

TUMOR NEUROENDOCRINO DE PÁNCREAS CON PERSISTENCIA DE HIPOGLUCEMIAS HIPERINSULINÉMICAS POST-CIRUGÍA, POSIBLE ASOCIACIÓN A NESIDIOLASTOSIS.

A PRÓSITO DE UN CASO.

Clarisa González Mínguez. Marta Paraira Beser.
Hospital Universitari Mútua Terrassa.

CASO CLÍNICO

Paciente de 45 años obesa, no diabética, con hipoglucemias de un año de evolución, que se somete a estudio para discernir origen de las hipoglucemias; entre otros estudios se realiza el test de ayuno de 72 horas que obliga a descartar insulinooma, una de las causas más comunes de hiperinsulinismo endógeno.

El TC con contraste endovenoso confirma la presencia de una tumoración en cuerpo de páncreas de 15mm, isodensa respecto al parénquima pancreático que provocaba dilatación del conducto pancreático principal proximal.

Se realizó punción aspiración con aguja fina (22G) de la lesión guiada por eco-endoscopia, con valoración "in situ" del material obtenido. Se realizaron dos pases obteniéndose abundante material celular de mediano tamaño, constituido por células monótonas, de hábito plasmocitoide distribuidas en grupos sólidos y formando rosetas, a menudo con núcleos desnudos de citoplasma. Las células mostraban citoplasma lábil, finamente granular, de bordes mal definidos y núcleo redondo, regular, con cromatina fina en "sal y pimienta". Se observaban finos capilares vasculares. Ni en las extensiones ni en el bloque celular se observó necrosis ni mitosis. Las técnicas de inmunohistoquímica para Sinaptofisina y Cromogranina resultaron positivas; KI67 <3%; Trisina negativa (técnicas realizadas en bloque celular).

Citológicamente el diagnóstico diferencial se planteó principalmente con el carcinoma células acinares, el paraganglioma, el adenocarcinoma y el pancreatoblastoma (en niños predominantemente). El diagnóstico definitivo fue de "Tumor neuroendocrino bien diferenciado de bajo grado (G1)" (Categoría IVB, PSC 2014). Fotos nº1 y 2.

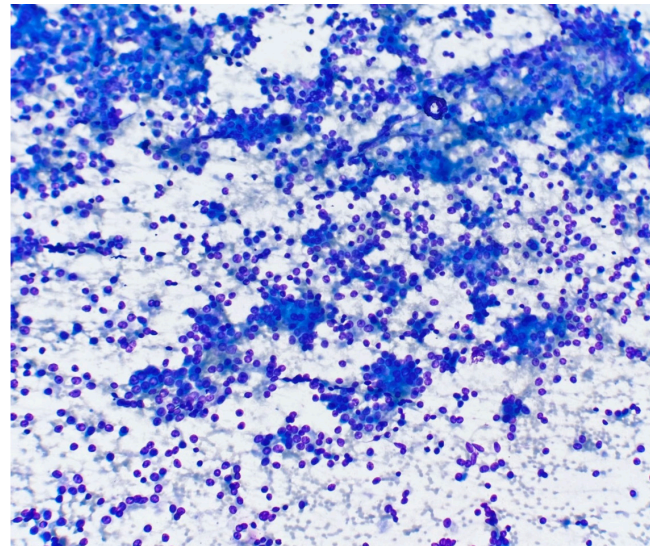


Figura 1. Extensiones citológicas con abundante celularidad epitelial monótona, sin atipia citológica ni figuras de mitosis, con cromatina granular nuclear (Giemsa, 20x).

Se realizó estadiaje con PET-TC Ga68-EDOTREOTIDA para descartar diseminación de la lesión; una vez descartada, se sometió a la paciente a pancreatomectomía corporo-caudal con esplenectomía, con post-operatorio sin complicaciones.

El estudio anatomopatológico confirmó la tumoración de cuerpo de páncreas de 15mm de diámetro corroborando el diagnóstico citológico previo: "Tumor neuroendocrino bien diferenciado - G1". Inmunohistoquímica: Sinaptofisina y Cromogranina positivas; KI67 <3%; insulina negativa. Ausencia de invasión vascular y perineural. Cuatro ganglios aislados regionales y tres a nivel de arteria hepática sin infiltración neoplásica. Márgenes quirúrgicos sin lesión.

