

Tumor carcinoide atípico mediastinal de grado intermedio. Informe de un caso

Araceli Carrillo-Muñoz,* Melissa Onofre-Borja,* Rafael Borrego-Borrego,*
Leonora Chávez-Mercado,** Francisco Pascual Navarro-Reynoso,*** Carlos Ibarra-Pérez*

Resumen

Introducción: Aproximadamente 25% de los tumores carcinoideos se localiza en el aparato respiratorio. Los carcinoideos neuroendocrinos, que constituyen hasta 5% de todos los tumores mediastinales y de 1 a 5% de las neoplasias torácicas, están compuestos por múltiples gránulos neurosecretorios que sintetizan y almacenan sustancias neurohumorales cuya liberación puede provocar síndrome del carcinoide.

Caso clínico: Hombre de 21 años con presentación aguda de síndrome paraneoplásico desencadenada por una uretritis. Se identificaron dos masas mediastinales izquierdas, que fueron resecadas. A un año de seguimiento con buena evolución se confirmó el diagnóstico histopatológico de carcinoide atípico de grado intermedio.

Conclusiones: Se requiere detección precoz con la participación de un equipo multidisciplinario para el diagnóstico y el tratamiento apropiados. Es de gran importancia la búsqueda de lesiones satélites o metástasis del tumor por medio de marcadores neurohumorales y de PET-CT.

Palabras clave: Mediastino, tumor neuroendocrino, tumor carcinoide atípico de grado intermedio, síndrome paraneoplásico, cirugía de tórax.

Abstract

Background: Approximately 25% of carcinoid tumors develop in the respiratory system. Neuroendocrine carcinoids represent ~5% of all mediastinal tumors and 1-5% of all intrathoracic neoplasms. They contain numerous neurosecretory granules that synthesize, store and release neurohumoral substances that can induce the carcinoid syndrome.

Clinical case: A 21-year-old male presented with a rapidly progressive paraneoplastic syndrome unleashed by an acute urethritis. Two left mediastinal masses were identified and resected. Postoperative evolution has been uneventful during the first year.

Conclusions: We emphasize the importance of early detection of primary and satellite lesions of these tumors including neurohumoral markers and PET/CT scans as in this case, as well as the participation of a multidisciplinary team.

Key words: Mediastinum, neuroendocrine tumors, atypical intermediate-grade carcinoid, paraneoplastic syndrome, thoracic surgery.

* Unidad 406, Servicio de Neumología y Cirugía de Tórax, Hospital General de México, México, D. F.

** Unidad de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D. F.

*** Dirección General, Hospital General de México, México, D. F.

Correspondencia:

Francisco Pascual Navarro-Reynoso.
Dirección General, Hospital General de México,
Dr. Balmis 148, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06726 México, D. F.
Tel.: (55) 2789 2000, extensiones 1083, 1084 y 1085.
E-mail: miroivo@prodigy.net.mx

Recibido para publicación: 08-09-2010

Aceptado para publicación: 30-11-2010

Introducción

En 1888 se realizó la primera descripción de los tumores carcinoideos pulmonares, neoplasias neuroendocrinas malignas que pueden encontrarse en numerosos sitios del organismo.¹

La clasificación de 2004 de los tumores carcinoideos de la Organización Mundial de la Salud comprende cuatro subtipos:

- Tumor carcinoide típico de bajo grado (CT).
- Tumor carcinoide atípico de grado intermedio (CA).

- Carcinoma neuroendocrino de células grandes (CNCG), de alto grado.
- Carcinoma pulmonar de células pequeñas (CPCP), de alto grado.

El típico y el atípico son considerados, juntos, como carcinoides, y ambos pueden estar asociados con otras neoplasias como carcinoma tímico o tumores mesenquimatosos.² El carcinoma neuroendocrino de células grandes es considerado como un subgrupo de carcinomas de células grandes y el pulmonar de células pequeñas es una categoría independiente.

