

Hiperplasia de células neuroendocrinas que simula tumor sólido de páncreas *Neuroendocrine cell hyperplasia mimicking a solid pancreatic tumor*

José G. Yaryura Montero , Mario A. Cafaro , Ramiro X. Casa , José S. García , Lucas Granero 

Servicio de Cirugía General, Sanatorio Allende. Córdoba, Argentina.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.
Conflicts of interest
None declared.

Correspondencia
Correspondence:
José G. Yaryura Montero
E-mail:
josegabyyaryura91@gmail.com

RESUMEN

La hiperplasia de células neuroendocrinas pancreáticas es una patología donde se produce un aumento en el número de células de los islotes de Langerhans y a veces puede simular un proceso tumoral. Caso clínico: presentamos el caso de un paciente con tumor sólido de cola de páncreas, sintomático, al que se le realizó esplenopancreatectomía corporocaudal laparoscópica. El resultado anatomopatológico posterior informó una hiperplasia neuroendocrina. Conclusión: la hiperplasia de células neuroendocrinas debería considerarse en el diagnóstico diferencial de tumores sólidos de páncreas. La alternativa quirúrgica laparoscópica es factible cuando no es posible establecer el diagnóstico prequirúrgico con estudios de imágenes o biopsia.

■ **Palabras clave:** hiperplasia, páncreas, nesidioblastosis, tumor neuroendocrino, laparoscopia, pancreatectomía.

ABSTRACT

Pancreatic endocrine cell hyperplasia is defined as an increase in the number of cells of Langerhans islets and can sometimes mimic a tumoral process. Case report: a male patient with a symptomatic solid tail of pancreas tumor underwent laparoscopic distal pancreatectomy and splenectomy. The pathological examination reported neuroendocrine cell hyperplasia. Conclusion: pancreatic endocrine cell hyperplasia should be considered in the differential diagnosis of solid pancreatic tumors. Laparoscopic surgery is feasible when the preoperative diagnosis with imaging tests of biopsy is not possible.

■ **Keywords:** hyperplasia, pancreas, nesidioblastosis, neuroendocrine tumor, laparoscopy, pancreatectomy.

Recibido | *Received*
11-11-19
Aceptado | *Accepted*
02-03-20

ID ORCID: José G. Yaryura Montero, 0000-0003-0732-078X; Mario Cafaro, 0000-0003-0202-229X; Ramiro Casa, 0000-0002-3764-2037; José S. García, 0000-0003-4128-724X; Lucas Granero, 0000-0002-8926-6424.

La hiperplasia de células neuroendocrinas pancreáticas (HCNE) es una patología presente en el 10% de los adultos, que consiste en el aumento en el número de células de los islotes de Langerhans¹.

Se presenta el caso de un paciente con estudios compatibles con tumor en cola de páncreas al que se le realizó una esplenopancreatectomía corporocaudal laparoscópica. El diagnóstico anatomopatológico de la pieza quirúrgica demostró una HCNE.

El objetivo de este artículo es describir esta forma de presentación atípica de la patología y realizar una revisión de la literatura mundial.

Presentamos el caso de un paciente masculino de 72 años que consultó por episodio aislado de dolor epigástrico y en hipocondrio izquierdo. Se le realizaron estudios de laboratorio en otra Institución, que fueron normales, y una ecografía abdominal, que evidenció una lesión focal hiperecogénica de 30 × 30 mm en la región caudal del páncreas.

