

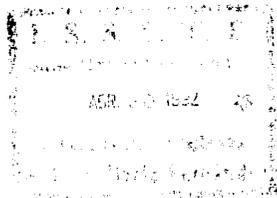
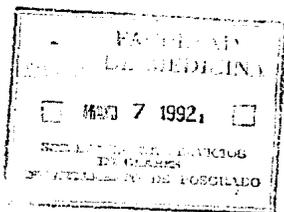
11201
9
25j-

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL "DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO"

"TUMOR CARCINOIDE EN EL MATERIAL DE AUTOPSIAS
DEL HOSPITAL GENERAL "DR. DARIO FERNANDEZ F."



TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN ANATOMIA PATOLOGICA
P R E S E N T A .
JUAN RAUL FLORES MIRANDA .
ASESOR.

TESIS CON
LIBRO DE TESIS

DR. RAUL CONTRERAS RODRIGUEZ.

1992



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INTRODUCCION

MATERIAL Y METODOS

RESULTADOS

DISCUSION

CONCLUSIONES

GRAFICAS Y FOTOGRAFIAS

INTRODUCCION

El sistema celular neuroendócrino consiste en una amplia variedad de células que están presentes en el sistema nervioso central, periférico y también en muchos organos endócrinos. (1) Estas células tienen la capacidad de producir aminas, péptidos y otras sustancias biológicamente activas; éstas sustancias pueden actuar como neurotransmisores, como verdaderas hormonas ó como regulador paracrino; esto se refiere a la producción de aminas y hormonas por células que ejercen un efecto local sobre células blanco por difusión a nivel del espacio extracelular. Un ejemplo de esto es la producción de somatostatina por células insulares pancreáticas, quienes regulan la producción de insulina y glucagon en células insulares vecinas.

El concepto actual del sistema neuroendócrino difuso -- propuesto por Pearse y Takor- Takor, es de que consiste en cuarenta tipos individuales celulares, que comparten características comunes, pero que tienen diferente origen embriológico. (2)

Las células y neoplasias del Sistema Neuroendócrino difuso pueden ser divididos en dos principales grupos. El primero de células de tipo neural, en las que se incluyen neuroblastomas, feocromocitomas y paragangliomas y -

aquellas de tipo epitelial, en las que se incluyen carcinoides y neoplasias neuroendócrinas de muy diversos sitios, forman el segundo grupo.

Muchas de éstas neoplasias tienen rasgos clinicopatológicos muy distintivos y así precisan una clasificación bien definida, que es necesaria para un manejo clínico óptimo.

Aunque el término carcinoide ha sido ampliamente usado para referirse a neoplasias que derivan del sistema celular neuroendócrino, la Organización Mundial de la Salud hace la recomendación de que el término "Carcinoide" sea usado para aquellas neoplasias en las -- que se reconozca el patrón histológico de los carcinoides intestinales.

Los tumores de células enterocromafines así como los tumores neuroendócrinos del tracto gastrointestinal, - timo, tracto urogenital, cérvix uterino y de muchos otros sitios pueden ser designados como carcinoides.

Los tumores del sistema neuroendócrino como el carcinoma medular de tiroides, tumores insulares pancreáticos, adenomas hipofisarios y feocromocitomas deben ser designados por sus nombres específicos.

Las tinciones de plata como el Grimelius y el Fontana-Masson son de gran ayuda para caracterizar a al-

gunas neoplasias neuroendócrinas, la gran variabilidad de las tinciones de plata producen resultados menos consistentes que las tinciones inmunohistoquímicas, cuyos marcadores principales son la enolasa neuroon específica, la cromogranina y la sinaptofisina.

Un amplio espectro de péptidos y aminas está presente en las células y tumores del sistema celular neuroendócrino, aunque la función biológica de muchas es conocida, algunas de éstas sustancias no tienen función conocida ó aún no se conoce. La localización de péptidos, puede ser de ayuda para caracterizar ciertas neoplasias neuroendócrinas. Sin embargo la producción ectópica de péptidos es un fenómeno común; así la presencia de un péptido puede no ser de ayuda para la caracterización de neoplasias neuroendócrinas raras.

Cuando el diagnóstico diferencial de un carcinoma -- anaplásico incluye a una neoplasia neuroendócrina, la -- presencia de granulos secretorios en el examen ultraestructural puede ayudar para establecer el diagnóstico. Los gránulos secretorios son centrales ó excéntricos de una densidad variable y una membrana limitante, - su tamaño varía en un rango de 50 a 400 nm. Aunque la morfología de los granulos secretorios de muchas células neuroendócrinas normales puede ser de gran ayuda en el reconocimiento de tipos específicos celulares; a veces esta morfología no es vista en las células neo-

plásicas. Recientes estudios muestran que diversas hormonas y aminos como la calcitonina y somatostatina, pueden -- ser almacenados en los mismos granulos secretorios en carcinomas medulares de tiroides; y que la cromogranina A forma el mayor constituyente de los granulos secretorios.

El desarrollo de hiperplasias y neoplásias que involucran a diversos órganos del sistema neuroendócrino difuso es una condición genética autosómica dominante con altos grados de penetrancia. El término de neoplásia endócrina múltiple se aplica a estas alteraciones. Son tres tipos de síndromes que se presentan: el tipo I incluye a la hipofisis, páncreas y paratiroides, algunos enfermos presentan el síndrome de Zollinger - Ellison con úlcera péptica. El tipo II involucra células C del tiroides, la médula adrenal y las paratiroides. El tipo III ó 2b involucra células C del tiroides, médula adrenal y hay asociación con neuromas en algunas mucosas.

