP sigue siendo un desafío para los médicos especialistas y requiere un enfoque multidisciplinario (1,4).

Los TNEP forman parte de un grupo heterogéneo de neoplasias con un amplio espectro de comportamiento biológico que incluye amplias variaciones en el comportamiento de crecimiento que se enumeran entre los tumores malignos humanos de crecimiento más lento. Un subconjunto puede comportarse de manera agresiva y hacer metástasis ampliamente como las neoplasias mucinosas papilares intraductales (IPMN) y los cistoadenomas mucinosos (MCA), tienen potencial maligno (5).

Los TNEP pueden variar ampliamente en su clasificación histológica, diferenciación tumoral, estadio de la enfermedad y características clínico-patológicas.

Estos factores podrían afectar fuertemente la estrategia de tratamiento para los pacientes. Las opciones quirúrgicas para los TNEP han evolucionado sustancialmente con el tiempo. Con una mayor comprensión de la historia natural y el comportamiento biológico de estos tumores, la cirugía oncológica radical ya no es obligatoria para todos los TNEP y, alternativamente, se puede considerar la vigilancia activa para los tumores bien diferenciados indolentes, pequeños y que no funcionan.

La identificación de los útiles los factores pronósticos serían cada vez más importantes al diseñar estrategias terapéuticas para pacientes con P-NET (1,3,5,6).

¿DE QUÉ SE TRATA LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS?

Los TNEP surgen de las células de los islotes del páncreas, que se caracterizan por su capacidad de sintetizar y secretar neuropépticos y hormonas, así como la expresión de marcadores neuroendocrinos como la sinaptofisina y la cromogranina (7). Aunque los TNEP anteriormente se consideraban raros, la incidencia ha aumentado drásticamente a lo largo de los años a medida que aumentaba la conciencia sobre los TNEP y mejoraban las modalidades de diagnóstico. El término tumores neuroendocrinos abarca neoplasias bien diferenciadas y carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados.

¿CUÁNDO SOSPECHAR LA PRESENCIA DE TUMORES NEUROENDOCRINO PANCREÁTICOS?

Los TNEP suelen ser de crecimiento lento e indolentes, por lo que pueden pasar desapercibidos durante años antes del diagnóstico, hasta el 90 % de los TNEP son hormonalmente silenciosos.

La presentación clínica puede simular otras clases de neoplasias, lo que lleva a un tratamiento inapropiado y demoras en la terapia adecuada. Debido a los retrasos en el diagnóstico, las metástasis están presentes en el 21 % al 69 % de los pacientes en el momento del diagnóstico. Por lo tanto, es imperativo llegar a un diagnóstico preciso de manera oportuna (8,9).

Las lesiones neoplásicas se pueden dividir en términos generales en neoplasias funcionales y no funcionales. Las neoplasias no funcionales pueden secretar calcitonina, cromograninas, grelina, enolasa específica de neuronas o polipéptido pancreático, no se presentan con un síndrome clínico relacionado con las hormonas. Por el contrario, las lesiones funcionales



secretan una hormona con un síndrome clínico asociado causado por un exceso de esa hormona (10).

Los tumores no funcionales se presentan con síntomas a medida que progresa el crecimiento del tumor primario o las metástasis. Los TNEP no funcionales pueden presentarse con síntomas de dolor abdominal, saciedad temprana e ictericia obstructiva (11,12).

Los tumores funcionales se presentan con un síndrome clínico compatible con la hormona que secretan.

Los insulinomas son tumores secretores de insulina que se presentan con síntomas de hipoglucemia como palpitaciones, diaforesis y alteración del estado mental. Los insulinomas son el subtipo más común de pNET funcionante, con una incidencia anual de 0,5 por 100.000. Los insulinomas suelen ser menores de 2 cm, solitarios, hipervasculares y tienden a exhibir un potencial maligno muy bajo. La presentación clínica de los insulinomas se caracteriza por la clásica “tríada de Whipple”, que consiste en hipoglucemia sintomática, niveles bajos de glucosa en sangre y alivio de los síntomas después de la administración de glucosa (13).

Los glucagonomas se presentan con eritema necrolítico migratorio, diabetes mellitus, pérdida de peso y diarrea. Las manifestaciones clínicas de los glucagonomas incluyen hiperglucemia, pérdida de peso, trombosis venosa, glositis y una erupción inusual llamada eritema necrolítico migratorio, probablemente causada por deficiencias de aminoácidos o zinc (14,15).

