



CARTAS CIENTÍFICAS

Tumor pancreático no clasificable. A propósito de un caso



Unclassifiable pancreatic tumour. A case report

Globalmente la incidencia del adenocarcinoma de páncreas está aumentando, por lo que es el diagnóstico más probable ante un paciente con sospecha radiológica de tumor pancreático. Sin embargo, existen otras neoplasias que, aunque menos frecuentes, hacen sospechar desde el punto de vista radiológico un cáncer de páncreas, como la pancreatitis autoinmune, determinados tumores neuroendocrinos (TNE) o incluso metástasis pancreáticas de otro origen. El correcto diagnóstico de este tipo de neoplasias es crucial de cara a plantear la estrategia terapéutica óptima.

Se presenta el caso de un varón de 58 años, diagnosticado incidentalmente por TC (fig. 1) de una lesión sólida en cuello pancreático con atrofia distal y dilatación de Wirsung (7mm), en íntimo contacto con la arteria hepática, esplénica (<180°) y tronco celíaco; además presentaba > 50% de contacto con la vena mesentérica superior y < 50% de contacto con la vena porta, sin afectación arterial. Se observaron también alteraciones radiológicas que podrían corresponder a metástasis hepáticas en el segmento VI y VII.

Se inició el estudio del tumor y se solicitaron marcadores tumorales que dieron negatividad en el caso de CEA y positividad para Ca 19.9 (46.53 U/ml)¹.

Se solicitó una ecoendoscopia que mostró hallazgos superponibles a la TC.

Se completó el estudio con una muestra citológica tomada a través de punción transgástrica por ecoendoscopia que, tras ser analizada, se informó como parénquima pancreático constituido por una proliferación con patrón morfológico sugestivo de tumoración neuroendocrina.

En el estudio inmunohistoquímico se observaba expresión intensa de los anticuerpos para citoqueratinas AE1/AE3 y para CD56, aunque no se detectó citoqueratina 7, cromogranina ni sinaptosina. El índice de Ki67 era del 5%.

Dado que el aspecto de la lesión orientaba hacia TNE y que además expresaba CD56, se orientó el diagnóstico hacia carcinoma neuroendocrino, probablemente con secreción de las células tumorales escasa y por ello, la negatividad de los anticuerpos señalados anteriormente.

Dados estos hallazgos, se solicitó un octreoscan que no mostró acumulaciones patológicas, a excepción de la masa pancreática ya conocida, sin captación significativa del trazador.

Con los resultados obtenidos en las pruebas preoperatorias y la orientación diagnóstica de TNE y dado que el nivel de sospecha de metástasis hepática era bajo y que el único tratamiento curativo de estos tumores, cuando son localizados, es la cirugía⁴, teniendo en cuenta la clasificación de TNE de la organización mundial de la salud (OMS) en 2017⁵, se decidió realizar tratamiento quirúrgico.

Se intervino al paciente tomando biopsias intraoperatorias de las lesiones hepáticas sospechosas (con resultado de esteatosis focal) y se realizó una pancreatometomía corporo-caudal extendida con resección de la vena mesentérica superior.

Tras un estudio anatomopatológico exhaustivo de la pieza quirúrgica incluyendo a patólogos de varios centros nacionales e internacionales, se informó de que se trataba de un tumor de 7.4cm localizado en el cuerpo pancreático, con aspecto macroscópico de masa sólida y polilobulada con una calcificación central (fig. 1).

Microscópicamente presentaba un crecimiento expansivo con estroma laxo y extensas áreas de metaplasia ósea, formando cordones, túbulos, pseudopapilas y estructuras glomeruloides. Se observaron áreas con células claras y células en anillo de sello. El tumor estaba compuesto por células de tamaño medio con un citoplasma eosinofílico amplio, con un núcleo ovalado y un nucleolo poco prominente con presencia de hendiduras nucleares, con atipia leve. Se observaron ocasionales figuras de mitosis y apoptosis.

Se apreció extensa invasión vascular angiolinfática, venosa y perineural e infiltración de grasa peripancreática, así como infiltración de la vena mesentérica superior. Se encontraron metástasis en 2 de 25 ganglios, (la mayor de 1 cm) con ruptura capsular e invasión de partes blandas periganglionares.

