

Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

OTHER PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS: GLUCAGONOMAS, VIPOMAS, SOMATOSTATINOMAS, NONFUNCTIONING TUMORS AND ECTOPIC HORMONE-SECRETING TUMORS

Endocrine tumors of the pancreas are infrequent, representing between 1 and 2% of pancreatic tumors. These tumors are usually solitary, but may occur in association with other tumors within multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1) syndrome or Von Hippel-Lindau syndrome. Nonfunctioning endocrine tumors represent approximately 30 to 40% of endocrine tumors of the pancreas, manifesting as compression symptoms or invasion of surrounding structures. Diagnosis of these tumors is based on determination of general tumoral markers such as chromogranin A. Functioning endocrine tumors other than gastrinoma and insulinoma (glucagonomas, vipomas, somatostatinomas) are extremely infrequent and are usually accompanied by a characteristic clinical syndrome. The diagnosis of these tumors is based on determination of specific peptides segregated for each tumor. Pancreatic endocrine tumors can sometimes release peptide hormones characteristic of other endocrine glands, which are not present in pancreatic tissue under normal conditions (ectopic hormone secretion).

These tumors are usually large and easy to localize. However, highly specific techniques are sometimes required for their localization (endoscopic ultrasonography, octreotide scintigraphy, angiography). Diagnosis is usually made late and metastases are common. Despite the presence of disseminated disease, a subgroup of patients show prolonged survival. Of the multiple treatments available (chemoembolization, radiofrequency, chemotherapy, somatostatin analogs, interferon-alpha), the only curative therapy is complete tumoral resection.

Key words: Pancreatic endocrine tumors. Glucagonoma. Necrolytic migratory erythema. Vipoma. Somatostatinoma. Verner-Morrison syndrome. Non-functioning tumors. Ectopic hormone secretion.

Otros tumores neuroendocrinos pancreáticos: glucagonomas, VIPomas, somatostatinomas, no funcionantes y tumores con secreción ectópica

JAVIER ALLER, ROBERTO DOMÍNGUEZ Y JAVIER ESTRADA

Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos son poco frecuentes y representan entre el 1 y el 2% de los tumores pancreáticos. Habitualmente se presentan de forma aislada, pero pueden hacerlo asociados a otros tumores dentro del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) o el síndrome de Von Hippel-Lindau. Los tumores neuroendocrinos no funcionantes suponen aproximadamente el 30-40% de los tumores neuroendocrinos pancreáticos, se presentan con síntomas derivados de la compresión o invasión de estructuras cercanas y su diagnóstico se basa en la determinación de marcadores tumorales no específicos, como la cromogranina A. Los tumores endocrinos funcionantes distintos de gastrinoma e insulinoma (glucagonomas, VIPomas, somatostatinomas) son extremadamente raros y suelen acompañarse de un síndrome clínico muy característico. Su diagnóstico se basa en la determinación de los péptidos específicos segregados por cada tumor. En ocasiones, los tumores neuroendocrinos pancreáticos pueden liberar hormonas peptídicas características de otras glándulas endocrinas, no presentes en el tejido pancreático en condiciones normales (secreción hormonal ectópica). Estos tumores generalmente son de gran tamaño y fáciles de localizar, pero en ocasiones son necesarias técnicas muy específicas para su localización (ecografía endoscópica, gammagrafía con octreótida, angiografía). El diagnóstico suele realizarse de forma tardía, y es frecuente la presencia de metástasis. A pesar de la existencia de enfermedad diseminada un subgrupo de pacientes presentan una supervivencia prolongada. De los múltiples tratamientos disponibles (quimioembolización, radiofrecuencia, quimioterapia, análogos de somatostatina, interferón α) ninguno, salvo la resección completa del tumor, puede curar la enfermedad.

Palabras clave: Tumores neuroendocrinos pancreáticos. Glucagonoma. Eritema necrolítico migratorio. Vipoma. Somatostatinoma. Síndrome de Verner-Morrison. Tumores no funcionantes. Secrección hormonal ectópica.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos funcionantes tratados en este artículo son extremadamente poco frecuentes. Aunque suelen presentar un síndrome clínico característico, el diagnóstico suele ser tardío y la mayoría de los pacientes presentan invasión local o metástasis. Su abordaje adecuado debe incluir el control del síndrome clínico y el tratamiento apropiado del tumor^{1,2}. Los tumores neuroendocrinos no funcionantes del páncreas muestran una prevalencia creciente. No se acompañan de un cuadro clíni-

Correspondencia: Dr. J. Estrada.
San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. España.
Correo electrónico: jestrada@hotmail.com

co característico y los síntomas generalmente se deben a compresión o invasión tumoral^{1,2}. A pesar de la presencia de metástasis, en algunos pacientes la progresión del tumor es lenta y la supervivencia, prolongada. El único tratamiento curativo es la resección quirúrgica completa, posible únicamente en una minoría de los pacientes^{1,2}.

GLUCAGONOMAS

Los glucagonomas representan aproximadamente el 5% de los tumores pancreáticos neuroendocrinos y el 10% de los funcionantes. Su incidencia es de un caso por cada 20 millones de habitantes y año. La mayoría se diagnostican entre los 40 y 70 años³, con una prevalencia similar en ambos sexos^{4,5}. Son tumores de tamaño variable, generalmente mayores de 2 cm (diámetro medio de unos 6 cm). Aunque en ocasiones se han descrito, los glucagonomas extrapancreáticos son extremadamente raros. Su localización habitual es el páncreas, especialmente en la cola (50%) y el cuerpo (20%)^{3,4}.

El glucagón es una hormona peptídica de 29 aminoácidos, secretada por las células α de los islotes pancreáticos, con múltiples efectos catabólicos en diferentes tejidos. En el hepatocito estimula la adenilatociclasa, promueve la gluconeogénesis y glucogenólisis e inhibe la síntesis de glucógeno. La elevación de los valores de glucagón da lugar a hiperglucemia no acompañada de hiperinsulinemia (por un efecto inhibitor directo en las células β pancreáticas), hipoadminiacidemia (sobre todo de alanina y glutamina, empleados en la gluconeogénesis) e hipoalbuminemia³.

