



Universitas Médica

ISSN: 0041-9095

revistascientificasjaveriana@gmail.com

Pontificia Universidad Javeriana

Colombia

QUINTERO, JORGE L.; ROJAS, JUAN CARLOS; SÁNCHEZ, JULLY; JARAMILLO, LUIS FERNANDO

Tumores neuroendocrinos del pulmón

Universitas Médica, vol. 49, núm. 3, julio-septiembre, 2008, pp. 413-423

Pontificia Universidad Javeriana

Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231016421011>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

REPORTE DE CASO

Tumores neuroendocrinos del pulmón

JORGE L. QUINTERO¹
 JUAN CARLOS ROJAS¹,
 JULLY SÁNCHEZ²,
 LUIS FERNANDO JARAMILLO³

Resumen

Los tumores carcinoides comprenden un espectro de tumores neuroendocrinos, con algunas características histológicas y clínicas en común, pero con diferencias significativas en su pronóstico. Se presentan cuatro casos atendidos en nuestro hospital, y se hace una revisión de la literatura de esta patología poco frecuente.

Palabras clave: neuroendocrinos malignos, tumor carcinoide.

Title:

Neuroendocrine tumors of the lung.

Abstract

Carcinoid tumours comprise a spectrum of neuroendocrine malignancies, with some histological and clinical features in common, but with sound differences in terms of prognosis. We present four cases from our hospital, and review the literature about this infrequent pathology.

Key words: neuroendocrine malignancies, carcinoid tumor.

1 Internista - neumólogo, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

2 Internista - neumóloga, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

3 Patólogo, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

Recibido: 18-01-2008 Revisado: 14-04-2008 Aceptado: 19-06-2008

Los tumores neuroendocrinos del pulmón abarcan un espectro de patología tumoral que incluye el carcinoma típico, el carcinoma atípico, el carcinoma neuroendocrino de células grandes y el carcinoma de células pequeñas. Estos tumores tienen ciertas características morfológicas, estructurales, inmunoquímicas y moleculares en común pero difieren de manera significativa en cuanto a sus características epidemiológicas y clínicas, incluso su tratamiento y supervivencia.

Casos clínicos

Se describen cuatro casos de tumor carcinoide observados en el Hospital Universitario de San Ignacio entre febrero y abril de 2007.

El primer caso se trata de un paciente de 46 años de edad, sin antecedentes previos relevantes, que venía consultando por un cuadro de 10 meses de evolución caracterizado por la presencia de tos productiva.

Se realizó tomografía axial computadorizada multicorte (TC) de tórax, en la cual se encontró una lesión en el bronquio izquierdo. En la fibrobroncoscopia se encontró una masa de aspecto perlado en el bronquio fuente izquierdo a 4 cm de la carina, que ocupaba el 60% de la luz, con extensión hasta el bronquio del lóbulo superior izquierdo.

Las biopsias reportaron tumor carcinoide típico. Se decidió llevar a cirugía, en la cual se encontró una masa de 5 cm de diámetro que comprometía el bronquio superior izquierdo y se extendía hasta el inferior. Se practicó lobectomía superior izquierda y anastomosis termino-terminal del bronquio fuente izquierdo con el bronquio del lóbulo inferior izquierdo. Se confirmó la presencia de tumor carcinoide típico, con bajo grado de malignidad, con bordes de resección negativos y sin compromiso ganglionar por malignidad. El paciente presentó una evolución posoperatoria satisfactoria.

El segundo caso corresponde a un paciente de sexo masculino de 47 años de edad, el cual presentó un cuadro clínico de un año de evolución, caracterizado por neumonías a repetición en el lóbulo superior izquierdo.

Se realiza TC de tórax que mostró una masa en el bronquio del lóbulo superior izquierdo. En la fibrobroncoscopia se encontró una masa con aspecto de mora en el bronquio fuente izquierdo, con una obstrucción del 80% de la luz. Se tomaron biopsias de la lesión que reportaron la presencia de tumor neuroendocrino.

