

Tumor carcinoide pulmonar típico

Typical lung carcinoid tumor

Antonio Salas,¹ Gina Ormeño,² Félix Llanos,³ Víctor Mechán,⁴ Alejandro Alfaro-Lozano⁵ y Edwin Morales-León²

RESUMEN

Mujer de 42 años de edad, con tres años de enfermedad caracterizada por episodios de tos productiva, fiebre y disnea, tratada con antibióticos por infecciones bronquiales recurrentes que coincidían con episodios de rubor facial, diarreas acuosas, de una a dos veces por mes, de carácter autolimitado. Presentó episodios de hemoptisis leve. Pese a tener frotis negativo para *M. tuberculosis*, recibió tratamiento por supuesta tuberculosis pleural, en un centro de salud, sin mejoría clínica, por lo que fue hospitalizada.

La radiografía de tórax mostró atelectasia del lóbulo medio e inferior derecho. La tomografía evidenció neoproliferación hilio-basal derecha con marcada captación de medio de contraste, linfonodos metastásicos en hilio y mediastino derecho, incluidos los del grupo subcarinal, con atelectasia crónica en lóbulo medio con bronquiectasias cilíndricas. En la primera broncoscopias, en el bronquio intermediario derecho, se observó una lesión polipoide avascularizada, redondeada, cubierta por membrana blanquecina que ocluía el 100% de la luz, muy friable, que sangraba al roce del cepillo. El Papanicolaou del aspirado bronquial reveló citología sugestiva de neoplasia maligna. En la segunda broncoscopia con biopsia, se demostró tumor carcinoide típico, con inmunohistoquímica positiva para panqueratina y cromogranina.

Palabras clave. Tumor carcinoide, tumor pulmonar, síndrome carcinoide.

ABSTRACT

A 42 year-old female with 3-year disease characterized by episodes of productive cough, fever and dyspnea. She was treated with antibiotics for recurrent respiratory infections, coincident with episodes of facial flushing and watery and self-limited diarrhea which occurred 1-2 times monthly. She had mild bouts of hemoptysis. Despite negative smears for *M. tuberculosis*, she received 4-drug treatment for

pleural tuberculosis, in a primary health center, without clinical improvement, so she was hospitalized. X-ray chest film showed atelectasis of right middle and lower lobe. Computed tomography showed right hilum neoproliferation with marked uptake of contrast, hilar and mediastinal lymph node metastasis including subcarinal group, with middle lobe atelectasis and chronic cylindrical bronchiectasis. A first bronchoscopy revealed, in the right intermediate bronchus, an avascularized, polypoid lesion, rounded, covered with a white membrane occluding 100% of bronchus lumen, very friable and bleeding to the brush touch, whose Papanicolaou smear revealed a cytology suggestive of malignancy. The second bronchoscopy and biopsy showed a typical carcinoid tumor with positive immunohistochemistry for panqueratine and chromogranin.

Key words. Carcinoid tumor, lung tumor, carcinoid syndrome.

1. Médico neumólogo. Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM), Lima. Profesor de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM),

2. Médico residente de Neumología. HNDM, UNMSM.

3. Médico neumólogo. HNDM.

4. Médico hematólogo. HNDM, UNMSM.

5. Servicio de Anatomía Patológica. HNDM.

INTRODUCCIÓN

Los tumores carcinoides pulmonares son un grupo heterogéneo de neoplasias derivadas de las células de Kulchitsky de la mucosa bronquial, conformantes del conglomerado celular sistémico APUD (amine and precursor uptake and decarboxylation), término colectivo para tipos celulares endocrinos distribuidos difusamente en el cuerpo y que son parte a su vez de un sistema neuro-inmuno-endocrino de comunicación.¹

Las células APUD del tracto gastrointestinal y respiratorio derivan del endodermo.² Histológicamente, son identificadas por sus características cromofílicas de tinción. Común a estas células es su capacidad para absorber precursores de monoamina (5-hidroxitriptófano y L-dihidroxifenilalanina) y decarboxilarlos para formar aminas biogénicas: epinefrina, norepinefrina, dopamina, serotonina, somatostatina, etcétera, y que forman islotes glandulares, cordones o folículos, actuando funcionalmente en forma local y a distancia.³⁻⁵

