

Secreción hormonal inesperada en un tumor neuroendocrino no funcional

JORGE ESTEBAN VILLARRUBIA

Hospital Universitario Ramón y Cajal

TUTORA:

Dra. Teresa Alonso Gordo

INTRODUCCIÓN

Los VIPomas son tumores raros, con una frecuencia aproximada de 1/1.000.000. Generalmente, se localizan en la cola del páncreas, y son metastásicos al diagnóstico en un 60-80%. Estos tumores pueden secretar uno o varios péptidos que pueden variar en el tiempo. **El diagnóstico de VIPoma viene definido por un síndrome clínico compatible y unas concentraciones de VIP elevadas** (valor normal <75 pg/mL) con rangos muy amplios descritos en la literatura, por lo general superiores a 200 pg/mL, como en nuestro caso.¹⁻³

El diagnóstico de VIPoma viene definido por un síndrome clínico compatible y unas concentraciones de VIP elevadas

DESCRIPCIÓN DEL CASO

ANTECEDENTES

Varón de 48 años al que de forma incidental en **marzo de 2017** se le detecta un nódulo pulmonar. Inicia estudio con una tomografía por emisión de positrones-tomografía axial computerizada (PET-TAC) 18FDG que objetiva lesiones a múltiples niveles. (**Figura 1**) Se realiza una biopsia con aguja gruesa (BAG) hepática compatible con tumor neuroendocrino bien diferenciado, G2, Ki67 5%, TTF-1 y CDX-2 negativos. (**Figura 2**)

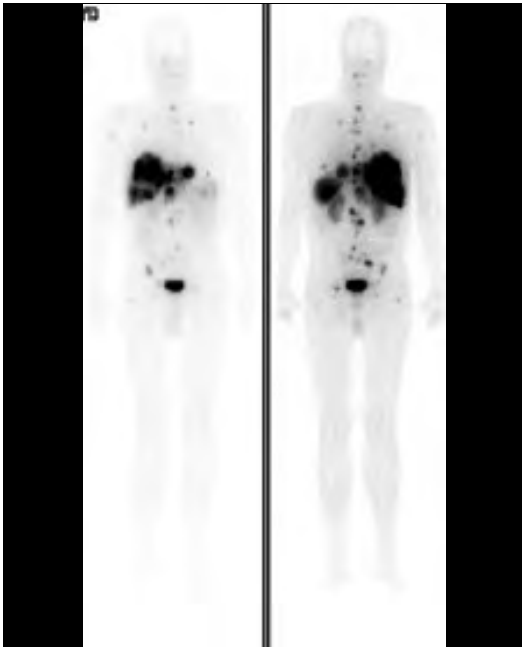


Figura 1. Octreoscan al diagnóstico.



Figura 2. Masa en cola pancreática/hilio esplénico.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

El paciente, asintomático, acude a nuestro centro en **mayo de 2017** para completar orientación terapéutica. Se realiza gammagrafía de receptores de somatostatina que muestra captación generalizada, valores de cromogranina A de 225 ng/mL, catecolaminas y 5-HIAA en orina con resultado normal.

Diagnosticado de tumor neuroendocrino bien diferenciado G2 no funcionante, estadio IV, se le propone participación en ensayo clínico con análogo de somatostatina +/- antiangiogénico. Comienza tratamiento en **agosto de 2017**. El paciente presenta buena tolerancia al mismo con ausencia de toxicidad reseñable, enfermedad estable en los TAC de reevaluación como mejor respuesta y nadir de cromogranina A de 87,4 en **agosto de 2018**.

Entre **junio y julio de 2019**, presenta aparición de diarrea G2, manteniendo niveles normales de 5-HIAA. Con sospecha de progresión, se inicia una segunda línea de tratamiento con everolimus, precisando además incremento en la frecuencia de los análogos de somatostatina. A pesar de ello, persiste con deterioro de su estado general y desarrolla diarrea grado 3 con hipopotasemia y acidosis metabólica severas, precisando ingreso para estudio y tratamiento.

Ante la sospecha de diarrea por liberación hormonal, se inicia tratamiento con ondansetrón, dexametasona, loperamida, octreótido subcutáneo y reposición iónica por vía central. A pesar de esto, en **agosto de 2019** precisa ingreso en UVI por hemorragia digestiva baja grave secundaria a erosión de la arteria hemorroidal inferior, que requiere reparación quirúrgica y transfusiones. Paralelamente, se objetivó en heces calprotectina elevada (764 mcg/g) y elastasa fecal muy disminuida (12 mcg/g), con coprocultivos, estudio de parásitos, antígenos de *Cryptosporidium*, *Giardia entamoeba*, y PCR de virus en heces negativos. Las serologías de VHB, VHC, VIH y CMV fueron negativas; así como las concentraciones de gastrina, insulina, péptido C, PTH y calcitonina que fueron normales. En orina, el estudio de 5-HIAA fue negativo. Se solicitó autorización a dirección médica para determinación de VIP y glucagón en laboratorio de referencia externo, al no estar disponible esta determinación en nuestro centro. Por último, en TAC de reevaluación se objetivó progresión tumoral generalizada, con concentración de cromogranina de 291,5 ng/mL.

SEGUIMIENTO Y EVOLUCIÓN

Dada la ausencia de mejoría con el tratamiento, se inicia perfusión intravenosa de octreótido hasta los 1200 mcg/día, así como suplementación de enzimas pancreáticas dada la insuficiencia pancreática exocrina grave. El paciente mejora lentamente hasta conseguir control del cuadro diarreico. Se ajusta la perfusión hasta una dosis estable que permite el paso a formulación subcutánea. Finalmente, dirección médica aprueba la determinación de las dos hormonas restantes, cuyo resultado no llega hasta **septiembre de 2019**. Se objetivan niveles elevados de VIP (246,18 pg/mL) y de glucagón (382,4 pg/mL); ambos compatibles con hipersecreción.