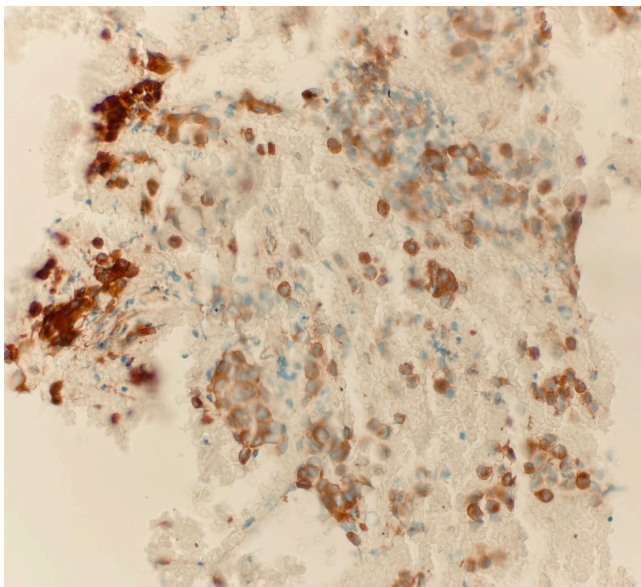


Figura 2. Bloque celular , inmunohistoquímica para sinaptofisina positiva, 40x.

Durante el curso clínico post-cirugía curiosamente persistieron hipoglucemias hiperinsulinémicas que se atribuyeron clínicamente a posible nesidioblastosis. El páncreas peritumoral mostraba zonas con islotes hipertróficos e hiperplásicos de diferentes diámetros, de crecimiento difuso en relación a ductos, con inmunohistoquímica positiva para Sinaptofisina, Cromogranina e Insulina. Los islotes neuroendocrinos hipertróficos no mostraban células con núcleos hiper cromáticos, pero sí presentaban células de citoplasmas claros. Entremezclados con los islotes hipertróficos aparecían otros pequeños, sin alteraciones significativas. Ante la sospecha de nesidioblastosis se amplió el estudio de la paciente realizándose un PET-TC DOPA que mostró una captación difusa y heterogénea del radiofármaco (SUV máx 7'7) en el páncreas restante, que persistía en las imágenes obtenidas en fase tardía, sin una clara traducción radiológica. Ante estos hallazgos no se podía descartar la sospecha diagnóstica clínica de nesidioblastosis.

Así pues, clínicamente no se podía descartar el diagnóstico de nesidioblastosis y, la histología y el estudio radiológico, aunque no eran concluyentes, tampoco podían descartar la entidad totalmente.

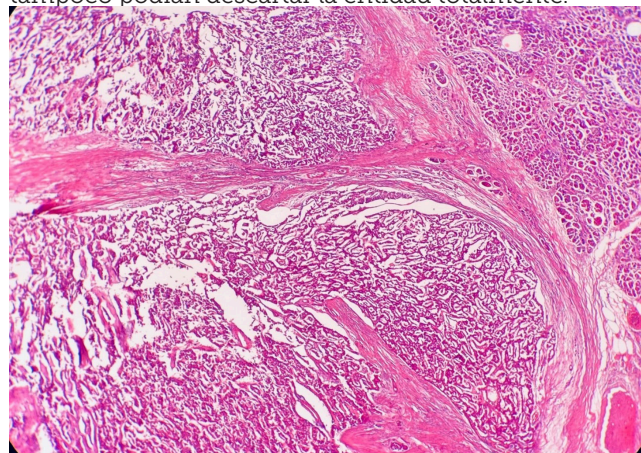


Figura 3. TNE de bajo grado-G1 (H/E, 4x).

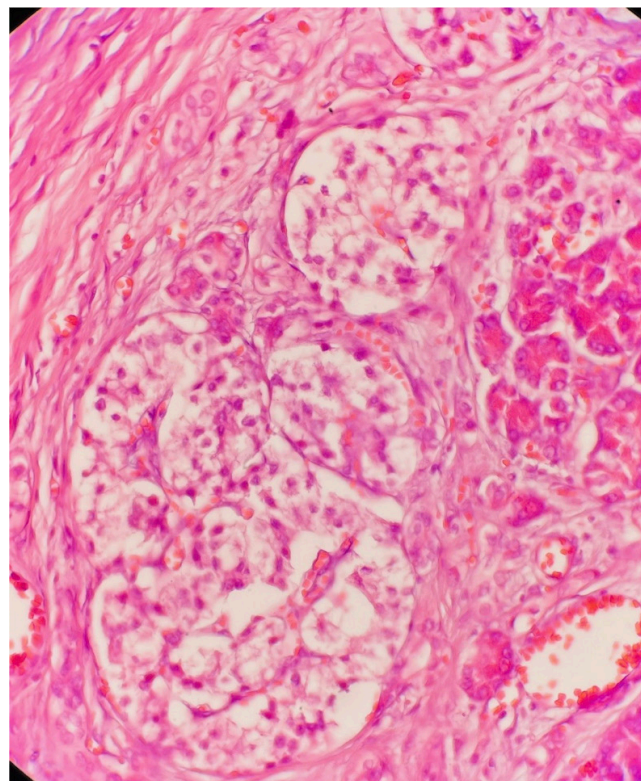


Figura 4. Hiperplasia e hipertrofia de islotes neuroendocrinos, con células de citoplasmas claros; morfológicamente sugestivo de nesidioblastosis (H/E, 40x).

