

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTRO-ENTERO-PANCREÁTICOS EN PEDIATRÍA. UN RARO E INTERESANTE HALLAZGO INCIDENTAL.

Daniel Morales, María E Velásquez, Néstor Villegas Issa, Lisette Palma.

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Niños JM De Los Ríos, Caracas, Dto. Capital, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2023;21(3): 165-170

RESUMEN

Objetivo: Presentar un caso de Tumor Neuroendocrino (TNE), muy infrecuente en la edad pediátrica.

Caso clínico: Se presenta escolar femenina de 9 años de edad con clínica de dolor abdominal llevada a mesa operatoria por abdomen agudo quirúrgico con extirpación de apéndice cecal en fase hemorrágica-gangrenosa. Los estudios histopatológicos e inmunohistoquímicos demuestran tumor neuroendocrino bien diferenciado, iniciando valoración oportuna por oncología y endocrinología. Paciente asintomática, con seguimiento clínico y paraclínico regular a fin de descartar posibles lesiones infiltrativas secundarias en fase temprana, que permitan una intervención terapéutica oportuna y un adecuado manejo del caso.

Conclusión: Los Tumores Neuroendocrinos (TNE) constituyen un raro y heterogéneo grupo de neoplasias de tipo epitelial con diferenciación celular predominantemente neuroendocrina. Estas neoplasias se caracterizan por ser productoras de neuropéptidos, neuromoduladores y/o neurotransmisores que tienen función hormonal. Se presentan de manera infrecuente en la edad pediátrica con una incidencia global de 0,3 a 0,9% de todos los hallazgos casuales de biopsias post- apendicectomías. La experiencia con el presente caso indica estar alertas por su sintomatología inespecífica.

Palabras clave: Tumor neuroendocrino; tumor neuroendocrino gastrointestinal; cromogranina, pediatría.

GASTRO-ENTERO-PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS IN PEDIATRICS. A RARE AND INTERESTING INCIDENTAL FINDING.

ABSTRACT

Objective: To present a case of Neuroendocrine Tumor (NET), very rare in pediatric age.

Clinical case: This is a 9-year-old female schoolchild with symptoms of abdominal pain that warrants surgery for acute surgical abdomen with removal of the cecal appendix in the hemorrhagic-gangrenous phase. Histopathological and immunohistochemical studies demonstrate a well-differentiated neuroendocrine tumor, initiating timely evaluation by oncology and endocrinology. Asymptomatic patient, with regular clinical and paraclinical follow-up in order to rule out possible secondary infiltrative lesions in the early phase, allowing timely therapeutic intervention and adequate management of the case.

Conclusion: Neuroendocrine Tumors (NETs) constitute a rare and heterogeneous group of epithelial-type neoplasms with predominantly neuroendocrine cellular differentiation. These neoplasms are characterized by being producers of neuropeptides, neuromodulators and/or neurotransmitters that have a hormonal function. They occur infrequently in pediatric age with an overall incidence of 0.3 to 0.9% of all incidental findings in

Artículo recibido en: junio 2023. Aceptado para publicación en: octubre 2023.

Dirigir correspondencia a: Daniel Morales. Email: mhumberto35@gmail.com

post-appendectomy biopsies. The experience with the present case indicates to be alert due to its non-specific symptomatology.

Key words: Neuroendocrine tumor; gastrointestinal neuroendocrine tumor; chromogranin; pediatrics.

INTRODUCCIÓN

Los Tumores Neuroendocrinos (TNE) constituyen un raro y heterogéneo grupo de neoplasias de tipo epitelial con diferenciación celular predominantemente neuroendocrina¹. Los TNE que se originan a partir de células neuroendocrinas del intestino embriológico se denominan Tumores Neuroendocrinos Gastroenteropancreáticos (TNE-GEP). Las localizaciones más frecuentes son el sistema gastrointestinal y el pulmón, aunque pueden surgir en cualquier órgano del cuerpo, debido a que estas células se distribuyen en la etapa embrionaria por todo el organismo². Estas neoplasias se caracterizan por ser productoras de neuropéptidos, neuromoduladores y/o neurotransmisores que tienen función hormonal¹.