En cuanto a la producción ectópica de hormonas; se ha visto que las lesiones neoplásicas de algún órgano pueden ser no funcionantes, por no producir una hormona específica, sin embargo pueden producir secreción hormonal ectópica ó inapropiada.

Por el sistema neuroendócrino difuso puede explicarse la producción de hormonas por muchos tumores endócrinos, pero no todos. Algunos tumores no neuroendócrinos como los carcinomas epidermoides de pulmón, los carcinomas hepatocelulares y también algunos sarcomas están asociados a la produc

ción de hormonas ectópicas.

La producción ectópica de hormonas por algunas neoplásias como la ACTH y las subunidades Alfa de gonadotropinas por neoplásia insular pancreática, pueden ser asociadas a un tumor biológicamente muy agresivo.

El tumor carcinoide se origina de células endócrinas dispersas en la mucosa gastrointestinal, inicialmente se denominaban células de Kulchitsky ó enterocromafines por su afinidad a las sales de cromo; los gránulos secretorios de estas células tienen afinidad por las sales de plata - solubles y por esa razón se denominan argentafinomas. (3) Algunas células neoplásicas depositan directamente sales de plata y se denominan argirofílicas. El tumor se localiza por orden de frecuencia en el intestino medio, posterior y anterior. Son potencialmente malignos dependiendo de su localización, grado de invasión y tamaño, se menciona que en un 66 % de los que miden más de 2 cm. han metastatizado cuando se detectan por primera vez.

Histológicamente presenta cuatro patrones morfológicos a) Insular, b) trabecular, c) glandular y d) mixto ó -- indiferenciado. Las células son de apariencia monótona, tienen citoplasma granular, rosa pálido, núcleo redondo u ovoide y cromatina granular, las mitosis, atípia citológica y pleomorfismo nuclear son mínimos, excepto en los indiferenciados.

En cuanto a su evolución clínica, los carcinoides son a-

sintomáticos y generalmente se descubren incidentalmente, hay otros, que son la minoría que producen hemorragia, obstrucción ó angulación de alguna asa intestinal y provocan síndromes abdominales agudos. Algunos se asocian al Síndrome Carcinoide caracterizado por: enrojecimiento paroxístico, episodios de sibilancias asmátiformes insuficiencia cardiaca derecha, dolor abdominal y lesiones tipo pelagra en piel y mucosa oral. Por liberación de serotonina, histamina, calicreína y bradicinina de las células neoplásicas.

El síndrome se produce en el 1 % de los pacientes -- con carcinoide, en el 10 % de los carcinoides gastrointestinales y en el 20 % en carcinoides con metástasis diseminadas.

En los carcinoides gastrointestinales se requiere la presencia de metástasis hepáticas. En estas circunstancias hay mayor producción de sustancias endocrinas, - por ser generalmente de mayor tamaño los nódulos metastásicos y pasan a la circulación general rápida y directamente por las venas hepáticas, sin ser sometidas a la degradación metabólica.

HISTORIA

Merling en 1808 fué el primero en describir histológicamente a lo que actualmente se designa como tumor carcinoide. (4) Langhans en 1867, Beger en 1882, Lubarsch en 1888 después de estudiar cuidadosamente éstas neoplásias lo describió con gran detalle. Ransom en 1890 describió una neoplásia que había dado origen a extensas metástasis hepáticas. El término Carcinoide fué acuñado por Oberndorfer en 1907, para una lesión que tenía la apariencia de un carcinoma, sin ningun atributo de malignidad (invasión ó metástasis). Aschoff - en 1911 reconoció la malignidad de los carcinoides, pero pasaron muchos años para que éstas neoplásias fueran reconocidas universalmente como neoplásias que dan origen a invasión y metástasis. (5)

Gosset y Masson en 1914, usando técnicas de impregnación argéntica establecieron que el tumor carcinoide tiene su origen en las células cromafines de las criptas de Lieberküm y lo designan como tumor endócrino.

La naturaleza endócrina del tumor carcinoide fué establecida en 1953 por Lembeck al extraer 5-hidroxitriptamina de las células neoplásicas. Un año antes Biörck reportó un curioso caso de rubicundez de la piel, estenosis pulmonar y insuficiencia tricuspídea el cual en la autopsia reveló un tumor carcinoide en el íleon, con numerosas metástasis hepáticas. En el mismo tiempo Isler y Hedinger de Zürich, independientemente reportaron tres casos similares. Wald--

denström unos meses después reportó otros tres casos con la misma sintomatología y tumor carcinoide metastásico. Posteriormente Thorson y colaboradores publican el caso de un tumor carcinoide localizado en el íleon con metástasis hepáticas y lesiones valvulares cardíacas y describen el síndrome carcinoide como se conoce actualmente: "cólico intestinal. con episodios de diarrea, alteraciones vasomotoras como el rubor cutáneo, broncoespasmo con cianosis, estenosis pulmonar e insuficiencia tricuspídea!"