A diferencia del síndrome carcinoide, la presencia de metástasis hepáticas no es imprescindible para el desarrollo del síndrome clínico. El hallazgo más característico es el eritema necrolítico migratorio, presente en aproximadamente el 50 al 75%^{4,5} de los pacientes en el momento del diagnóstico, y que aparece a lo largo del seguimiento en prácticamente todos los casos con enfermedad persistente³. Puede preceder al resto del síndrome clínico pero más frecuentemente aparece de forma concomitante a otros síntomas (tabla 1). Generalmente, comienza en la ingle, y posteriormente se extiende de forma centrífuga. Las lesiones iniciales son máculas y pápulas eritematosas, que confluyen formando placas circinadas bien delimitadas de tamaño variable. Posteriormente, aparecen vesículas frágiles en la zona central, dolorosas y pruriginosas, que generalmente se rompen de forma espontánea, liberando un exudado seroso, y evolucionan dejando una zona indurada de pigmentación broncinea, si bien es frecuente la persistencia de una apariencia psoriasisiforme, liquenificada, en los pliegues, como consecuencia del roce mecánico. Cada lesión habitualmente atraviesa todas estas fases en el plazo aproximado de 10 días, y en cada paciente aparecen diversas lesiones en distintos estadios evolutivos. Las lesiones tienen predilección por la región perioral, el perine, el abdomen inferior y las extremidades inferiores, pero pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo y presentan fenómeno de Koebner. El curso de éstas suele ser fluctuante, con fases de remisión espontánea y exacerbaciones sin desencadenante aparente. La afección de las mucosas y los anejos es muy frecuente, y el eritema descrito suele acompañarse de estomatitis, queilitis angular, glositis atrófica, uretritis, vulvovaginitis, onicolisis, blefaritis y alopecia^{3,6}. La sobreinfección de las lesiones por *Candida* y *Staphylococcus aureus* es frecuente. El examen histológico de las lesiones muestra necrólisis de las capas superiores de estrato espinoso, queratinocitos vacuolados, una característica separación de la epidermis subyacente y edema papilar e infiltración perivascular de linfocitos e histiocitos en la dermis^{3,7}. El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras

dermatosis por deficiencia; especialmente pelagra, acrodermatitis enteropática/déficit de cinc y eritema necrolítico acral, pero también con otros cuadros^{3,8}. Algunos estudios muestran una correlación entre los valores plasmáticos de glucagón así como la presencia y la gravedad del eritema^{6,9}. La causa de este eritema es aún desconocida, si bien se han propuesto diversos mecanismos posibles: efecto directo del glucagón en la piel, liberación de prostaglandinas, déficit de aminoácidos, ácidos grasos o cinc^{3,6}. El eritema se resuelve en poco tiempo tras la resección quirúrgica del tumor y la normalización de los valores de glucagón¹⁰. Los análogos de la somatostatina han disminuido el eritema y otros síntomas⁵. La administración de cinc y la infusión de aminoácidos y ácidos grasos, preferiblemente por vía periférica para evitar el elevado riesgo tromboembólico, de forma continua o intermitente, han mejorado las manifestaciones dermatológicas a largo plazo en los pacientes con enfermedad persistente¹¹.

Una marcada pérdida de peso es probablemente el síntoma más frecuente en el momento del diagnóstico (entre el 50 y el 91% de los pacientes³⁻⁵) y su presencia se correlaciona con la existencia de metástasis⁴. La alteración de la tolerancia a la glucosa es un hallazgo frecuente en los pacientes con glucagonoma, y la prevalencia de diabetes mellitus es de aproximadamente el 40% en el momento del diagnóstico⁵ y de entre el 57 y el 94% a lo largo del seguimiento^{3,4}. Es más frecuente en los pacientes que desarrollan eritema necrolítico migratorio⁴ y generalmente su diagnóstico precede a éste⁵. Clásicamente, se ha descrito la diabetes mellitus asociada al glucagonoma como leve y generalmente tratada únicamente con dieta, pero en series más modernas, la mayoría de los pacientes presenta un mal control metabólico (hemoglobina glucosilada mediana del 9,8%) y precisan tratamiento con insulina⁵. No es frecuente el desarrollo de cetoacidosis³. Aproximadamente el 40% de los pacientes^{4,5}, pero hasta el 90% en algunas series³ presentan anemia, generalmente normocítica normocrómica. Es probablemente una anemia de enfermedad crónica, pero se ha sugerido la posibilidad de que exista una supresión directa de la médula ósea por glucagón o de que el déficit de aminoácidos desempeñe algún papel³. Diversas molestias digestivas (dolor abdominal, náuseas, estreñimiento...) de las que la diarrea es la más frecuente (entre el 16 y el 29%) se han descrito en pacientes con glucagonoma³. La presencia de diarrea se ha correlacionado con la existencia de metástasis⁴. Probablemente, el glucagonoma sea el único tumor endocrino en el que se ha descrito una elevada frecuencia de fenómenos tromboembólicos, presentes hasta en el 30% de los pacientes³. Para algunos autores, éstos son responsables de hasta el 50% de las muertes relacionadas con el tumor y proponen la anticoagulación sistemática de los pacientes. Su patogenia no está clara, si bien se ha propuesto que la secreción de factor X por el tumor pueda ser la responsable⁵. Pueden aparecer síntomas neurológicos, como ataxia, demencia, atrofia óptica, debilidad muscular proximal, y psiquiátricos, como depresión o agitación. Se ha descrito un único caso de miocardiopatía dilatada reversible asociada a glucagonoma³.