La incidencia anual de los TNE-GEP se encuentra establecida en aproximadamente de 5 a 7 casos por cada 100.000 habitantes, diagnosticándose generalmente en la cuarta o quinta década de la vida y con mayor frecuencia en el sexo femenino³. Su aparición es excepcional en la edad pediátrica, con una incidencia global documentada en 1,14 a 2,8 casos por cada 1.000.000 niños, lo cual representa entre el 0,3 y 0,9%, siendo el apéndice cecal la principal ubicación en este grupo etario, se diagnostica generalmente de manera incidental, al ser revelada entre los hallazgos de las biopsias apendiculares⁴. El hígado, el intestino delgado y el páncreas, constituyen otras localizaciones descritas menos frecuentes³.

Los TNE-GEP se presentan en el 30-80% de los pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) pudiendo ser la forma de presentación inicial. Típicamente aparecen a edades más tempranas, pueden ser o no funcionales por lo que se resalta la importancia del seguimiento continuo hormonal e imagenológico de órganos endocrinos ante el hallazgo de un TNE-GEP⁵. Algunos pacientes sin tratamiento con tumores no

funcionantes pueden permanecer asintomáticos por años, mientras que otros sintomáticos requieren de terapia⁴.

El diagnóstico de TNE-GEP está basado en la sintomatología clínica, la evaluación endoscópica, la imagenología anatómica y nuclear, así como en la concentración de hormonas y la histología⁴.

Se presenta el caso de escolar femenina de 9 años con el hallazgo casual de TNE-GEP apendicular, describiendo sus manifestaciones clínicas, hallazgos histopatológicos, inmunohistoquímicos y evolución.

CASO CLÍNICO

Escolar femenina de 9 años, natural del estado Zulia, procedente del Estado Trujillo, sin antecedentes mórbidos de relevancia ni historia familiar conocida, quien presenta cuadro clínico caracterizado por dolor abdominal en fosa ilíaca derecha, descrito como continuo, de intensidad moderada, el cual presenta acalmia posterior a recibir tratamiento sintomático. Un mes más tarde acude a centro hospitalario de su localidad, por reaparición de la clínica antes descrita, diagnosticándose abdomen agudo quirúrgico, por lo que realizan laparotomía exploradora con hallazgos macroscópicos sugestivos de apéndice cecal en fase hemorrágica-gangrenosa, procediendo a su exéresis y posterior estudio anatomopatológico con evolución post-operatoria sin complicaciones, siendo egresada en condiciones estables.

El informe anatomopatológico describe apéndice cecal con medidas de 4x1x1cms concluyendo: tumor carcinoide, focalmente infiltrante. Por este hallazgo es referida al Servicio de Oncología del Hospital de Niños "J. M. de Los Ríos", donde se someten a revisión los bloques celulares (Figura 1).



Fig. 1. Registro fotográfico de bloques celulares de la paciente.

El estudio histopatológico mostró un patrón celular predominante trabecular, compromiso tumoral de submucosa, muscular propia y subserosa y conteo mitótico menor a 2 mitosis/mm². El estudio inmunohistoquímico reportó sinaptofisina, y cromogranina positivos, índice de proliferación Ki-67 de 1%, Citoqueratina AE1/AE3: negativo, concluyendo en base a estos hallazgos el diagnóstico de tumor neuroendocrino bien diferenciado, siendo referida a la consulta de endocrinología.

La paciente fue evaluada en nuestro servicio en el postoperatorio tardío (63 días); se encontraba en condiciones generales estables. Talla/Edad P90-97, Peso/Edad: P90-97. signos vitales dentro

del rango de la normalidad, ausencia de manifestaciones cutáneas y neurofibromas, tiroides palpable normal, sin adenomegalias palpables, abdomen con cicatriz postquirúrgica en fosa iliaca derecha, sin signos de flogosis, blando, depresible, sin evidencia de visceromegalias, genitales externos de aspecto femeninos, configuración normal. Tanner: Axilar 1, Glandula Mamaria II y Vello Pubico III.

Como parte del plan de estudio se realizan estudios de imagen, radiografía de tórax, ecografía pélvica y TAC de abdomen-pelvis contrastada, que no demuestran la presencia de lesiones. De igual manera se solicitan determinaciones plasmáticas periódicas: perfil hormonal y marcadores bioquímicos que resultan sin alteraciones (tabla I).

Paciente que se mantiene asintomática, con seguimiento interdisciplinario a cargo de endocrinología y oncología infantil, sin medicación, con controles clínicos y paraclínicos regulares a fin de descartar posibles lesiones infiltrativas secundarias en fase temprana, que permitan una intervención terapéutica oportuna y un adecuado manejo del caso.

Tabla I. Perfil hormonal / marcadores bioquímicos.

