



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**  
**I.S.S.S.T.E.**  
**SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA**  
**CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE LOS  
TUMORES NEUROENDÓCRINOS Y SU EXPRESIÓN  
E INTENSIDAD CON LOS MARCADORES DE  
INMUNOHISTOQUÍMICA CROMOGRANINA Y  
SINAPTOFISINA**

**T E S I S**  
**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE**  
**LA ESPECIALIDAD EN:**  
**A N A T O M I A P A T O L Ó G I C A**  
**P R E S E N T A**  
**DRA. SARA YADIRA MERCADO MOLINA**

**ASESOR:**  
**DRA. MA. TERESA GORRÁEZ DE LA MORA**



**MÉXICO, D.F.**

**ENERO, 2006**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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 esta 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.

*[Signature]*  
**DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ**  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



*[Signature]*  
**DRA. MARÍA TERESA GORRÁEZ DE LA MORA**  
PROFESOR TITULAR Y ASESOR DE TESIS

*[Signature]*  
**DRA. SARA YADIRA MERCADO MOLINA**  
AUTOR DE TESIS



**“A todas aquellas personas que contribuyeron a la realización  
de esta tesis y a la culminación de mi especialidad”.**

## ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
ANTECEDENTES.....	3
MARCO TEÓRICO.....	5
HIPÓTESIS.....	5
JUSTIFICACIÓN.....	5
MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
ANÁLISIS DE DATOS.....	7
RESULTADOS.....	8
DISCUSIÓN.....	18
CONCLUSIONES.....	19
COMENTARIO.....	19
ATLAS DE IMÁGENES.....	20
BIBLIOGRAFÍA.....	23

## **RESUMEN**

### **CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE LOS TUMORES NEUROENDÓCRINOS Y SU EXPRESIÓN E INTENSIDAD CON LOS MARCADORES DE INMUNOHISTOQUÍMICA CROMOGRANINA Y SINAPTOFISINA.**

#### **ANTECEDENTES:**

Los tumores neuroendócrinos (TNE) incluyen una gama de neoplasias de localización variable que pueden ser marcados con inmunotinciones específicas como la Cromogranina y la Sinaptofisina.

#### **OBJETIVOS:**

Determinar características histológicas (grado de diferenciación), intensidad de expresión de marcadores de inmunohistoquímica, agresividad y evolución de los TNE, así como su relación.

#### **MATERIAL Y MÉTODO:**

Estudio observacional, descriptivo, abierto, transversal y retrospectivo. Se estudiaron casos con diagnóstico de TNE evaluando características histológicas (grado de diferenciación), intensidad de expresión de los marcadores de inmunohistoquímica Cromogranina y Sinaptofisina y evolución clínica de 42 casos obtenidos de los archivos del Servicio de Patología del CNM "20 de Noviembre" en el periodo comprendido del 1 de enero del 2000 al 31 de Octubre del 2005.

#### **RESULTADOS:**

Las localizaciones más comunes fueron: paragangliomas (45.2%), carcinomas medulares de tiroides (16.6%), los menos frecuentes los TNE de intestino delgado e hígado (2.3%). Edad promedio 40 años, predominio sexo femenino. El grado de diferenciación más frecuente fue el bien diferenciado (57.1%), la intensidad de expresión de Cromogranina y Sinaptofisina +++ (47% y 31% respectivamente) así como un porcentaje alto de células neoplásicas expresadas. Se registraron 6 (14%) defunciones, 2 (5%) pérdidas de vigilancia y 34 (81%) vivos. Con la tabla de Kaplan Meier se demostró la correlación existente entre las variables.

#### **DISCUSIÓN:**

Las características histológicas deben clasificarse de acuerdo al grado de diferenciación por ser un método más sencillo, la localización de estas neoplasias tiene una relación directa con la agresividad de las mismas, así como la intensidad de expresión y el grado de diferenciación como lo reportado en la literatura.

#### **CONCLUSIONES:**

El grado de diferenciación de los TNE tiene una relación directamente proporcional con la intensidad de expresión de Cromogranina y Sinaptofisina, ésta última es inversamente proporcional al comportamiento y evolución de estas neoplasias.