Al paciente se le realizó lobectomía del lóbulo superior izquierdo. Se observó la presencia de tumor en el

bronquio del lóbulo superior, que protruía hacia el bronquio fuente izquierdo, sin compromiso de la mucosa. En la patología se reportó un tumor carcinoide atípico.

El tercer caso es el de una paciente de 41 años de edad, que consultó al servicio de urgencias por un cuadro de 20 días de evolución consistente en disnea, tos y fiebre; no había antecedentes importantes. La radiografía de tórax demostró atelectasia completa del pulmón izquierdo. Se decidió realizar broncoscopia, en la cual se encontró una masa de aspecto neoplásico en el bronquio fuente izquierdo. Se resecó la masa con electrocoagulación para permeabilizar el bronquio fuente izquierdo. El estudio histopatológico del material resecado reveló un tumor carcinoide típico.

El cuarto caso es el de un paciente de 25 años de edad que presentó, al igual que en los casos anteriores, infecciones respiratorias a repetición; no había antecedentes de importancia. En el examen con fibrobroncoscopia se encontró obstrucción del 100% de la luz de bronquio intermedio por una masa. El reporte de patología fue de posible tumor carcinoide. En cirugía, se encontró una masa de 5 cm, aproximadamente, localizada en la bifurcación de los bronquios del lóbulo medio y el inferior, con compromiso de la luz de los dos; se practicó bilobec-

tomía. El estudio histopatológico de la pieza demostró un tumor carcinoide típico.

Historia

Otto Lubarsch describió por primera vez en 1988, tumores pequeños multicéntricos. El término “karzinoid” fue utilizado por primera vez por Odem dorfer, en 1907, para definir un tumor que, aunque similar a un adenocarcinoma, se comportaba de una manera más benigna[1]. La producción hormonal de estos tumores no se describió hasta mucho tiempo después. En 1954, Thorson fue el primero en describir el síndrome carcinoide. En 1958, Lembeck identificó a la serotonina como la hormona principal en la producción de dicho síndrome.

Epidemiología

Los tumores carcinoides tienen una prevalencia estimada de 1 a 2 casos por 100.000 habitantes y representan sólo el 0,5% de todos los tumores. Sin embargo, debido a su naturaleza ocasionalmente silenciosa, su verdadera incidencia puede ser mayor y llegar a ser de 8,4 por 100.000, según un estudio realizado en especímenes quirúrgicos y en autopsias[2].

En cuanto a su localización, la mayoría de los tumores carcinoides se encuentra en el tracto gastrointestinal

(67,5%); los carcinoides pulmonares son el segundo grupo en frecuencia. No obstante, la epidemiología de estos tumores ha cambiado en las últimas décadas: la incidencia de tumores neuroendocrinos pulmonares diferentes al carcinoma de células pequeñas, se ha duplicado en los hombres y triplicado en las mujeres[3]; además, el número de carcinoides apendiculares ha disminuido y ha aumentado dramáticamente el número encontrado en recto y estómago. Se piensa que la razón principal de este cambio es el uso cada vez más amplio de la endoscopia digestiva alta y baja, que permite encontrar lesiones que previamente no podían ser identificadas en una etapa temprana y antes de que produjeran síntomas.

Histología

Las células neuroendocrinas (también conocidas como células de Kultschitsky, células de Feyrter y células APUD) se encuentran en la membrana basal de la superficie del epitelio y en las glándulas bronquiales. Aumentan en número desde los bronquios fuente hacia los bronquiolos, pero raramente se encuentran en los bronquiolos respiratorios y alvéolos. Es posible encontrar estas células de manera aislada o en grupos, los cuales se denominan cuerpos neuroepiteliales. Los capilares adyacentes a estas células tienen un endotelio

fenestrado, como en muchos de los órganos endocrinos.

Los tumores carcinoides se derivan de las células de Kultschitsky. En su estudio histológico se caracterizan por ser positivas a la tinción con plata y a los marcadores de tejido neuroendocrino, incluidas la enolasa neuroespecífica, la sinaptofisina y la cromogranina. Al ser valorados en microscopía electrónica, los tumores neuroendocrinos típicamente contienen numerosos gránulos unidos a su membrana. Estos gránulos están compuestos por una variedad de hormonas y aminas biogénas.

