

Carcinoma neuroendocrino metastásico de origen no determinado: A propósito de un caso

Neuroendocrine metastatic carcinoma of undetermined origin: Case report

Gustavo Iván Rodríguez Correa

ISSSTE

 <https://orcid.org/0009-0001-3808-3441>

Alisson Valeria Randeles García

ISSSTE

 <https://orcid.org/0009-0006-2473-4916>

Ana Karen Romo Alba

Universidad Autónoma de Aguascalientes

 <https://orcid.org/0009-0005-3196-7382>

ana.kra1803@gmail.com

Resumen: Antecedentes: Los tumores neuroendocrinos (TNE) se originan de células que liberan hormonas en la circulación como reacción a una señal del sistema nervioso. Se clasifican en tres categorías de acuerdo con su grado de diferenciación e índice mitótico: aquellos conocidos como carcinoma neuroendocrino (CNE) se caracterizan por ser poco diferenciados y presentar un alto índice de mitosis. **Objetivo:** Mostrar los factores que influyen en el pronóstico de la enfermedad y la dificultad para identificar el origen tumor primario según el estadio de la enfermedad. **Presentación del caso:** Paciente masculino de 83 años de edad con historial de enfermedades crónicas no transmisibles de diabetes tipo 2 e hipertensión arterial sistémica. Ingresó por dolor abdominal en hipocondrio derecho tipo opresivo irradiado a fosa iliaca derecha y región lumbar, así como pérdida de peso de 25 kg en 3 meses. **Métodos:** Tomografía de abdomen con doble contraste identificó múltiples adenopatías en conglomerados en retroperitoneo de predominio paraaórtico y en raíz del mesenterio. Colonoscopia y endoscopia sin hallazgos relevantes. La biopsia reportó carcinoma indiferenciado de células pequeñas, a partir de inmunohistoquímica se identificó inmunofenotipo de CNE metastásico de origen no pulmonar. Se dio seguimiento por oncología, se indicó cuidados paliativos por pronóstico de la enfermedad. El paciente falleció 2 meses después por complicaciones propias de la enfermedad. **Conclusión:** El CNE tiene un pronóstico precario debido a su alta malignidad. Hasta 50% presenta metástasis al momento del diagnóstico, con una supervivencia de 5.8 meses. Debido al diagnóstico tardío de la enfermedad algunos son clasificados como TNE de origen primario desconocido, a pesar de los múltiples marcadores disponibles para su identificación.

Palabras clave:

Pronóstico, Inmunohistoquímica, Tumor neuroendocrino.

Abstract: Background: The neuroendocrine tumors (NETs) are originate from cells that release hormones into the circulation in response to signals from the nervous system. They are classified into three categories according to their degree of differentiation and mitotic index: those known as neuroendocrine carcinoma (NEC) are characterized by being poorly di-

Lux Médica

Universidad Autónoma de Aguascalientes, México

ISSN: 2007-1655

Periodicidad: Cuatrimestral

Vol. 19, núm. 58, 2024

Recepción: 08/01/2025

Aprobación: 28/02/2025

URL: <https://revistas.uaa.mx/index.php/luxmedica>

fferentiated and having a high rate of mitosis. **Objective:** To show the factors that influence the prognosis of the disease and the difficulty in identifying the origin of the primary tumor according to the stage of the disease. **Case presentation:** A 83-year-old male patient with a history of chronic noncommunicable diseases of type 2 diabetes and systemic arterial hypertension. He was admitted for oppressive abdominal pain in the right hypochondrium radiating to the right iliac fossa and lumbar region, as well as weight loss of 25 kg in 3 months. **Methods:** Abdominal tomography with double contrast identified multiple adenopathies in conglomerates in retroperitoneum predominantly for aortic and mesentery root. Colonoscopy and endoscopy without relevant findings. Biopsy reported undifferentiated small cell carcinoma, immunohistochemistry identified immunophenotype of metastatic neuroendocrine carcinoma of non-pulmonary origin. He was followed up by oncology who indicated palliative care due to the prognosis of the disease. The patient passed away two months later due to complications of the disease. **Conclusion:** The NEC has a poor prognosis due to its high malignancy. Up to 50% present metastases at the time of diagnosis, with a survival rate of 5.8 months. Due to the late diagnosis of the disease some are classified as NETs of unknown primary origin despite the multiple markers available for its identification.

