

Carcinoma neuroendocrino mixto de vesícula

Mixed neuroendocrine carcinoma of the gallbladder

El cáncer de vesícula es la neoplasia más frecuente del árbol biliar, ocupando el quinto lugar entre los tumores malignos digestivos y el 1% de todos los tipos de cáncer¹. Suele diagnosticarse tras colecistectomía.

El carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado, mixto tipo células pequeñas-células grandes, constituye una rara neoplasia clasificada como tumor carcinoide^{2,3}.

Presentamos un paciente de 63 años con antecedente de hipertensión arterial, que acudió a urgencias por fiebre de 6 semanas de evolución, astenia, anorexia y pérdida de peso.

Se realizó tomografía axial computarizada (TAC) abdominal que mostraba vesícula biliar edematosa y litiásica con lesiones focales en parénquima hepático. Se inició tratamiento antibiótico (carbapenem), con mejoría clínica.

En nueva TAC de control, la vesícula presentaba características similares a la previa, apreciándose lesión ocupante de espacio (LOE) hepática, central, hipodensa, que aparentemente infiltraba vena porta, sin poder descartarse malignidad.

Con diagnóstico de sospecha de cáncer de vesícula se intervino quirúrgicamente, evidenciando colecistitis con LOE hepática multilobulada, que provocaba aparente trombosis portal con varices en hilio hepático, ocupando segmentos V-VI

y parte del IVb. Se tomaron biopsias múltiples, sin diagnóstico intraoperatorio concluyente, y se realizó colecistectomía.

El estudio anatomopatológico informó de vesícula biliar con carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado, mixto tipo células pequeñas-células grandes (fig. 1), que infiltraba pared vesicular sin sobrepasarla, y bordes quirúrgicos libres. El inmunofenotipo fue: CKAE1-CKAE3 + NSE + cromogranina y sinaptofisina + CD57 + c-myc + Ki 67 95-97%.

Se inició adyuvancia con cisplatino y ectopósido⁴, desestimándose ampliación quirúrgica por el efecto masa con posible compromiso vascular. En el seguimiento mediante escintografía con penteteótrido marcado con indio 111 (Octreoscan In¹¹¹) y TAC abdominal (fig. 2) no se evidencia recidiva tras 18 meses.

Descrito por Albores et al. en 1984, la comunicación de casos de esta rara neoplasia vesicular está en aumento². Diferencian entre el tipo células pequeñas, con características similares al pulmonar de células pequeñas, y el carcinoide vesicular, con características inmunohistoquímicas diferentes³.

La incidencia de neoplasias biliares aumenta con la edad, afectando predominantemente al sexo femenino (4/1), salvo los carcinomas endocrinos que son más frecuentes en varones y a edad más joven⁵.

