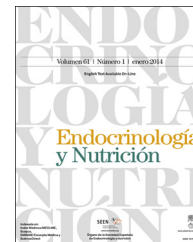


Endocrinología y Nutrición

www.elsevier.es/endo



CARTAS CIENTÍFICAS

Adenopatía cervical como presentación de ampuloma neuroendocrino



Cervical adenopathy as first symptom of a neuroendocrine ampullary tumor

Los tumores neuroendocrinos (TNE) gastrointestinales no pancreáticos incluyen un amplio grupo de enfermedades con localización preferentemente ileal y apendicular, habitualmente sin clínica de hipersecreción hormonal. Existen menos de 140 casos descritos en la ampolla de Vater, cuyos síntomas suelen derivar de la obstrucción ampular e incluyen dolor abdominal, pancreatitis, ictericia o hemorragia digestiva.

La mitad de estos tumores presentan afectación metastásica ganglionar localregional al diagnóstico, sin guardar relación con el tamaño del tumor ni condicionar un peor pronóstico.

La afectación ganglionar cervical por neoplasias intraabdominales ocultas (signo de Troisier) es conocida desde hace más de un siglo, particularmente por adenocarcinomas gástricos o pancreáticos. Presentamos un TNE ampular cuya primera manifestación fue una adenopatía cervical metastásica.

Una mujer de 59 años consultó por una tumoración palpable cervical izquierda sin otra sintomatología. La evaluación con tomografía computarizada (TC) cervical evidenció una adenopatía laterocervical de 4 cm comprimiendo el lóbulo tiroideo izquierdo (fig. 1). La biopsia mostró un ganglio infiltrado por un TNE bien diferenciado, con inmunohistoquímica (IHQ) positiva para cromogranina A (CgA) y sinaptofisina y negativa para calcitonina. La ecografía tiroidea no mostró alteraciones.

La analítica evidenció valores séricos normales de marcadores tumorales neuroendocrinos (CgA, gastrina, PP, somatostatina, glucagón y calcitonina), con transaminasas y fosfatasa alcalina elevadas (AST: 75 U/L; VN < 32; ALT: 82 U/L; VN < 32; γ GT: 1.167 U/L; VN < 33; FA: 279 U/L; VN < 36) y bilirrubina normal. La TC abdominal reveló un conducto biliar dilatado (15 mm) con papila prominente, sin tumor ni ocupación luminal y dilatación del conducto pancreático (fig. 2). Una ecoendoscopia mostró una masa hipoecoica en la ampolla duodenal con adenopatías periportales de hasta

24 mm. La biopsia del tumor y las adenopatías evidenció un TNE.

Se realizó una duodenopancreatectomía cefálica (intervención de Whipple) con resección ganglionar linfática regional, que demostró un tumor neuroendocrino de $1,7 \times 1,4$ cm que invadía la mucosa duodenal y el páncreas, con afectación linfática y ganglionar peripancreática, preaórtica y mesentérica (17/23). Microscópicamente se caracterizaba por una proliferación de pequeñas células redondeadas con patrón sólido y 2 mitosis/10 campos de gran aumento. La IHQ determinó un índice de proliferación celular bajo (Ki67 < 2%), con marcadores neuroendocrinos positivos (CgA, sinaptofisina); no se determinó IHQ para otras hormonas por problemas técnicos. Un mes más tarde se realizó una disección cervical funcional izquierda, que mostró 9/41 ganglios afectados, de hasta 4,5 cm de tamaño.

La gammagrafía con octreótido- ^{111}In posquirúrgica mostró captación a nivel ganglionar peripancreático y del mediastino superior, con afectación ósea en la 7.^a articulación costovertebral, confirmada por gammagrafía ósea.

Tras un periodo de 2 años sigue asintomática, con elevación progresiva de la CgA sérica (VN $\times 3$) en el último año, estabilización de la lesión en D7 y aparición de nueva lesión en L5, con crecimiento de las adenopatías. Aún no se ha iniciado ningún tratamiento.