	Cromogranina ng/mL	Serotonina ng/mL	Anticuerpos Anti Microsomales UI/ml	DHEAS ng/ml	Glicemia mg/dl	Insulina basal UI/mL	TSH uUI/mL	T4 Libre ng/mL	PTH pg/ml	Fósforo mg/dl	Calcio mg/dl
01/12/2021	114,21	47,10									
04/02/2022			< 5	1,71	91	17,0					
25/02/2022							3,62	0,91	30,1	4,2	9,3
05/04/2022	91,21	44,10									
22/06/2022	97,82	48,09									
04/08/2022	94,70										
Valor de Referencia	1,8 – 93	50-220		0,03-5,88	60-110	4-25	0,5-5,0	0,70-1,48	10-55	3,2-5,7	8,5-10,5

DISCUSIÓN

Los TNE-GEP son una posibilidad diagnóstica endocrino-oncológica, ya que, a pesar de su baja incidencia, menos del 1% de las malignidades gastrointestinales en la edad pediátrica⁴, pudieran representar una morbilidad significativa, requiriendo de seguimiento a lo largo de la vida, no con-

tando actualmente en nuestro país con registros de estos tumores en la edad adulta o pediátrica.

Los TNE-GEP pueden ser esporádicos, como en el caso antes expuesto, o estar asociados a el MEN I, al Síndrome de Von Hippel Lindau o la Neurofibromatosis tipo I⁶; se reporta que su incidencia ha venido en ascenso en las últimas

décadas, quizás en relación con la mejoría de las técnicas de diagnóstico, como son los estudios de imagen, marcadores tumorales y moleculares⁶.

La forma de presentación en la población pediátrica muestra una prevalencia del sexo femenino y edad de diagnóstico alrededor de los 10 a 17 años³, encontrándose nuestra paciente fuera del grupo etario descrito. Conforme con lo anterior, Diets y colaboradores⁷, reportaron en su estudio de 21 pacientes pediátricos holandeses, el predominio del sexo femenino con una ratio de 1,78:1, hallazgo que concuerda con el caso expuesto.

Los TNE-GEP pueden aparecer en cualquier parte del aparato gastrointestinal, pero son más frecuentes en el intestino medio principalmente apéndice, yeyuno e íleon⁸. Las manifestaciones clínicas son muy heterogéneas e inespecíficas: pueden permanecer asintomáticos durante años o presentar síntomas como fiebre, dolor abdominal, clínica obstructiva o metástasis, evidenciándose el hallazgo del mismo de forma "incidental" durante una cirugía o la realización de un estudio de imágenes, o manifestarse mediante síndromes típicos por la hipersecreción de sustancias vasoactivas, como el Síndrome Carcinoide⁹. Los tumores apendiculares representan casi la mitad de todos los TNE-GEP y constituyen un hallazgo casual entre el 0,3 Y el 0,9% de las muestras de estudio histopatológico de las piezas operatorias de pacientes adultos y pediátricos intervenidos por

apendicitis aguda⁴, tal como lo referido en el caso presentado.

En relación con la histología, los TNE-GEP localizados en duodeno, yeyuno distal, íleon y apéndice muestran usualmente un patrón insular o con características de crecimiento en "islas o nidos grandes o pequeños"⁴ discrepando con lo evidenciado en nuestra paciente donde evidenciamos un patrón predominantemente trabecular^{4,10}.

La Organización Mundial de la Salud (2019) clasifica a estos tumores como bien diferenciados si no son invasivos y además si presentan comportamiento de benignidad. en función a dos características: el grado histológico, definido por el número de mitosis (índice Ki-67) y el grado de diferenciación celular. Sin embargo, aquellos tumores de bajo grado de malignidad que presentan invasión más allá de la muscular propia o metástasis son considerados como carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados. El potencial de malignidad depende del tamaño del tumor, la metástasis a distancia, el número de mitosis (índice Ki-67), la necrosis y la edad del paciente¹¹ (tabla II). La mayoría de los TNE-GEP pertenecen a los grupos 1 y 2 que son los de mejor pronóstico⁴. De acuerdo con esta clasificación y los hallazgos ya mencionados el TNE de nuestra paciente pertenece al grupo 1 por ser un tumor bien diferenciado con bajo riesgo de metástasis o compromisos ganglionares.

Tabla II. Fundamentos de patología para el diagnóstico y reporte de los tumores neuroendocrinos.

