

## Calcificaciones ecográficas en lesiones vesiculares como criterio de sospecha de tumor neuroendocrino de vesícula biliar



### Ultrasound calcifications in gallbladder lesions as a sign of suspected neuroendocrine tumour of the gallbladder

Los tumores neuroendocrinos de vesícula biliar (TNE-VB) son entidades muy poco frecuentes. Según los datos publicados en la base *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) representan el 0,5% de los tumores neuroendocrinos (TNE) y el 2,1% de los tumores de vesícula biliar<sup>1</sup>. Sin embargo, en un análisis retrospectivo de los datos del SEER desde 1973 hasta 2016 se ha evidenciado un aumento en su incidencia del 7% anual en este periodo<sup>2</sup>.

En la actualidad, los TNE-VB suelen hallarse de forma incidental en piezas de colecistectomía, siendo el diagnóstico prequirúrgico infrecuente debido a que los marcadores tumorales y las técnicas de imagen como la ecografía, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) presentan limitaciones que dificultan el correcto diagnóstico<sup>3</sup>. Por tanto, la técnica diagnóstica más relevante es la realización de inmunohistoquímica en la pieza de la colecistectomía, siendo las pruebas más específicas la cromogranina A, la sinaptofisina y la enolasa neuroespecífica<sup>4</sup>.

Presentamos un caso clínico de un TNE-VB con presencia de calcificaciones en la ecografía prequirúrgica que sentó las bases de la sospecha de malignidad.

Se trata de una mujer de 51 años, exfumadora y con antecedente personal de epilepsia idiopática. Entre los antecedentes familiares se encuentran madre fallecida por cáncer de páncreas y padre fallecido de hepatocarcinoma; ambos con hábito enólico. Acude al servicio de urgencias en repetidas ocasiones durante un año y medio por dolor irradiado a hipocondrio derecho, náuseas y pérdida de peso, sin alteraciones analíticas asociadas. Ante la sospecha de patología de la vía biliar se realiza una ecografía, donde se observa microlitiasis vesicular. En una colangiografía resonancia posterior únicamente se observa barro biliar. En una segunda ecografía se informa de la presencia de una imagen hipocóica sésil con una calcificación periférica de 13 mm, inmóvil, compatible con pólipo (fig. 1). Al no poder descartar malignidad, se realiza una colecistectomía laparoscópica. La pieza quirúrgica muestra una formación polipoide parda en la vesícula biliar de 0,5 × 0,3 cm, con márgenes quirúrgicos libres, sin invasión vascular ni linfática. La tinción inmunohistoquímica fue positiva para CK8/18, cromogranina y sinaptofisina, y negativa para inhibina. Se trataba de un TNE-VB bien diferenciado G1 (Ki-67 = 1%; estadio TNM: pT1a). Como estudio de extensión se realizó una TC toracoabdominopélvica, que no objetivó diseminación a distancia, y una gammagrafía de receptores de somatostatina, sin captación patológica. Controles sucesivos de 5-HIAA y CgA estuvieron dentro de los rangos de normalidad. Se efectuó estudio de mutaciones de MEN-1, con resultado negativo. La paciente permanece en remisión bioquímica y radiológica, y asintomática a los 6 meses de seguimiento.

Los TNE-VB son más frecuentes en mujeres que en hombres (65,6% versus 34,4%), con una edad media de presentación de 65,2 ± 14,3 años. La presencia de enfermedad avanzada (regional y a distancia) se sitúa en torno al 60,3%; por tanto, se trata de tumores agresivos<sup>2</sup>.