Los carcinoides están compuestos por múltiples gránulos neurosecretorios que sintetizan, almacenan y liberan sustancias neurohumorales que pueden ocasionar síndrome carcinóide.^{2,3}

Los carcinoides neuroendocrinos representan hasta 5% de todos los tumores mediastinales y de 1 a 5% de las neoplasias torácicas. En una serie de 458 casos de tumores mediastinales estudiados en un hospital de concentración en México se encontró que 0.4% del total correspondió a tumores neuroendocrinos.⁴

De todos los tumores carcinoides, aproximadamente 25% está localizado en el tracto respiratorio. La mayoría está confinado al bronquio principal o lobar con afectación de nodos linfáticos en solo 10%.⁵ De los pacientes con carcinóide atípico 65% presenta localización central y no existen diferencias entre hombres y mujeres. En menores de 50 años es más frecuente en el sexo femenino. Se ha mencionado que el consumo de tabaco puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de carcinóide atípico.⁶

El objetivo de este trabajo es comunicar un caso de carcinóide atípico del mediastino, sus características y su manejo multidisciplinario.

Caso clínico

Hombre de 21 años de edad con antecedentes de índice tabáquico de 2.5, consumidor de marihuana tres veces por semana durante cuatro años.

Inició su padecimiento en mayo de 2009 con la salida de pus fétida por la uretra, fiebre y edema de los miembros inferiores; se autoprescribió quinolonas y furosemida. Perdió 21 kg de peso corporal en cuatro semanas y experimentó debilidad y disminución de la fuerza muscular generalizada con predominio en las extremidades inferiores; además, padeció somnolencia, disnea, taquicardia, poliuria hasta de 8000 ml en 24 horas, hipertensión arterial, hiperglucemia, hipernatremia e hipocaliemia, todas resistentes al tratamiento instituido a su ingreso en el Hospital General de México.

A la exploración física se identificó hiperpigmentación de la piel y de las uñas, acantosis nigricans (perioral, periorbitaria y del tronco), estrías cutáneas en el abdomen y edema de las extremidades inferiores más hipotrofia muscular.

Las pruebas de laboratorio indicaron elevación de la hormona adrenocorticotrópica, aldosterona, renina, cortisol sérico y urinario, hipernatremia, hipocaliemia, linfopenia, elevación del potasio urinario y niveles bajos de sodio.

En la radiografía posteroanterior del tórax se observó ensanchamiento del mediastino. El ecocardiograma bidimensional transtorácico mostró insuficiencia aórtica leve e hipertrofia concéntrica de ventrículo izquierdo. En la tomografía computarizada de tórax se apreció un tumor en el mediastino izquierdo (figura 1). El PET-CT demostró captación en mediastino (figura 2) y glándulas suprarrenales.

Inmediatamente después de la reposición intravenosa de potasio se envió a quirófano para realizar la resección tumoral y durante la inducción anestésica presentó asistolia súbita de ocho minutos de duración, en los que recibió maniobras de resucitación cardiopulmonar avanzada con apoyo farmacológico y se le instaló un marcapaso eléctrico intravenoso, con lo que el paciente recuperó el ritmo sinusal. Se le trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos donde se le mantuvo sedado, bajo ventilación mecánica e hipotermia durante tres días.

Una vez confirmadas su estabilidad e integridad neurológicas se procedió a realizar toracotomía posterolateral izquierda y resección de dos tumores de mediastino, uno de 6 × 5 × 4 cm y otro satélite de 3 × 2 × 2 cm con extensión a cuello, así como de dos nodos linfáticos mediastinales de 10 × 10 mm de los grupos 5 y 6.

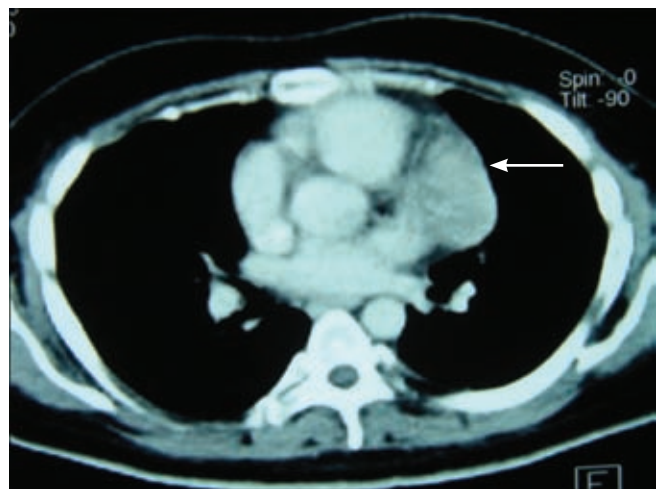


Figura 1. En la tomografía de tórax, corte axial, se observa una opacidad mediastinal parahiliar izquierda (flecha) en contacto con cayado aórtico, tronco braquicefálico y carótida común.