El índice de proliferación estimado por Ki67 fue del 10%.

El estudio inmunohistoquímico expresó positividad para citoqueratina 8/18 y 19, CD56, E-cadherina, MUC-1 y alfa-inhibina. Se encontró expresión focal de CD10, EMA y vimentina, así como expresión citoplasmática de beta-catenina.

Resultaron negativas las tinciones inmunohistoquímicas de sinaptosina, cromogranina, citoqueratina 7, Racemasa, TTF-1, napsina A, citoqueratina 20, CDX2, calretinina, WT-1, CD30, HMf-1beta, alfa-fetoproteína, OCT3/4, GATA3, S-100, Melan A, receptor de estrógenos, progesterona y andrógenos, Glypican 3, MUC5, CD99, HMBE-1, ERG, D2-40, PAX8, PLAP y antígeno hepatocitario.

El estudio molecular de mutación del exón 3 del gen Beta-catenina así como el estudio de NGS han resultado negativos. No se identificó ningún cambio significativo en las regiones

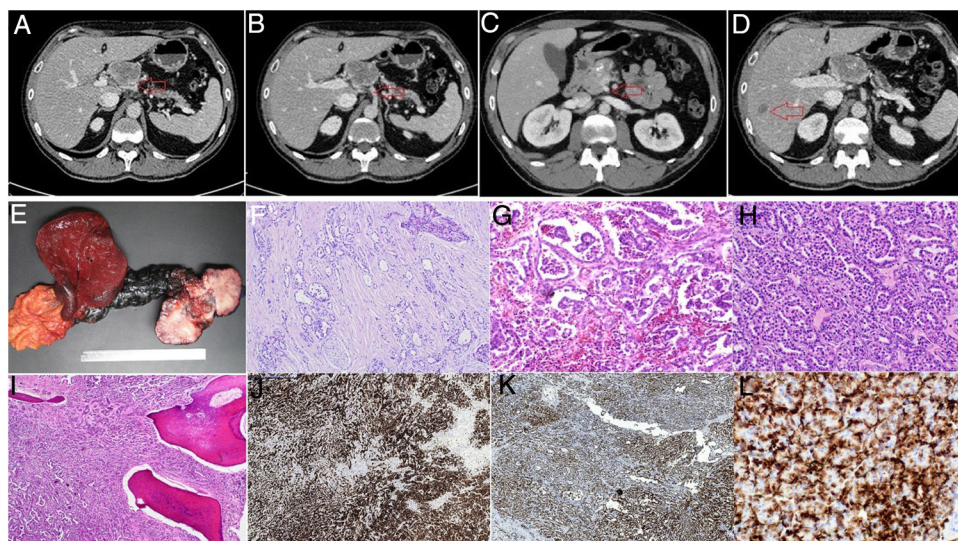


Figura 1 Imágenes de la TC preoperatoria y del estudio anatomopatológico: A: contacto con arteria hepática. B: contacto con tronco celiaco. C: contacto con la vena mesentérica superior. D: metástasis en el segmento VI. E: pieza quirúrgica: pancreatocistectomía extendida y resección hepática. F: tinción hematoxilina-eosina (HE), crecimiento infiltrativo con invasión perineural. G: tinción HE, formaciones pseudoglomerulares. H: tinción HE, patrón de crecimiento tubular. I: tinción HE, metaplasia ósea. J: ck19. K: inhibina. L: vimentina.

analizadas (exones 2, 3, 4 de KRAS, exones 2, 3, 4 de NRAS Exón 15 de BRAF, Exones 18, 19, 20, 21 de GFR y exones 10, 21 de PIK3CA).

Tras todo el estudio y dado el aspecto histológico y el perfil inmunohistoquímico la primera opción diagnóstica que se dio fue una metástasis de carcinoma renal o testicular; la otra opción diagnóstica hacia la que se orientó fue un tumor pancreático primario no clasificable con aspecto morfológico, molecular e inmunohistoquímico aberrantes. Se revisaron las imágenes preoperatorias del paciente sin apreciar lesiones renales ni testiculares y se realizó un PET-TC sin evidenciar captaciones patológicas de contraste. La exploración física del paciente siempre resultó anodina sin presentar sintomatología ni clínica de ningún tipo. No se realizó tratamiento adyuvante y tras un año y medio de seguimiento no se ha identificado recurrencia.