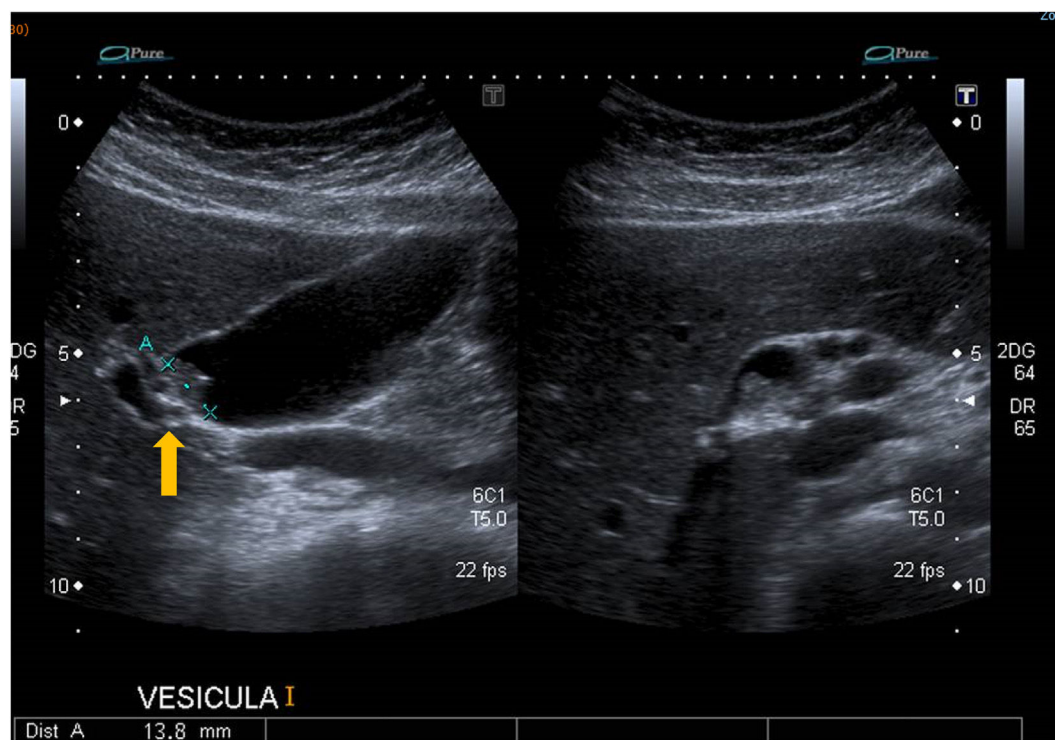
El origen de los TNE-VB es desconocido, al no haber células neuroectodérmicas en esta localización<sup>5</sup>, existiendo varias teorías sobre su génesis<sup>3</sup>:

- 1) Las células madre indiferenciadas se diferencian a células neuroendocrinas neoplásicas.
- 2) Degeneración de un adenocarcinoma.
- 3) La inflamación crónica generada por colelitiasis y colecistitis crónica podría generar metaplasia gástrica o intestinal con células neuroendocrinas, generando finalmente un TNE-VB.

En la mayoría de casos reportados el síndrome carcinoide es anecdótico, siendo más común sintomatología no específica (dolor abdominal, náuseas, vómitos...)<sup>3</sup>, lo que, unido a pruebas diagnósticas (marcadores tumorales y pruebas de imagen) de baja sensibilidad, dificulta el diagnóstico. La ecografía solo detecta alteraciones en el grosor de la pared, lesiones vesiculares y nódulos hipocóicos, mientras que en estudios reportados de TC y RM la alteración más frecuentemente descrita fue el mayor refuerzo de la lesión comparado con el de los adenocarcinomas, principal entidad en el diagnóstico diferencial<sup>6</sup>. En ellos, el hallazgo ecográfico más frecuente es el engrosamiento parietal, seguido de masa ocupante de espacio, no siendo habitual la presencia de calcificaciones, a excepción de la coexistencia de colelitiasis o la vesícula en porcelana<sup>7</sup>. Así, la herramienta más rentable para el diagnóstico es la realización de inmunohistoquímica en la pieza quirúrgica. Además, la anatomía patológica nos permite clasificar, según la tasa de proliferación tumoral evaluada mediante el índice Ki-67, en: bajo grado/diferenciado (G1, índice Ki-67 < 3%), grado intermedio/moderadamente diferenciado (G2, índice Ki-67 ≥ 3% y ≤ 20%), neoplasias de alto grado (G3, índice Ki-67 > 20%) que según su diferenciación se subdividen en bien diferenciados o pobremente diferenciados (carcinomas neuroendocrinos [NEC]).

La edad avanzada, la extensión, el grado histológico y la cirugía precoz son los principales factores pronósticos; por tanto, el diagnóstico precoz es fundamental para instaurar un correcto manejo. El tratamiento principal es la cirugía buscando una resección completa (R0)<sup>2</sup>. La quimioterapia basada en esquemas de estreptozocina, 5-fluorouracilo, adriamicina, cisplatino y etopósido tiene indicación en los TNE-VB de alto grado/pobremente diferenciados y NEC en los que no es posible la cirugía, así como asociado a la radioterapia en la adyuvancia de los NEC<sup>8</sup>. De forma similar a otros TNE, se han usado en TNE-VB de bajo grado análogos de somatostatina<sup>9</sup>. También se han utilizado terapias con radionúclidos (Lu-177, Y-99), así como técnicas locorregionales como etanolización y radiofrecuencia en lesiones metastásicas hepáticas. A día de hoy no disponemos de terapias dirigidas<sup>3</sup>.