Una de las sustancias mejor caracterizadas es la serotonina, la cual es sintetizada de su precursor el 5-hidroxitriptófano, por la enzima decarboxilasa ácida. La serotonina es luego metabolizada por la monoaminoxidasa a ácido 5-hidroxiindolacético, el cual se excreta en la orina.

Además de la serotonina, se ha encontrado que los tumores carcinoides producen corticotropina[4], histamina[5], dopamina[6], sustancia P[7], neurotensina[8], prostaglandinas[9], sinaptofisina, cromogranina A y C, enolasa específica neuronal, insulina, hormona de crecimiento, bombesina, hormona adrenocorticotrópica, péptido intestinal vasoactivo, gastrina, calcitonina, taquicinina, bradicinina y calicreína[10].

Tumourlet

El término *tumourlet*, acuñado por Whitwell[11], se refiere a proliferaciones pequeñas, sólo detectables por microscopía, y que son descubiertas generalmente de manera incidental. Liebow notó su parecido con los tumores carcinoides y las describió como “proliferaciones carcinoides atípicas” [12].

Estos pequeños tumores se consideran una hiperplasia neuroendocrina, muy rara vez presentan metástasis y, si se encuentra compromiso ganglionar o si las lesiones pulmonares son evidentes clínicamente, es mejor considerarlos carcinoides pequeños. Sin embargo, es de aclarar que la diferenciación entre los pequeños tumores y los carcinoides es imprecisa y, arbitrariamente, se toma un diámetro de 0,5 cm como el punto de división entre los dos.

Los pequeños tumores se encuentran próximos a los bronquiolos, sus células son uniformes y tienen núcleos regulares, redondeados, ovales o alargados, con una cromatina finamente dispersa.

Las características inmunohistoquímicas son idénticas a las de las células neuroendocrinas broncopulmonares y de los tumores carcinoides.

Con frecuencia se asocian con bronquiectasias y son múltiples, de manera

particular cuando hay cicatrices extensas en el parénquima. Los pulmones que son resecados por tumores carcinoides o carcinoma a menudo muestran un aumento significativo del número de células neuroendocrinas, que pueden estar asociadas a múltiples tumores pequeños. Otra patología que se asocia con ellos es el enfisema.

Carcinoides típicos

Los carcinoides típicos tienen una cápsula fibrosa delgada pero, a menudo, es incompleta. Su superficie de corte es de color rosa suave, amarilla o de aspecto hemorrágico. Hay múltiples patrones histológicos que pueden presentarse en combinación. Los más comunes son el trabecular y el de mosquito. En el primero, las células forman cordones, mientras que, en el segundo, se forman islotes separados por estroma fibrovascular. Las células tumorales son uniformes y, por lo general, poligonales, con una moderada cantidad de citoplasma eosinofílico y núcleos redondeados con cromatina finamente granular.

Algunos tumores carcinoides tienen un patrón adenopapilar, con pequeñas cantidades de mucina contenidas ya sea en el tumor o en la luz glandular. Otro tipo es el que muestra citoplasma claro abundante, que puede confundirse con carcinoma de células claras; el citoplasma también

puede tener diferenciación eosinofílica que demuestra una diferenciación oncocítica.

Muy ocasionalmente, los tumores carcinoides pueden tener diferenciación melanocítica.

El pleomorfismo nuclear es aparente en algunas ocasiones pero, como en otras neoplasias neuroendocrinas, éste es un mal indicador de potencial metastático.

Carcinoides atípicos

Los tumores carcinoides atípicos se reconocen por su actividad mitótica aumentada y la necrosis. La necrosis puede estar confinada a los centros de grupos celulares o ser más extensa pero, a menudo, se encuentra claramente demarcada. Puede llevar a calcificación distrófica local. Estas características atípicas pueden no ser aparentes en biopsias pequeñas, dado que pueden ser cambios focales.