Keywords:

Prognosis, Immunohistochemistry, Neuroendocrine neoplasm.

Introducción

Los tumores neuroendocrinos (TNE) se originan de células que liberan hormonas en la circulación como reacción a una señal del sistema nervioso¹. Pueden presentarse de forma esporádica o estar asociados a síndromes genéticos como el de neoplasia endocrina múltiple 1 y 2 (NEM 1/2), síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL), síndrome feocromocitoma/paraganglioma familiar o neurofibromatosis tipo 1². Estos tumores se clasifican en tres categorías de acuerdo con su grado de diferenciación e índice mitótico: los G1 y G2 son tumores bien diferenciados, los G3, conocidos como CNE, se caracterizan por ser poco diferenciados y presentar un alto índice de mitosis¹. A su vez, estos se dividen en tumores de células grandes o pequeñas según sus características citológicas. La mayoría suelen aparecer en tracto gastrointestinal y pulmones, aunque pueden desarrollarse en cualquier parte del cuerpo³.

Presentación del caso

Paciente masculino de 83 años de edad originario de Aguascalientes, sin antecedentes heredofamiliares de enfermedades oncológicas, con antecedentes personales patológicos de diabetes tipo 2 (DM2) e hipertensión arterial sistémica (HAS), sin toxicomanías u otros antecedentes de importancia para el padecimiento actual. Inició su padecimiento actual cuatro meses previos a su ingreso al servicio de Urgencias, con dolor abdominal en hipochondrio derecho, de tipo opresivo e irradiado a fosa iliaca derecha y región lumbar, el cual cedía ocasionalmente a la administración de analgésicos.

Al interrogatorio refirió pérdida de peso no intencional de 25 kg en 3 meses aproximadamente. Refirió intolerancia a la vía oral por disfagia a sólidos y líquidos, así como periodos de constipación. En la exploración física no se identificaron adenomegalias cervicales, axilares o inguinales, se palparon adenomegalias en cuadrante superior derecho e hipogastrio bien delimitadas, sin adherencia a tejidos profundos y dolorosas a la palpación.

Se decidió su ingreso hospitalario por impresión diagnóstica de síndrome consuntivo de probable origen neoplásico. Laboratorios de ingreso con deshidrogenasa láctica (DHL) de 1988 UI/L, fosfatasa alcalina (FA) 174 UI/L y gamma-glutamil transferasa (GGT) 81 UI/L, resto de laboratorios dentro de rangos de referencia. Se complementó con marcadores tumorales, donde se identificó CA 125 en 78.5 U/ml.

Como parte del abordaje diagnóstico se solicitó tomografía de abdomen con doble contraste donde se identificaron múltiples adenopatías en conglomerados en retroperitoneo de predominio paraaórtico y en raíz del mesenterio (Figura 1). Por cuadro clínico se solicitó

colonoscopia y endoscopia sin hallazgos para el padecimiento actual (Figura 2).

Figura 1. Tomografía abdominal con doble contraste
Corte transversal donde se señalan múltiples adenopatías en retroperitoneo.

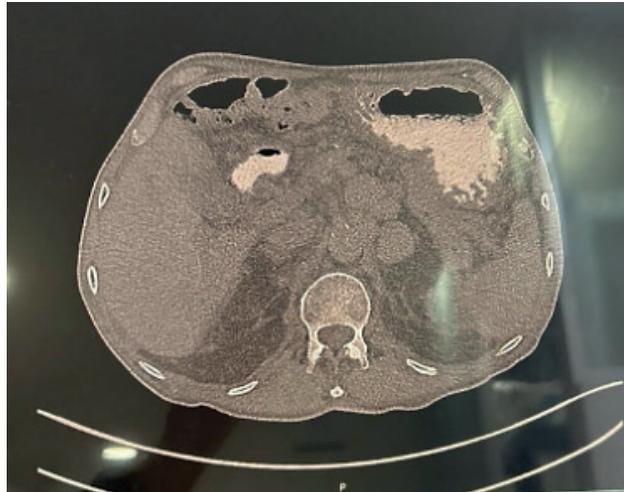


Figura 2. Endoscopia y colonoscopia
A. Endoscopia con hallazgo de gastropatía crónica en antro y duodenitis erosiva. B. Colonoscopia sin aparente alteración.