Cuatro años después Pernow y Waldenström demostraron excesivas cantidades de ácido 5 hidroxí-indol acético, -- que es un producto de degradación metabólica de la serotonina en pacientes con síndrome del carcinoide, además detectaron otros agentes humorales en estas lesiones como prostaglandinas, ACTH, gastrina, histamina y otras. Hasta los momentos actuales surgen todavía algunas preguntas sobre su pronóstico, su tratamiento médico, -- la naturaleza de su comportamiento biológico y el metabolismo de estos tumores (6, 7). Feyrten hace algunas décadas sugirió la existencia de células claras (8) dispersas en el tracto respiratorio y gastrointestinal -- con funciones endócrinas y paraendócrinas. Posteriormente se encontró ciertas características citoquímicas entre las células del tiroides y las del lóbulo anterior de la hipófisis y de los islotes pancreáticos. La más notable y consistente de esas características era la capa-

de sintetizar y almacenar catecolaminas e indolaminas seguido a la incorporación y decarboxilación de precursores de aminas exógenas tales como DOPA y 5-hidroxitriptamina. (9) De ésta característica resulta el acrónimo APUD. . La hipótesis postulada por Pearse de que las células se originaban de la cresta neural, fué refutada -- por los experimentos de LeDouarin (10). Es revisado el concepto por Pearse y Takor - Takor, quienes revisan la embriología del sistema neuroendócrino difuso y mencionan que este sistema esta formado por cuarenta células que -- comparten características comunes , pero que tienen diferente origen embriológico.

MATERIAL Y METODOS.

En el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro" del I.S.S.S.T.E. Fueron --revisados los Diagnósticos Anatomopatológicos de 541 casos de Autopsias, durante el período comprendido del mes de --Enero de 1978 al mes de Diciembre de 1985.

De éste material se obtuvo la edad en el momento de fallecer los Diagnósticos Clínicos, algunos procedimientos quirúrgicos efectuados, los signos y síntomas importantes observados, el Diagnóstico Anatomopatológico, la localización del tumor y la manera de comportamiento biológico.

El material de Autopsias fué conservado en solución de formaldehído al 10% , los tejidos fueron procesados por el método de parafina y fueron teñidos con técnica de hematoxilina y eosina, en algunos se efectuaron tinciones especiales como tricrómica de Masson , la del ácido peryódico de Schiff y la técnica de Grimelius.

Se efectuó revisión bibliográfica de la literatura mundial --para compararla y discutirla con los resultados obtenidos.

RESULTADOS

Se revisaron 541 protocolos de autopsia de la Unidad -- de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro" del I.S.S.S.T.E. del mes de Enero de 1978 al mes de Diciembre de 1985. Sumando un total de ocho años.

En éstos casos el mayor número de defunciones se presentó en la primera década de la vida con 197 casos (36.4%) le siguieron en frecuencia la séptima y octava décadas con 93 y 76 casos respectivamente, que corresponden al 17.1 y 14 % .

El menor número de defunciones ocurrió en la tercera - década con solamente 5 casos, que es el 0.9%

En cuanto al sexo las diferencias son mínimas, ocurrieron 276 casos para las mujeres y 265 para los hombres - y corresponden al 51.01 y 48.09 % respectivamente.

De los 541 casos de autopsia revisados 68 (12.5 %) - tienen como diagnóstico y enfermedad principal lesiones de tipo neoplásico, casi todas de tipo maligno. Y - son por orden de frecuencia :

1	Leucemias y Linfomas	9 casos	13.2 %
2	Cáncer de Vesícula Biliar	8 "	11.7 "
3	" " Páncreas	8 "	11.7 "

4	Cáncer Gástrico	7	casos	10.7 %
5	" Hepático	6	"	8.8 "
6	Tumor Carcinoide	5	"	7.3 "
7	Cáncer Prostático	4	"	5.8 "
8	" de Colon	2	"	2.9 "
9	" Mamario	2	"	2.9 "
10	" Pulmonar	2	"	2.9 "

Otras neoplasias menos frecuentes fueron las del Sistema Nervioso Central, Laringe, Esófago, Glándula Suprarrenal , Ovario, y de los tejidos blandos como el Liposarcoma, el Sarcoma de Kaposi, y un Linfangioma cervical en un mortinato. Todas éstas neoplasias suman un total de 17 casos y representan el 25 %.

Los casos con lesión neoplásica del tipo Carcinoide -- fueron 5 . Con excepción de uno, todos se presentaron en pacientes del sexo femenino. Uno de ellos se presentó en la sexta década de la vida, dos en la séptima y los dos restantes en la octava .

Primer caso. Es la autopsia de una mujer de 65 años al que le efectuó diagnóstico clínico de trombosis mesentérica , apendicitis aguda, perforación de ciego, torsión de mesenterio y tumor hepático, fué operada de resección intestinal falleció días después, y en el estudio de biopsia (intestinal) y necropsia se integró el Diagnóstico de Tumor Carcinoide localizado en Ileon terminal, Multi

céntrico con apendicitis aguda perforada y metástasis hepáticas. Su sintomatología mas importante fué dolor abdominal intenso, astenia y adinamia. Presentó también ictericia de un mes de evolución, diarrea de cuatro años de evolución y hepatomegalia.