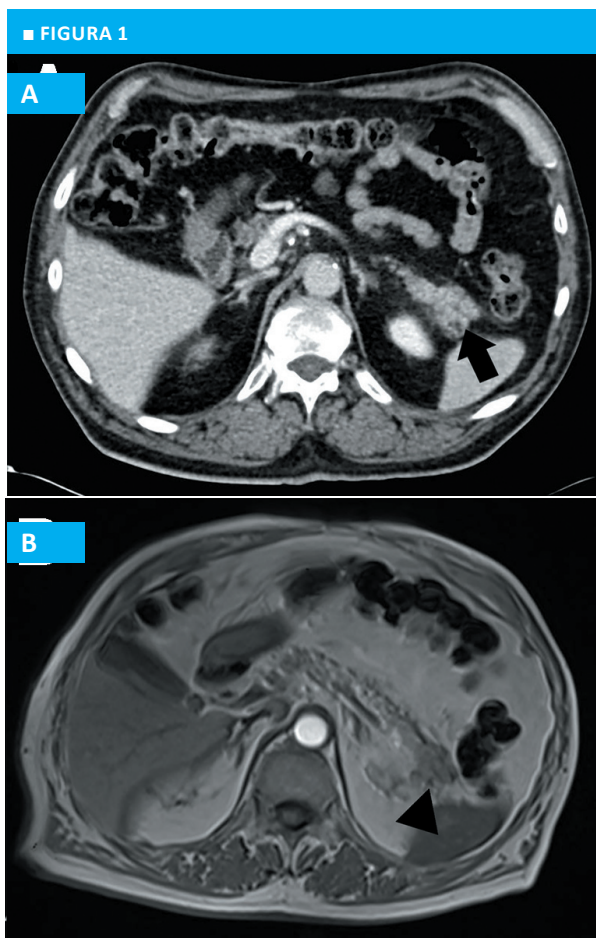
En nuestra Institución se efectuó una tomografía computarizada (TC) trifásica que informó un engrosamiento de 29 mm en cola de páncreas con refuerzo en fase arterial de 65 unidades Hounsfield e hiperden-

sidad en fase portal de 112 unidades Hounsfield (Fig. 1-A); posteriormente, una resonancia magnética (RM) con inyección de gadolinio intravenoso, que describe una lesión de 35 × 25 mm en región caudal de páncreas, irregular y con refuerzo heterogéneo al contraste intravenoso; hipointensa en fase T1, hiperintensa en fase T2 con supresión grasa e hiperintensa en fase T1 con supresión grasa y contraste intravenoso (Fig. 1-B).

Las imágenes fueron evaluadas por 2 especialistas en diagnóstico por imágenes, quienes las interpretaron como un proceso morfológico sólido neoproliferativo.

Los diagnósticos posibles fueron tumor neuroendocrino (TNE) por las características descritas en la RM o adenocarcinoma ductal distal de páncreas por las características en la TC. Los marcadores tumorales (CEA, CA-199 y CA 125) fueron normales y no se solicitó cromogranina A. Tampoco se realizó ecoendoscopia.

Posteriormente se presentó y discutió el caso en la Unidad de Páncreas y se decidió la conducta quirúrgica. Se indicó realizar una esplenopancreatectomía corporocaudal laparoscópica y no la preservación esplénica, debido a la proximidad del tumor con respec-



A. TC axial fase portal: tumor de páncreas en región caudal (flecha negra). B. RM fase T1: tumor de páncreas en región caudal (cabeza de flecha negra)

to al bazo y ante la posibilidad de malignidad tumoral.

Al corte macroscópico del espécimen se objetivó un área de consistencia dura, blanquecina y mal delimitada de 2,5 por 2 centímetros. Próxima a esta área se identificó una lesión nodular amarronada de bordes netos, de 0,6 centímetros de diámetro (Fig. 2). El estudio microscópico informó la presencia de un aumento en el número de células eosinófilas en los islotes pancreáticos, sin anaplasia nuclear, compatible con HCNE; además se encontraron células compatibles con tejido esplénico intrapancreático adyacente a la HCNE. Mediante inmunohistoquímica se obtuvieron marcadores positivos para enolasa neuronal específica, cromogranina, CD 56, sinaptofisina y un Ki-67 con índice de proliferación del 2% (Fig. 3); estos hallazgos histológicos confirman el diagnóstico de HCNE.

El paciente evolucionó sin complicaciones y se le otorgó el alta hospitalaria al tercer día del posquirúrgico.

No hay acuerdo para definir los criterios diagnósticos de la HCNE¹. Algunos autores la definen como una expansión de la masa de células endocrinas mayor del 2% de la masa total del páncreas en adultos^{1,2}, mientras que otros consideran un tamaño de islote mayor de 250 μ m de diámetro junto a un aumento en el

número de islotes^{1,2}. Los tipos de células que más frecuentemente presentan hiperplasia son las β y α ; sin embargo, todos los tipos de células endocrinas pueden ser hiperplásicas¹.