Las características inmunohistoquímicas son, por lo general, similares a las de los carcinoides típicos, aunque se ve una pérdida de células de sustento S100 a medida que aumenta la atipia. La aneuploidía ocurre tanto en los carcinoides típicos como los atípicos, pero es más común en éstos últimos.

La actividad de proliferación evidenciada por la expresión del antígeno Ki-67 es mayor en los carcinoides atípicos que en los típicos.

Todas estas características se correlacionan con el comportamiento observado en los carcinoides atípicos, que es intermedio entre el de los típicos y el del carcinoma de célula pequeña[13].

La diferenciación entre los carcinoides típicos y atípicos se basa, principalmente, en el conteo de mitosis. En los carcinoides típicos hay menos de dos mitosis por mm^2 de tumor viable en 10 campos de mayor aumento; además, no presentan necrosis. Los carcinoides atípicos tienen de 2 a 10 mitosis por mm^2 en 10 campos de mayor aumento, tienen focos de necrosis o ambos.

Carcinoma de célula pequeña

Los carcinomas de célula pequeña consisten en paquetes de células pequeñas o medianas, que forman nidos o se ven dispersas en el estroma. El borde del tumor está mal definido y no tiene una cápsula. La necrosis es común. Las mitosis son numerosas y los núcleos de las células adyacentes se ven presionados uno contra otro, lo que genera una característica denominada moldeamiento.

Se pueden formar rosetas con luz, que contiene algunas veces una pequeña cantidad de mucina.

Las células en avena clásicas tienen un núcleo picnótico, denso, y citoplasma escaso. Las células intermedias son un poco más grandes, con un citoplasma ligeramente mayor —aunque pequeño— y con un núcleo con un patrón de cromatina finamente dividida.

La nucleoproteína derivada de las células tumorales degeneradas puede depositarse en las paredes de los vasos sanguíneos (efecto de Azzopardi), aunque dicho efecto puede verse también con otros tumores, como el linfoma, el seminoma u otros tipos de tumores pulmonares.

Dada su naturaleza epitelial, la inmunohistoquímica muestra un amplio rango de citoqueratinas, a menudo con un patrón perinuclear o punteado. Los marcadores más usados son la cromogranina A y la sinaptofisina.

Carcinoma neuroendocrino de célula grande

Está compuesto de células con cantidades moderadas de citoplasma y un núcleo que muestra agrupamiento periférico de cromatina, un nucléolo prominente y mucha actividad mitótica. Las células tumorales tienen un agrupamiento bien demarcado. Este patrón recuerda el del patrón carcinoide y su

relación con este tumor se ve aún más fortalecida al compartir características inmunohistoquímicas y ultraestructurales, como la presencia de cromogranina y sinaptofisina, y actividad neuroendocrina demostrada por técnicas moleculares. Algunos carcinomas de células escamosas y adenocarcinomas también muestran estas características neuroendocrinas.

El criterio recomendado para distinguir los carcinoides atípicos de los carcinomas neuroendocrinos de células grandes es el número de mitosis. Los carcinoides atípicos muestran menos de 11 mitosis por mm^2 en 10 campos de mayor aumento. Los tumores neuroendocrinos de célula grande o los carcinomas de célula pequeña tienen tasas mitóticas muy altas, alrededor de 70 a 80 por mm^2 en 10 campos de mayor aumento; además, tienen zonas de necrosis más extensas.

Clínica

En la mayoría de los pacientes con carcinoides típicos, se presentan en la quinta década de la vida. Con frecuencia, estos tumores tienen una localización perihiliar y los pacientes se presentan con neumonía recurrente, tos, hemoptisis o dolor torácico.

Las manifestaciones neuroendocrinas pueden estar dadas por la secreción ectópica de corticotropina, y ésta es la causa de hasta 1% de los síndro-

mes de Cushing[4]. También se ha reportado acromegalia debida a la producción ectópica de factor liberador de hormona de crecimiento[14].

El síndrome carcinoide propiamente dicho (rubor, sudoración y diarrea) ocurre en menos de 5% de los casos.