Este cuadro clínico tan característico puede permitir un diagnóstico más temprano que en otros tumores neuroendocrinos. Se ha estimado que el tiempo medio desde el comienzo del síndrome clínico hasta el diagnóstico es de 2 años³. Tras la sospecha diagnóstica, generalmente determinada por la presencia de eritema necrolítico migratorio, la determinación de los valores plasmáticos de glucagón permite la confirmación. Los pacientes con glucagonoma presentan generalmente niveles varias veces superiores al rango normal, pero en ocasiones éstos pueden ser normales. En una serie, el valor medio fue de 1.400 pg/ml, con un rango

de entre 84 y 14.300 pg/ml⁵. Los valores son más elevados en los pacientes con eritema necrolítico migratorio y diabetes mellitus^{5,9} y se correlacionan con la masa tumoral³. Múltiples condiciones pueden acompañarse de elevaciones de los niveles plasmáticos de glucagón (ayuno, hipoglucemia, traumatismo, sepsis, pancreatitis aguda, cirugía abdominal, síndrome de Cushing, insuficiencia renal o hepática) que generalmente son menores de 500 pg/ml. Merece una mención específica el síndrome de hiperglucagonemia idiopático, esporádico o familiar, asociado con la presencia en plasma de una forma del péptido de elevado peso molecular. Se asume que concentraciones plasmáticas de glucagón mayores de 1.000 pg/ml, en ausencia de las causas de hiperglucagonemia secundaria ya citadas, confirman el diagnóstico de glucagonoma³. Valores inferiores, o incluso dentro del rango normal, en presencia de un cuadro clínico compatible no pueden excluirlo. En los pacientes con glucagonoma los valores de glucagón no se incrementan tras la infusión de arginina ni descienden tras la de glucosa, por lo que estas pruebas, aún no estandarizadas, pueden ser de utilidad en el diagnóstico. Aproximadamente el 20% de los pacientes presentan valores ligeramente elevados de gastrina¹. No existen datos sobre la sensibilidad de marcadores tumorales no específicos como cromogranina A (CgA) para el diagnóstico y su utilidad en el seguimiento de estos pacientes.

Entre el 50 y el 90% de los glucagonomas presentan metástasis en el momento del diagnóstico^{3-5,7}. Éstas se localizan preferentemente en el hígado (80%), los ganglios linfáticos (40%), y con menor frecuencia en el hueso, el peritoneo, el pulmón y las suprarrenales. La presencia de metástasis es más probable en los pacientes que presentan pérdida de peso, diarrea o hepatomegalia⁴ y los valores de glucagón plasmático suelen ser más elevados en estos pacientes⁵. Los tumores mayores de 2 cm de diámetro presentan metástasis con mucha mayor frecuencia (el 56,1 frente al 8,75% en una serie⁴). Los tumores localizados son potencialmente curables mediante resección quirúrgica, y se ha descrito una supervivencia a 10 años de hasta el 100% en los casos en que la resección es completa⁴. La presencia de metástasis es el factor pronóstico más importante, pero incluso en los pacientes con enfermedad diseminada, los tumores tienden a crecer lentamente y la supervivencia puede ser prolongada. En una serie reciente, 9 de 21 pacientes fallecieron por causas relacionadas con el tumor, una media de 4,9 años tras el diagnóstico de enfermedad metastásica⁵.

Aproximadamente en el 13% de los pacientes (5-17%), el glucagonoma se presenta en el seno de una neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1)³⁻⁵. Únicamente el 1,6% de los pacientes con MEN1 presentan glucagonomas¹². Estos pacientes son diagnosticados a una edad más temprana, y tienen con menor frecuencia el síndrome clínico característico^{4,12}. Presentan una mayor diferenciación histológica, ultraestructural e inmunohistoquímica³. Los glucagonomas múltiples son mucho más frecuentes que en los casos esporádicos (el 58,5 frente al 4,8%), y el número de pacientes con metástasis es menor (el 24,5 frente al 66,1%).

VIPOMAS

Los VIPomas son tumores neuroendocrinos muy poco frecuentes que segregan el péptido intestinal vasoactivo (VIP). Su incidencia es de 0,5 a 2 casos por 10 millones de habitantes y año, y suponen el 3-8% de los tumores endocrinos del páncreas^{1,13}. El 85-90% se localiza en el páncreas y el 10-15% restante en el tracto gastrointestinal (duodeno, esófago, colon) o son de origen neurogénico (ganglios simpáticos y médula suprarrenal). Esta última localización es la más frecuente en niños^{1,14,15}. Los VIPomas pancreáticos son

habitualmente solitarios, mayores de 3 cm, y se localizan en la cola del páncreas en el 75% de los casos. El 50-80% de los pacientes presenta metástasis en el momento del diagnóstico, con más frecuencia en el hígado y los ganglios linfáticos¹³. La gran mayoría son tumores esporádicos y sólo el 1% aparece en el seno de un MEN1^{1,12}.

El VIP tiene 28 aminoácidos y pertenece a una familia de péptidos que actúan como neuromoduladores del sistema nervioso entérico. En el tracto gastrointestinal induce la relajación del músculo liso, inhibe la secreción ácida gástrica y estimula la secreción de agua y electrolitos disminuyendo la absorción de sodio y aumentando la secreción de cloro y potasio². En el páncreas aumenta la secreción de bicarbonato. Además, regula la liberación de insulina y glucagón y estimula la glucogenólisis.

La mayoría de los adultos con VIPomas están entre los 30 y los 50 años, y la mayoría de los niños entre los 2 y 4^{1,13}. El síndrome clínico es consecuencia de la secreción excesiva y no regulada de VIP por parte del tumor (tabla 1). Ha recibido diversas denominaciones, como síndrome de Verner-Morrison (por su descripción original en 1958), cólera pancreático y síndrome WDHA (diarrea acuosa, hipopotasemia y aclorhidria)². Se caracteriza por diarrea secretora muy abundante (normalmente mayor de tres litros al día) que no desaparece con el ayuno y que ocasiona grandes pérdidas de sodio, potasio, bicarbonato y cloro, causando acidosis metabólica y deshidratación importante^{1,15-17}. La hipopotasemia es consecuencia sobre todo de las pérdidas intestinales, pero también del hiperaldosteronismo secundario a la activación de la renina por parte del VIP. La capacidad del VIP para inhibir la secreción ácida gástrica explica la hipoclorhidria que presenta el 75% de los pacientes². En un 10-60% de las ocasiones aparece dolor abdominal en general discreto. Aproximadamente la mitad de los pacientes tienen alteraciones del metabolismo hidrocarbonado debido al efecto glucogenolítico del VIP¹. Su actividad osteolítica directa es causa de hipercalcemia en un porcentaje importante de casos. Sin embargo, su hallazgo debe orientarnos hacia la posibilidad de estar ante un MEN1. Debido al efecto vasodilatador directo del VIP, en un 20% de los pacientes aparece una rubefacción en cara y tronco, en general asociada a un episodio de diarrea¹. El hecho que la sintomatología clínica del VIPoma curse de forma episódica lleva a un retraso en el diagnóstico en ocasiones de varios años.