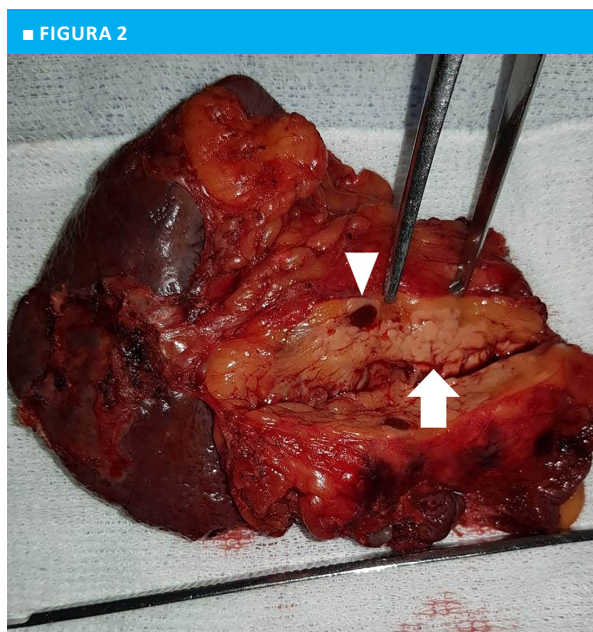
La mayoría de estas lesiones son asintomáticas; no obstante, algunos casos pueden asociarse a neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM-1), enfermedad de Von Hippel-Lindau¹, enfermedad por déficit de alfa1-antitripsina, hiperinsulinismo y enfermedad de Von Recklinghausen².

El páncreas en pacientes con NEM-1 generalmente muestra islotes hiperplásicos, además de TNE francos^{1,3}. Estas lesiones podrían ser precursoras de TNE en pacientes con NEM-1 aunque esto no está del todo claro^{1,3}. Si bien no se han informado lesiones precursoras en TNE esporádicos, es posible que estos se desarrollen a partir de tales lesiones premalignas^{1,3}.

Existen casos excepcionales en la literatura médica donde algunos pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente por sospecha de tumor neuroendocrino en páncreas distal, con diagnóstico anatomopatológico posterior de HCNP⁴, tal como ocurrió en el presente caso. No obstante, se conoce que la HCNP típica no suele formar una tumoración y suele ser asintomática⁴.

Actualmente, con el advenimiento de la TC y la RM, hay un aumento en el diagnóstico de lesiones pancreáticas sólidas y quísticas⁴. La punción con aguja fina guiada por ecoendoscopia no presenta 100% de sensibilidad y especificidad para caracterizar lesiones pancreáticas⁵. Si bien este estudio debe tenerse en cuenta, es difícil diferenciar entre tumor neuroendocrino e HCNP solo por biopsia⁴.

