

Síndrome de hipersecreción de lipasa y lesiones óseas en el cáncer de células acinares del páncreas

EDUARDO BOTELLO CORREA¹, TOMÁS ZAMORA HELO¹,
PEDRO OSORIO VALDIVIA², MARÍA EMILIA RIQUELME STAGNARO³,
MARÍA JOSÉ FIGUEROA SEPÚLVEDA³

¹Departamento de Ortopedia y Traumatología. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Ortopedia y Traumatología, Universidad de los Andes. Santiago, Chile.

³Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Fuente de apoyo financiero: Esta investigación no contó con apoyo financiero.

Recibido el 19 de abril de 2022, aceptado el 4 de octubre de 2022.

Correspondencia a:
Pedro Osorio Valdivia
osoriovaldivia@gmail.com

Lipase hypersecretion syndrome and bone lesions in acinar cell cancer of the pancreas. Report of one case

Lipase hypersecretion syndrome (LHS) is a rare paraneoplastic syndrome, associated with acinar cell carcinoma of the pancreas (ACCP) in 10% to 15% of patients. Clinically, LHS manifests itself with the appearance of subcutaneous fibrocystic nodules, associated with trophic changes in the overlying skin, such as ulcers or fistulas that are difficult to manage, mainly affecting the lower extremities. Additionally, lipolysis near the joints and in the intraosseous adipose tissue can cause bilateral arthralgias, especially of the knees and ankles. We report a 57-year-old man, with a history of insulin resistance and allergic rhinitis, who presented in June 2019 with multiple subcutaneous nodules in the lower extremities, predominantly in both ankles, associated with arthralgia in that region. Additionally, a CT scan of the abdomen revealed a significant abdominal mass, measuring approximately 17 cm and in contact with the body and tail of the pancreas, pathologically compatible with an ACCP. Treatment with capecitabine was started with a favorable progression. The patient currently presents a small left lateral retro malleolar fistula, which, given the analyzes, studies and reviewed literature is concluded to be a lesion in the context of LHS.

(Rev Med Chile 2022; 150: 966-969)

Key words: Carcinoma, Acinar Cell; Pancreatic Neoplasms; Paraneoplastic Syndromes.

El cáncer de células acinares del páncreas (CCAP) es una neoplasia poco frecuente que representa 1-2% de los tumores pancreáticos exocrinos¹. Se observa una sobrevida promedio de 18 meses², siendo mayor que la del adenocarcinoma ductal pancreático (el que representa 95% de los cánceres de páncreas exocrino), con una sobrevida media menor a 1 año³.

El síndrome de hipersecreción de lipasa (SHL) es un síndrome paraneoplásico infrecuente que se desarrolla hasta en 10-15% de los pacientes que padecen un CCAP^{1,4,5}. Clínicamente, se ma-

nifiesta con la presencia de nódulos subcutáneos, poliartalgias y, en algunos casos, eosinofilia. Se caracteriza por niveles séricos de lipasa muy elevados, incluso sobre 10.000 U/dL, que produce lipólisis en el tejido subcutáneo, en el tejido adiposo cercano a articulaciones y en el componente adiposo intraóseo, afectando principalmente a las extremidades inferiores^{1,6,7}.

A pesar de que existen reportes de caso descritos en la literatura, este síndrome es pobremente reconocido en la comunidad médica y suele no ser considerado en el diagnóstico diferencial,

siendo diagnosticado de forma retrospectiva o incidental.

Se presenta el caso de un paciente chileno de 57 años con diagnóstico de SHL. Se cuenta con consentimiento informado por escrito del paciente para la publicación del artículo.

Caso Clínico

Paciente de sexo masculino, 57 años, con los antecedentes de resistencia a la insulina y rinitis alérgica. Inició en junio de 2019 un cuadro de múltiples nódulos subcutáneos en extremidades inferiores, de predominio en ambos tobillos, asociado a artralgiás de dichas articulaciones.

Consultó con diversos especialistas, incluyendo traumatólogos y reumatólogos. Al detectarse una importante masa abdominal palpable, se solicitó una tomografía computada (TC) de abdomen y pelvis que evidenció una masa de aproximadamente 17 cm, descrita inicialmente como posible tumor del estroma gastrointestinal (GIST) con metástasis hepáticas concomitantes.

Al evaluar dichas imágenes en nuestro centro, nos impresionó que la masa estaba en íntimo contacto con el cuerpo y cola del páncreas. Se realizó una biopsia bajo TC, la que resultó compatible con CCAP, iniciándose tratamiento con capecitabina.