El diagnóstico de sospecha en este tipo de tumores se debe establecer ante la presencia de diarrea voluminosa, de características secretoras, no esteatorreica, que carece de olor y que no cede con el ayuno prolongado¹⁵. Se debe establecer el diagnóstico diferencial con otras causas de diarrea secretora como la toma abusiva de laxantes u otros tumores neuroendocrinos (carcinoide, gastrinoma)¹⁵. Algunos autores han propuesto que cantidades menores a 700 ml de heces al día excluirían el diagnóstico de VIPoma², hecho que no es del todo cierto en situaciones de marcada deshidratación. La determinación de VIP sérico es la prueba hormonal de mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de este tipo de tumores, siempre que el análisis se realice durante el episodio de diarrea². Pueden aparecer cifras falsamente elevadas durante el ayuno prolongado o la insuficiencia renal, entre otras situaciones. Una concentración plasmática de VIP mayor de 200 pg/ml acompañada del síndrome clínico característico es altamente sugestiva de VIPoma y debe llevarnos a localizar el tumor mediante pruebas de imagen^{1,2}. Además, en este tipo de tumores se han encontrado valores elevados de otras sustancias, como el péptido histidina metionina, la neurotensina, las prostaglandinas E2 o la calcitonina¹. No existen datos de la sensibilidad de marcadores tumorales no específicos, como CgA,

para el diagnóstico y su utilidad en el seguimiento de estos pacientes.

La supervivencia a los 5 años es de alrededor del 90% en tumores no diseminados y de entre el 50 y el 60% en los tumores con metástasis en el momento del diagnóstico¹⁴.

SOMATOSTATINOMAS

Los somatostatinomas son tumores neuroendocrinos derivados de las células D que segregan cantidades excesivas de somatostatina. Son extraordinariamente raros, con una incidencia de 1 caso por cada 40 millones de habitantes y año (el 1% de los tumores endocrinos del páncreas)^{1,18,19}. El 70% se localizan en el páncreas, preferentemente en la cabeza¹. El resto se localiza en el duodeno, fundamentalmente en su segunda porción (ampolla de Vater y región periampular). De modo excepcional, se han descrito en el hígado, el colon y el recto^{19,20}. Los somatostatinomas pancreáticos son tumores grandes y la mayoría ha metastatizado en el momento del diagnóstico. En general, son esporádicos, aunque pueden aparecer de manera excepcional en el contexto de un MEN1^{12,19,20}. Los duodenales son menores y están diseminados con menor frecuencia. Hasta un 50% de los tumores en esta localización aparecen asociados a la enfermedad de Von Recklinghausen¹⁹⁻²¹.

La somatostatina es una hormona peptídica con dos formas moleculares de 14 y 28 aminoácidos que se sintetiza en el intestino, el páncreas y el sistema nervioso central. Actúa fundamentalmente de manera paracrína y ejerce múltiples funciones inhibidoras en muchas áreas. En el páncreas, inhibe la secreción de insulina, glucagón y polipéptido pancreático, así como su secreción exocrina. En el tracto gastrointestinal, inhibe la secreción ácida gástrica y disminuye la contractibilidad de la vesícula biliar y la motilidad intestinal.

La mayoría de los somatostatinomas se diagnostican hacia los 50 años de edad y se distribuyen por igual entre varones y mujeres¹⁹. Los síntomas iniciales más frecuentes son el dolor abdominal y la pérdida de peso. Los pacientes con tumores localizados en el páncreas pueden presentarse con el denominado *síndrome inhibitorio*²¹ caracterizado por diabetes mellitus, esteatorrea y colelitiasis, consecuencia de la secreción excesiva de somatostatina^{1,19,20} (tabla 1). La diabetes mellitus suele ser leve y se produce por una disminución en la producción de insulina. La diarrea con esteatorrea se produce como consecuencia de la maldigestión secundaria a la inhibición de la secreción pancreática de enzimas y bicarbonato. En la mayoría de los enfermos aparece colelitiasis, que cursa a menudo de forma asintomática. Debido a la acción paracrína que ejerce la somatostatina sobre la secreción ácida gástrica, en gran parte de los pacientes aparece hipoclorhidria. El carácter inespecífico de los síntomas hace que el diagnóstico se realice tardíamente, por lo que la mayoría de los somatostatinomas pancreáticos se detectan ya diseminados^{19,21}. Por el contrario, los somatostatinomas de localización duodenal raramente desarrollan un síndrome inhibitorio y se presentan con síntomas derivados del efecto local de la masa (dolor abdominal, sensación de plenitud posprandial o ictericia). La pérdida de peso y la anemia también son frecuentes. Estos síntomas son más llamativos, el diagnóstico se establece de manera más temprana y el porcentaje de pacientes con metástasis es menor que en los somatostatinomas pancreáticos^{1,2,19,20}.