Por lo anterior, se solicitó toma de biopsia de ganglios mesentéricos por laparotomía exploratoria. El servicio de cirugía general reportó como hallazgos drenaje de aproximadamente 150cc de líquido de ascitis, adherencias en mesenterio y peritoneo, múltiples nódulos y ganglios de tamaños variados, el más grande de 3 x 2 cm aproximadamente. Se envió muestra de tumor mesentérico a patología y el paciente fue egresado a domicilio para continuar abordaje y seguimiento por externo, ya que no contaba con criterios de hospitalización en ese momento.

Posteriormente acude a consulta externa con resultados de histopatología (Figura 3), los cuales mostraron carcinoma indiferenciado de células pequeñas e inmunohistoquímica positiva para carcinoma neuroendocrino metastásico de origen extrapulmonar (Tabla 1). Se dio seguimiento por el servicio de oncología médica, que indicó cuidados paliativos debido al pronóstico precario de la enfermedad. El paciente falleció dos meses después por complicaciones propias de la enfermedad.

Figura 3. Estudio histopatológico
A. Vista panorámica. **B.** Patrón organoide. **C.** Proliferación difusa. **D.** Numerosas mitosis.

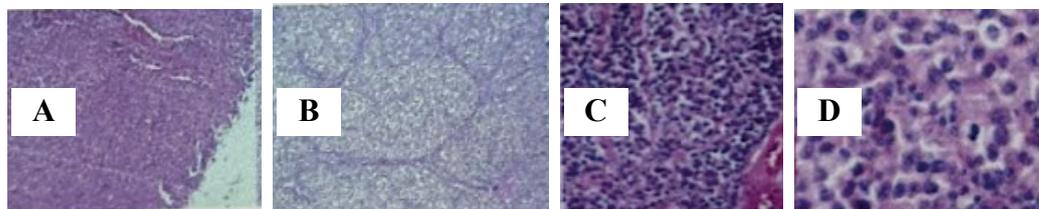


Tabla 1. Inmunohistoquímica

Biomarcador	Resultado
Citoqueratina (CK 7)	Negativo
Citoqueratina ácida (CK 20)	Negativo
Factor de transcripción tiroideo-1 (TTF-1)	Negativo
Proteína 1 asociada al insulinoma (INSM1)	Positivo
Ki67	Positivo 60%

Discusión

Los TNE son neoplasias poco frecuentes y su incidencia es difícil de estimar principalmente por su gran heterogeneidad.⁴ En Estados Unidos, se estima una incidencia de 3.56 casos por cada 100, 000 habitantes al año.³ Se ha identificado una elevada incidencia en adultos mayores de 50 años, siendo aún mayor a partir de los 70 años.⁵ Dentro de los factores de mal pronóstico que presentó el paciente se encuentran edad avanzada, sexo masculino, el estadio avanzado y una tasa alta de mitosis (índice Ki67 positivo y elevado >30%).⁶

Los tumores neuroendocrinos (TNE) pueden desarrollarse en cualquier órgano debido a que estas células en la etapa embrionaria se distribuyen por todo el organismo a través de las crestas neurales. Las localizaciones más frecuentes son el tracto gastrointestinal (65%), páncreas y pulmón.³ Algunos otros (10%) pueden aparecer en tiroides, glándula suprarrenal, ovario, hipófisis o células de Merkel⁷.