El estudio genético-molecular realizado no mostró alteraciones genéticas que apoyaran el diagnóstico de nesidioblastosis, aunque en adultos no se observan tantas alteraciones como en las formas congénitas.

DISCUSIÓ

Los tumores neuroendocrinos (TNE) de páncreas son extremadamente raros, la mayoría esporádicos y no funcionantes, representan menos del 5% de todos los cánceres de páncreas diagnosticados. Afectan a hombres y mujeres por igual y generalmente se presentan en personas de edades comprendidas entre los 30 y 60 años, aunque pueden desarrollarse a cualquier edad. La incidencia y prevalencia de los TNE de páncreas ha aumentado en las últimas décadas y, aunque se desconoce la razón exacta de esta tendencia, puede tener importancia la mayor sensibilidad de las técnicas radiológicas.

El TNE se origina en las células neuroendocrinas responsables de la producción y liberación de hormonas que regulan diversas funciones corporales. A diferencia de otros tumores de páncreas más comunes tipo adenocarcinoma, los TNE de páncreas tienen características distintivas en términos de origen, comportamiento y tratamiento. También se conocen como "tumores de células de los islotes", pero esta terminología se considera obsoleta y engañosa, es posible que estos tumores no deriven de los islotes pancreáticos, sino de células pluripotenciales de los conductos pancreáticos con capacidad de diferenciarse.

La clasificación histológica actual en páncreas se basa en la morfología, número de mitosis y actividad proliferativa valorada con técnica de inmunohistoquímica para KI67. Los tumores bien diferenciados se clasifican en grado 1,2,3 (tabla 1):

El carcinoma de páncreas exocrino, el neuroendocrino poco diferenciado (incluido el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas y de células grandes) y las neoplasias neuroendocrinas y no neuroendocrinas mixtas utilizan el protocolo de cáncer CAP (Colegio Americano Patólogos) para el carcinoma de páncreas. El uso del protocolo no es necesario para TNE pancreáticos identificados incidentalmente ≤5 mm (definidos como microadenoma neuroendocrino)

Tenemos que tener en cuenta que se utilizan diferentes sistemas de estadificación TNM para el TNE y para los carcinomas exocrinos de páncreas (AJCC, Versión 9).

Las lesiones pancreáticas citológicamente se han clasificado hasta ahora según la Clasificación de la Sociedad de Citopatología Papanicolau (PSC-2014); actualmente se ha propuesto una nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Ilias P.Nikas, 2022).

Los cambios más evidentes son que cataloga los tumores neuroendocrinos y la neoplasia sólida pseudopapilar dentro de la categoría de lesiones malignas, el cistoadenoma seroso y el linfangioma dentro de la categoría de negativos; la categoría de "neoplasias" en la clasificación de Papanicolau la subdivide en dos categorías, neoplasia pancreática de bajo grado e intermedio y de alto grado. Así pues, la clasificación de la OMS consta de VII categorías respecto a las VI categorías de la clasificación de Papanicolau (figura 5).

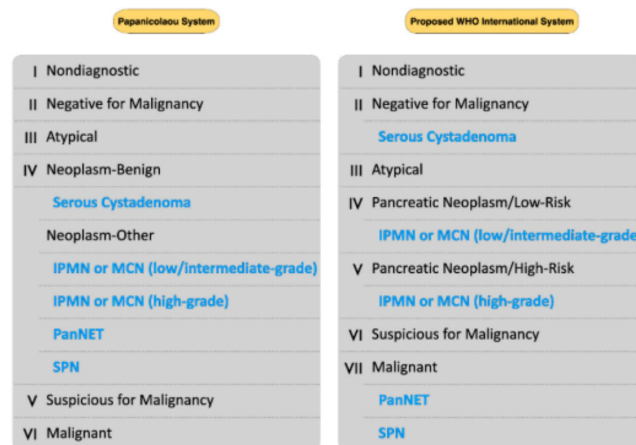


Figura 5. Comparación del sistema de la Sociedad de Citopatología de Papanicolaou (PSC) y el sistema internacional propuesto por la OMS para la notificación de la citología pancreatobiliar. Las neoplasias resaltadas en azul se han desplazado a sus nuevas categorías del próximo sistema de la OMS (Am J Surg Pathol. Vol 29, N°4, April 2005)