El papel del análisis anatomopatológico en las neoplasias es esencial, pues supone el diagnóstico confirmatorio de la patología y tiene implicación terapéutica, permitiendo planificar un tratamiento adyuvante dirigido, y pronóstica.

En este caso, el examen anatomopatológico descartó en primer lugar el diagnóstico de adenocarcinoma, tumor neuroendocrino o proceso inflamatorio de cualquier índole. No obstante, no resultó concluyente pues planteó el diagnóstico de un tumor metastásico de primario no identificado, frente a un tumor pancreático no clasificable, en un paciente asintomático y con exploración física normal. Los rasgos histológicos fueron de mal pronóstico², tanto de riesgo de recidiva local como a distancia, con invasión tanto ganglionar como vascular y perineural con afectación del margen e invasión de grandes vasos.

Estos resultados condicionan de forma importante el pronóstico del paciente. En el caso de tratarse de un tumor metastásico de primario no identificado la supervivencia es baja (mediana de 5-10 meses) y la respuesta al tratamiento suele ser limitada³. En nuestro caso, el paciente persiste sin evidencia de enfermedad al año de seguimiento, con

negativización del marcador tumoral y pruebas de imagen de control sin signos de recidiva.

En el caso de tratarse de un tumor primario no clasificable, la elección del tratamiento adyuvante se dificulta y la respuesta puede no ser adecuada.

A pesar del desconocimiento del origen de la tumoración, creemos que la descripción completa del mismo puede tener interés de cara a la posible identificación de una neoplasia primaria desconocida hasta la fecha y de muy baja prevalencia.

Bibliografía

1. Irigoyen Oyarzabal AM, Amiguet García JA, López Vivanco G, Genollá Subirats J, Muñoz Villafranca MC, Ojembarrena Martínez E, Liso Irurzun P. Marcadores tumorales y reactantes de fase aguda en el diagnóstico del cáncer de páncreas. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26:624-9, <http://dx.doi.org/10.1157/13055132>.
2. Soriano-Izquierdo A, Adet AC, Gallego R, Miquel R, Castells A, Pellisé M, Nadal C, López-Boado MA, Piqué JM, Gascón P, Conill C, Bombí A, Fernández-Cruz L, Maurel J, Navarro S. Predicción del pronóstico de los pacientes con adenocarcinoma pancreático resecado con intención curativa mediante el grado histológico y el estadio N patológico. *Med Clin.* 2009;132:163-71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2008.07.012>.
3. Rodríguez L, Otero W, Grosso F. Cáncer metastásico con primario desconocido. Una revisión. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2018;33:134-44, <http://dx.doi.org/10.22516/25007440.254>.
4. Öberg K, Knigge U, Kwekkwboom D, Perren A. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2012;23:124-30, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds295>.
5. Choe J, Kim KW, Kim HJ, Kim DW, Kim KP, Hong SM, Ryu JS, Tirumani SH, Krajewski K, Ramaiya N. What Is New in the 2017 World Health Organization Classification and 8th American Joint Committee on Cancer Staging System for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms? *Korean J Radiol.* 2019 Jan;20:5-17, <http://dx.doi.org/10.3348/kjr.2018.0040>.

Elena Pareja Nieto*, Jinghuang Ye Zhou,
Manuel Rodríguez Blanco, Justyna Szafranska
y Santiago Sánchez Cabús

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Carrer de Sant
Quintí, 89, 08041 Barcelona

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: epareja@santpau.cat (E.P. Nieto).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.02.008>
0210-5705/ © 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos
reservados.

Ileitis as the exclusive manifestation of COVID-19. The first reported case[☆]



Ileítis como manifestación exclusiva de COVID-19. El primer caso reportado

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection generally presents with respiratory symptoms. However, in a recent meta-analysis of 35 studies, Mao et al. reported that 10–21% of patients with respiratory Coronavirus disease 2019 (COVID-19) had gastrointestinal manifestations. The most frequent gastrointestinal symptomatology was diarrhea (9%) and SARS-CoV-2 RNA was detected in stool in 54% of cases.¹ In the reported studies radiologic and endoscopic examinations, when performed, were normal.