Segundo caso. Es el estudio postmortem 13- 81 de una mujer de 51 años. Los diagnósticos clínicos finales fueron de probable neoplasia maligna de la vesícula biliar con metástasis hepáticas y cardiopatía aterosclerosa. Su sintomatología fué de dolor epigástrico con irradiación al hipocondrio derecho náusea, vómito y diarrea de ocho meses de evolución además disminución en el peso. Se hicieron los siguientes diagnósticos anatomopatológicos: Tumor carcinoide localizado en la región prepilórica del estómago con invasión a la pared muscular y a la grasa peripancreática, con metástasis al hígado y pulmón.

Tercer caso. Es el estudio 21- 84 practicado a una mujer de 71 años. Sus diagnósticos clínicos finales fueron de Cirrosis hepática, probable hepatoma y obesidad. Su sintomatología principal fué dolor abdominal, ictericia, hepatomegalia con múltiples nódulos. Los diagnósticos anatomopatológicos fueron Tumor carcinoide localizado en apéndice cecal, vesícula biliar y colon, se interpretaron como metástasis

sis los nódulos de tumor carcinoide localizados en el hígado, pulmón, mesenterio y ganglios linfáticos intraabdominales. Colecistitis crónica con litiasis.

Cuarto caso. Es la autopsia 33- 84 . De una mujer de 60 años. Con diagnósticos clínicos finales de Neumonía de focos múltiples y probable tuberculosis pulmonar, - cardiopatía aterosclerosa, diabetes mellitus y obesidad. La sintomatología más importante fué disnea, con tos y expectoración. Se encontró hepatomegalia. El diagnóstico anatomopatológico fué de Tumor carcinoide localizado en la vesícula biliar con metástasis a hígado, pulmón y a ganglios linfáticos regionales, peripancreáticos, medias tinales y peribronquiales. Colecistitis crónica litiásica.

Quinto caso. Es el estudio de necropsia 3- 85 , De un -- hombre de 77 años. Con diagnósticos clínicos finales - de sangrado de tubo digestivo, por probable úlcera péptica , probable oclusión intestinal y bronquitis crónica. También desnutrición.

La sintomatología fué de dolor en hipogastrio, melena - fiebre y pérdida de peso.

En el estudio de necropsia se encontró Tumor carcinoide localizado en la cabeza del páncreas con invasión a la pared muscular y ulceración de la mucosa duodenal. Las metástasis se encontraron en hígado, pulmón , mesenterio y ganglios linfáticos mesentéricos.

DISCUSION

En este estudio se revisaron 541 protocolos de autopsia efectuados durante 8 años, de 1978 a 1985. El mayor número de defunciones es en la primera, sexta, séptima y octava décadas de la vida. El mayor número de defunciones son debidas a patología, infecciosa, degenerativas y cardiovasculares. Un 12.5 % de las defunciones corresponden a muertes provocadas por patología neoplásica. El tumor carcinoide, motivo de este trabajo, se presenta en forma frecuente, estando por arriba que el cáncer de pulmón, de glandula mamaria, colon y prostata. En los casos de tumor carcinoide -- todos fueron clínicamente muy agresivos, y se presentaron en etapas tardías de la vida, que concuerda con la literatura revisada. En cuanto al sexo fué predominantemente en las mujeres con una relación de 4 a 1. En todos hubo metástasis a ganglios linfáticos regionales e hígado, en cuatro hubo también metástasis en pulmón. En el primer caso localizado en intestino medio (íleon) hubo sintomatología de Síndrome carcinoide, la cual no fué completamente documentada, sin embargo hay antecedentes de dolor abdominal, diarrea de 4 años de evolución, en el estudio necrópsico se encontró además de las metástasis hepáticas y pulmonares lesiones endocárdicas fibrosas tipo Síndrome carcinoide cardíaco. El segundo caso con alteraciones casi iguales, sin embargo esta lesión estaba en intestino anterior, en el estómago asociado a gastritis hipertrófica provocada muy

probablemente por tumor carcinoide con producción de gastrina. El tercer y cuarto casos están localizados en la vesícula biliar, hay en ambos litiásis con inflamación crónica, ninguno presento datos sugestivos del síndrome del carcinoide, Otro caso es el de una neoplásia localizada en la cabeza del páncreas y mucosa del duodeno , aquí me hago la pregunta si la lesión es primaria del páncreas ó de la mucosa duodenal, si fué del intestino sería un carcinoide productor de gastrina que produjo una úlcera a ese nivel, o bien si es de la cabeza del páncreas puede tratarse de un insulinoma productor de gastrina que produce ulceración de la mucosa y podría integrarse un Síndrome de Zollinger - Ellison.