Grade	Mitotic Rate (per 2mm)	Ki-67 index (%)
Well-differentiated neuroendocrine tumor, G1	<2	<3
Well-differentiated neuroendocrine tumor, G2	2 to 20	3 to 20
Well-differentiated neuroendocrine tumor, G3	>20	>20

Tabla 1. Sistema de clasificación recomendado para los tumores neuroendocrinos gastropancreáticos bien diferenciados (AJCC Version 9 Neuroendocrine Tumors of the Pancreas Cancer Staging System. Copyright 2023 American College of Surgeons.)

El insulinoma pancreático es un tumor que se origina en las células productoras de insulina en el páncreas. La inmunohistoquímica es una técnica utilizada para identificar y marcar proteínas específicas en muestras de tejido, utilizando anticuerpos específicos. La negatividad inmunohistoquímica para insulina significa que no se detecta la presencia de la proteína objetivo (en este caso, la insulina) en las células tumorales, pero no excluye el diagnóstico de insulinoma.

La negatividad puede deberse a varios factores, incluyendo una baja expresión de la proteína objetivo en el tumor, a alteraciones en la técnica de inmunohistoquímica o a que la muestra de tejido sea inadecuada para el análisis. Es importante destacar que la inmunohistoquímica negativa no excluye por completo la presencia de un insulinoma pancreático.

La causa exacta de los TNE de páncreas aún no se ha identificado, pero se cree que múltiples factores pueden contribuir a su desarrollo. Algunas investigaciones sugieren que ciertas mutaciones genéticas hereditarias, como las relacionadas con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) y síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL), pueden aumentar el riesgo de desarrollar TNE de páncreas. Además, la exposición a ciertos carcinógenos y factores ambientales también podría desempeñar un papel en el desarrollo de estos tumores.

Los síntomas de los TNE de páncreas pueden variar ampliamente dependiendo del tamaño y la ubicación del tumor.

Algunos pacientes pueden no experimentar síntomas en las etapas iniciales, mientras que otros pueden presentar dolor abdominal, pérdida de peso inexplicada, diarrea, cambios en los hábitos intestinales, ictericia y otros síntomas relacionados con la producción excesiva de hormonas. El diagnóstico de los TNE de páncreas implica una combinación de pruebas, como exámenes de imagen, análisis de sangre para detectar niveles anormales de hormonas y biopsias para confirmar el tipo y la naturaleza del tumor.

La nesidioblastosis es una afección pancreática que puede causar hipoglucemia por hipersinsulinismo endógeno.

Es una enfermedad endocrina rara que se presenta como una disfunción difusa de las células β, de causa desconocida, originada principalmente en edad pediátrica (incidencia de 1/50000nacidos vivos) aunque también se ha descrito en adultos.

Se han identificado diversas alteraciones moleculares en la nesidioblastosis congénita, normalmente de tipo focal, asociándose a mutaciones en los genes ABCC8, KCNJ11, HNF4A, HNF1A, GLUD1, GCK, HADH1, UCP2, MCT1, HK1 y PGM1, así como en diferentes síndromes congénitos; sin embargo, estas alteraciones puede que no estén asociadas a la nesidioblastosis del adulto, normalmente de tipo difusa. Los síntomas pueden incluir sudoración, temblores, mareos, confusión, convulsiones y pérdida de conciencia.

El diagnóstico histológico de la nesidioblastosis presenta criterios mayores y menores (tabla 2):

Major Criteria*	Minor Criteria†
Exclusion of an insulinoma by macroscopic, microscopic, and immunohistochemical examination	Irregular shape and occasional enlargement of islets
Multiple β-cells with an enlarged and hyperchromatic nucleus and abundant clear cytoplasm	Increased number of islets
Islets with normal spatial distribution of the various cell types	Lobulated islet structure
No proliferative activity of endocrine cells	Macronucleoli in β-cells

*Major criteria were present in each case and are essential for the diagnosis.

†Minor criteria were present in some but not all cases.

Tabla 2. Criterios histopatológicos para el diagnóstico de la nesidioblastosis difusa en adultos (*Am J Surg Pathol. Vol 29, N^o4, April 2005*)

En nuestro caso, clínicamente no se podía descartar el diagnóstico de nesidioblastosis asociada a su tumor neuroendocrino funcionante (supuesto insulinoma) e histológicamente tampoco; aunque no reuniera todos los criterios cumplía alguno y debemos tener en cuenta que la nesidioblastosis en adultos no cumple estrictamente todos los criterios descritos, a diferencia de lo que ocurre en los niños.