La mayoría de los somatostatinomas se detectan como masas pancreáticas o duodenales en estudios radiológicos realizados en pacientes con dolor abdominal, ictericia o pérdida de peso. En ocasiones se descubren en una laparotomía. Cuando el diagnóstico se sospecha por la tríada clásica de diabetes mellitus, colelitiasis y esteatorrea, debe confir-

TABLA 1. Principales manifestaciones clínicas de los tumores endocrinos funcionantes del páncreas

Glucagonoma
Eritema necrolítico migratorio
Pérdida de peso
Diabetes mellitus
Diarrea
Anemia normocítica
Trombosis venosa
VIPoma
Diarrea secretora
Hipopotasemia
Hipoclorhidria
Somatostatinoma
Esteatorrea
Diabetes mellitus
Colelitiasis

marse mediante la determinación de la somatostatina plasmática^{1,2}. Los valores suelen estar más de 10 veces por encima del valor normal en tumores pancreáticos y normales o sólo ligeramente elevados en los de localización duodenal^{19,20}. En ocasiones, pueden encontrarse valores elevados de otras hormonas como la gastrina o la calcitonina, hecho más frecuente en los de origen pancreático¹⁹.

La supervivencia a los cinco años es del 75%, pero baja al 60% cuando la enfermedad está diseminada²⁰. El pronóstico es mejor en los somatostatinomas duodenales^{22,23}.

PPOMAS Y TUMORES PANCREÁTICOS NO FUNCIONANTES

Aproximadamente entre el 30 y el 40% de los tumores endocrinos pancreáticos no producen ningún síndrome hormonal y se denominan no funcionantes. En las últimas series ha aumentado la frecuencia de estos tumores en relación con los funcionantes, quizás por una mejoría en los métodos diagnósticos. Su incidencia estimada es de 1 a 2 casos por millón de habitantes y año. Se diagnostican habitualmente en pacientes de entre 40 y 60 años. Generalmente, son tumores grandes y únicos (excepto en los pacientes con MEN1), se encuentran preferentemente en la cabeza pancreática y, en la mayoría de los casos, presentan metástasis al diagnóstico^{1,24}.

Los tumores no funcionantes con frecuencia segregan hormonas peptídicas que no producen ningún síndrome clínico característico: polipéptido pancreático (PP), cromograninas, gonadotropina coriónica humana (HCG) α y β , neuropeptidina, etc. En ocasiones, liberan hormonas que sí se han relacionado con una clínica específica (gastrina, VIP...), pero lo hacen en unas cantidades muy pequeñas, o en una forma molecular biológicamente inactiva. Otros tumores conservan la capacidad para la síntesis hormonal pero son incapaces de secretarlas¹.

En el estudio anatomo-patológico los tumores no funcionantes son indiferenciables de los funcionantes. Presentan inmunohistoquímica positiva para CgA y sinaptofisina, pero con frecuencia también para otras hormonas pancreáticas: insulina, glucagón, PP, etc.

Los pacientes presentan síntomas relacionados con la compresión o invasión del tumor o las metástasis y, a diferencia de los tumores funcionantes, la clínica guarda relación con la localización del tumor primario. El síntoma más frecuente es dolor abdominal (36%) seguido de ictericia (28%)²⁵. También se han descrito otras formas de presentación, como pancreatitis de repetición, hemorragia digestiva alta, pérdida de peso y alteración de las pruebas de función

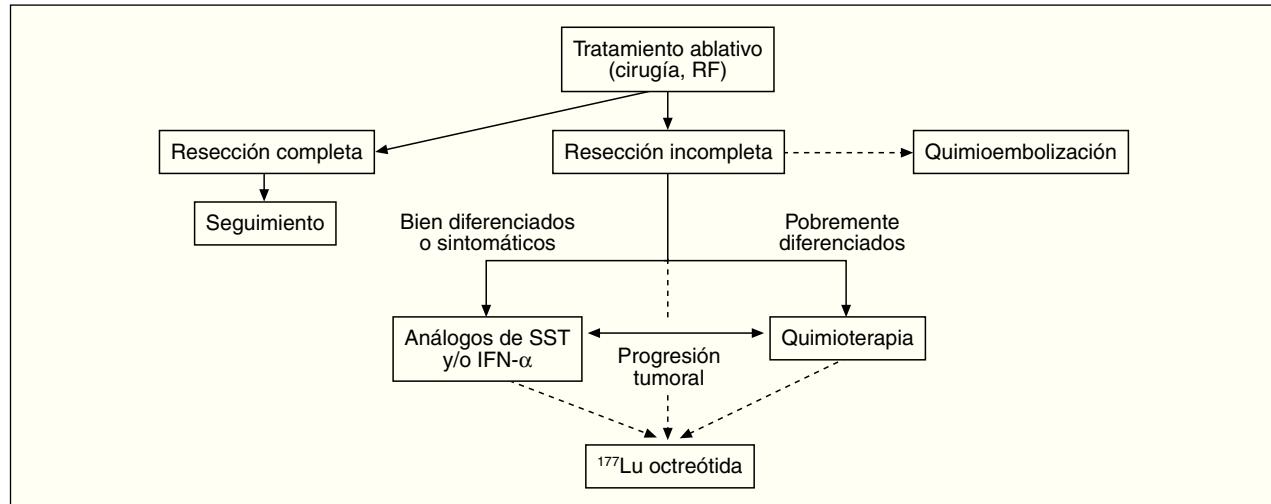


Fig. 1. Algoritmo de tratamiento de los tumores pancreáticos neuroendocrinos. RF: radiofrecuencia; SST: somatostatina; IFN- α : interferón alfa. Modificada de Öberg y Eriksson¹.

hepática¹. Un mayor porcentaje de pacientes cada vez mayor se diagnostica tras el hallazgo incidental del tumor en una prueba de imagen.

La prueba bioquímica más sensible para el diagnóstico de los tumores no funcionantes es la determinación de los valores plasmáticos de CgA. Si bien existen diferencias en función del método empleado, su sensibilidad para el diagnóstico de estos tumores oscila entre el 64 y el 84%²⁶⁻²⁸. Su valor se correlaciona con la masa tumoral y con la presencia de metástasis hepáticas²⁷. Durante el seguimiento, las variaciones en los valores de CgA predicen la evolución de la enfermedad²⁷. Entre el 45 y el 58% de los pacientes presenta valores elevados de PP^{25,28}. En un estudio la determinación combinada de PP y CgA presentó claras ventajas respecto a la determinación aislada de CgA, con una importante mejoría de la sensibilidad (el 95 frente al 75%)²⁸. Las subunidades α y β de la HCG se encuentran elevadas en un 40 y un 20% de los pacientes respectivamente, hallazgo que se ha relacionado con la existencia de invasión local o metástasis^{24,25}.