El signo de Troisier hace referencia a adenopatías laterocervicales izquierdas como presentación de un tumor maligno intraabdominal, por diseminación linfática a través del conducto torácico. Los TNE ampulares son tumores excepcionales, con menos de 140 casos descritos, por debajo del 2% de los tumores malignos de la ampolla y del 0,3% de los TNE gastrointestinales¹⁻³. No hemos encontrado ningún caso publicado con esta presentación inicial.

La incidencia y prevalencia de TNE ha aumentado en los últimos años, probablemente por la mejoría de las técnicas diagnósticas^{1,4}. La edad media al diagnóstico de los TNE ampulares es de 58 años y existe mayor prevalencia en el sexo masculino^{1,4}. El 25% de los casos están relacionados con el síndrome de von Recklinghausen^{2,4,5}.

Los signos y síntomas más habituales de los TNE ampulares son ictericia (60%), dolor abdominal (40%) y pancreatitis (6%), siendo más raros la pérdida de peso y el sangrado gastrointestinal^{2,4,6}. El síndrome carcinoide es poco común, salvo en presencia de metástasis hepáticas².

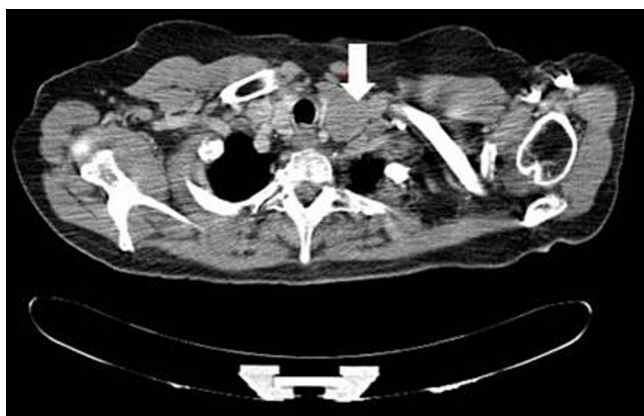


Figura 1 Adenopatía cervical.

La estadificación histopatológica de la *World Health Organization* de 2010 es la clasificación que más se ajusta al pronóstico de estos tumores¹, y recientes estudios sugieren una asociación entre mayor agresividad biológica del tumor y posibilidad de metástasis a distancia con un mayor índice Ki-67².

Los marcadores celulares tumorales neuroendocrinos inespecíficos (cromogranina A, enolasa neuronal específica y sinaptofisina) son positivos en casi la totalidad de los TNE ampulares estudiados (92, 100 y 100% respectivamente). Respecto a los marcadores específicos de producción hormonal, no evaluados en nuestra paciente, el más frecuente es somatostatina (58-67%), seguido de insulina (25%), serotonina (17%) y CCK (17%)^{1,2,5}.

El método diagnóstico de localización de elección del tumor primario es la colangiopancreatografía retrógrada



Figura 2 Dilatación del colédoco y Wirsung.

endoscópica (CPRE). La CPRE y la ecoendoscopia (EUS) permiten valorar la posibilidad de infiltración en los conductos biliares. La EUS tiene alta sensibilidad para tumores de pequeño tamaño o angioinvasión local. La TC y la RMN proporcionan poca sensibilidad para el diagnóstico de la lesión primaria, siendo útiles para demostrar metástasis en el hígado, principalmente en fase arterial precoz⁷, o en el mesenterio; según la clínica y evolución se deben valorar otras pruebas de imagen, como gammagrafía ósea, octreoscan, PET o MIBG¹⁻³.

El tratamiento estándar consiste en duodenopancreatectomía cefálica (intervención de Whipple). La ampulectomía endoscópica podría ser una opción viable en el tratamiento de casos seleccionados con carcinomas altamente diferenciados confinados a la mucosa sin invasión vascular o linfática^{2,6}.

En las series publicadas el tamaño del tumor no se correlaciona con el potencial metastásico ganglionar del mismo^{1,2,4-6}. La coexistencia de metástasis ganglionares locorregionales (50% al diagnóstico) no ha demostrado impacto en la supervivencia libre de enfermedad, ni tampoco la afectación perineural o venosa. Los factores correlacionados con peor pronóstico son la extensión local del tumor (serosa, páncreas, retroperitoneo y otros órganos adyacentes), el tamaño > 2 cm y el alto grado mitótico (G3)^{1,2,4-6}.