## SUMMARY

### **THE HISTOLOGIC CHARACTERISTICS OF THE NEUROENDOCRINE TUMORS AND ITS EXPRESSION AND INTENSITY WITH THE BOOKMARKS OF INMUNOHISTOQUÍMICA CROMOGRANINA AND SINAPTOFISINA.**

**PRECEDING:** The neuroendocrine tumors (TNE) include a range of neoplasms of variable locating that they can be marked with immunochemical reaction specific as Cromogranina and Sinaptofisina.

**OBJECTIVE:** to Determine histologic characteristics (degree of differentiation), bookmarks expression intensity of imunohistochemical, agressive and evolution of the TNE, as well as their relation.

**MATERIAL AND METHOD:** Study observational, descriptive, open, transversal and retrospective. Cases with diagnosis were studied of TNE evaluating histologic characteristic (degree of differentiation), intensity of expression of the bookmarks of imunohistochemical Cromogranina and Sinaptofisina and clinical evolution of 42 cases obtained of the files of the Service of Pathologic of the CNM "20 of November" in the period understood of January 1, the 2000 to October 31, the 2005.

**RESULTS:** The most common locating were: paragangliomas (45.2%), carcinomas medulares of tiroides (16.6%), the less frequent the TNE of thin intestine and liver (2.3%). Age average 40 years, female predominance sex. The degree of differentiation more frequent was good differentiated (57.1%), the intensity of expression of Cromogranina and Sinaptofisina + + + (47% and 31% respectively) as well as a high percentage of cells neoplasms aforesaid. They registered 6 (14%) deaths, 2 (5%) lost of caution and 34 (81%) alive. The curve Kaplan Meier developed the correlation exists between the variables.

**DISCUSSION:** The histologies characteristics should be classified according to the degree of differentiation by being simple one more method, the locating of these neoplasms has a direct relation with the agressive of the same, as well as the intensity of expression and the degree of differentiation as it report in the literature.

**CONCLUSIONS:** The degree of differentiation of the TNE has a directly proportional relation with the intensity of expression of Cromogranina and Sinaptofisina, this last is inversely proportional to the behavior and evolution of these neoplasms.

## **CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE TUMORES NEUROENDÓCRINOS Y SU EXPRESIÓN E INTENSIDAD CON LOS MARCADORES DE INMUNOHISTOQUÍMICA CROMOGRANINA Y SINAPTOFISINA.**

### **ANTECEDENTES**

Los tumores neuroendócrinos (TNE) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias, que incluye tumores con excelente pronóstico y otros con alto potencial maligno. (1).

La célula tumoral reproduce con mayor o menor grado de diferenciación las características de la célula neuroendocrina intraepitelial que le dio origen, destacan por un carácter morfológico muy distintivo: la presencia de abundantes gránulos de neurosecreción en su citoplasma. Aunque no tienen conexiones directas con las terminaciones nerviosas, están muy próximos a éstas. Durante mucho tiempo se aceptó que estas células procedían embriológicamente de la cresta neural, como todas las células del sistema nervioso vegetativo, esta aseveración fue refutada y actualmente se acepta que al menos una parte de las células neuroendocrinas proceden de una diferenciación específica a partir de la célula primitiva pluripotencial del epitelio de origen endodérmico, quizás bajo la inducción del entorno y muy particularmente de los nervios vecinos. Una de las principales propiedades de estas células radica en su extraordinaria capacidad de producir sustancias peptídicas, almacenadas en las vesículas de neurosecreción, con unas afinidades tintoriales por las que fueron denominadas "cromafines" y "argentafines". De ellas, las primeras identificadas fueron gastrina, secretina y colecistoquinina. Hoy se conoce que puede haber en estas células más de 100 diferentes péptidos bioactivos, codificados por 30 genes, además de otros mensajeros hormonales. Algunas de estas sustancias tienen actividad como factores de crecimiento. (2).

Los tumores neuroendócrinos se originan de células primitivas intestinales, de pulmón, de las gónadas y otras células endócrinas (epitelio bronquial, del páncreas, árbol biliar, tiroides y uretra). La transformación del fenotipo normal de una célula a otra maligno es el resultado de un acumulo progresivo de defectos genéticos que terminan por hacer a la célula insensible o independiente de las señales normales de crecimiento celular. En los últimos años se han descrito defectos en una serie de oncogenes y genes supresores en las neoplasias endócrinas (tumores carcinoides, cáncer medular de tiroides, insulinoma, gastrinoma, tumor del péptido intestinal vasoactivo, feocromocitoma, etc.). La caracterización de defectos moleculares específicos ha permitido conocer mejor los mecanismos de la carcinogénesis en estos tejidos y en algunos casos ha facilitado también información de utilidad clínica para fines de diagnóstico y pronóstico. (3).