Se inicia una tercera línea con ¹⁷⁷Lu- oxodotreótida en **octubre de 2019**. El paciente mantiene actualmente un excelente estado general, con mejoría de la diarrea precisando únicamente lanreótido autogel 120 mg de forma mensual y 500 mcg de octeótida subcutáneo de rescate al día de forma puntual. La concentración de VIP, glucagón y cromogranina en sangre ha ido descendiendo de forma paralela a la mejoría del cuadro clínico (última determinación en **diciembre de 2020**: VIP 229,54 pg/mL, glucagón 297 pg/mL y cromogranina 67 ng/mL), manteniendo respuesta parcial en todos los TACs de reevaluación que se han realizado hasta hoy.

CONCLUSIONES

- Es importante destacar que la determinación de VIP se realizó con los síntomas controlados. Es de esperar que, si la extracción se hubiera realizado durante el cuadro florido, las concentraciones serían mayores. En cualquier caso, **la mejoría global del cuadro y la respuesta en pruebas de imagen se ha acompañado de un descenso en los niveles de la hormona, lo que apoya el diagnóstico**. La normalización completa de los niveles no es esperable a pesar de la mejoría en el cuadro clínico debido a que se trata de un tumor metastásico irreseccable.
- En un primer momento, el caso se orientó como un tumor neuroendocrino de origen desconocido, no funcionante, lo que ha condicionado los tratamientos que ha recibido. **El uso de everolimus se basa en el estudio RADIANT-2 (tumores funcionantes, en**

combinación con análogos) y en el estudio RADIANT-4, para tumores no funcionantes previos a la inclusión. No obstante, en este último también se admitía el uso de análogos para control de síntomas atribuibles a síndrome carcinoide, lo que refleja la secreción cambiante de este tipo de tumores.^{4,5}

- La secreción de VIP y glucagón, muy raras en tumores no pancreáticos,^{1,2} nos hizo revisar las pruebas de imagen. El paciente presenta una masa en cola pancreática e hilio esplénico que fue valorada conjuntamente con Radiología, interpretándose como adenopatías; pero teniendo en cuenta lo anterior, podría corresponderse con el tumor primario. **Esto permitiría añadir sunitinib al arsenal terapéutico, basándonos en los resultados del estudio de Raymond et al. en el cual el uso concomitante con análogos estaba permitido**.⁶ Existe además evidencia, aunque muy limitada, de casos de VIPomas con diarrea refractaria con muy buena respuesta clínica al tratamiento con sunitinib, por lo que esta opción podría ser de especial interés para este paciente.⁷
- La terapia con radionúclidos puede ayudar en el control sintomático de los síndromes por hipersecreción, aunque éste no es un asunto abordado directamente en los meta-análisis y fases III publicados hasta la fecha.^{8,9} Existen evidencias retrospectivas de que **esta terapia puede lograr un control sintomático en el 71% de los pacientes y en el 67% de los VIPomas, concretamente**.¹⁰

En conclusión, este caso muestra la naturaleza variable de los síntomas por hipersecreción en los tumores neuroendocrinos, el reto diagnóstico que esto supone cuando estos síndromes ponen en peligro la vida del paciente y los distintos abordajes terapéuticos disponibles para el control de la enfermedad y la sintomatología.

COMENTARIOS DEL TUTOR

Los pacientes con tumores neuroendocrinos funcionantes presentan una mediana de supervivencia en torno a 1 año inferior en comparación con aquellos no funcionantes; con un marcado impacto negativo en su calidad de vida. Los análogos de somatostatina han supuesto un punto de inflexión mejorando el control sintomático. Sin embargo, existen síndromes de hipersecreción hormonal refractarios que requieren un abordaje más intensivo, así como buscar una reducción del tamaño tumoral para conseguir el control sintomático, sin depender del tratamiento intravenoso hospitalario. El diagnóstico diferencial exhaustivo, la detección precoz, el apoyo multidisciplinar y el inicio de una nueva línea de tratamiento temprana, han permitido que este paciente haya recuperado su vida previa al diagnóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ghaferi AA, et al. Pancreatic VIPomas: Subject Review and One Institutional Experience. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(2):382-93.
2. Smith SL, et al. Vasoactive intestinal polypeptide secreting islet cell tumors: A 15-year experience and review of the literature. *Surgery.*1998;124(6):1050-5.
3. Crona J, et al. Multiple and Secondary Hormone Secretion in Patients With Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):445-52.
4. Pavel ME, et al. Efficacy of everolimus plus octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumor and carcinoid syndrome: final overall survival from the randomized, placebo-controlled phase 3 RADIANT-2 study. *Ann Oncol.* 2017;28(7):1569-75.
5. Yao JC, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet.* 2016;387(10022):968-77.
6. Raymond E, et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2011;364(6):501-13.
7. De Mestier L, et al. Sunitinib achieved fast and sustained control of VIPoma symptoms. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(1):K1-3.
8. Zhang J, et al. The efficacy of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in patients with metastatic neuroendocrine tumours: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(6):1533-43.
9. Strosberg J, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017;376(2):125-35.
10. Zandee WT, et al. Symptomatic and Radiological Response to ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for the Treatment of Functioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(4):1336-44.