Aunque reportados en una gran variedad de órganos, la mayoría de tumores carcinoides se localizan en el tracto gastrointestinal (90%), seguidos por los pulmonares y los bronquios. Los tumores carcinoides bronquiales dan cuenta de entre 1% y 2% de los tumores pulmonares en general.⁵

La incidencia de tumores carcinoides sintomáticos varía entre 7 y 13 casos/millón de hab/año, siendo la prevalencia de 10 casos/millón/hab/año.⁵ Son diagnosticados alrededor de los 50 años en población adulta, afectando por igual a ambos sexos, siendo más frecuente en personas de raza blanca.⁶

Existe una relación directa entre exposición a asbesto y génesis de tumores carcinoides pulmonares.⁷

Los tumores de presentación torácica cursan por lo general con un comportamiento asintomático a pesar de su potencial metastásico. De 50% a 100% de los casos el comportamiento es generalmente maligno.^{5,6}

El objetivo del presente reporte fue dar a conocer las características clínicas de una enfermedad típica e inusual.

REPORTE DEL CASO

Mujer de 42 años de edad, procedente de Lima, hospitalizada a inicios de abril de 2012, con historia de tres años de enfermedad caracterizada por episodios de tos productiva, fiebre y disnea. Fue tratada con



Figura 1. Radiografía de tórax. Atelectasia de lóbulo medio e inferior derecho.

antibióticos en varias oportunidades por infecciones bronquiales recurrentes, que coincidían con episodios de rubor facial, diarreas acuosas una a dos veces por mes de carácter autolimitado. Desde enero del 2012 presenta episodios de hemoptisis leve recurrente, sin pérdida ponderal. Recibió tratamiento esquema I por presunción de tuberculosis pleural, con frotis negativo, entre setiembre 2011 y marzo 2012, en un centro de salud, sin mejoría clínica. En abril acudió al consultorio de neumología del hospital y fue internada.

La radiografía de tórax mostró atelectasia de lóbulo medio e inferior derecho. En la tomografía de tórax



Figura 2. Tomografía de tórax. Neoproliferación hiliobasal derecha, linfonodos metastásicos en hilio y mediastino derecho.

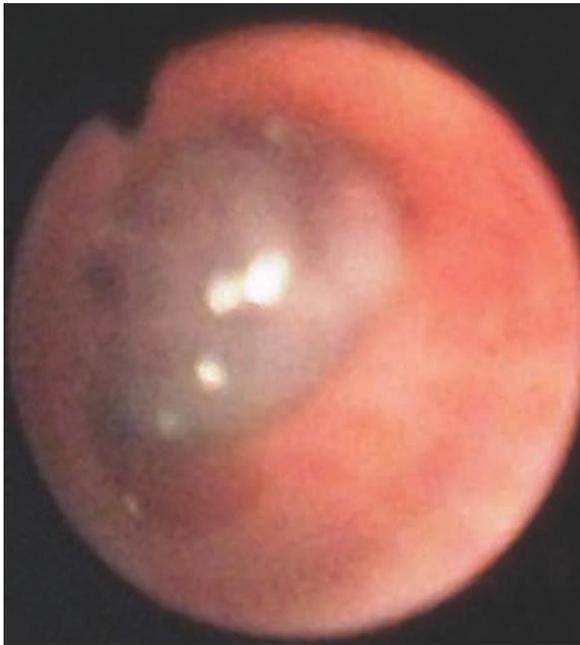


Figura 3. Broncoscopia. Pólipo avascularizado, cubierto por membrana blanquecina.

se evidenció neoproliferación hilio-basal derecha con marcada captación de medio de contraste, linfonodos metastásicos en hilio y mediastino derecho, incluyendo el grupo subcarinal, con atelectasia crónica en el lóbulo medio con bronquiectasias cilíndricas.