Los tumores neuroendócrinos tienen la capacidad de producir diferentes sustancias (gastrina, histamina, serotonina, somatostatina, motilina, etc) pero, al igual que en sus contrapartidas celulares normales, con diferencias de expresión peptídica de acuerdo al lugar de donde estos se originan.

Estos tumores tienen propensión a ser causa de una considerable morbilidad en virtud de su capacidad para ocasionar un síndrome de exceso hormonal. Por ejemplo, aunque la mayoría de los tumores carcinoides son inertes estas neoplasias pueden producir cantidades elevadas de serotonina, prostaglandinas, cininas y una variedad de otras hormonas las cuales pueden explicar el llamado "síndrome carcinóide". (4).



Su clasificación se ha modificado en los últimos años como consecuencia de la definición de nuevas entidades, de las aportaciones de los estudios inmunohistoquímicos y moleculares y de la experiencia clínica acumulada con la mejor definición del comportamiento biológico y de las pautas de tratamiento de estas neoplasias. Una consecuencia de este mejor conocimiento ha sido su mejor definición en la nueva clasificación de la OMS de los tumores neuroendócrinos, ésta varía según el órgano de origen, no ha incorporado aún los criterios sustentados por el grupo de Solcia y Capella y otros autores que, al igual que sugirió Travis para los tumores neuroendócrinos pulmonares, separan los carcinoides en típicos y atípicos. Para los tumores neuroendócrinos intestinales, este grupo describe tres variantes tumorales: tumor carcinoide típico, carcinoide atípico y carcinoma de célula pequeña, con subtipos relacionados con datos clínicos asociados. (5).

En 1972, Arrigoni propone la subdivisión de los tumores carcinoides en típicos y atípicos, presentando éstos últimos características histológicas que se desviaban de las observadas en los carcinoides típicos y que presentaban mayor agresividad. Por otra parte, dos décadas de propuestas y descripciones de nuevas categorías condujeron a una cierta confusión terminológica, por lo que actualmente la clasificación más usada es la de Capella la cual los divide en benignos, de comportamiento incierto, alto y bajo grado de malignidad, ésta última de uso clínico, histológicamente es más complicado y es conveniente para su clasificación separarlos por su diferenciación en bien, moderadamente y poco diferenciados que corresponden a los tumores carcinoides típicos, atípicos y de células pequeñas (1).

Dado que los criterios morfológicos, inmunohistoquímicos y ultraestructurales para la definición del carácter neuroendócrino están bien establecidos y en el supuesto de que se conozcan los datos clínicos complementarios (diagnóstico de Neoplasia endócrina múltiple (MEN), gastritis atrófica) la clasificación de esos tumores no parece difícil siempre y cuando se tenga en cuenta el criterio numérico para establecer el grado de diferenciación de los mismos. (6)

Para que un tumor entre dentro de esta clasificación, debe demostrar su diferenciación neuroendócrina. Algo que anteriormente se demostraba por la afinidad de la célula tumoral por la plata, directamente o con pretratamiento reductor (argirofilia o argentafinidad) o por la presencia de gránulos de neurosecreción en el estudio ultraestructural y que actualmente se demuestra con inmunohistoquímica positiva para dos o más marcadores neuroendócrinos (enolasa, sinaptofisina, cromogranina, Leu 7 son los más utilizados). (2).

La Cromogranina esta compuesta de glucoproteínas ácidas localizadas en la fracción soluble de los gránulos neurosecretorios que se encuentran en el citoplasma de las células cromafines. La más abundante es la Cromogranina A y casi todos los tumores neuroendócrinos son reactivos a ella por lo que se la ha denominado por algunos autores como marcador "pan-endócrino".

La Sinaptofisina es una glucoproteína transmembrana glucosilada que se encuentra en las vesículas presinápticas neuronales, se expresa en células de tipo neuroectodérmico y neuroendócrino ya sean normales, reactivas y neoplásicas en estos incluye el feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides, tumores endócrinos pancreáticos y carcinoides. (7).

## MARCO TEÓRICO

¿Existe una relación directa entre las características histológicas (grado de diferenciación) de los tumores neuroendócrinos con la intensidad de expresión de los marcadores de inmunohistoquímica Cromogranina y Sinaptofisina y su agresividad?