Considerando esto, el caso que nos ocupa fue



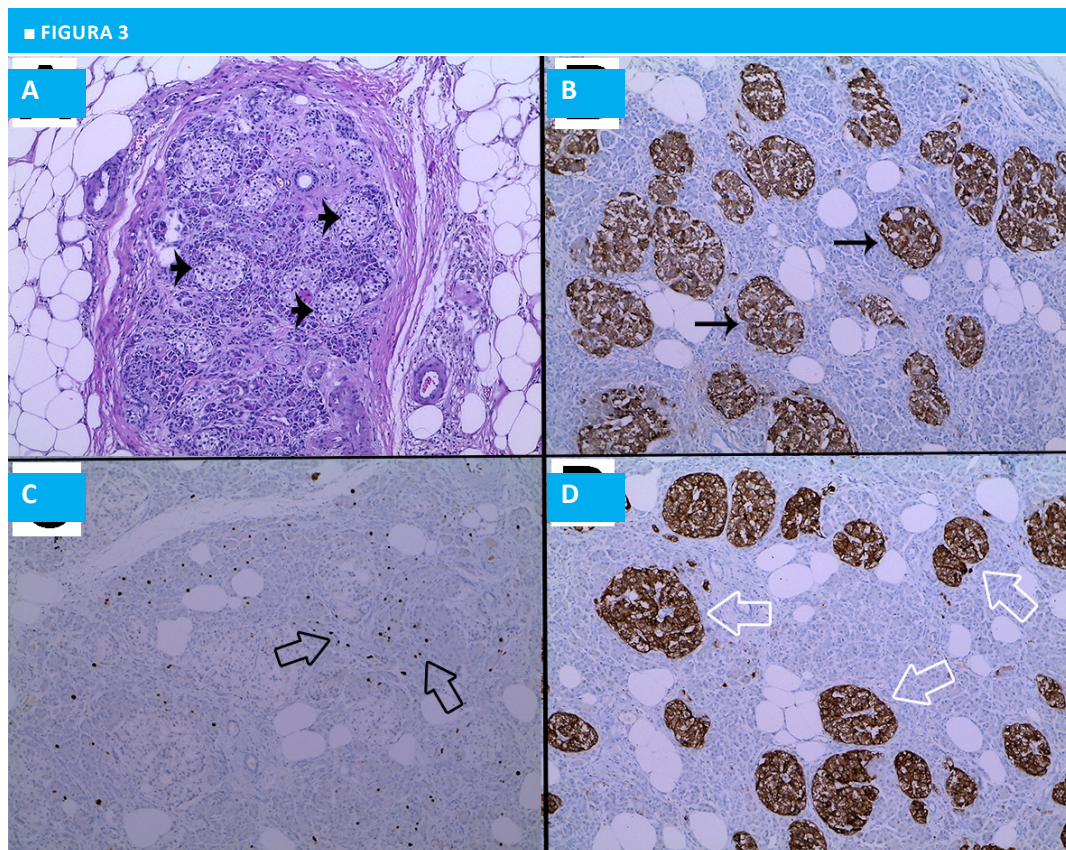
Pieza operatoria. Engrosamiento del páncreas en región caudal (flecha blanca) Bazo accesorio intrapancreático (cabeza de flecha blanca).

presentado en la Unidad de Páncreas de nuestra Institución y sobre la base de los informes de la TC y la RM se decidió la conducta quirúrgica sin realizar el estudio ecoendoscópico.

Cuando la posibilidad de malignidad no puede ser descartada con estudios complementarios de rutina y la biopsia no es factible, se debería considerar la resección quirúrgica⁵ y posteriormente realizar el examen histológico e inmunohistoquímico³. La cirugía curativa,

mediante resección laparoscópica, es el tratamiento de elección para los tumores pancreáticos distales.⁶

En conclusión, nos encontramos ante un caso de tumor pancreático con diagnóstico anatomopatológico de HCNP, que plantea el diagnóstico diferencial con otros tumores pancreáticos más frecuentes. La alternativa quirúrgica laparoscópica es factible cuando no resulta posible establecer el diagnóstico prequirúrgico con estudios de imágenes o biopsia.



Examen histológico. A. Hiperplasia de células neuroendocrinas, tinción hematoxilina-eosina HE, 40x (flechas negras cortas). B. Inmunotinción con cromogranina, 20x (flecha negra larga). C. Inmunomarcación con Ki-67 (cabezas de flecha negra hueca), 20x. D. Inmunotinción con sinaptofisina, 20x (cabezas de flecha blanca hueca).

ENGLISH VERSION

Pancreatic endocrine cell hyperplasia (PECH), a condition observed in 10% of adults, is defined as an increase in the number of cells of Langerhans islets¹.

We report the case of a male patient with imaging tests suggestive of tail of pancreas tumor who underwent laparoscopic distal pancreatectomy and splenectomy. The pathological examination of the surgical specimen demonstrated PECH.

The aim of this paper is to describe an atypical presentation of this disease with review of the literature.

We report the case of a 72-year-old male patient who sought medical care due to a single episode of pain in the epigastric and left hypochondriac regions. The laboratory tests performed in other institution were normal and the abdominal ultrasound revealed

the presence of a 30 x 30 mm hyperechogenic mass in the tail of the pancreas.