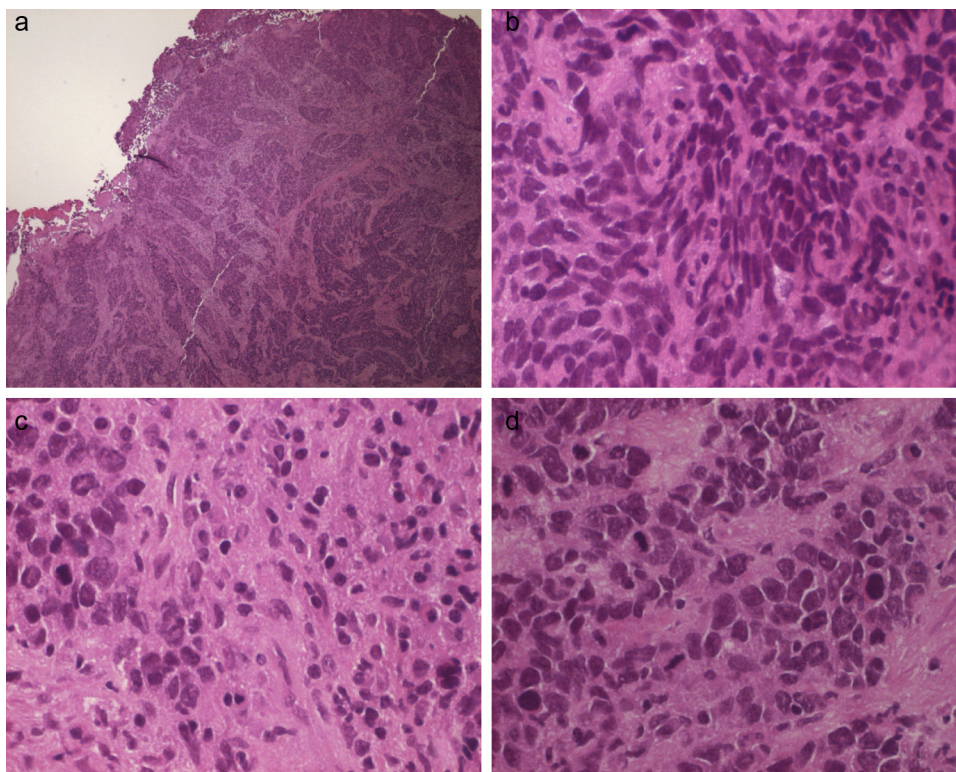


Figura 1 – a) Vista general. b) Células pequeñas. c) Células pequeñas y grandes. d) Células grandes y mitosis. (Tinción hematoxilina-eosina: a) $\times 4$ aumentos; b, c y d) $\times 40$ aumentos).

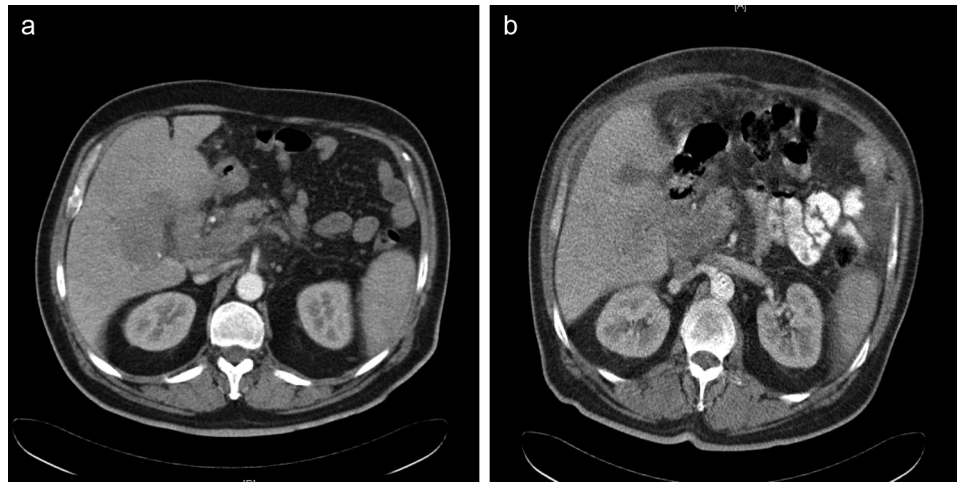


Figura 2 – a) Antes de la intervención quirúrgica. b) Post- intervención.

En la etiología se han postulado: coledoclitiasis, obesidad, dieta rica en carbohidratos, o vesícula en porcelana. En los neuroendocrinos la etiología no está clara, ya que la mucosa vesicular normal no contiene células neuroendocrinas.

Histológicamente, los endocrinos extrahepáticos representan el 0,2%⁵ frente al 80-90% de adenocarcinomas, siendo más frecuentes las formas papilar, nodular y tubular, con implicaciones pronósticas particulares⁶. El diagnóstico de carcinoma neuroendocrino requiere elementos epiteliales malignos (atipias, mitosis, o núcleos pleomórficos)⁷. Focos de displasia o adenocarcinoma in situ pueden asociarse con el cáncer neuroendocrino⁸. Los marcadores inmunohistoquímicos más sensitivos del carcinoma de células pequeñas de vesícula son la enolasa neuronal específica (NSE) (75% de carcinomas), sinaptofisina y cromogranina. Más raramente, la serotonina o la hormona adrenocorticotropa (ACTH) pueden estar presentes⁵.

Clínicamente puede simular un cólico biliar o colecistitis, y cursar con ictericia, pérdida de peso, ascitis, prurito o masa palpable. Nuestro caso asoció fiebre, pérdida de peso, astenia, anorexia, dolor abdominal y hepatomegalia. Las neoplasias neuroendocrinas de vesícula presentan características morfológicas atípicas, asociando a coledoclitiasis manifestaciones endocrinas ocasionales y sensibilidad a quimioterapia³.

Los datos de laboratorio son inespecíficos. Los marcadores tumorales en nuestro caso fueron: antígeno prostático específico (PSA) 4,96; PSA libre 0,78; antígeno carcinoembrionario (CEA) 1,2; alfa-fetoproteína (AFP) 21,9; CA19-9 9,97; NSE 15,6; antígeno de células escamosas 0%.

Mientras que para las neoplasias biliares en general la ecografía abdominal puede ser diagnóstica, y la TAC, la tomografía con emisión de positrones (PET-TC) y la colangiografía permiten determinar el estadio y extensión tumoral, en los tumores endocrinos biliares la escintigrafía y las biopsias endoscópicas tienen mayor relevancia, permitiendo la estadificación/seguimiento y el diagnóstico preoperatorio, respectivamente⁹.