La inmunohistoquímica es un método de laboratorio que nos permite identificar el inmunofenotipo del tumor a partir de anticuerpos que identifican ciertos marcadores en el tejido muestra. Los TNE son diagnosticados a través de marcadores específicos como la cromogranina A⁸. Los CNE presentan una menor expresión de marcadores neuroendocrinos⁶. La cromogranina A es una proteína que forma parte de los gránulos secretores de las células endocrinas y neuroendocrinas. Es un marcador altamente sensible pero poco específico, ya que puede estar elevado, incluso en situaciones no neoplásicas como gastritis atrófica, tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, enfermedades cardiovasculares, inflamatorias o renales.

Los TNE metastásicos tienen niveles mucho más elevados que aquellos localizados. Además se considera el mejor marcador para TNE gastrointestinales, pues se encuentra elevado hasta en 100% de los casos⁹. El INSM1 es un factor de transcripción que interviene en el desarrollo de los tejidos neuroendocrinos, es un biomarcador sensible y altamente específico para TNE en general, tanto pulmonares como extrapulmonares. Este marcador por sí solo puede reemplazar el uso de otros marcadores de rutina como la cromogranina A, sinaptofisina y CD56 para la identificación de TNE, por lo que es de gran utilidad en el diagnóstico del CNE en ausencia de otros marcadores específicos¹⁰.

Las citoqueratinas (CK 7 y CK 20) son proteínas que se encuentran en las células epiteliales, estas se utilizan para determinar el origen primario del cáncer metastásico. El resultado negativo de ambos marcadores, observado en este caso, podría ser poco compatible con diagnósticos de adenocarcinoma de pulmón, adenocarcinoma de páncreas y colangiocarcinoma, ya que menos de 5% de estos tumores presentan estos marcadores negativos¹¹. El TTF-1 es un factor de transcripción que se expresa en tiroides, epitelio respiratorio y

diencéfalo. Es un marcador específico para la identificación de TNE de origen pulmonar y tiroideo¹².

Su principal uso es en el diagnóstico diferencial entre adenocarcinomas pulmonares primarios (positivos a TTF-1) de mesoteliomas, tumores de células escamosas o adenocarcinomas metastásicos (negativos a TTF-1), así como para diferenciar TNE pulmonares y extrapulmonares¹³.

En este caso, a pesar de los marcadores empleados en la inmunohistoquímica, no se pudo identificar el origen del tumor primario debido al estadio avanzado de la enfermedad. El tratamiento para la enfermedad avanzada y tumores irresecables es la quimioterapia sistémica con cisplatino y etopósido de primera línea con una media de supervivencia de 11 meses¹⁴, mientras que los casos con metástasis al momento del diagnóstico sin función orgánica o estado funcional adecuado es indicación para tratamiento paliativo con media de supervivencia de un mes¹⁵.

Conclusión

El carcinoma neuroendocrino es altamente maligno y tiene un pobre pronóstico, ya que en su mayoría son diagnosticados en etapas metastásicas². La mitad de los casos tienen una supervivencia promedio de 5.8 meses¹. El Cancer Treatment Centers of America define a los TNE de origen primario desconocido como la presencia de metástasis de la enfermedad, donde el sitio primario es indetectable en presentación⁷. Hasta en 28% de los casos se desconoce el origen primario del tumor². En este caso no fue posible determinar el origen dado su desenlace. Por medio de inmunohistoquímica se estimó poco probable un origen pulmonar, así como gastrointestinal, debido a la falta de hallazgos en colonoscopia y endoscopia.

Referencias

- ¹ Chen X-Y, Guo N-J, Guo P-L, Yang F, Luo Q, Yang S et al. Clinical features and prognosis of advanced intra- and extra-pulmonary neuroendocrine carcinomas. *J Cancer Res Ther* [Internet]. 2023;19(4):951-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37675722/>
- ² Sethi A, Islam M, Moses R, Finley G. Epidemiology and retrospective analysis in extrapulmonary neuroendocrine carcinoma. *Cureus* [Internet]. 2021;13(1):12748. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33643724/>
- ³ Costanzo A, Canziani M, Ferrari CC, Bertocchi V, Cutaia S, Bucci EO et al. An apparent primitive mass of the mesentery: A case report. *Medicine* [Internet]. 2022;101(24):29464. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35713456/>
- ⁴ Fernández I et al. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de Tumores Neuroendocrinos [Internet]. *Oncosur*. 2011[citado el 2 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.oncosur.org/images/guias/pdf/Guia-clinica-de-diagnostico-y-tratamiento-de-Tumores-Neuroendocrinos.pdf>
- ⁵ Das S, Dasari A. Epidemiology, incidence, and prevalence of neuroendocrine neoplasms: Are there global differences? *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2021;23(4):43. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8118193/>
- ⁶ Carrillo D, Muñoz-Medel M, Retamal I, Pinto M, Bravo ML, Nervi B et al. Tumores Neuroendocrinos: un desafío transversal. *Revista Médica Chile* [Internet]. 2021;149(6):888-98. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_artte