La mayoría de los carcinoides broncopulmonares se originan en los bronquios centrales, donde se ven en broncoscopia como nódulos de bordes lisos y color rojo cereza, los cuales protruyen en la vía aérea. Es importante el hecho de que en el momento de la biopsia sangran de manera profusa. La masa tumoral a menudo protruye entre los cartílagos bronquiales para invadir al pulmón subyacente pero otras veces el crecimiento es endobronquial y forman un pólipos.

Los tumores carcinoides típicos hacen metástasis a ganglios linfáticos en 6 a 9% de los casos; las metástasis a distancia, las cuales pueden afectar el hígado, el pulmón, el cerebro, las glándulas suprarrenales o el hueso, son aún más raras.

La supervivencia en la mayoría de estudios llega a 90% a los 5 años.

Los carcinoides atípicos representan 11% de los carcinoides broncopulmonares, la mayoría son de localización periférica, se presentan en pacientes mayores, usualmente en la sexta déca-

da de la vida, y tienden a ser más grandes. El comportamiento clínico es más agresivo: 30 a 70% de ellos pueden hacer metástasis. Su supervivencia a 5 años está entre 40 y 60%.

La presencia de metástasis ganglionares, metástasis distantes o síntomas al momento del diagnóstico, son factores pronósticos adversos.

Tratamiento

El tratamiento preferido para los tumores carcinoides es la resección quirúrgica. La amplitud de la resección está determinada por el tamaño del tumor y su localización. El pronóstico luego de la cirugía se basa, no sólo en la localización primaria del tumor, sino también en la extensión de la enfermedad y las características histológicas del tumor.

En el caso específico del pulmón, si el tumor es menor de 2 cm, puede hacerse una resección segmentaria o en cuña. Si el tumor es mayor de 2 cm, el tratamiento de elección es la resección segmentaria o la lobectomía.

De acuerdo con el centro, durante la toracotomía, puede tomarse biopsia de los ganglios hilares y mediastinales, y procesarse por congelación. En caso de que los resultados sean positivos para tumor, puede realizarse linfadenectomía mediastinal radical[15].

Recientemente, se han propuesto alternativas terapéuticas, las cuales incluyen tratamiento endoscópico con láser en los carcinoides típicos y terapia multimodal en los atípicos. Sin embargo, teniendo en cuenta la posibilidad de crecimiento del tumor por fuera de la luz, este tipo de terapia debe considerarse posiblemente incompleta y debe usarse como un procedimiento paliativo cuando la cirugía está contraindicada.

Los malos resultados obtenidos en la terapia de los carcinoides atípicos, ha llevado a la evaluación de la quimioterapia adyuvante. Entre los pocos estudios reportados en la literatura, encontramos el estudio de Paladugu *et al.*[16], quienes describen un desenlace favorable en siete pacientes con metástasis a distancia, en los cuales la cirugía fue seguida de quimioterapia. Todos los pacientes seguían vivos luego de un periodo que iba de 23 a 127 meses.

Por el contrario, el estudio de Mills[17] no demostró mejoría luego del uso de quimioterapia con radioterapia adyuvante. En otro estudio, Grote[18] trató 11 pacientes con carcinoides atípicos con quimioterapia (PE cisplatino y etopósido o CAV ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina); considerando su actividad en el tumor de células pequeñas, la tasa de respuesta como terapia única fue de 38%. Con base en estos estudios, al-

gunos autores recomiendan la quimioterapia adyuvante, cuando se trata de un carcinoides atípico.

En algunas escuelas, usan radioterapia mediastinal posoperatoria cuando se encuentra compromiso mediastinal. Sin embargo, es de notar que la recurrencia y supervivencia dependen más del tipo celular que del estado ganglionar.