En la primera broncoscopia se observó a nivel de bronquio intermediario derecho una lesión polipoide avascularizada, redondeada, cubierta por membrana

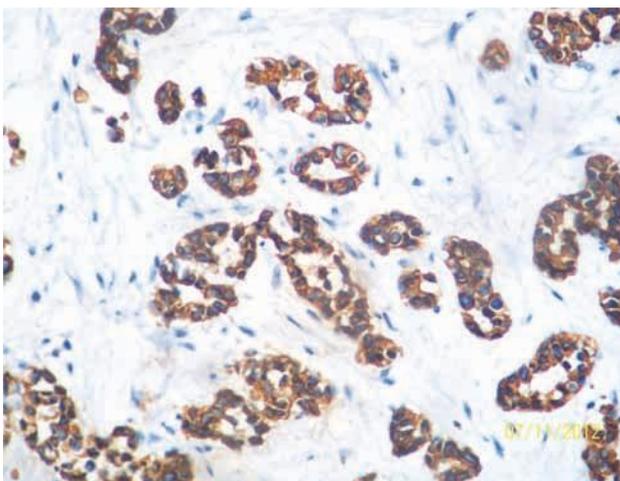


Figura 4. Positividad a pancitoqueratina en el citoplasma de células neoplásicas.

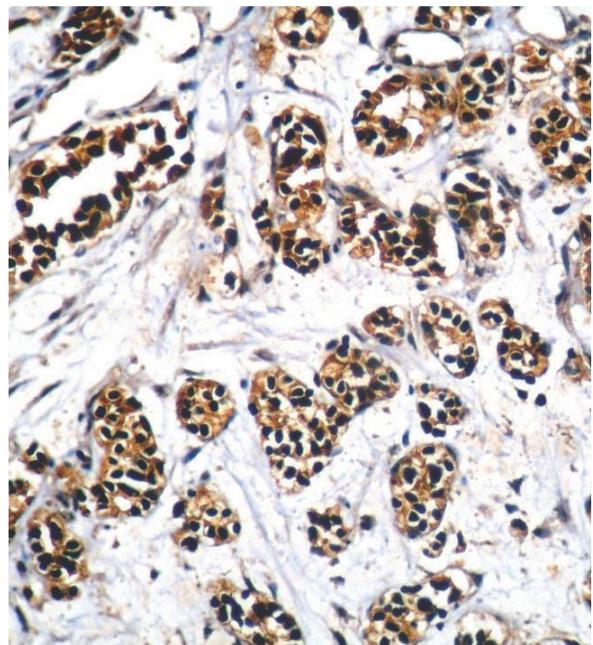


Figura 5. Marcada positividad a cromogranina en células que constituyen estructuras tubulares, nidos y cordones.

blanquecina que ocluía 100% de la luz, muy friable, sangrando al roce del cepillo, cuyo examen de Papanicolaou (PAP) de aspirado bronquial reveló una citología sugestiva de neoplasia maligna. En la segunda broncoscopia, con biopsia, se demostró tumor carcinoide típico, con inmunohistoquímica positiva para panqueratina y cromogranina.

Exámenes auxiliares: hemoglobina, 13,2 g/dL; hematócrito, 37%. Leucocitos, 4 230/mm³ (abastados, 0%; segmentados, 46%; linfocitos, 46%; monocitos, 5%; plaquetas, 321 000/mm³. Glucosa, 77 mg/dL; urea, 13 mg/dL; creatinina, 0,48 mg/dL; VSG, 20 mm/h.

DISCUSIÓN

La atención inicial de esta paciente en el centro de salud primario tuvo una lectura inadecuada de su explícita radiografía de tórax (atelectasia derecha, desviación de traquea a la derecha). En el 75% de pacientes con tumor carcinoide pulmonar existe una anomalía en la radiografía de tórax.⁸ Asimismo, tendencia a asociar fiebre y broncoespasmo a infecciones por lo que recibió tratamiento antibiótico.⁹ Aunque existen reportes rarísimos de coexistencia de tumor carcinoide y tuberculosis pulmonar, es criticable iniciar terapia antituberculosa a personas con hemoptisis y baciloscopias negativas como sucedió en este paciente.¹⁰

La broncoscopia inicial demostró oclusión del bronquio derecho causante de la atelectasia conformante de una tríada radiográfica bastante común (30%): masa central, atelectasia y consolidación. El tumor de esta paciente no escapó a la regla: de 80% a 90% de los tumores carcinoides se ubican en un bronquio subsegmentario; de 10% a 15%, en un bronquio principal y de 10% a 20%, en la periferia pulmonar.^{5,11}

Los síntomas están relacionados a la mayor localización central del tumor: hemoptisis (50%), episodios de neumonía obstructiva, infección bronquial recidivante y disnea de ocurrencia aislada o en combinación.