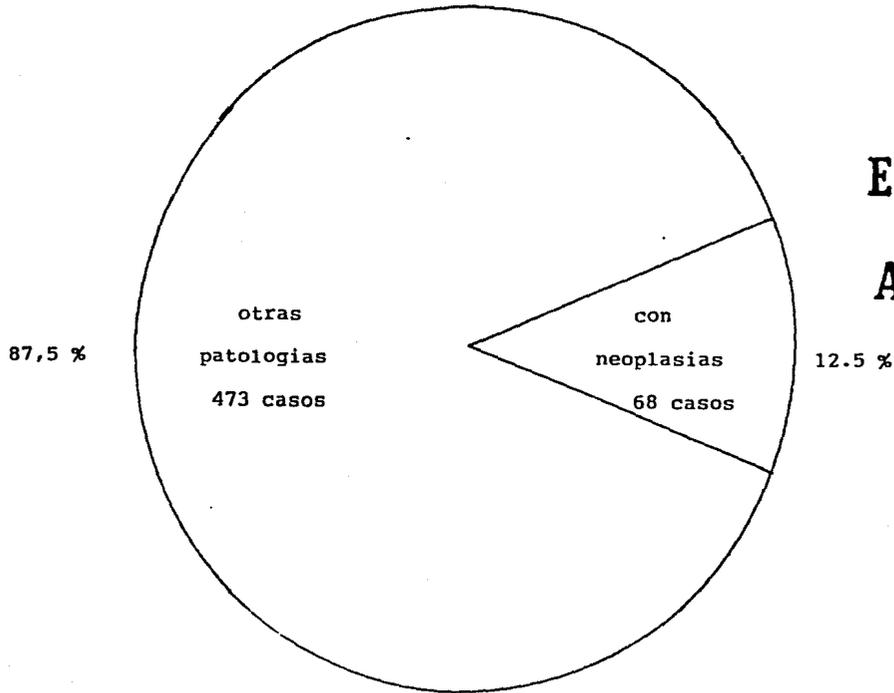
CONCLUSIONES

- 1 El tumor carcinoide es una neoplasia muy frecuente en nuestro medio, su presentación es mayor que el cáncer pulmonar, mamario y colónico como causas de muerte.
- 2 La edad de presentación es en la sexta, séptima y octava décadas de la vida, y su comportamiento biológico fué muy agresivo.
- 3 El sexo femenino fué el mayormente afectado en una proporción de 4 a 1.
- 4 El lugar de presentación de la neoplasia es semejante a lo reportado en la literatura.
- 5 En todos los casos hubo metástasis hepáticas y de ganglios linfáticos regionales, en 4 hubo metástasis pulmonares.
- 6 En tres casos hubo sintomatología de Síndrome de Carcinoide, en otro caso de Síndrome de Zollinger-Ellison y en otro caso su sintomatología fué inespecífica.
- 7 En nuestros casos los Tumores Carcinoides tuvieron comportamiento muy agresivo, con alteraciones clínicas graves, seguramente debido a las metástasis hepáticas y pulmonares como sucede en lo revisado de la literatura.