Criterios de clasificación y estadios de las neoplasias neuroendocrinas del tracto gastrointestinal y de los órganos hepatopancreatobiliares (oms 2019).

Terminología	Diferenciación	Grados	Grado de mitosis	Ki-67
TNE, G1	Bien diferenciado	Bajo	<2	<3
TNE, G2	Bien diferenciado	Intermedio	2 a 20	3 a 20
TNE, G3	Bien diferenciado	Alto	>20	>20
Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas (scnec)	Poco diferenciado	Alto	>20	>20
Carcinoma neuroendocrino de células grandes (lcnec)	Poco diferenciado	Alto	>20	>20
Neoplasia mixta neuroendocrina-exocrina	Bien o poco diferenciado	Variable	Variable	Variable

Fuente: OMS 2019, Clasificación de Tumores del Sistema Digestivo, 5th ed. Klimstra DS, Kloppel G, La Rosa, S. Rindi G, the WHO classification of neuroendocrine neoplasm of the digestive system, International Agency of Research on Cancer¹¹.

Los TNE-GEP expresan marcadores inmunohistoquímicos como la cromogranina A y la sinaptofisina¹²⁻¹³, como el reportado en nuestro caso, su uso permite establecer el diagnóstico, ya que estos marcadores tienen especificidad para diferenciación neuroendocrina elevada. La cromogranina es el marcador más específico, pero su sensibilidad es dependiente de la densidad granular, por lo tanto, se complementa con la sinaptofisina que es una glucoproteína de membrana que se asocia a la vesícula presináptica siendo en conjunto, buenos marcadores para la determinación de TNE-GEP. También son usados otros marcadores como la enolasa neuronal específica, CAM-5.2 o PGP-9.5 en mayor intensidad y extensión a mayor grado de diferenciación¹².

En nuestro caso el seguimiento evolutivo se ha realizado con niveles de cromogranina A (CgA) y 5-hidroxitriptamina (Serotonina) en vista de los recursos económicos y disponibilidad de los laboratorios del mismo en el país para su medición; Díaz Pérez y Colaboradores¹³ reportaron que CgA presenta una sensibilidad entre el 60 y 90% gracias a su distribución amplia en los tejidos neuroendocrinos independientemente del tipo y localización tumorales, junto a la 5-hidroxitriptamina y sus productos metabólicos como el ácido 5-hidroxiindolacético con una especificidad de 88%, representando buenos marcadores para el seguimiento de los pacientes con TNE-GEP derivados del intestino medio¹⁴, resultando especialmente útiles en los subtipos rectales o bronquiales. Además, resaltan una correlación significativa entre los niveles séricos de CgA y el crecimiento tumoral, sin embargo, se reitera la consideración al momento de la medición de CgA que pudiera presentar falsos positivos en pacientes con disfunción renal y hepática¹³ que no es aplicable para nuestro caso.

El pronóstico del TNE-GEP apendicular es bueno, con una tasa de supervivencia de cinco años del 95 al 100% y tasas de recidiva inferior al uno por ciento¹⁰. El seguimiento imagenológico, y hormonal es importante en la evaluación endocrino-oncológica para los pacientes debido

al síndrome carcinoide, lesiones metastásicas sintomáticas mensurables en el hígado, huesos pulmones, o recidivas locales tardías. Asimismo, a lo largo de su evolución estos pacientes pueden presentar producción de hormonas no secretadas previamente, de allí la importancia del control y seguimiento de los perfiles hormonales (tiroideo, pancreático, adrenal, metabolismo fosforocálcico, PTH)^{15,16}; se resalta la importancia del seguimiento de las mismas en la evolución clínica, permitiendo también complementar a las técnicas de imagen en el diagnóstico, evaluación y la eficacia de los tratamientos¹³.

Para los adultos existen consensos actualizados de la ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) y de la NANETS (North American Endocrine Tumor Society). En la edad pediátrica se han publicado numerosas series y estudios multicéntricos con el objetivo de describir las características de estos tumores a esa edad y poder así definir sus propias directrices, pero hasta la actualidad no se ha establecido el primer consenso para el manejo de este tipo de patología en la edad pediátrica.