El síndrome carcinoide, caracterizado por rubor, diarreas y broncoespasmo, aparece en 2% de pacientes con tumores carcinoides pulmonares, siendo más frecuentes en los de localización pulmonar y poco frecuente en los de localización digestiva. La literatura reporta que entre un 19-51% de pacientes son asintomáticos, siendo el diagnóstico un hallazgo radiográfico accidental.¹¹

El 75% de los tumores carcinoides son visibles mediante broncoscopia. Los carcinomas centrales bronquiales típicos se presentan como lesiones endobronquiales lobuladas, rojas y rosadas. De 16% a 20% de los tumores carcinoides ocurren a nivel periférico. Macroscópicamente, son nódulos o masas bien circunscritas. Las lesiones centrales tienen un componente polipoideo endoluminal rojo o marrón. Aunque algunos crecen exclusivamente en el lumen bronquial, la invasión transbronquial y el compromiso de anillos cartilagosos es común. El compromiso endoluminal total, ocasiona oclusión total bronquial y atelectasia. Los carcinoides atípicos suelen presentar mayor necrosis y hemorragia. Ambos pueden dar metástasis a nódulos linfáticos regionales, los atípicos con mayor frecuencia (48%). La metástasis a distancia ocurren en un 15%, frecuentemente a hígado, hueso, glándulas adrenales y cerebro.^{5,12}

La resonancia magnética, que proporciona información similar a la radiografía, tiene la ventaja de mostrar al tumor como masas hiliares o perihiliares asociadas o no a enfermedad parenquimal distal, de características circunscritas, redondeadas u ovoides que pueden presentar contornos lobulados, que suelen medir entre 2 y 5 cm. La presentación multifocal es rara. La tomografía de alta resolución contrastada es la técnica más apropiada para evaluación de un tumor carcinoide. Si existe compromiso parenquimal importante por atelectasias, la lesión central puede no ser distinguible.¹³⁻¹⁵

El diagnóstico de esta paciente se fundamentó en los hallazgos histológicos: estructuras tubulares semejando acinos, nidos y cordones con células con núcleo central con mitosis y necrosis escasas y citoplasma levemente granular. En el carcinoma de células pequeñas las mitosis son frecuentes y el citoplasma escaso, adoptando las células un aspecto semejante a los linfocitos.^{5,16}

El tumor fue clasificado como carcinoide típico debido al hallazgo de células uniformes dentro de un rico estroma fibrovascular (células poligonales con citoplasma granular eosinofílico), patrones celulares variados: patrón glandular, trabecular, en roseta, papilar con necrosis ausente y mitosis escasas (menos de 2 mm x 2 mm), rica vascularización, calcificación distrófica, osificación o depósito de amiloide. Tienen buen pronóstico con supervivencia a los 10 años de hasta 90%. En contraste, los tumores carcinoides atípicos tienen supervivencia a los 10 años de solo 50%.¹⁶

Respecto a la inmunohistoquímica, estos tumores dan positividad a las citoquinas (en gota o paranuclear, 40% limitada a carcinoides típicos) y otros marcadores neuroendocrinos habituales: cromogranina (95%), sinaptofisina (90%) y Leu7 (CD57) (75%). El Ki-67 (marcador de proliferación celular), demuestra que los tumores carcinoides típicos exhiben actividad proliferativa baja (menos del 10%). El NCAM (*neural cell adhesion molecules*), CD56 o MAP-2 (*microtubule-associated protein-2*), presentan una sensibilidad cercana al 100%.^{5,16}

Se piensa que la liberación de serotonina y otras sustancias vasoactivas en la circulación sistémica causan el síndrome carcinoide: episodios de rubor, broncoespasmo, diarrea y eventualmente enfermedad cardíaca valvular del lado derecho.^{5,6}

La determinación en suero o orina de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) y de cromogranina A es útil solo si se sospecha clínicamente un síndrome carcinoide.