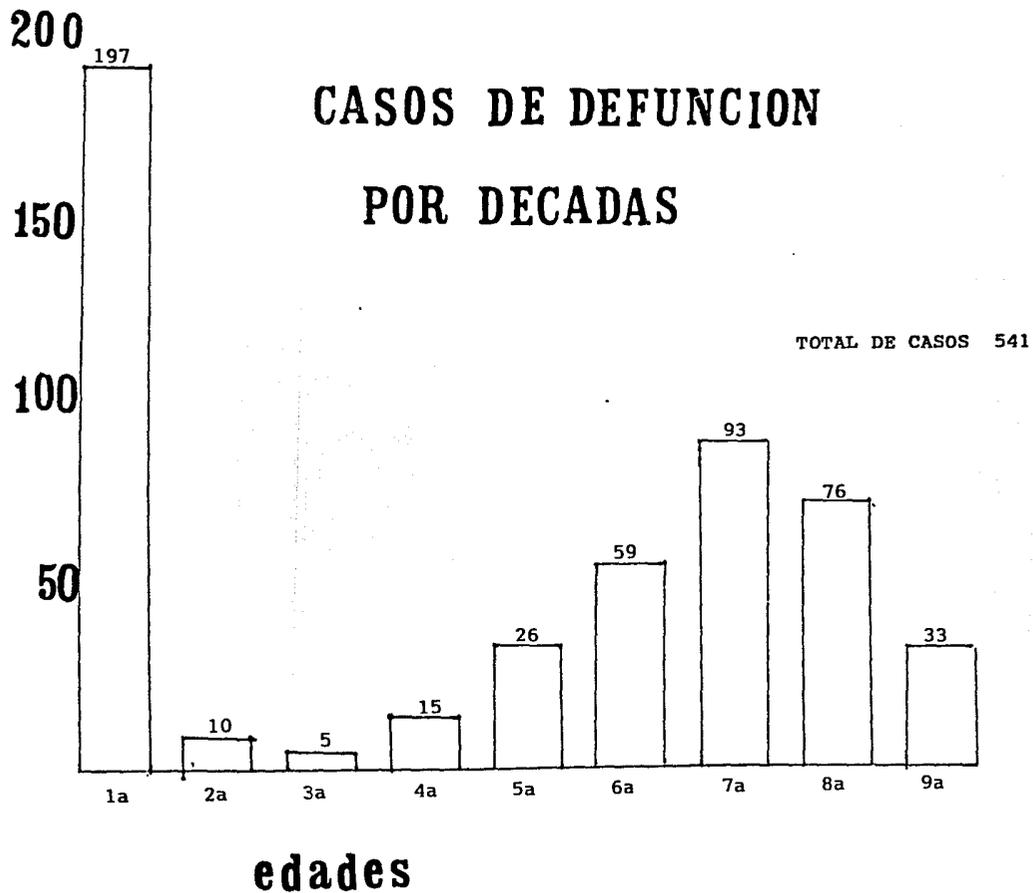
CAUSAS DE DEFUNCION

EN 8

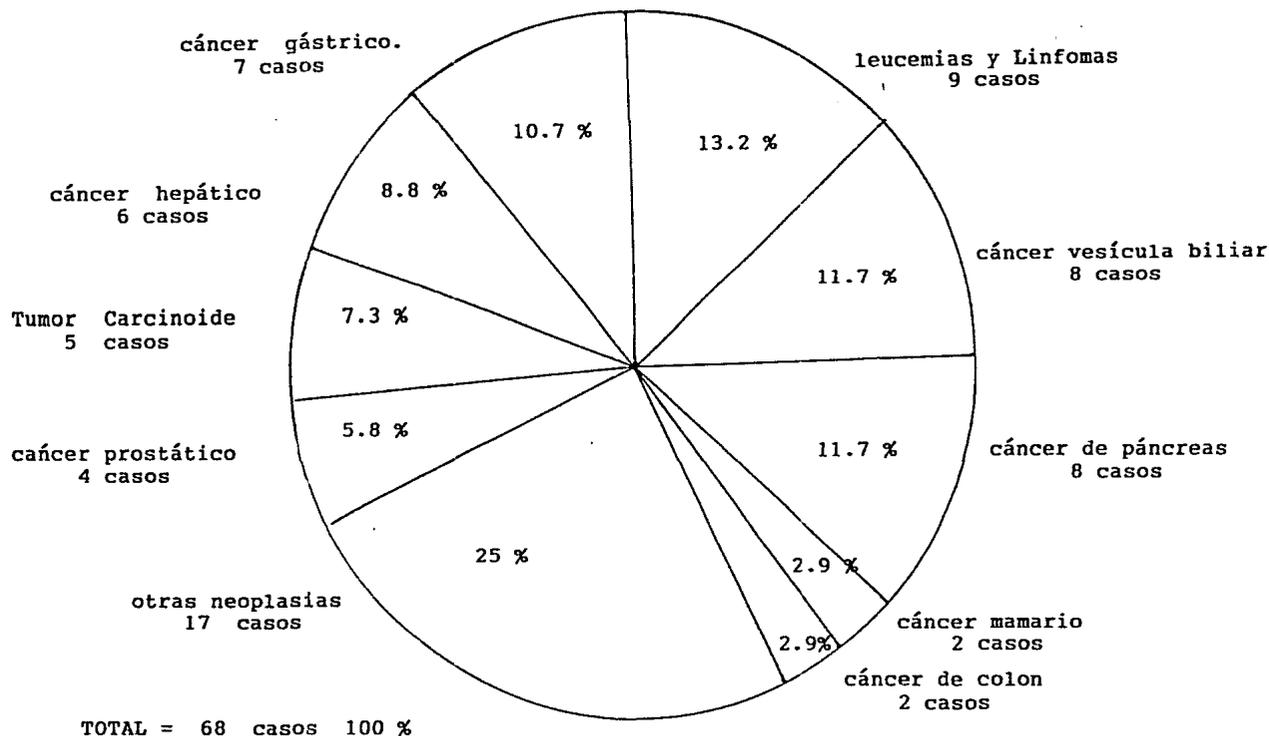
AÑOS

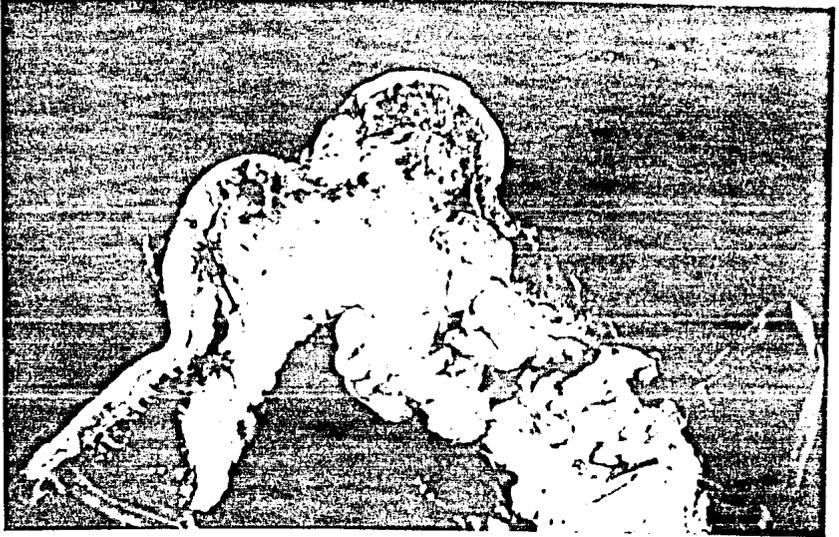


CASOS DE DEFUNCION POR DECADAS

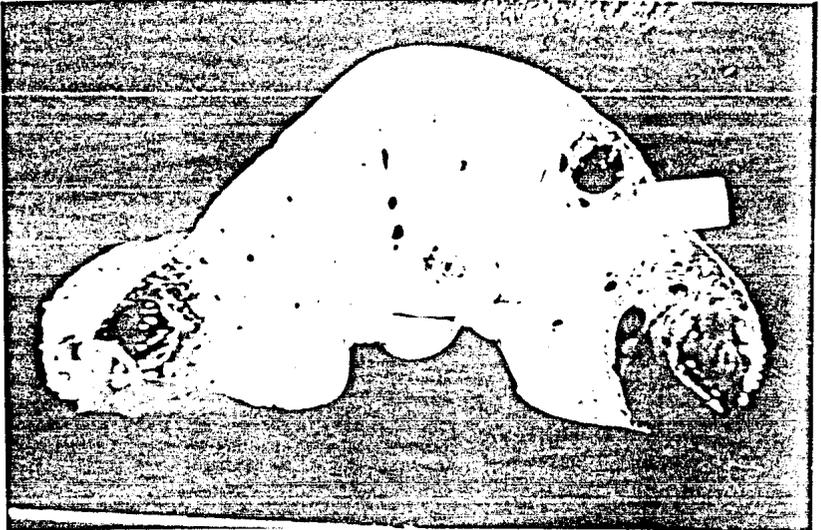


FRECUENCIA DE NEOPLASIAS