La presencia de calcificaciones visibles en técnicas de imagen está descrita en TNE gastrointestinales y



**Figura 1** Ecografía abdominal en la que se observa en la vesícula biliar una imagen hipoechoica sésil con una calcificación periférica de 13 mm, compatible con pólipo (señalada con la flecha).

bronquiales<sup>3</sup>; además, en TNE pancreáticos se ha correlacionado la presencia de calcificaciones con un mayor grado histológico y un estadio más avanzado, siendo un factor predictivo prequirúrgico independiente de metástasis ganglionares<sup>10</sup>. Sin embargo, en nuestro conocimiento no existen a nivel nacional ni internacional casos publicados de pacientes con TNE-VB que tengan calcificaciones visibles en técnicas de imagen. En conclusión, exponemos un caso en el que la presencia de calcificaciones podría sentar la base de sospecha de malignidad de posible origen neuroendocrino dada la escasa frecuencia de calcificaciones en otras histologías. Esto permitiría un diagnóstico precoz, junto con la determinación de marcadores como la cromogranina, y tratamiento más precoz, lo que mejora el pronóstico<sup>2</sup>.

## Financiación

Ninguna.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after 'carcinoid': Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008;26:3063–72.
2. Gogna S, Samson D, Gachabayov M, Rojas A, Felsenreich DM, Koo D, et al. Neuroendocrine neoplasms of the gallbladder: Early detection and surgery is key to improved outcome. *Langenbecks Arch Surg.* 2022;407:197–206.
3. Niu C, Wang S, Guan Q, Ren X, Ji B, Liu Y. Neuroendocrine tumors of the gallbladder. *Oncol Lett.* 2020;19:3381–8.
4. Soga J. Carcinoids and their variant endocrinomas. An analysis of 11,842 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res.* 2003;22:517–30.
5. Adachi T, Haraguchi M, Irie J, Yoshimoto T, Uehara R, Ito S, et al. Gallbladder small cell carcinoma: A case report and literature review. *Surg Case Rep.* 2016;2:71.
6. Yang F, Wen Z. Computed tomography manifestations and pathological features of neuroendocrine carcinoma in uncommon sites. *Transl Cancer Res.* 2020;9:6912–8.
7. Zevallos Maldonado C, Ruiz Lopez MJ, Gonzalez Valverde FM, Alarcon Soldevilla F, Pastor Quirante F, Garcia Medina V. Ultrasound findings associated to gallbladder carcinoma. *Cir Esp.* 2014;92:348–55.
8. Chiorean L, Bartos A, Pelau D, Iancu D, Ciuleanu T, Buiga R, et al. Neuroendocrine tumor of gallbladder with liver and retroperitoneal metastases and a good response to the chemotherapeutical treatment. *J Med Ultrason (2001).* 2015;42: 271–6.
9. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31:844–60.
10. Poultsides GA, Huang LC, Chen Y, Visser BC, Pai RK, Jeffrey RB, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: Radiographic calcifications correlate with grade and metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:2295–303.

María Cristina Sánchez Chiroboya<sup>a</sup>,  
Blanca Isabel Morón García<sup>b</sup>, Noemí Brox Torrecilla<sup>c</sup>,  
Hebert Omar Palomino Donayre<sup>d</sup>  
y María Miguélez González<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mariamigo92@gmail.com](mailto:mariamigo92@gmail.com)  
(M. Miguélez González).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2023.02.009>  
2530-0164/

© 2023 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Síndrome de Pendred diagnosticado en la edad adulta en la consulta de alta resolución de patología tiroidea



### Pendred's syndrome diagnosed in adulthood at the high resolution thyroid clinic

La sordera congénita afecta a 1-3/1000 recién nacidos vivos. Más del 50% de los casos se pueden atribuir a causas genéticas, dentro de las cuales un 30% corresponden a causas sindrómicas<sup>1</sup>. De entre ellos, el síndrome de Pendred (SP) es una de los más frecuentes, pudiendo suponer hasta un 4-10% de los casos<sup>2</sup>.