Respecto al tratamiento, la lobectomía con disección ganglionar debe realizarse siempre que sea posible. Un 10% a 28% de carcinoides típicos presentan metástasis en el momento del diagnóstico, porcentaje que se eleva a un 25% a 100% en los carcinoides atípicos. En casos con metástasis sistémicas debe emplearse quimioterapia. Los carcinoides típicos, con independencia del estadio, tienen buen pronóstico con supervivencias a los 10 años de casi 90%, mientras que en los casos atípicos,



la supervivencia a los 10 años se reduce de 25% a 69%. La recurrencia ocurre en 3% a 5% en los carcinoides típicos y puede aumentar hasta 25% en los atípicos.

A esta paciente se le planeó lobectomía derecha y resección ganglionar. No obstante, al observar el cirujano una mayor extensión del tumor durante la exploración quirúrgica decidió realizar una neumonectomía total derecha.

Si durante el postoperatorio se desarrollaran síntomas sugestivos de cantidades aumentadas de serotonina, se procederá a dosarle 5-HIAA, metabolito de la serotonina. Además, se determinará cromogonina A para determinar si existen metástasis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boyd CAR. Amine uptake and peptide hormone secretion: APUD cells in a new landscape. *J Physiol.* 2001;531:581.
2. Andrew A, Kramer B, Rawdon BB. The origin of gut and pancreatic neuroendocrine (APUD) cells—the last word? *J Pathol.* 1998;186:117-118.
3. Pearse AG. Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C cells and calcitonin. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1968;14;170(18):71-80.
4. Salzet M, Vieau D, Day R. Crosstalk between nervous and immune systems through the animal kingdom: focus on opioids. *Trends Neurosci.* 2000;23(11):550-5.
5. Aranda FI, Alenda C, Peiró FM, Peiró G. Tumores neuroendocrinos pulmonares. *Rev Esp Patol.* 2003;36(4):389-404.
6. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *NEJM.* 1999;340(11):858-868.
7. Clin B, Andujar P, Abd Al Samad I, Azpitarte C, Le Pimpec-Barthes F, Billon-Galland MA, et al. Carcinoid tumors and asbestos exposure. *Ann Occup Hyg.* 2012;56(7):789-95.
8. Bora MK, Vithavathi S. Primary bronchial carcinoid: A rare differential diagnosis of pulmonary Koch bacilli in young adult patient. *Lung India.* 2012;29(1):59-62.
9. Hashimoto H, Oshika Y, Obara K, Nakagishi Y, Shoko T, Tanaka Y, et al. Bronchial carcinoid discovered due to repeated pneumonia in the lingular division of the left lung; report of a case. *Kyobu Geka.* 2010;63(10):911-4.
10. Dixit R, Gupta R, Yadav A, Paramez AR, Sen G, Sharma S. A case of pulmonary carcinoid tumor with concomitant tuberculosis. *Lung India.* 2009;26:133-5.
11. Okike N, Bernatz PE, Woolner LB. Carcinoid tumors of the lung. *Ann Thorac Surg.* 1976;22:270-7.
12. Rea F, Rizzardi G, Marulli G, Bortolotti L. Metachronous bronchial carcinoid tumor. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30(2):394-396.
14. Warner RR. Carcinoid case presentation and discussion: the American perspective. *Endocrine-Related Cancer.* 2003;10:489-496.
15. Martij. Carcinoid syndrome: Case report. *Endocrine Abstracts.* 2010;22:172.
16. Torre M, Barberis M, Barbieri B, Bonacina E, Belloni P. Typical and atypical bronchial carcinoids. *Respir Med.* 1989;83:305-8.
17. Lawrence JP, Ishizuka J, Haber B, Townsend CM Jr, Thompson JC. The effect of somatostatin on 5-hydroxytryptamine release from a carcinoid tumor. *Surgery.* 1990;108(6):1131-1135.

Correspondencia a: Dr. Juan Antonio Salas
jaslk3025@yahoo.com

Fecha de recepción: 23 de febrero de 2013.
Fecha de aprobación: 15 de marzo de 2013.