El pronóstico de los TNE de páncreas depende principalmente del subtipo funcional, la integridad de la resección quirúrgica, la extensión anatómica de la enfermedad y el grado del tumor. Menos del 5% - 10% de los tumores malignos del páncreas corresponden a TNE.

ACTUALITZACIÓ EN CITOPATOLOGIA BILIOPANREATICA

El tratamiento de los TNE de páncreas depende de varios factores, incluyendo el tamaño y la localización del tumor, el grado de malignidad y la salud general del paciente. Las opciones terapéuticas pueden incluir cirugía con o sin radioterapia. El tratamiento farmacológico incluye análogos de somatostatina, ya que más del 80% de TNE-Gastroenteropancreáticos expresan receptores de somatostatina, Radionúclidos (Lutecio radioactivo (177Lu- DOTATATE) principalmente en TNE- gastroenteropancreáticos.

La quimioterapia (QT): depende del grado de diferenciación del tumor y de la localización, en páncreas funciona mejor que en los de origen intestinal. Terapias dirigidas moleculares para bloquear las vías de señalización celular específicas de las células cancerosas: Sunitinib (antiangiogénico), Everolimus (inhibidor de la ruta metabólica mTOR)(Sociedad Española de Oncología Médica, 2022).

El manejo de los TNE de páncreas generalmente requiere la colaboración multidisciplinaria de diversos especialistas médicos, como citopatólogos, oncólogos, cirujanos, radioterapeutas y endocrinólogos.

En resumen, los tumores neuroendocrinos de páncreas son lesiones infrecuentes aunque la incidencia está aumentando, originados en las células neuroendocrinas/pluripotenciales del páncreas. Recordar que las dos causas más frecuentes de hipoglucemia hiperinsulinémica persistente son el insulinoma, esporádico o asociado a MEN1, y la nesidioblastosis y, a veces, ambas pueden ser concomitantes. ■

Bibliografia

1. Cibas, E. S., & Ducatman, B. S. (2021). Thyroid. En *Cytology: Diagnostic Principles and Clinical Correlates* (pp. 288-327). Elsevier.
1. Martin Anlauf et al. Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia in 15 Adults With Diffuse Nesidioblastosis Diagnostic Criteria, Incidence, and Characterization of b-Cell Changes. *Am J Surg Pathol* 2005;29:524–533.tumorales
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 1).
3. Hoda RS, Arpin RN 3rd, Rosenbaum MW, Pitman MB. Risk of malignancy associated with diagnostic categories of the proposed World Health Organization International System for Reporting Pancreaticobiliary Cytopathology. *Cancer Cytopathol.* 2022 Mar;130(3):195-201. doi: 10.1002/cncy.22514. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34623767.
4. Burgart LJ, Chopp WV, Jain D. Protocol for the Examination of Specimens From Patients with Carcinoma of the Exocrine Pancreas. 2021. Available at www.cap.org/cancerprotocols.
5. Gocun PU, Simsek B, Ekinci O, Ekmen N, Arhan M, Karakan T, Ibis M, Cindoruk M. Risk of Malignancy Using the Diagnostic Categories Proposed by the World Health Organization International System for Reporting Pancreaticobiliary Cytopathology. *Acta Cytol.* 2022;66(6):475-485. doi: 10.1159/000525276. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35732161; PMCID: PMC9808633.
6. Pitman MB, Centeno BA, Reid MD, Siddiqui MT, Layfield LJ, Perez-Machado M, Weynand B, Stelow EB, Lozano MD, Fukushima N, Cree IA, Mehrotra R, Schmitt FC, Field AS. The World Health Organization Reporting System for Pancreaticobiliary Cytopathology. *Acta Cytol.* 2023;67(3):304-320. doi: 10.1159/000527912. Epub 2022 Dec 14. Erratum in: *Acta Cytol.* 2023 Dec 22;:1. PMID: 36516741.
7. Nikas IP, Proctor T, Seide S, Chatziioannou SS, Reynolds JP, Ntourakis D. Diagnostic Performance of Pancreatic Cytology with the Papanicolaou Society of Cytopathology System: A Systematic Review, before Shifting into the Upcoming WHO International System. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 31;23(3):1650. doi: 10.3390/ijms23031650. PMID: 35163571; PMCID: PMC8835850.
8. AJCC Version 9 Neuroendocrine Tumors of the Pancreas Cancer Staging System. Copyright 2023 American College of Surgeons