Presentamos el caso de una mujer de 20 años remitida a la consulta de alta resolución de patología tiroidea de nuestro servicio tras haberse realizado una ecografía tiroidea en otro centro por bocio detectado en una revisión médica laboral. La paciente refería bocio desde hacía 2 años, no compresivo y sin clínica de disfunción tiroidea. Como antecedentes de interés padecía una hipoacusia neurosensorial moderada-severa bilateral diagnosticada a los 2 años. La TAC de oídos a los 8 años objetivó una dilatación del acueducto vestibular asociada a leve displasia coclear en ambos oídos y una deficiencia en el modiolo. Tenía antecedentes familiares de carcinoma tiroideo en una tía materna e hipotiroidismo primario autoinmune en un abuelo paterno, sin poder obtener más datos al respecto por falta de contacto con los mismos. No tomaba ninguna medicación, ni consumía bociógenos.

A la exploración física presentaba un bocio grado III, irregular. En la ecografía se apreciaba un tiroides aumentado de tamaño, con 3 nódulos en lóbulo tiroideo izquierdo (N1: 1,67 × 3,13 × 2,48 cm; N2: 1,2 × 1,34 × 1,84 cm y N3: 1,34 × 1,34 × 1,96 cm) y 2 en el derecho (N4: 0,7 × 1,64 × 2,06 cm y N5: 0,92 × 1,96 × 1,82 cm). Todos ellos bien delimitados, con halo hipoecogénico, aspecto esponjiforme, excepto N2 sólido e isoecogénico, y con vascularización periférica en N2 y mixta en el resto de nódulos (fig. 1).

La analítica mostró una TSH de 3,94 μUI/mL (VN: 0,35-4,95 μUI/mL), tiroxina libre de 0,75 ng/dL (VN: 0,70-1,48 ng/dL), tiroglobulina sérica 1.926,00 ng/mL (VN: 3,50-77,00 ng/mL), yodo en orina de 24 h de 208,1 μg/L (VN: 100,00-199,00 μg/L) y anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y antitiroglobulina negativos.

Ante la sospecha de SP por la coexistencia de sordera neurosensorial y bocio, se solicitó estudio genético que fue positivo, hallándose 2 variantes (c.1198delT y c.1226G>A) en disposición bialélica (heterozigosis compuesta) en el gen SLC26A4.

El SP es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por sordera neurosensorial, bocio y un defecto parcial en la organificación del yoduro. La mutación se produce en el gen SLC26A4 en el locus 7q22.3, encargado de la codificación de la pendrina, glucoproteína que se localiza en la membrana apical de los tirocitos, donde actúa como un transportador de yoduro, que ocasiona una alteración en la síntesis de hormonas tiroideas. La pendrina se expresa también en el riñón y en el oído interno<sup>2</sup>. El análisis molecular del gen SLC26A4 se considera actualmente el «gold standard» para establecer el diagnóstico de SP, debido a la falta de estandarización y en ocasiones de disponibilidad para la realización de la prueba de descarga con perclorato.

La sordera neurosensorial es un hallazgo constante del SP mientras que el bocio puede estar ausente en algunos casos<sup>3-5</sup>. La afectación tiroidea predominante del SP es el bocio, que está presente en el 50-83% de los casos, de inicio en la infancia tardía y adolescencia, difuso, que va progresando de tamaño hasta aparición de nódulos en la edad adulta. El tamaño del bocio es variable, dependiendo de la ingesta de yodo, llegando a grandes bocios con extensión endotorácica. El tratamiento del bocio compresivo, con crecimiento rápido, con nódulos sospechosos o malignos es quirúrgico. Hasta el 30-50% de los casos requieren cirugía, que debe ser una tiroidectomía total, ya que si se realiza una tiroidectomía subtotal se observa un crecimiento del remanente con el tiempo debido a la persistencia de los factores patogénicos<sup>5,6</sup>.

La función tiroidea es variable, dependiendo de la ingesta de yodo. No suele aparecer disfunción tiroidea si hay un aporte suficiente de yodo en la dieta. El 50% de los casos presentan normofunción tiroidea y el 30-50% hipotiroidismo subclínico o clínico. Ladsous et al. describen en su trabajo realizado en una zona con déficit moderado de yodo, un 79% de hipotiroidismo, algunos congénitos, y 2 casos fueron transitorios<sup>4</sup>. En zonas con ingestas ricas en yodo predominan la normofunción tiroidea e incluso se ha descrito hipertiroidismo en grandes bocios<sup>7,8</sup>. Los niveles de tiroglobulina están elevados en paralelo con el tamaño del bocio. Algún caso de SP puede coexistir con tiroiditis autoinmune, aunque es poco frecuente<sup>2</sup>. En los pacientes con hipotiroidismo clínico y subclínico está indicado el tratamiento con