## HIPÓTESIS

Las características histológicas (grado de diferenciación) y la intensidad de expresión de los marcadores de Inmunohistoquímica Cromogranina y Sinaptofisina tienen una relación inversamente proporcional con la agresividad de los tumores neuroendócrinos.

## OBJETIVOS

Determinar las características histológicas (grado de diferenciación), la intensidad de expresión de los marcadores de inmunohistoquímica y el potencial maligno (agresividad y evolución) de los tumores neuroendócrinos y la relación que existe entre estas variables.

Describir la distribución de los pacientes por grupos de edad, género y localización del tumor.

## JUSTIFICACIÓN

Para establecer el diagnóstico de un tumor neuroendócrino independientemente de la localización del mismo es necesaria la inmunorreacción positiva de los marcadores Cromogranina y Sinaptofisina.

Existe un grupo importante de pacientes en los que no se ha establecido el diagnóstico por no contar con los marcadores en años anteriores y otro grupo que ha sido diagnosticado con tal sin corroborarse debidamente con inmunohistoquímica, ya que estos tumores tienen un comportamiento de agresividad variable de acuerdo a la localización, la intensidad y el grado de diferenciación de estos.

## MATERIAL Y METODOS

Es un estudio observacional, descriptivo, abierto, transversal y retrospectivo donde se estudiaron los casos de pacientes con diagnóstico de TNE para evaluar las características histológicas (grado de diferenciación), la intensidad de la expresión de los marcadores de inmunohistoquímica Cromogranina y Sinaptofisina y la evolución clínica, aunque en la literatura se menciona a la ENE y el Leu 7 como útiles para marcar estos tumores actualmente se piensa que no son específicos por lo que no se consideraron marcadores para este trabajo.

Se revisaron los archivos del servicio de Anatomía Patológica contando con 62,354 resultados histopatológicos en los laboratorios de quirúrgicos y de revisión comprendidos en un periodo del 1 de enero de 2000 al 31 Octubre del 2005 de donde se encontraron 91 casos diagnosticados dentro de la categoría de tumores neuroendocrinos. Se buscaron los bloques y las laminillas evaluándose el material y de los 91 casos se excluyeron 39, 30 de ellos por no contar con el bloque de parafina y 9 debido a que el material era inadecuado o insuficiente, del los 52 casos restantes se eliminaron 10 casos por no presentar inmunoreacción con Cromogranina y Sinaptofisina (falsos positivos), vaciando toda esta información en las cédulas de recolección de datos, se valoró el grado de diferenciación (tomando en cuenta el grado nuclear, la presencia del nucleolo y el número de mitosis a 10 campos de alto poder) y la intensidad de la expresión de los marcadores de Cromogranina y Sinaptofisina (se valoró con porcentaje de células neoplásicas teñidas y si esta inmunotinción de los gránulos citoplasmáticos era leve, moderada o intensa con +, ++ y +++ respectivamente), vaciando nuevamente estos datos en cédulas de recolección conforme al esquema siguiente:

Grado de diferenciación

- Grado nuclear:
  - 1 pleomorfismo leve
  - 2 pleomorfismo moderado
  - 3 pleomorfismo severo
- Nucleolo:
  - 1 sin nucleolo
  - 2 poco aparente
  - 3 muy aparente
- Mitosis a 10 Campos de Alto Poder:
  - 1 1-4 mitosis
  - 2 5-9 mitosis
  - 3 10 o más mitosis

Bien diferenciado: 1 a 4 puntos

Moderadamente diferenciado: 5 a 7 puntos

Poco diferenciado: 8 a 10 puntos

Intensidad de reacción:

Porcentaje de células neoplásicas teñidas en el material revisado

+. Escasos gránulos citoplasmáticos inmunoteñidos y con leve intensidad

++. Moderada intensidad

+++. Intensamente teñidos

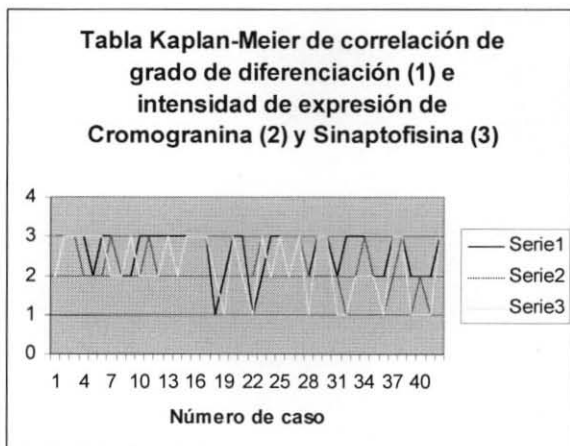
Se utilizó para el análisis de datos la tabla de Kaplan Meier la cual establece la correlación directa que existe entre la intensidad de expresión y la evolución de los TNE.