Entre el 62 y el 92% de los pacientes presentan metástasis o invasión local en el diagnóstico. El pronóstico de los pacientes con tumores pancreáticos no funcionantes es similar al de los funcionantes²⁹. A pesar de la existencia de metástasis, algunos pacientes muestran una supervivencia prolongada. El grado de diferenciación y el número de mitosis son los principales predictores de la supervivencia²⁹. Se ha descrito una supervivencia a 5 años del 65%¹. Un estudio ha propuesto clasificar a estos pacientes en 2 grupos, uno con múltiples pérdidas alélicas y un peor pronóstico y otro sin ellas³⁰.

Excepcionalmente, algunos tumores productores de PP provocan un síndrome clínico específico, y deben considerarse como funcionantes. Consiste en un cuadro de diarrea acuosa similar a la producida por los VIPomas y, en ocasiones, múltiples úlceras gastroduodenales. Se desconoce la fisiopatología de este síndrome y la razón por la que algunos PPomas se acompañan de estos síntomas mientras que la mayoría no los presentan^{31,32}.

TUMORES CON SECRECIÓN HORMONAL ECTÓPICA

Se ha descrito la existencia de tumores pancreáticos secretores de corticotropina (ACTH), hormona liberadora de

hormona de crecimiento (GHRH), neurotensina, paratirina (PTH), ghrelina y otras hormonas peptídicas. Aproximadamente el 7,5% de los síndromes de Cushing por secreción ectópica de ACTH se deben a tumores neuroendocrinos pancreáticos³³. Salvo excepciones, el síndrome de Cushing clínico suele presentarse en pacientes con enfermedad metastásica, y conlleva un peor pronóstico y una peor respuesta a la quimioterapia¹. Se han descrito alrededor de 50 casos de acromegalia por tumores pancreáticos secretores de GHRH. En estos pacientes la exérésis del tumor, cuando es posible, resuelve el cuadro clínico³⁴. El tratamiento con análogos de somatostatina suele conseguir una disminución en los valores de GHRH, GH y factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1)³⁵.

LOCALIZACIÓN

La tomografía computarizada (TC) es el método de elección para el diagnóstico de localización, con una elevada sensibilidad puesto que los tumores suelen ser mayores de 2 cm de diámetro (entre un 82 y un 92% glucagonomas⁴, VIPomas¹⁶ y tumores no funcionantes³⁶). La ecografía abdominal presenta un rendimiento mucho menor. La ecografía endoscópica puede ser de utilidad (sensibilidad del 88,9%), especialmente para aquellos casos en los que el tumor se encuentre en la cabeza del páncreas (tumores no funcionantes, somatostatinomas duodenales, aproximadamente el 20% de los glucagonomas...)^{4,37}. La resonancia magnética es probablemente similar a la TC en la localización del tumor primario, pero tiene mayor sensibilidad para la detección de metástasis hepáticas^{1,16,38}. La gammagrafía con ¹¹¹In-octreótida (octreoscán) es una técnica utilizada para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos. En tumores no funcionantes, glucagonomas, VIPomas y somatostatinomas presenta una gran sensibilidad, especialmente para la detección de metástasis hepáticas y óseas^{1,4,16,39}, y es superior a otros métodos en la localización de tumores menores de 2 cm^{1,39}. La tomografía por emisión de positrones (PET) con 5-hidroxietriptófano marcado con ^{11C} ha mostrado una sensibilidad mayor del 90% en la localización de tumores pancreáticos neuroendocrinos, claramente superior a la de la TC o la de la gammagrafía con ¹¹¹In-octreótida en la única comparación realizada⁴⁰. Dado el escaso número de pacientes con tumo-

res subcentimétricos y las elevadas posibilidades de localización de la lesión mediante la palpación cuidadosa del páncreas y la realización de ecografía en el acto quirúrgico, no consideramos indicada la realización de otras pruebas de localización invasivas de forma sistemática.

TRATAMIENTO

El único tratamiento curativo de los tumores neuroendocrinos es su resección completa (fig. 1). Esto es posible únicamente en alrededor del 20 a 40% de los casos, ya que el resto se diagnostican ya diseminados. Durante la cirugía se debe hacer un examen abdominal exhaustivo en búsqueda de afectación de los ganglios linfáticos o metástasis potencialmente resecables. Se debe realizar colecistectomía de forma profiláctica para evitar las posibles complicaciones de tratamientos posteriores (análogos de somatostatina y quimioembolización)^{2,41}. En pacientes con enfermedad diseminada en los que la resección completa no es posible, la cirugía citoreductora puede ayudar al control de la secreción hormonal y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Los datos sobre supervivencia son controvertidos. En algunas series se ha observado un aumento de la supervivencia⁴² pero en otras no.

En metástasis hepáticas se han empleado métodos de ablación con radiofrecuencia o crioablación, con buenos resultados sobre el control de la secreción hormonal y los síntomas. Son especialmente útiles en metástasis menores de 3 cm⁴³.

La embolización de las ramas de la arteria hepática, aislada o asociada a la administración de agentes quimioterápicos, es útil como tratamiento paliativo, consiguiendo una mejoría en el control de los síntomas pero sin influencia en la supervivencia a largo plazo. Los resultados parecen ser peores en metástasis de tumores neuroendocrinos pancreáticos que en carcinoides, y la duración de la respuesta es menor⁴⁴. En algunos pacientes se está ensayando la embolización con partículas marcadas con isótopos radiactivos.