CONCLUSIÓN

Luego de describir nuestros hallazgos y al contrastarlos con otras experiencias foráneas, se concluye que el tumor neuroendocrino ileal debe ser considerado en el diagnóstico diferencial del síndrome doloroso abdominal, en forma particular en pacientes pediátricos. Es necesario el estadiaje mediante el conteo de mitosis y el índice de ki67% como una práctica habitual ante estos tipos de tumores, en el proceso diagnóstico y en función al enfoque terapéutico. Al constituir un pequeño porcentaje de los tumores pediátricos y debido a su sintomatología inespecífica, comprenden un reto diagnóstico, debiéndose sospechar en casos de apendicitis aguda debido su elevado asentamiento en este órgano. Al no existir datos que reflejen su incidencia en Venezuela, se hace necesario el reporte de casos y construir bases de datos que permitan elaborar protocolos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento dentro de un contexto interdisciplinario, con el fin de

estandarizar su abordaje y, como fin único, mejorar el abordaje y elevar la sobrevida de los pacientes diagnosticados.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Toledo del Castillo B, Solana Garcia MJ, Pérez Moreno J, Tolín Hernani MM, Álvarez Calatayud G, Sánchez Sánchez C. Tumor carcinoide apendicular. A propósito de un caso. *Acta Pediatr Esp* 2013;71:195-198.
- Boxberger N, Redlich A, Böger C, Leuschner I, Von Schweinitz D, Dralle H, Vorwerk P. Neuroendocrine tumors of the appendix in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:65-70. doi: 10.1002/pbc.24267.
- Zúñiga Monge D. Tumores neuroendocrinos gastrointestinales. *Med Leg Costa Rica [Internet]* 2013;30:89-98. Accedido el 21 de marzo de 2023. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S1409-00152013000100012&script=sci_arttext
- Nelson Wohllk G, René Diaz T. Neoplasias endocrinas múltiples. desde el laboratorio al paciente. *Rev Med Clin Las Condes [Internet]* 2013;24:778-783. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70223-2](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70223-2).
- Kartal I. Childhood neuroendocrine tumors of the digestive system. *Medicine (Baltimore)* 2022;101:e28795. doi: 10.1097/MD.00000000000028795.
- Farooqui ZA, Chauhan A. Neuroendocrine tumors in pediatrics. *Glob Pediatr Health* 2019;6:2333794X19862712. doi: 10.1177/2333794X19862712.
- De Faria A, Martínez D, Duarte N, Flores Y, García M. Tumor neuroendocrino de íleon: a propósito de un caso. *Gen* 2012;66:190-195. Accedido el 5 de abril de 2023. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-35032012000300012&lng=e.
- Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA. Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: A SEER analysis. *J Cancer* 2012;3:292-302. doi: 10.7150/jca.4502.
- Sociedad Mexicana de Oncología, A.C. Guías de diagnóstico y tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *Gamo* 2009;8:Suppl 1. Accedido el 5 de abril de 2023. Disponible en: https://www.gamo-smeo.com/previous/archivos/2009/GAMO_V8_Supl_1.pdf
- Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, La Rosa S, Brosens LAA, Ezzat S, de Herder WW, Klimstra DS, Papotti M, et al. Overview of the 2022 WHO classification of neuroendocrine neoplasms. *Endocr Pathol* 2022;33:115-154. doi: 10.1007/s12022-022-09708-2.
- Aranda FI. Marcadores inmunohistoquímicos y moleculares de diferenciación neuroendocrina. *Rev Esp Patol* 2007;40:225-231.
- Díaz Pérez JÁ, Currás Freixes M. Chromogranin A and neuroendocrine tumors. *Endocrinol Nutr* 2013;60:386-395. doi: 10.1016/j.endonu.2012.10.003.
- Adaway JE, Dobson R, Walsh J, Cuthbertson DJ, Monaghan PJ, Trainer PJ, Valle JW, Keevil BG. Serum and plasma 5-hydroxyindoleacetic acid as an alternative to 24-h urine 5-hydroxyindoleacetic acid measurement. *Ann Clin Biochem* 2016;53:554-560. doi: 10.1177/0004563215613109.
- O'Connor J, Acosta Haab G, Armas I, Belli S, Bruno G, Cabanne A, Danilowicz K, Dioca M, Domenichini E, Falco A, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen gastroenteropancreáticos. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2020;50:Supl 1. Accedido el 5 de abril de 2023. Disponible en: <https://www.actagastro.org/numeros-antiores/2020/Vol-50-S1/Vol50S1-2020.pdf>.
- Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, Bertino EM, Brendtro K, Chan JA, Chen H, Jensen RT, Kang Kim M, Klimstra DS, et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2013;42:557-577. doi: 10.1097/MPA.0b013e31828e34a4.