Continuó su tratamiento en otro centro y, a pesar de una respuesta adecuada al tratamiento, con disminución del tamaño tumoral, clínicamente persistía con artralgiás en extremidades inferiores, desarrollando posteriormente una úlcera perimaleolar en el tobillo izquierdo, con salida de secreción citrina. Fue estudiado con cintigrafía ósea que mostró hipercaptación en fíbula distal y calcáneo izquierdos, y una resonancia magnética que evidenció necrosis grasa intraósea en las mismas zonas descritas, además de un trayecto fistuloso desde el borde lateral del calcáneo a la herida descrita (Figura 1). Mediante punción y cultivos de lesiones, se descartó en más de una ocasión un proceso infeccioso.

Meses después, el paciente volvió a consultar en nuestro centro por persistencia de la fístula. Se revisaron las imágenes disponibles en conjunto con el equipo de radiología y tras una revisión exhaustiva de la literatura, se llegó a la conclusión de que dichas lesiones, imagenológicamente

compatibles con necrosis grasa en extremidades inferiores, estaban en el contexto de un SHL. Lamentablemente, no contamos con los niveles iniciales de lipasa, ya que no fueron solicitados previo al inicio de la quimioterapia, y, al momento de ser reevaluado por nosotros, los niveles ya se encontraban normalizados, lo que es esperable ante el inicio de su tratamiento quimioterapéutico. En la actualidad, el paciente se mantiene con curaciones seriadas de dicha lesión, la cual ha ido en regresión, paulatinamente (Figura 2).



Figura 1. Resonancia magnética de tobillo y pie izquierdo. Secuencias en T1 demuestran señal hipointensa en totalidad del calcáneo (**A** y **B**) y porción distal de fíbula (**B**), además de trayecto fistuloso (flecha roja) (**C**); todos signos compatibles con necrosis grasa intraósea.

Discusión

En concordancia con el caso presentado, en el SHL los altos niveles de lipasa generan lipólisis tanto en el tejido subcutáneo como en el componente graso de la médula ósea.

A nivel subcutáneo, el daño enzimático en los adipocitos da como resultado necrosis grasa y un proceso inflamatorio secundario. La resolución de la fase inflamatoria va seguida de la regresión de estas lesiones o la formación de nódulos fibroquísticos, que por su ubicación suelen ser notados por el paciente y son motivo de consulta médica. Dichos nódulos subcutáneos suelen asociarse también a cambios tróficos en la piel suprayacente, úlceras o procesos fistulosos de difícil tratamiento. Por lo general, dichos nódulos se presentan con mayor frecuencia en las extremidades inferiores, pero también se han descrito lesiones en tronco y el cuero cabelludo^{1,6,7}.

A nivel intraóseo, la necrosis grasa puede llevar a infartos óseos mediante la compresión y distorsión de la circulación intramedular y también mediante fenómenos trombóticos locales. Estas alteraciones son resultado del proceso inflamatorio secundario a la necrosis grasa, sumado al

efecto de la lipasa circulante a nivel endotelial en arteriolas y vénulas⁸.

El compromiso óseo y subcutáneo cercano a articulaciones explica la frecuente asociación de artralgias en estos pacientes, la cual afecta típicamente rodilla y tobillos de manera simétrica.

El estudio imagenológico puede demostrar disminución de los espacios articulares, sinovitis, necrosis grasa o periostitis.

Una característica interesante de este síndrome paraneoplásico es que, a diferencia de otros, en que hay una sobreexpresión hormonal, aquí estamos en presencia de una “endocrinación” de una función exocrina, al liberarse lipasa de forma masiva al torrente sanguíneo. Algunos autores teorizan que la presencia de metástasis hepáticas sería necesaria para presentar niveles tan elevados de lipasa y el consecuente desarrollo del síndrome, ya que estas influirían en la incapacidad del hígado para metabolizar dichas enzimas y así permitir su paso a la circulación sistémica^{2,7}. El hecho de que en la mayoría de los casos descritos ya se cuente con la presencia de dichas metástasis al momento del diagnóstico, vendría a reforzar dicha teoría⁹.

Respecto al tratamiento, hay un relativo consenso en que la resolución de este cuadro se logrará al resear o disminuir significativamente de tamaño el tumor^{6,10}, pero no existe un criterio único en el tratamiento específico del CCAP. Los casos reseables, o con enfermedad localizada, pueden ser tratados con cirugía, asociado o no a quimioterapia adyudante. En casos metastásicos, los esquemas de quimioterapia como FOLFIRINOX o FOLFOX han demostrado mejorar las tasas de supervivencia^{10,11}, pero también se usan ampliamente otras alternativas quimioterapéuticas, siendo una de ellas la capecitabina que, dentro de sus ventajas, tiene el poder ser administrado de forma oral, un perfil de toxicidad favorable y su efecto benéfico independiente de la etapa del cáncer¹²⁻¹⁴. Otros autores han planteado también el tratamiento de metástasis hepáticas a través de embolización selectiva, como una alternativa para disminuir los efectos del SHL^{6,7}.