[xt&pid=S0034-98872021000600888](#)

- ⁷ Gray-Torres SV. Tumor neuroendocrino de origen primario desconocido. *Revista Médica Sinergia* [Internet]. 2023;8(3):988. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/download/988/2078/6597>
- ⁸ Díaz-Pérez JÁ, Currás-Freixes M. Chromogranin A and neuroendocrine tumors. *Endocrinología y Nutrición* [Internet]. 2013;60(7):386-95. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-cromogranina-a-tumores-neuroendocrinos-S1575092212003221>
- ⁹ Gut P, Czarnywojtek A, Fischbach J, Bączyk M, Ziemnicka K, Wrotkowska E, Gryczyńska M, Ruchała M. Chromogranin A – unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. *Archives of Medical Science* [Internet]. 2016 Jan 1;1:1-9. Disponible es: <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.57577>
- ¹⁰ Rooper LM, Sharma R, Li QK, Illei PB, Westra WH. INSM1 demonstrates superior performance to the individual and combined use of synaptophysin, chromogranin and CD56 for diagnosing neuroendocrine tumors of the thoracic cavity. *The American Journal of Surgical Pathology* [Internet]. 2017Jul18;41(11):1561-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000916>
- ¹¹ Mestre JA. Biomarcadores moleculares y genómica en las metástasis de origen primario oculto [Internet]. *Instituto Roche.es*. 2020[citado el 2 de diciembre de 2024]. Disponible en https://www.instituto-roche.es/static/oncobyg/files/info_metastasis.pdf
- ¹² Bellizzi AM. Immunohistochemistry in the diagnosis and classification of neuroendocrine neoplasms: what can brown do for you? *Human Pathology* [Internet]. 2020;96:8-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31857137/>
- ¹³ Möller K, Gulzar T, Lennartz M, Viehweger F, Kluth M, Hube-Magg C, Bernreuther C, Bawahab AA, Simon R, Clauditz TS, Sauter G, Schlichter R, Hinsch A, Kind S, Jacobsen F, Burandt E, Frost N, Reck M, Marx AH, Krech T, Lebok P, Fraune C, Steurer S. TTF-1 is a highly sensitive but not fully specific marker for pulmonary and thyroidal cancer: a tissue microarray study evaluating more than 17,000 tumors from 152 different tumor entities. *Virchows Archiv* [Internet]. 2024 Oct 8;485(5):815-28. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00428-024-03926-1>
- ¹⁴ Riesco-Martinez MC, Capdevila J, Alonso V, Jimenez-Fonseca P, Teule A, Grande E, Sevilla I, Benavent M, Alonso-Gordoa T, Custodio A, Anton-Pascual B, Hernando J, Polo E, Castillo-Trujillo OA, Lamas-Paz A, Teijo A, Rodriguez-Gil Y, Soldevilla B, Garcia-Carbonero R. Nivolumab plus platinum-doublet chemotherapy in treatment-naive patients with advanced grade 3 Neuroendocrine Neoplasms of gastroenteropancreatic or unknown origin: The multicenter phase 2 NICE-NEC trial (GETNE-T1913). *Nature Communications* [Internet]. 2024 Aug 8;15(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-50969-8>
- ¹⁵ Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, Raymond E, Wiedenmann B, Niederle B, Sedlackova E, Toumpanakis C, Anlauf M, Cwikla JB, Caplin M, O'Toole D, Perren A. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2016 Jan 1;103(2):186-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000443172>