La supervivencia a los 5 y 10 años es del 82 y 71% respectivamente, siendo menor para los carcinomas de alto grado (15% a los 5 y 10 años). Recurren el 40-50%, con metástasis mayoritariamente hepáticas^{1,2,8}.

El caso aportado presenta una serie de características inusuales que lo hacen de interés. Se trata de un comienzo excepcional en un tumor infrecuente, con un estadio avanzado, que cursó de forma silente hasta la autodetección de la adenopatía. Pese a tratarse de un tumor menor de 2 cm y con un Ki-67 inferior al 2%, presenta una extensa afectación ganglionar y metastásica ósea sin evidencia de afectación hepática, la más habitual en la diseminación de estas neoplasias.

Bibliografía

1. Dumitrascu T, Dima S, Herlea V, Tomulescu V, Ionescu M, Popescu I. Neuroendocrine tumors of the ampulla of Vater: Clinic-pathological features, surgical approach and assessment of prognosis. *Langenbecks Arch Surg.* 2012;397:933-43.
2. De Palma GD, Masone S, Siciliano S, Maione F, Falletti J, Mansueto G, et al. Endocrine carcinoma of the major papilla: Report of two cases and review of the literature. *Surg Oncol.* 2010;19:235-42.
3. Frendlich V, Ramaswamy A, Slater EP, Bartsch DK. Duodenal somatostinoma associated with von Recklinghausen's disease. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2004;11:417-21.
4. Ozsoy M, Ozsoy Y, Canda AE, Nalbant OA, Haskaraca F. The rare malignancy of the hepatobiliary system: Ampullary carcinoid tumor. *Case Rep Med.* 2011;2011:173036. Published online May 31, 2011. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/173036>
5. Carter JT, Grenert JP, Rubenstein L, Stewar L, Way LW. Neuroendocrine tumors of the ampulla of Vater. *Arch Surg.* 2009;144:527-31.
6. Senda E, Higashida A, Sakano S, Yamada H. Minute ampullary carcinoid tumor with lymph node metastases: A case report and review of literature. *World J Surg Oncol.* 2009;7:9.

7. Giesel FL, Kratochwil C, Mehndiratta A, Wulfert S, Moltz JH, Zechmann CM, et al. Comparison of neuroendocrine tumor detection and characterization using DOTATOC-PET in correlation with contrast enhanced CT and delayed contrast enhanced MRI. *Eur J Radiol.* 2012;81:2820-5.
8. Albores-Saavedra J, Hart A, Chablé-Montero F, Henson DE. Carcinoids and high-grade neuroendocrine carcinomas of the ampulla of Vater: A comparative analysis of 139 cases from the surveillance, epidemiology, and end results program-a population based study. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:1692-6.

Laura A. Calles, Natalia Iglesias Eider Etxeberria*,
Fernando Goñi y Miguel Paja

*Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital
Universitario de Basurto, Bilbao, España*

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: nataliacovadonga.iglesiashernandez@
osakidetza.net, nataig39@gmail.com

(N. Iglesias Eider Etxeberria).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2014.05.002>

Pseudohipoaldosteronismo tipo 1 secundario a reflujo vesicoureteral: una urgencia endocrinológica



Pseudohypoaldosteronism type 1 secondary to vesicoureteral reflux: An endocrinologic emergency

El hipoaldosteronismo es una enfermedad endocrinológica caracterizada por hiperpotasemia y acidosis metabólica hiperclorémica leve con anión-gap normal (acidosis tubular renal tipo 4).

Las causas de hipoaldosteronismo incluyen trastornos adquiridos (hipoaldosteronismo hiporreninémico, inhibición farmacológica de angiotensina II, terapia heparínica e insuficiencia suprarrenal primaria) y, menos frecuentemente, hereditarios. En todos ellos está afectada la síntesis de aldosterona adrenal o la liberación de renina¹.