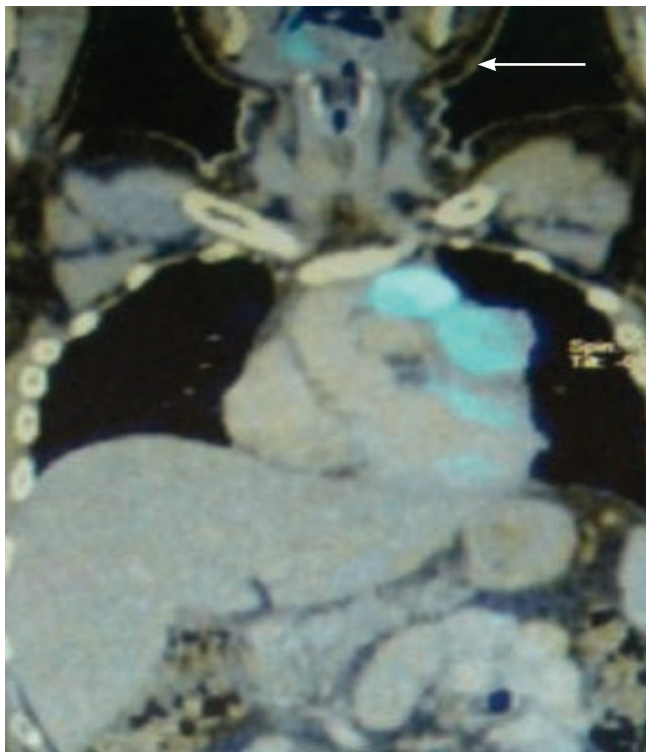


Figura 2. En el PET-CT, corte coronal, puede apreciarse hipercaptación en el perfil izquierdo del mediastino (flechas).

Recibió ocreótida por indicación del Servicio de Endocrinología. La hormona adrenocorticotrópica sérica en el posoperatorio inmediato mostró disminución de las cifras a menos de la mitad de las originales.

El informe histopatológico indicó carcinoide atípico mediastinal de grado intermedio, así como células neoplásicas con núcleo atípico e hiper cromático y patrón de crecimiento organoide (figura 3).

Fueron positivas las tinciones de inmunohistoquímica AE1/AE3, la cromogranina y la sinaptofisina; la hormona adrenocorticotrópica fue focalmente positiva (figura 4). En las mediciones de control la hormona adrenocorticotrópica, el cortisol sérico, el cortisol urinario libre y la prueba de dexametasona regresaron a valores normales.

El PET-CT realizado tres meses después no mostró actividad tumoral y las glándulas adrenales se redujeron de tamaño.

Un año después el paciente no presentaba las manifestaciones clínicas que motivaron su estudio inicial pero requería soporte toracolumbar para la deambulaci3n por debilidad muscular residual del tronco.

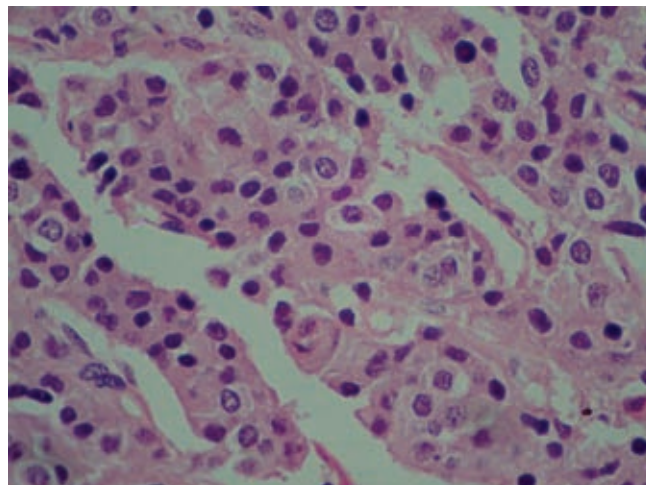


Figura 3. Fotomicrografía del pulm3n que muestra tinci3n con hematoxilina-eosina (400x). N3tense las c3lulas neoplásicas con patr3n de crecimiento organoide, n3cleo atípico e hiper cromático y moderada cantidad de citoplasma.