El diagnóstico es importante para adecuar el régimen quimioterápico, y plantear tratamientos aditivos, como los

análogos de somatostatina. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con sarcomas, metástasis de melanomas y linfoma de Hodgkin.

Respecto al tratamiento, para el adenocarcinoma de vesícula T1a la colecistectomía es de elección, mientras en estadios T1b la colecistectomía simple y/o ampliación de la misma están en debate¹⁰. Para los endocrinos biliares, la resección completa es de elección y dependerá de la localización, siendo habitualmente irreseccables con enfermedad metastásica o afectación vascular, salvo casos seleccionados. Lo más frecuente es la resección biliar extrahepática con hepaticoyeyunostomía, duodenopancreatectomía o colecistectomía, pudiendo precisar incluso resección hepática o trasplante⁹.

Los endocrinos biliares permanecen silentes hasta que metastatizan o invaden órganos, siendo infrecuente diagnosticarlos en estadios iniciales por su rareza, ausencia de marcadores séricos e infrecuentes síntomas hormonales, precisando un estudio anatomopatológico, como en nuestro caso, tras colecistitis con efecto masa hepática probablemente inflamatoria dada la evolución. El pronóstico es mejor que el de otros carcinomas biliares, especialmente cuando pueden ser resecados⁹, salvo si se asocian a otros tipos⁷.

Pianna et al. describen un caso atípico de carcinoma neuroendocrino, que muestra la combinación de un carcinoma de células pequeñas y células claras⁸.

La neoplasia endocrina de vesícula biliar, a pesar de su rareza, debe tenerse en cuenta como posibilidad diagnóstica ante las implicaciones terapéuticas y pronósticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bartlett DL, Fong Y. Tumors of the gallbladder. En: Blumgart LH, Fong Y, editores. Surgery of the liver and biliary tract. 3.ª ed. Londres: WB Saunders; 2000. p. 993-1015.
2. Albores-Saavedra J, Soriano J, Larraza-Hernandez O, Aguirre J, Henson DE. Oat cell carcinoma of the gallbladder. Hum Pathol. 1984;15:639-46.

3. Albores-Saavedra J, Henson DE, Sobin LH. The WHO Histological Classification of tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. *Cancer*. 1992;70:410-3.
4. Fujii H, Aotake T, Horiuchi T, Chiba Y, Imamura Y, Tanaka K. Small cell carcinoma of the gallbladder: a case report and review of 53 cases in the literature. *Hepatogastroenterology*. 2001;48:1588-93.
5. El Rassi ZS, Mohsine RM, Berger F, Thierry P, Partensky CC. Endocrine tumors of the extrahepatic bile ducts. Pathological and clinical aspects, surgical management and outcome. *Hepato-Gastroenterology*. 2004;51:1295-300.
6. Lada PE, Taborda B, Sánchez M, Tommasino J, Franco Rosso F, Gramática L, et al. Carcinoma adenoescamoso y epidermoide de la vesícula biliar. *Cir Esp*. 2007;81:202-6.
7. Shimizu T, Tajiri T, Akimaru K, Arima Y, Yoshida H, Yokomuro S, et al. Combined neuroendocrine cell carcinoma and adenocarcinoma of the gallbladder: Report of a case. *J Nippon Med Sch*. 2006;73:101-5.
8. Piana S, Cavazza A, Corrado S, Putrino I, Gardini G. Combined small cell carcinoma and clear cell carcinoma of the gallbladder: report of a case and review of the literature. *Pathol Res Pract*. 2002;198:821-4.
9. Hubert C, Sempoux C, Berquin A, Deprez P, Jamar F, Gigot JF. Bile duct carcinoid tumors: an uncommon disease but with a good prognosis. *Hepato-Gastroenterology*. 2005;52:1042-7.
10. Lee Se Jang JY, Lim CS, Kang MJ, Kim SW. Systematic review on the surgical treatment for T1 gallbladder cancer. *World J Gastroenterol*. 2011;17:174-80.

Jesús Santos Naharro^{a,*}, Jesús Márquez Rojas^b,
Gerardo Blanco Fernández^a, José Manuel Rodríguez García^c
y Guillermo Solórzano Peck^a

^aServicio de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático, Hospital Infanta Cristina, Badajoz, España

^bServicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

^cServicio de Oncología Médica, Hospital Don Benito, Badajoz, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesussantosnaharro@hotmail.com
(J. Santos Naharro).

0009-739X/\$ – see front matter

© 2012 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2012.02.019>