Discusión

De acuerdo con lo descrito en la literatura, la mayoría de las veces el tumor carcinoides de pulmón se manifiesta por la presencia de hemoptisis, tos o disnea, que van a reflejar la presencia de obstrucción bronquial. Es raro que los tumores carcinoides pulmonares se manifiesten con síndrome carcinoides. Podemos observar que los pacientes aquí presentados consultaban por cuadros sugestivos de infección pulmonar, tres de ellos en varias ocasiones; esto se explica por la obstrucción bronquial producida por el tumor.

La edad de prevalencia observada en los cuatro casos presentados, coincide con la reportada en múltiples series de casos en individuos entre la segunda y la cuarta décadas de la vida.

El proceso diagnóstico que se realizó fue el usual, de acuerdo con lo descrito en la literatura, con el uso de

métodos diagnósticos radiológicos y broncoscopía.

El manejo que se realizó lobectomía, en uno de los casos con broncoplastia y sin ella en los restantes dos sometidos a cirugía.

Bibliografía

1. Oberndorfer S. *Karzinoide tumoren des dunndarms*. Frankf Zschr Pathol 1907; 1:426-30.
2. Berge T, Linell F. *Carcinoid tumours: frequency in a defined population during a 12-year period*. Acta Pathol Microbiol Scand. 1976;84:322-30.
3. Skuladottir H, Hirsch F, Hansen H, Olsen J. *Pulmonary neuroendocrine tumors: incidence and prognosis of histological subtypes. A population-based study in Denmark*. Lung Cancer. 2002;37: 127-35.
4. Limper AH, Carpenter PC, Scheithauer B, Staats BA. *The Cushing syndrome induced by bronchial carcinoid tumors*. Ann Intern Med. 1992;117:209-14.
5. Pernow B, Waldenström J. *Determination of 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxyindole acetic acid, and histamine in thirty-three cases of carcinoid tumor (argentaffinoma)*. Am J Med. 1957;23:16-25.
6. Feldman J. *Increased dopamine production in patients with carcinoid tumors*. Metabolism. 1985;34:255-60.
7. Skrabanek P, Cannon D, Kirrane J, Powell D. *Substance P secretion by carcinoid tumours. Ir J Med Sci*. 1978;147:47-9.
8. Feldman JM, O'Dorisio TM. *Role of neuropeptides and serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors*. Am J Med. 1986;81(Suppl.6B):41-8.
9. Sandler M, Karim SM, Williams ED. *Prostaglandins in amine-peptidese secrting tumours*. Lancet. 1968;2:1053-4.
10. Lucas KJ, Feldman JM. *Flushing in the carcinoid syndrome and plasma kallikrein*. Cancer. 1986;58:2290-3.
11. Whilwell F. *Tumourlets of the Pulmon*. J Pathol Bacteriol. 1955;70:529-41.
12. Liebow A. *Tumours of the lower respiratory tract*. En: *Atlas of Tumor Pathology*. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1952. p. 16.
13. Conin B. *Neuroendocrine neoplasms of the lung*. Current Diagnostic Pathology. 1997;4:239-50.
14. Carroll DG, Delahunt JW, Teague CA, et al. *Resolution of acromegaly after removal of a bronchial carcinoid shown to secrete growth hormone releasing factor*. Aust N Z J Med. 1987;17:63-7.
15. Schrevensa L, Vansteenkiste J, Deneeffeb G, De Leynb P, Verbekenc E, Vandenbergha T, et al. *Clinical-radio logical presentation and outcome of surgically treated pulmonary carcinoid tumours: a long-term single institution experience*. Lung Cancer. 2004;43:39-45.
16. Paladugu RR, Benfield JR, Pay HY, Ross RK, Teplitz RL. *Bronchopulmonary Kulchitsky cell carcinomas. A new*

- classification scheme for typical and atypical carcinoids.* Cancer. 1985;55: 1303-11.
17. Mills SE, Walker AN, Cooper PH, Kron IL. *Atypical carcinoid tumor of the lung. A clinicopathologic study of 17 cases.* Am J Surg Pathol. 1982;6:643-54.
18. Grote TH, Macon WR, Davis B, Greco AF, Johnson DH. *Atypical carcinoid of the lung. A distinct clinicopathologic entity.* Chest. 1988;93:370-5.