In our institution, the patient underwent triple-phase computed tomography (CT) scan which showed pancreas tail thickness of 29 mm with arterial phase enhancement of 65 Hounsfield units with higher density (112 Hounsfield units) in the portal-venous phase (Fig. 1-A). A gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) described a 35 x 25 mm irregular lesion in the distal pancreas with heterogeneous enhancement, hypointense on T1-weighted images, hyperintense on T2-weighted fat suppressed images and hyperintense on T1-weighted fat suppressed images and intravenous contrast (Fig. 1-B).

The images were evaluated by two specialists in diagnostic imaging, who concluded that the images corresponded to a solid malignancy.

The possible diagnoses were neuroendocrine tumor (NET) due to the characteristics described on MRI or distal pancreatic ductal adenocarcinoma due to the CT scan images. The tumor markers (CEA, CA 19-9 and CA 125) were within normal ranges. Chromogranin A and endoscopic ultrasound were not performed.

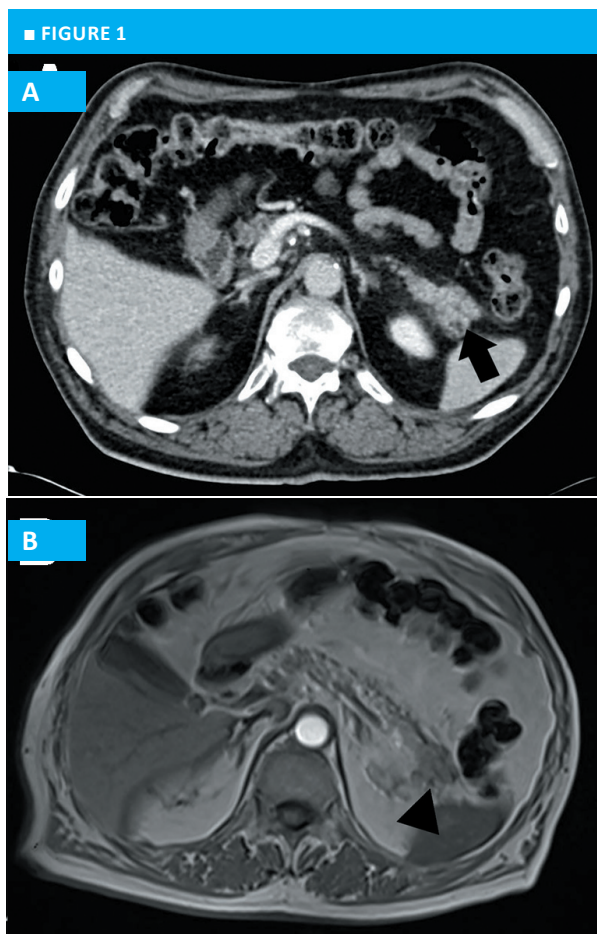
After discussing the case in the pancreatic surgery unit, laparoscopic distal pancreatectomy and splenectomy was decided. The spleen was not preserved because of the proximity with the suspected pancreatic malignancy.

The macroscopic section of the specimen showed a hard consistency area of 2.5 x 2 cm in size, which was whitish and poorly defined. A brownish nodular lesion with net edges, 0.6 centimeters in diameter, was identified near this area (Fig. 2). The microscopic examination described the presence of increased numbers of eosinophils in the pancreatic islets without anaplasia, consistent with PECH and cells suggestive of intrapancreatic splenic tissue adjacent to the PECH. The immunohistochemical analysis was positive for neuron-specific enolase, chromogranin, CD56, synaptophysin and a Ki-67 proliferation index of less than 2% (Fig. 3). These histologic findings confirmed the diagnosis of PECH.