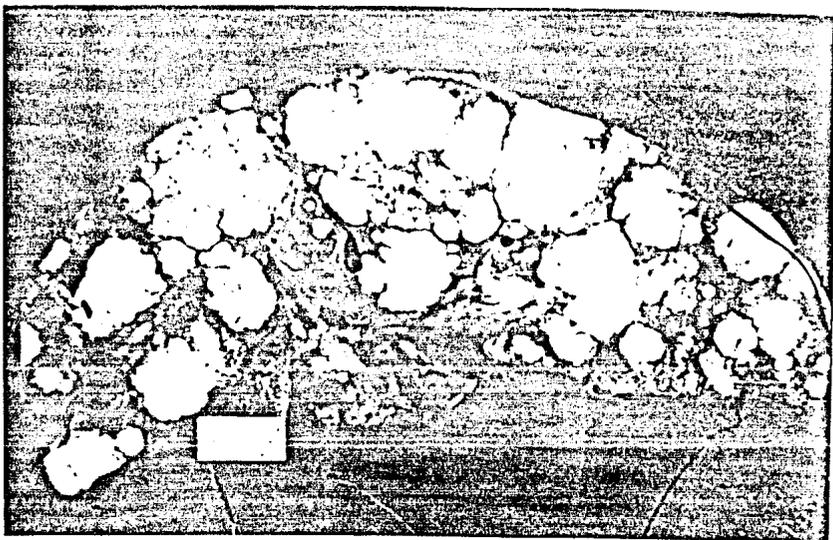




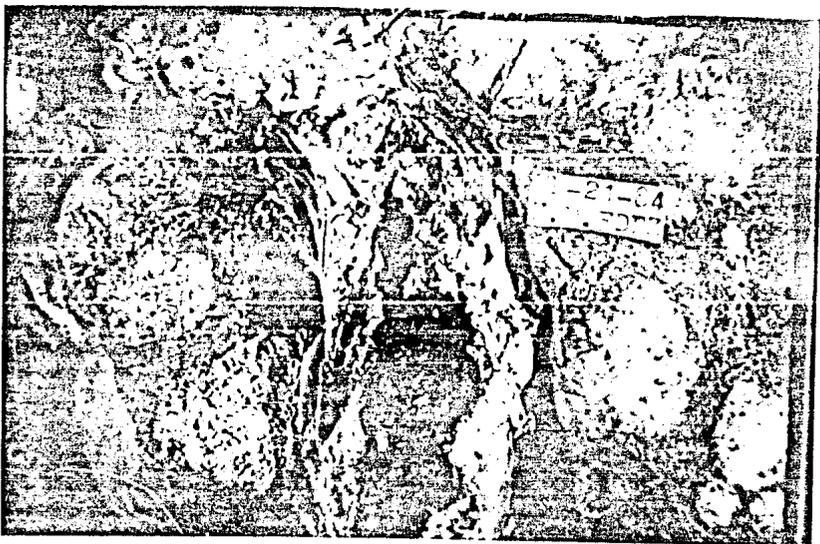
Caso 1 Tumor carcinoide en Ilcon y perforación del ciego.



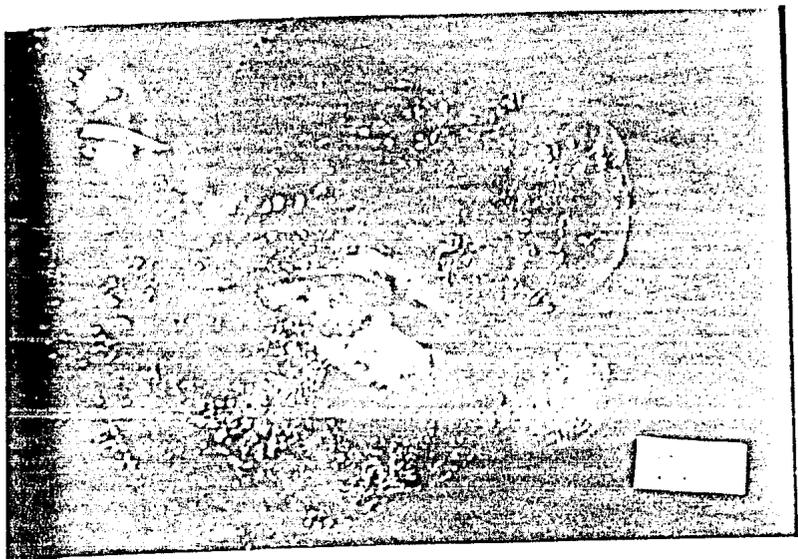
Caso 1 metástasis hepáticas de Tumor carcinoide.