Los análogos de somatostatina inhiben la secreción hormonal del tumor y son útiles en el control sintomático de estos pacientes. Suelen conseguir la desaparición del eritema necrolítico migratorio en pocos días en prácticamente todos los pacientes con glucagonoma. También se ha observado mejoría de la diarrea, la hiperglucemia, la pérdida de peso y los síntomas neurológicos³. Son el tratamiento de elección para el control de la diarrea y las pérdidas electrolíticas en los pacientes con VIPoma. Se obtiene una rápida mejoría de los síntomas en aproximadamente el 80% de los pacientes, no siempre acompañada de una disminución de los niveles plasmáticos de VIP, lo que sugiere que el beneficio se debe a una acción directa sobre el tubo digestivo¹⁷. Existe escasa información acerca de la utilidad del tratamiento con análogos de somatostatina en pacientes con somatostatinomas. En un estudio se objetivó clara mejoría sintomática en 2 de 3 pacientes²².

El tratamiento con interferón α (IFN- α) se acompaña de respuestas sintomáticas en el 40-60% de los pacientes, bioquímicas en el 30-60% y tumorales en menos del 15%. Se ha utilizado habitualmente como tratamiento de segunda línea en aquellos pacientes resistentes a la quimioterapia o en los que el tratamiento con octreótida ya no es efectivo para el control sintomático. No existen datos concluyentes sobre la utilidad de IFN- α en glucagonomas y somatostatinomas. Esta terapia parece más efectiva en el tratamiento de los VIPomas que en el resto de estos tumores^{1,17,45}.

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos son resistentes al tratamiento quimioterápico. En los estudios realizados parece observarse una respuesta algo mejor que en tumores carcinoides. La estreptozotocina ha sido el agente quimioterápico de elección durante largo tiempo. Las pautas combi-

nadas con estreptozotocina y 5-fluorouracilo, y estreptozotocina y doxorrubicina han demostrado mejores resultados que el tratamiento en monoterapia^{46,47}. El tratamiento con triple terapia (estreptozotocina, 5-fluorouracilo y doxorrubicina) no ha aportado beneficios adicionales⁴⁸. Se obtienen respuestas bioquímicas y sintomáticas en aproximadamente el 50% de los casos, y regresión tumoral significativa ($> 50\%$) en sólo el 25% de los pacientes. Algunos estudios sugieren que la quimioterapia es más efectiva en VIPomas que en otros tumores neuroendocrinos del páncreas¹. En tumores pobremente diferenciados, pautas de tratamiento con cisplatino y etopósido se han asociado con respuestas tumorales parciales en un mayor número de pacientes (67%)⁴⁹.

Los análogos de somatostatina marcados con ^{90}Y o ^{177}Lu se han utilizado en tumores diseminados con tasas de respuesta algo mejores que con la quimioterapia⁵⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Öberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005;19:753-81.
2. Doherty GM. Rare endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005;19:807-17.
3. Chastain MA. The glucagonoma syndrome: a review of its features and discussion of new perspectives. Am J Med Sci. 2001;321:306-20.
4. Soga J, Yakuwa Y. Glucagonomas/diabetico-dermatogenic syndrome (DDS): a statistical evaluation of 407 reported cases. J Hepatobil Pancreat Surg. 1998;5:312-9.
5. Wermers RA, Fatourechi V, Wynne AG, Kvols LK, Lloyd RV. The glucagonoma syndrome: clinical and pathologic features in 21 patients. Medicine (Baltimore). 1996;75:53-63.
6. Van Beek AP, De Haas ERM, Van Vloten WA, Lips CJM, Roijers JFM, Cannings-van Dijk MR. The glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema: a clinical review. Eur J Endocrinol. 2004;151:531-7.
7. Pujol RM, Wang CY, El-Azhary RA, Gibson LE, Schroeter AL. Necrolytic migratory erythema: clinicopathologic study of 13 cases. Int J Dermatol. 2004;43:12-8.
8. Edney JA, Hofmann S, Thompson JS, Kessinger A. Glucagonoma syndrome is an underdiagnosed entity. Am J Surg. 1990;160:625-9.
9. Wermers RA, Fatourechi V, Kvols LK. Clinical spectrum of hyperglucagonemia associated with malignant neuroendocrine tumors. Mayo Clin Proc. 1996;71:1030-8.
10. Smith AP, Doolas A, Staren ED. Rapid resolution of necrolytic migratory erythema after glucagonoma resection. J Surg Oncol. 1996;61:306-9.
11. Alexander EK, Robinson M, Staniec M, Dluhy RG. Peripheral amino acid and fatty acid infusion for the treatment of necrolytic migratory erythema in the glucagonoma syndrome. Clin Endocrinol. 2002;57:827-31.
12. Lévy-Bohbot N, Merle C, Goudelet P, Delemer B, Calender A, Jolly D, et al. Prevalence, characteristics and prognosis of MEN1 associated glucagonomas. VIPomas and somatostatinomas. Study from the GTE registry. Gastroenterol Clin Biol. 2004;28:1075-81.
13. Smith SL, Branton SA, Avino AJ, Martin JK, Lingler PJ, Thompson GB, et al. Vasoactive intestinal polypeptide secreting islet cell tumors: a 15-year experience and review of the literature. Surgery. 1998;124:1050-5.
14. Soga J, Yakuwa Y. VIPoma/diarrheogenic syndrome: a statistical evaluation of 241 reported cases. J Exp Clin Cancer Res. 1998;17:389-400.
15. Perry RR, Vinik AI. Clinical review 72: diagnosis and management of functioning islet cell tumors. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80:2273-8.
16. Nikou GC, Toubanakis C, Nikolau P, Giannatou E, Safioleas M, Mallas E, et al. VIPomas: an update in diagnosis and management in a series of 11 patients. Hepatogastroenterology. 2005;52:1259-65.
17. Eriksson B, Öberg K. An update of the medical treatment of malignant endocrine pancreatic tumors. Acta Oncol. 1992;32:203-8.
18. O'Dorisio TM, Mekhjian HS, Gaginella TS. Medical therapy of VIPomas. Endocrinol Metab Clin North Am. 1989;18:545-56.
19. Tanaka S, Yamasaki S, Matsushita H, Ozawa Y, Kurosaki A, Takeuchi K, et al. Duodenal somatostatinoma: a case report and review of 31 cases with special reference to the relationship between tumor size and metastasis. Pathol Int. 2000;50:146-52.
20. Soga J, Yakuwa Y. Somatostatinoma/inhibitory syndrome: a statistical evaluation of 173 reported cases as compared to other pancreatic endocrinomas. J Exp Clin Cancer Res. 1999;18:13-22.
21. Mao C, Shah A, Hanson DJ, Howard JM. Von Recklinghausen's disease associated with duodenal somatostatinoma: contrast of duodenal versus pancreatic somatostatinomas. J Surg Oncol. 1995;59:67-73.
22. Angeletti S, Corleto VD, Schillaci O, Marignani M, Annibale B, Moretti A, et al. Use of the somatostatin analogue octreotide to localise and manage somatostatin-producing tumours. Gut. 1998;42:792-4.