Discusi3n

El cuadro clínic3 m3s frecuente de los tumores carcinoides respiratorios incluye tos, hemoptisis, neumonitis obstructiva, dolor torácico y disnea.

Menos de 5% de los casos presenta s3ntomas hormonales relacionados con el s3ndrome carcinoide.⁶ En el enfermo descrito la presentaci3n del cuadro agudo fue desencadenada por la infecci3n uretral y el uso de un diur3tico, lo que condicion3 el desequilibrio hidroelectrol3tico inicial. La radiograf3a posteroanterior de t3rax mostr3 un tumor mediastinal con ensanchamiento que deton3 los estudios subsecuentes. Los s3ndromes paraneoplásicos son poco frecuentes pero pueden ser la primera manifestaci3n, como en el paciente referido, que comenz3 con manifestaciones clínicas sugestivas de s3ndrome de Cushing, corroborado por exámenes laboratorio.

El s3ndrome es m3s frecuente en tumores de crecimiento lento y progresivo, pero en el caso que nos ocupa se trat3 de un carcinoide atípico, definido por el incremento en la atipia nuclear, alta actividad mit3tica, con 2 a 10 mitosis/mm² o necrosis frecuentemente puntiforme,⁷ lo que aument3 el inter3s por reseñarlo.

Los marcadores neuroendocrinos como la cromogranina y la sinaptofisina son importantes para la evaluaci3n de las neoplasias neuroendocrinas. Estos tumores est3n compuestos por c3lulas neuroendocrinas que histol3gicamente se caracterizan por reacciones positivas a tinciones con plata y marcadores de tejido neuroendocrino en las que se incluyen la enolasa neuronal espec3fica, la sinaptofisina y la

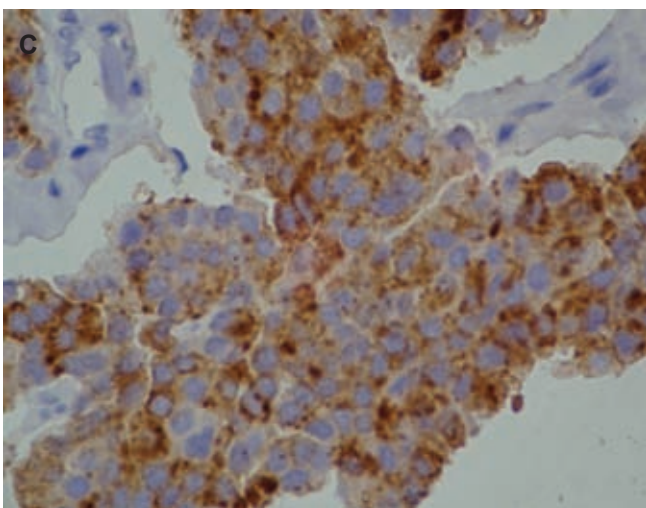
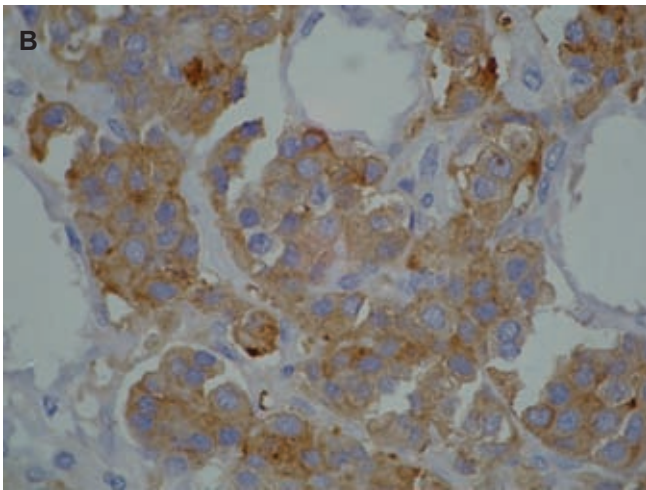
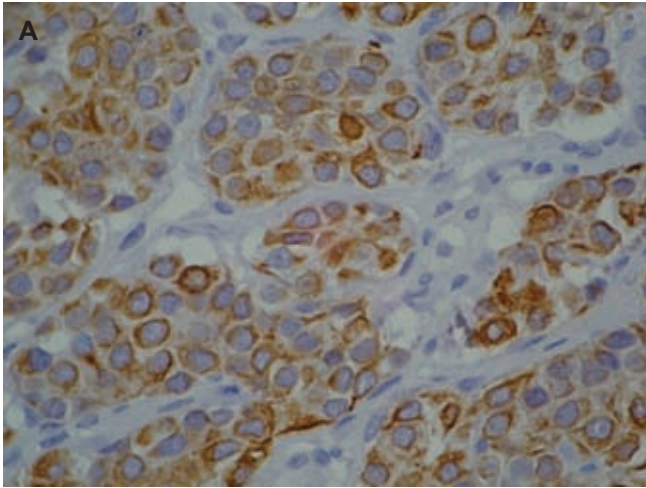