La aldosterona es un mineralocorticoide cuya principal acción tiene lugar en el riñón y, secundariamente, en otros órganos (colon, pulmón, glándulas sudoríparas, lacrimales y salivares). Su acción, que requiere un receptor mineralocorticoide y una proteína transportadora de sodio, denominada canal epitelial de sodio (CES), regula la reabsorción plasmática de sodio y la eliminación urinaria de potasio². Es fundamental distinguir entre disminución de la producción de aldosterona y resistencia a la misma.

Dentro del síndrome de resistencia aldosterónica las causas más frecuentes descritas son el tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio y la antibioterapia con cotrimoxazol y pentamidina. Cabe destacar, por su infrecuencia, el pseudohipoaldosteronismo tipo 1 (PHA1).

El PHA1 puede presentar una base genética, con 2 formas de herencia: una autosómica recesiva, que afecta al CES, con repercusión sobre todos los órganos efectores (forma múltiple) y otra con patrón autosómico dominante, caracterizada por mutaciones en el gen codificante del receptor renal de aldosterona (forma renal)^{3,4}. Respecto a las formas secundarias o adquiridas destacan las derivadas de uropatía obstructiva (orgánica o funcional) y/o infecciosa, enfermedad túbulo-intersticial y efectos secundarios medicamentosos⁴ (tabla 1).

El PHA1 cursa con resistencia a la aldosterona; se caracteriza por hiponatremia, hipovolemia, hiperpotasemia y

acidosis metabólica hiperclorémica. Los niveles plasmáticos de renina y aldosterona se encuentran notablemente elevados.

Si bien el síndrome cursa de forma insidiosa, excepcionalmente puede constituir una urgencia hidroelectrolítica. Por este motivo describimos el caso clínico de un paciente con un grave cuadro de deshidratación, hiperpotasemia crítica y un volumen urinario excesivamente elevado para el grado de deshidratación. Se trata de un neonato varón de 19 días de vida, que ingresa en la UCI pediátrica debido a deshidratación y pérdida ponderal de un 19% (peso al nacimiento de 3.090 g [percentiles P10-P25], tras parto vaginal y eutócico, a las 41 semanas de gestación). No había presentado clínica infecciosa ni febril.

Dentro de los antecedentes familiares destaca una hermana de 6 años con reflujo vesicoureteral (RVU) izquierdo grado 1, complicado con pielonefritis a los 15 días de vida, que precisó ingreso hospitalario.

El estudio analítico mostró leucocitosis (27.100 leucocitos/mm³), con presencia de cayados (9%). Bioquímicamente mostraba perfil renal e iónico muy alterados (urea: 234,9 mg/dl, creatinina: 1,67 mg/dl, natremia: 122,6 mEq/l, cloremia: 90,4 mEq/l, caliemia: 11,25 mEq/l y calcemia de 11,6 mg/dl). Dada esta caliemia crítica, se descartó hiperpotasemia ficticia o error preanalítico (suero hemolizado, contaminación EDTA-K³, excesiva compresión o tiempo de torniquete, así como farmacológica). El estudio gasométrico arterial mostraba acidosis metabólica (pH: 7,17; pCO₂: 15 mm Hg; pO₂: 105 mm Hg, HCO₃⁻: 5,5 mmol/l y SBE: -20,1 mmol/l). El estudio urinario, obtenido por punción suprapúbica, presentaba hematuria microscópica, piuria, nitritos negativos, proteinuria (150 mg/dl), pH: 6, densidad: 1.010, sodio: 21 mEq/l, potasio: 27,3 mEq/l con osmolaridad de 228 mOsmol/kg. Se obtuvieron muestras de hemocultivo, urocultivo e hisopado rectal que mostraron infección del tracto urinario (ITU) por *E. coli* sensible a aminoglucósidos, cefalosporinas de 3.ª generación y fosfonatos, siendo portador rectal de *K. pneumoniae*-BLEA, con hemocultivos negativos. La punción lumbar resultó sin hallazgos de interés, incluidos los cultivos.

Electrocardiográficamente se observaron signos característicos de hipercaliemia (ondas T picudas e intervalo PR en el límite alto de la normalidad).

El estudio etiológico se completó mediante ecografía abdominal, que mostró ureterohidronefrosis bilateral, uréteres tortuosos y contenido hiperecogénico en relación con orina turbia. Ante estos hallazgos se realizó una