Aller J et al. Otros tumores neuroendocrinos pancreáticos: glucagonomas, VIPomas, somatostatinomas, no funcionantes y tumores con secreción ectópica

23. Hamy A, Heymann MF, Bodic J, Visset J, Le Bourgne J, Leneel JC, et al. Duodenal somatostatinoma. Anatomic/clinical study of 12 operated cases. Ann Chir, 2001;126:221-6.
24. Eriksson B, Öberg K. PPomas and non-functioning endocrine pancreatic tumors: clinical presentation, diagnosis and advances in management. En: Mignon M, Jensen RT, editors. Endocrine tumors of the pancreas: recent advances in research and management. Front Gastrointest Res. 1995;23:208-22.
25. Eriksson B, Amberg H, Lindgren PG, Lorelius LE, Magnusson A, Lundqvist G, et al. Neuroendocrine pancreatic tumors: clinical presentation, biochemical and histopathological findings in 84 patients. J Int Med. 1990;228:103-13.
26. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, Lindemann J, De Herder WW, et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the α -subunit of glycoprotein hormones. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:2622-8.
27. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, Celio L, Procopio G, Artale S, et al. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindoleacetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. Cancer. 1999;86:858-65.
28. Panzuto F, Severi C, Cannizzaro R, Falconi M, Angeletti S, Pasquali A, et al. Utility of combined use of plasma levels of chromogranin A and pancreatic polypeptide in the diagnosis of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. J Endocrinol Invest. 2004;27:6-11.
29. Hochwald SN, Zee S, Conlon KC, Colleoni R, Louie O, Brennan MF, et al. Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups. J Clin Oncol. 2002;20:2633-42.
30. Rigaud G, Missaglia E, Moore PS, Zamboni G, Falconi M, Talamini G, et al. High resolution allelotyping of nonfunctional pancreatic endocrine tumors: identification of two molecular subgroups with clinical implications. Cancer Res. 2001;61:285-92.
31. Bellows C, Haque S, Jaffre B. Pancreatic polypeptide islet cell tumor: case report and review of the literature. J Gastrointest Surg. 1998;2:526-32.
32. Raffel A, Krausch M, Schulte KM, Röher HD. Symptomatic pure pancreatic polypeptide containing tumor of the pancreas. Pancreas. 2004;29:83.
33. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznik RH, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:371-7.
34. Sano T, Asa SL, Kovacs K. Growth hormone-releasing hormone-producing tumors: clinical, biochemical and morphological manifestations. Endocr Rev. 1988;9:357-73.
35. Sassolas G, Chayvialle JA. GRFomas, somatostatinomas: clinical presentation, diagnosis and advances in management. En: Mignon M, Jensen RT, editors. Endocrine tumors of the pancreas: recent advances in research and management. Front Gastrointest Res. 1995;23:194-207.
36. Van Hoe L, Gryspeerdt S, Marchal G, Baert AL, Mertens L. Helical CT for the preoperative localization of islet cell tumors of the pancreas: value of arterial and parenchymal phase images. AJR Am J Roentgenol. 1995;165:1437-9.
37. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, Nostrant TT, Elta GH, Scheiman JM. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. Am J Gastroenterol. 2000;95:2271-7.
38. Debray MP, Geoffroy O, Laisy JP, Lebtahi R, Silbermann-Hoffman O, Henry-Feugeas MC, et al. Imaging appearances of metastases from neuroendocrine tumors of the pancreas. Br J Radiol. 2001;74:1065-70.
39. Virgolini I, Traub-Weidener T, Decristoforo C. Nuclear medicine in the detection and management of pancreatic islet-cell tumours. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2005;19:213-27.
40. Orlefors H, Sundin A, Garske U, Juhlin C, Öberg K, Skogseid B, et al. Whole-body (11)C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:3392-400.
41. Mansour JC, Chen H. Pancreatic endocrine tumours. J Surg Res. 2004; 120:139-61.
42. Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, Rilling WS, Quebbeman EJ, Wilson SD, et al. Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival? Ann Surg. 2005; 241:776-85.
43. Henn AR, Levine EA, McNulty W, Zagoria RJ. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic metastases for symptomatic relief of neuroendocrine syndromes. Am J Roentgenol. 2003;181:1005-10.
44. Gupta S, Johnson MM, Murphy R, Ahrar K, Wallace MJ, Madoff DC, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. Cancer. 2005;104:1590-602.
45. Ericsson B, Öberg K, Alm G, Karlsson A, Lundqvist G, Andersson T, et al. Treatment of malignant endocrine pancreatic tumours with human leucocyte interferon. Lancet. 1986;2:1307-9.
46. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. N Eng J Med. 1980;303:1189-94.
47. Moertel CG, Lefkopoulos M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. N Eng J Med. 1992;326: 519-23.
48. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. J Clin Oncol. 2004;22:4762-71.
49. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. Cancer. 1991;68:227-32.
50. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, Kooij PP, De Herder WW, Feelders RA, et al. Radiolabeled somatostatin analog 177Lu-DOTA0,Tyr3.octreotide in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. J Clin Oncol. 2005;23:2754-62.