Los VIPomas se caracterizan por la secreción autónoma de VIP que provoca diarrea acuosa, hipopotasemia y síndrome de aclorhidria (16,17). El polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) estimula la secreción intestinal e inhibe la absorción de electrolitos y agua. En consecuencia, los VIPomas se asocian con diarrea profusa y acuosa y anomalías electrolíticas, incluida la hipopotasemia (síndrome de Verner-Morrison).

La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1), un síndrome tumoral hereditario que se ha asociado con TNEP. Afortunadamente, los TNEP tienden a ser menos agresivos cuando surgen en el contexto de MEN-1. Dos síndromes hereditarios tienen una baja incidencia de tumores neuroendocrinos: la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), asociada con somatostatinomas duodenales, y la esclerosis tuberosa (TSC), asociada con pancreáticos. Dos síndromes raros tienen una alta incidencia de TNEP: la neoplasia endocrina múltiple tipo 4 (MEN4), con un espectro tumoral similar al de MEN-1, y la neoplasia de hiperplasia de células de glucagón (GCHN), que afecta solo al páncreas. El diagnóstico generalmente se plantea debido al entorno clínico sugestivo: edad joven en el momento del diagnóstico, múltiples tumores en múltiples órganos, antecedentes familiares (18).

CONCLUSIÓN

Los TNEP puede ser no funcionales, presentarse síntomas a medida que aumenta el tamaño del tumor, mientras que los funcionales presentan síntomas compatibles con la hormona involucrada.

Se espera que los avances en la investigación y la comprensión de estos tumores guíen mejores diagnósticos y manejo de los pacientes.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jeune F, Taibi A, Gaujoux S. Update on the surgical treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Scand J Surg* 2020;109:42-52.
2. Fang JM, Shi J. A clinicopathologic and molecular update of pancreatic neuroendocrine neoplasms with a focus on the new World Health organization classification. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143:1317-1326.
3. Mpilla GB, Philip PA, El-Rayes B, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: therapeutic challenges and research limitations. *World J Gastroenterol* 2020;26:4036-4054.
4. Fazio N. Personalizing multimodal treatment in patients with pancreatic neuroendocrine. *Tumors. JCO Oncol Pract* 2020;16:729-730.
5. Lee L, Ito T, Jensen RT. Prognostic and predictive factors on overall survival and surgical outcomes in pancreatic neuroendocrine tumors: recent advances and controversies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2019;19:1029-1050.
6. Scott AT, Howe JR. Evaluation and management of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Surg Clin* 2019;99:793-814.
7. Fraenkel M, Faggiano A, Valk GD. Epidemiology of Neuroendocrine Tumors. *Front Horm Res* 2015;44:1-23.
8. Raphael MJ, Chan DL, Law C, Singh S. Principles of diagnosis and management of neuroendocrine tumours. *CMAJ* 2017;189(10):E398-E404.
9. Janson ET, Knigge U, Dam G, Federspiel B, Grønbaek H, Stålberg P, Langer SW, Kjaer A, Arola J, Schalin-Jäntti C, Sundin A, Welin S, Thiis-Evensen E, Sorbye H. Nordic guidelines 2021 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol* 2021;60(7):931-941.
10. Dillon JS. Workup of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2020;29(2):165-183.
11. Ma Z, Cai H, Cui Y. Progress in the treatment of esophageal neuroendocrine carcinoma. *Tumour Biol* 2017;39(6):1010428317711313.
12. Terada T. Small cell neuroendocrine carcinoma of the esophagus: report of 6 cases with immunohistochemical and molecular genetic analysis of KIT and PDGFRA. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6(3):485-91.
13. Sprague JE, Arbeláez AM. Glucose counterregulatory responses to hypoglycemia. *Pediatr Endocrinol Rev* 2011;9(1):463-73.
14. Wermers RA, Fatourehchi V, Wynne AG, Kvols LK, Lloyd RV. The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic features in 21 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996;75(2):53-63.
15. Stacpoole PW. The glucagonoma syndrome: clinical features, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev* 1981;2(3):347-61.
16. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia* 2017;19(12):991-1002.
17. Verner JV, Morrison AB. Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Am J Med* 1958;25(3):374-80.
18. Couvelard A, Scoazec JY. Syndromes de prédisposition aux tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques et thoraciques [Inherited tumor syndromes of gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine neoplasms]. *Ann Pathol.* 2020;40(2):120-133.