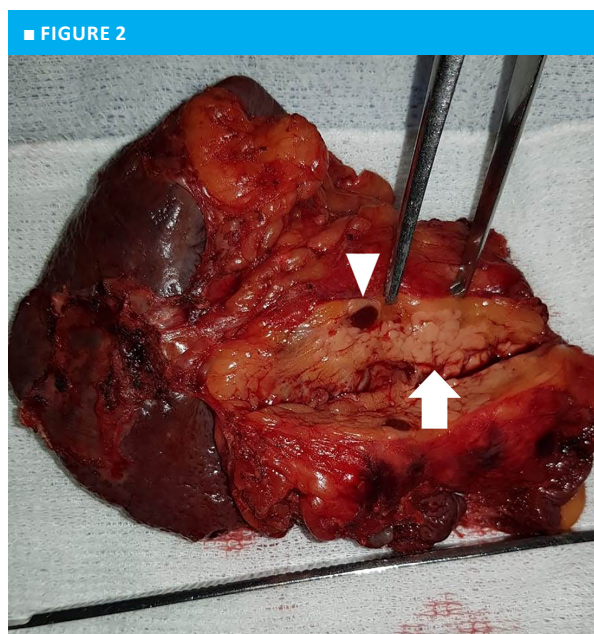
The patient evolved without complications and was discharged three days after surgery.

There is no agreement to define the diagnostic criteria of PCHE¹. While some authors define this condition as an expansion of the endocrine cell compartment of the pancreas > 2% of the total pancreatic mass in adults^{1,2}, others define it as islets diameter > 250 μm with expansion in the number of islets^{1,2}. All types of endocrine cells can be hyperplastic, but hyperplasia is more common in β and α cells¹.

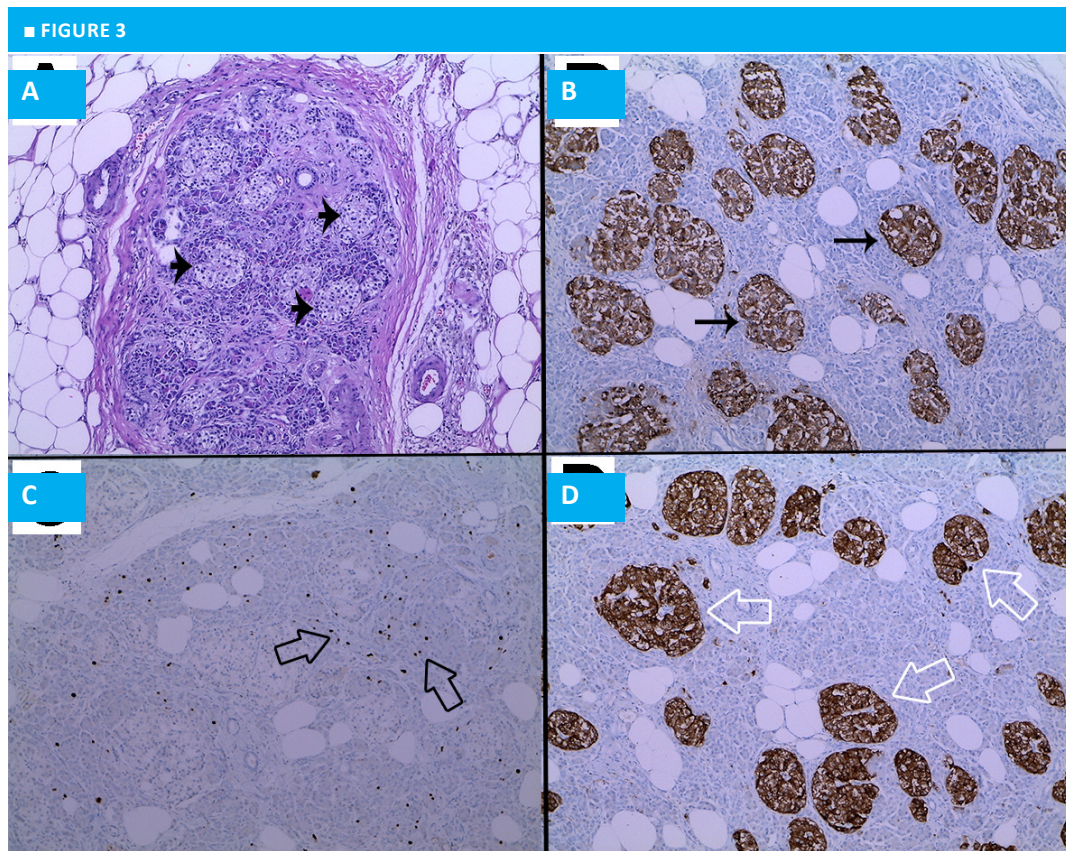
Most of the patients do not develop symptoms, but some cases can be associated with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1), von Hippel-Lindau