A pesar de lo mencionado y de que se han aclarado varias características del SHL en la literatura, la cual se compone principalmente de reportes de casos^{1,2,5,6,10-12}, este síndrome suele pasar inadvertido en la práctica médica y se diagnostica de forma retrospectiva o incidental. Un ejemplo de ello, es el que no se cuenta con los niveles iniciales de lipasa,



Figura 2. Fístula retromaleolar en cara lateral de tobillo izquierdo.

lo cual, además de ser una de las debilidades de este trabajo, es una muestra de la baja sospecha diagnóstica que se tiene de este cuadro en la comunidad médica.

Este desconocimiento lleva a que el paciente, generalmente, pase por la evaluación de diversas especialidades y se exponga a tratamientos infructuosos, mientras que una detección precoz del cuadro oncológico subyacente podría beneficiarlo en su calidad de vida y pronóstico a mediano plazo.

En el caso que se describe, la adecuada identificación del síndrome descrito permitió al paciente contar con un diagnóstico claro y evitar otros procedimientos morbidos.

Referencias

1. Abdelrahim WE, Elsiddig KE, Elfatih M, Akoad ME, Margani BE, Khalil E. Acinar cell carcinoma of the pancreas with postoperative lipase hyper-secretion Syndrome: case report and review of the literature. *ARC J Clin Case Reports*. 2017; 3 (1).
2. Klimstra D, Adsay V. Acinar Cell Carcinoma of the Pancreas: A case associated with the lipase hypersecretion syndrome. *Pathology Case Reviews*. 2001; 6(3): 121-6.
3. Lopez P, Ruso L. Cáncer de páncreas: epidemiología de su mal pronóstico. *Rev Med Urug*. 2017; 33(3): 38-57.
4. Chaudhary P. Acinar Cell Carcinoma of the Pancreas: A Literature Review and Update. *Indian J Surg*. 2015; 77 (3): 226-31.
5. Wang Y, Wang S, Zhou X, Zhou H, Cui Y, Li Q, Zhang L. Acinar cell carcinoma: a report of 19 cases with a brief review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2016; 14(1): 172.
6. Nizam W, Shah AA, Rajack F, Ramdath A, Naab T, Williams M. Lipase hypersecretion syndrome: A rare cutaneous manifestation of advanced pancreatic acinar cell carcinoma. *Clin Case Rep*. 2020; 8(5): 905-10.
7. Taskin OC, Adsay V. Lipase hypersecretion syndrome: A distinct form of paraneoplastic syndrome specific to pancreatic acinar carcinomas. *Semin Diagn Pathol*. 2019; 36(4): 240-5.
8. Hashimoto M, Miki K, Beck Y, Kokudo N, Makuuchi M, Tanaka H. Femoral neck fracture as a complication of lipase-secreting pancreatic acinar cell carcinoma. *Surgery*. 2007; 142(5): 779- 80.
9. Klimstra DS, Adsay V. Acinar neoplasms of the pancreas-A summary of 25 years of research. *Semin Diagn Pathol*. 2016; 33(5): 307-18.
10. Yoshihiro T, Nio K, Tsuchihashi K, Ariyama H, Tsurata N, Hanamura F, et al. Pancreatic acinar cell carcinoma presenting with panniculitis, successfully treated with FOLFIRINOX: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2017; 6(6): 866-70.
11. Callata-Carhuapoma HR, Pato E, Garcia-Paredes B, Mendez R, Mendoza ML, Manzano A, et al Pancreatic acinar cell carcinoma with bilateral ovarian metastases, panniculitis and polyarthritits treated with FOLFIRINOX chemotherapy regimen. A case report and review of the literature. *Pancreatology*. 2015; 15(4): 440- 4.
12. Sridharan V, Mino-Kenudson M, Cleary JM, Rahma OE, Perez K, Clark JW, et al Pancreatic acinar cell carcinoma: A multi-center series on clinical characteristics and treatment outcomes. *Pancreatology*. 2021;S1424-3903(21)00162-9.
13. Xu JY, Guan WL, Lu SX, Wei XL, Shi WJ, Ren C, et al. Optimizing Chemotherapy of Pancreatic Acinar Cell Carcinoma: Our Experiences and Pooled Analysis of Literature. *Clin Med Insights Oncol*. 2022; 16:11795549221090186.
14. Siddiqui NS, Godara A, Byrne MM, Saif MW. Capecitabine for the treatment of pancreatic cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2019; 20(4): 399-409.
15. Singh S, Gorouhi F, Konia T, Burrall B. Pancreatic acinar cell carcinoma-induced panniculitis. *JAAD case reports* 2018; 4(7): 719-21.