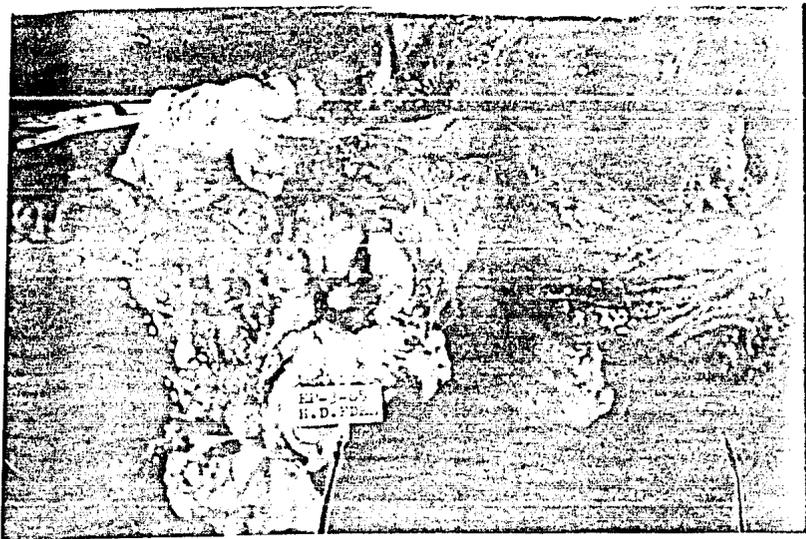
Caso 2 Hígado con numerosas metástasis de T. Carcinoide.



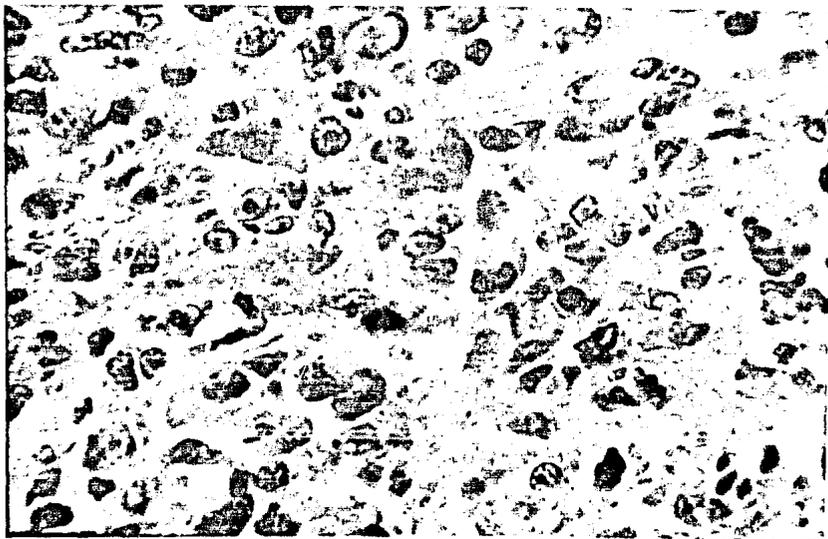
Caso 3 Hígado y Vesícula biliar con tumor carcinoide y metástasis .



4 Vesícula Biliar con Tumor Carcinoide y Cálculo de colesterol.



Caso 5 Tumor Carcinoide la cabeza de Páncreas que invade y ulcera el duodeno.



Tumor Carcinoide. Microfotografía. Seco fuerte. Con datos moderados de anaplasia.



Tumor Carcinoide. Microfotografía. Inmersión. con t. de Grimelius. Con gránulos de secreción.

BIBLIOGRAFIA

- 1 -Stephen S. Sternberg. The neuroendocrine and paracrine systems. Diagnostic Surgical Pathology 1989;2: 435-442
- 2 Pearse AGE, Takor- Takor Embriology of the diffuse neuroendocrine system and its relationship to the common peptides. Fed Proc 1979; 38:2288-2294
- 3 Stanley L. Robbins, Md; Tumores carcinoides Pathology basis of the disease. 4° Edition 2: 919 - 921.
- 4 Smith DM A comparative study of generic stains for carcinoid secretory granules. Am J Surg Pathol 1983: 7:61 -68 .
- 5 John B. Christodoulopoulos MD Carcinoid Syndrome with prirary carcinoid tumor of the stomach. 4o: 3; 429-440
- 6 Dellis RA. Carcinoid tumors. Changing concepts and new perspectives. Am J Surg Pathol 1984;8:295-300
- 7 Williams ED Dieberman RE Histological Typing of ehdo-crine tumors. In: International Clasification of Tumors No. 23 Geneva:World Health Organization, 1980.
- 8 Feyter F. Die peripheren endokrinen Drusen In: Kauffman Stacmcler Eds Lehrbuch der Speziellen pathologischen Anatomie, 1969, vols 11- 12 Berlin: De Gyrter.
- 9 Pearse AGE. The APUD concept and its implications in pathology. Pathol Annu 1974:9;27-41
- 10 LeDouarin NM The neural crest. Cambridge, England: Cambridge University Press, 1982
- 11 Godwin David H. Carcinoid Tumors. Cancer 1975:36; 560-569.
- 12 Charles G. Moertel MD. Life history of the carcinoid Tu-mor of the small intestine Cancer 1961: 14:901-912
- 13 Harwell Wilson MD. Carcinoid Tumors A study of seventy eight cases. American Journal of Surgery 1963:10;35-39
- 14 E D Williams M A Cantab. The clasification of carcinoid tumors. The Lancet 1963; 238-242