Figura 4. Reacciones inmunohistoquímicas (400x). A) Cromogranina. B) Sinaptofisina. C) Citoqueratinas (AE1-AE3). Todas muestran positividad en el citoplasma de las células neoplásicas.

cromogranina.⁸ Todas fueron positivas en nuestro enfermo, con lo que se confirmó la secreción focal de la hormona adrenocorticotrópica, la actividad secretora del tumor y la presentación del síndrome de Cushing.

La resección de los tumores localizados es la única opción curativa; algunas veces el carcinoide atípico puede ameritar quimioterapia adyuvante. La tasa de supervivencia para un carcinoide atípico de grado intermedio, como el del enfermo descrito, es de 56% a cinco años; a un año de la operación el paciente se encontraba en rehabilitación física por secuelas neuromusculares y sin evidencia clínica, bioquímica o de imagen de recurrencia; con remisión del hipercortisolismo dependiente de hormona adrenocorticotrópica ectópica.

Dada la complejidad del cuadro clínico, la evolución y el resultado en el paciente, es menester resaltar la importancia del manejo multidisciplinario por especialistas de neumología, cirugía de tórax, endocrinología y terapia intensiva.

Conclusiones

El mediastino es un área anatómica con diferentes estructuras en las que se localiza una gran variedad de tumores. Los carcinomas neuroendocrinos, aunque raros, son lesiones altamente malignas.⁹ Todos los tumores carcinoides localizados en el mediastino deben extirparse y debe efectuarse escisión de nodos mediastinales (único tratamiento curativo).

El control posoperatorio se consigue con determinaciones hormonales y PET-CT, que deben realizarse periódicamente.

Agradecimientos

A los doctores Alfredo Pérez Romo, jefe de la Unidad de Neumología; Alejandro Celis, Edgar Durán Pérez, Valentín Sánchez Pedraza, Sara Arellano Montaña, Marina Mercado García y Erika García Valadez, del Servicio de Endocrinología; y a Mariana Hernández González, del Servicio de Patología.

Referencias

1. Bini A, Brandolini J, Cassanelli N, Davoli F, Dolci G, Sellitri F, et al. Typical and atypical pulmonary carcinoids: our institutional experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7:415-418.
2. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malferteiner M, Modlin I. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008;113:5-21.
3. Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid, atypical carcinoid, small cell carcinoma, and large cell neuroendocrine carcinoma): current concepts. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21:395-407.

4. Ibarra C, Kelly J, Fernández M. Guía diagnóstico-terapéutica: tumores y masas del mediastino. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2001;14:172-177.
5. Kayser K, Kayser C, Rahn W, Bovin NV, Gabius H. Carcinoid tumors of the lung: immuno- and ligand histochemistry, analysis of integrated optical density, syntactic structure analysis, clinical data, and prognosis of patients treated surgically. *J Surg Oncol* 1996;63:99-106.
6. Hage R, Brutel de la Rivière A, Seldenrijk A, Van den Bosch J. Update in pulmonary carcinoid tumors: a review article. *Ann Surg Oncol* 2003;10:697-704.
7. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999;340:858-868.
8. Taupenot L, Harper K. The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med* 2003;348:1134-1149.
9. Macchiarini P, Ostertag H. Uncommon primary mediastinal tumours. *Lancet Oncol* 2000;5:134-136.