By contrast, other studies had found endoscopic and radiological changes. Thus, Carvalho et al. reported a patient admitted for hemorrhagic colitis attributed to COVID-19 due to a negative etiologic study and the development of respiratory symptoms, being diagnosed of SARS-CoV-2 by nasopharyngeal swab.² Tullie et al. reported eight cases of isolated ileal involvement detected by abdominal ultrasound or CT scan attributed to COVID-19 in children diagnosed by a positive nasopharyngeal swab test, in these patients, neither ileal biopsies nor stool detection was not performed.³ No similar cases have been reported in adults.

We present the case of a 47-year-old female worker of an elderly nursing home with no previous significant medical history was admitted to the emergency room. She reported 10 days of right lower quadrant abdominal pain, high fever (maximum 39.5 °C) and non-bloody diarrhea. The patient did not report any respiratory symptoms. No other family members were affected. Two nasopharyngeal and oropharyngeal swab specimens performed before admission had been negative for SARS-CoV-2. Respiratory auscultation was strictly normal, and pain was noted on the palpation of the right lower abdominal quadrant. Blood test showed markedly increased inflammatory parameters (leukocytes, D-Dimer, ferritin C-reactive protein). Chest X-ray was normal (Fig. 1a). Abdominal CT scan showed inflammatory signs in the distal ileum (Fig. 1b). The pulmonary images of the abdominal CT scan were normal (Fig. 1c).

Empiric treatment with ceftriaxone, metronidazole and azithromycin was started. The patient was admitted to the gastroenterology unit after a confirmatory negative SARS-CoV-2 NAAT (nucleic acid amplification test) (GeneFinder™ COVID-19 Plus RealAmp Kit, Osang Healthcare Korea) by amplification of RdRp, E and N genes in a nasopharyngeal swab.

The study was completed with an enzyme immunoassay which revealed negative *Yersinia* spp and *Campylobacter* spp antibodies. A rectal swab was performed and NAAT was positive for SARS-CoV-2. A fourth nasopharyngeal swab resulted negative.

Ileocolonoscopy was performed eleven days after because of the pandemic situation and the recommendation by our infectiology department of avoid the colonic preparation to prevent the possible risk of fecal SARS-CoV-2 elimination and the contagious to the medical team (currently this fact is not proved). No mucosal changes were found in the ileocolonic mucosa (Fig. 1d). Biopsies were taken and histology study showed no significant changes (Fig. 1e). NAAT of SARS-CoV-2, intestinal bacteria, viruses and parasites (Gastrointestinal panel Filmarray®, Biomerieux France) were performed being positive for SARS-CoV-2 and negative for *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Aeromonas* spp., *Vibrio* spp., *Plesiomonas shigelloides*, *Clostridioides difficile*, *Campylobacter* spp., *Cryptosporidium* spp., *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Cyclospora cayetanensis*, norovirus, astrovirus, sapovirus, adenovirus and rotavirus. At that time, serology was performed and both SARS-CoV-2 IgM + IgA and IgG antibodies were positive (Viracell SL®, Spain).

The patient recovered completely, with normalization of the previous blood test abnormalities. A SARS-CoV-2 control NAAT in rectal swab was negative before discharge from hospital. The patient remains asymptomatic after three-month follow-up.

To our knowledge, our report is the first well-documented case of SARS-CoV-2 intestinal infection without evidence of pulmonary involvement. The multiple negative nasopharyngeal swabs plus the normal chest X-ray and CT findings rule out pulmonary infection. Intestinal involvement was suspected by the finding of an ileitis in the CT scan. Ileal mucosa was normal, showing a mismatch between radiology and endoscopy. However SARS-CoV-2 confirmed by two independent rectal and intestinal NAAT. The diagnosis of ileitis due to SARS-CoV-2 was made by the exclusion of other potential causes. In this context, it seems probable that the patient became infected by fecal-oral transmission.

No other studies detected the SARS-CoV-2 in intestinal samples. However, during the SARS-CoV-1 epidemic in 2003 studies in patients with gastrointestinal manifestations

[☆] The patient has given his informed consent to publish the information included in the article.