A. CT scan, portal-venous phase: distal pancreas tumor (black arrow). B. T1-weighted MRI images: distal pancreas tumor (black arrowhead)



Surgical specimen. Thickened distal pancreas (white arrow); intrapancreatic accessory spleen (white arrowhead).



Histological examination. A. Neuroendocrine cell hyperplasia, hematoxylin and eosin stain (HE 40x). B. Immunostaining for chromogranin, 20x (long black arrow). C. Immunostaining for Ki-67 antigen (hollow black arrowhead), 20x. D. Immunostaining for synaptophysin (hollow white arrowhead), 20x.

disease¹, alpha1-antitrypsin deficiency hyperinsulinism and Von Recklinghausen disease².

In patients with MEN1, the pancreas presents hyperplastic islets and NETs^{1,3}. These lesions could be considered as precursor lesions of NETs in patients with MEN-1; yet, this theory is not completely clear^{1,3}. As there have been no reports of similar precursor lesions for sporadic NETs, it is possible that PNETs develop from such pre-malignant lesions^{1,3}.

There are exceptional cases in the medical literature of patients undergoing surgery for a suspected neuroendocrine tumor in the distal pancreas, in whom the pathological examination reported PECH⁴, as occurred in our case. However, typical PECH does not appear as a tumor and is usually asymptomatic⁴.

Nowadays, the diagnosis of solid and cystic pancreatic lesions has increased with the advent of CT scan and MRI⁴. The sensitivity and specificity of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration

to characterize pancreatic lesions is not of 100%⁵. This test should be considered for the diagnosis although it is difficult to differentiate between neuroendocrine tumor and PECH⁴.

Bearing this in mind, our case was presented in the pancreatic surgery unit of our institution and surgery was decided based on the reports of CT scan and the MRI without performing endoscopic ultrasound.

When malignancy cannot be ruled out by routine complementary tests and biopsy is not feasible, surgical resection should be considered⁵ with subsequent histological and immunohistochemical analysis³. Curative resection via laparoscopy is the treatment of choice for tumors of the distal pancreas⁶.

In conclusion, we reported a case of a pancreatic tumor with a pathological diagnosis of PECH which poses the differential diagnosis with other more common pancreatic tumors. Laparoscopic surgery is feasible when the preoperative diagnosis by imaging tests or biopsy is not possible.

Referencias bibliográficas /References

1. Ouyang D, Dhall D, Yu R. Pathologic pancreatic endocrine cell hyperplasia. *World J Gastroenterol.* 2011;17(2):137. doi:10.3748/wjg.v17.i2.137.
2. Rindi G, Solcia E. Endocrine Hyperplasia and Dysplasia in the Pathogenesis of Gastrointestinal and Pancreatic Endocrine Tumors. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007;36(4):851-65. doi:10.1016/j.gtc.2007.08.006.
3. Ro C, Chai W, Yu VE, Yu R. Pancreatic neuroendocrine tumors: biology, diagnosis, and treatment. *Chin J Cancer.* 2013;32(6):312-24.
4. Mori R, Takeda Y, Sakamoto T, et al. A resected case of tumorigenic pancreatic endocrine cell hiperplasia. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2019;46(3):549-51.
5. Okun SD, Lewin DN. Non-neoplastic pancreatic lesions that may mimic malignancy. *Semin Diagn Pathol.* 2016;33(1):31-42. doi:10.1053/j.semdp.2015.09.005.
6. Wakasugi M, Tori M, Akamatsu H, Ueshima S, Omori T, Tei M, et al. Laparoscopic distal pancreatectomy for multiple epithelial cysts in an intrapancreatic accessory spleen. A case report and review of literature. *JOP.* 2013;14(6):636-41. doi:10.6092/1590-8577/1784.