## ANALISIS DE DATOS

Los resultados fueron analizados mediante las tablas de Kaplan Meier, para correlacionar el grado de diferenciación con la intensidad de expresión de los marcadores de cromogranina y sinaptofisina, fueron divididos en 2 grupos, los tumores de comportamiento benigno como lo son los paragangliomas e insulinosomas en tumores de cuyo comportamiento es habitualmente a la progresión (medular de tiroides, carcinoides, neuroendocrino intestinal).

En el primer grupo el 95.2% de los casos fueron de bajo grado (tumores bien y moderadamente diferenciados) y se correlacionaron a una intensa expresión de los marcadores (+++/+++), solo 1 caso mostró poca diferenciación y correspondió a un caso de paraganglioma retroperitoneal y la expresión con los marcadores fue poco intensa (+/+++).

En relación al segundo grupo (21 pacientes restantes) 52.3% (11 pacientes) fueron bien diferenciados, 42.8% (9 pacientes) moderadamente diferenciados, y 4.7% (1 paciente) poco diferenciados, la intensidad de expresión de los marcadores no tuvo correlación alguna con el grado, es decir que hubo desde tumores que expresaban escasamente el marcador (+/+++), hasta aquellos con una expresión intensa (+++/+++).



## RESULTADOS

Se revisaron 91 casos con diagnóstico de tumor neuroendócrino que corresponde al 0.014% del total revisado (62,354) excluyéndose y eliminándose 39 de ellos, 10 de los cuales fueron falsos positivos es decir no pudieron comprobarse con inmunohistoquímica ya que se trataba de otro tipo de tumores. El total de casos estudiados fue de 42.

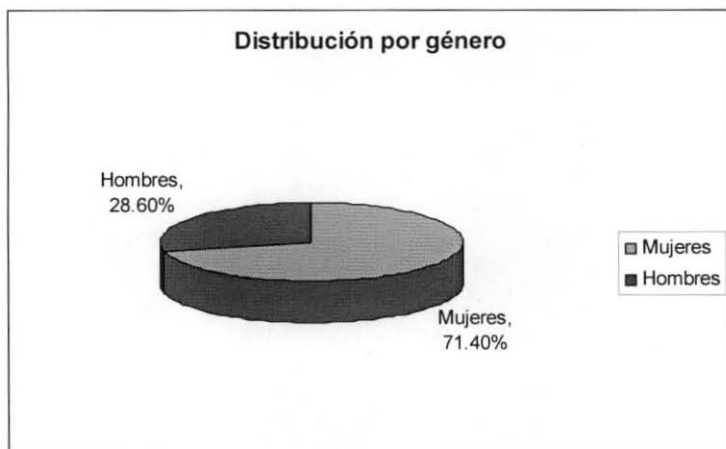
### Localización.

Se incluyeron 42 casos distribuidos de la siguiente forma: 19 paragangliomas, siete carcinoma medular de tiroides, cuatro feocromocitomas, tres tumores carcinoides gástricos, tres de pulmón (un carcinóide típico y dos de células pequeñas), dos insulinomas, dos tumor de células de Merckel, un tumor neuroendócrino de intestino delgado, un tumor neuroendócrino de hígado. Tabla y gráfica 1.

Tabla 1. Localización

LOCALIZACIÓN	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Paraganglioma	19 (16 carotídeo y 3 retroperitoneal)	45.2
Carcinoma medular de tiroides	7	16.6
Feocromocitoma	4	9.5
Carcinoide gástrico	3	7.1
Carcinoma de células pequeñas de pulmón	3	7.1
Insulinoma	2	4.7
Carcinoma de células de Merckel	2	4.7
Tumor neuroendócrino de intestino delgado	1	2.3
Tumor neuroendócrino de hígado	1	2.3
TOTAL	42	100%

En relación al género predominó el sexo femenino con el 71.4% (30 correspondieron a mujeres). Gráfica 3.



#### Características Histológicas

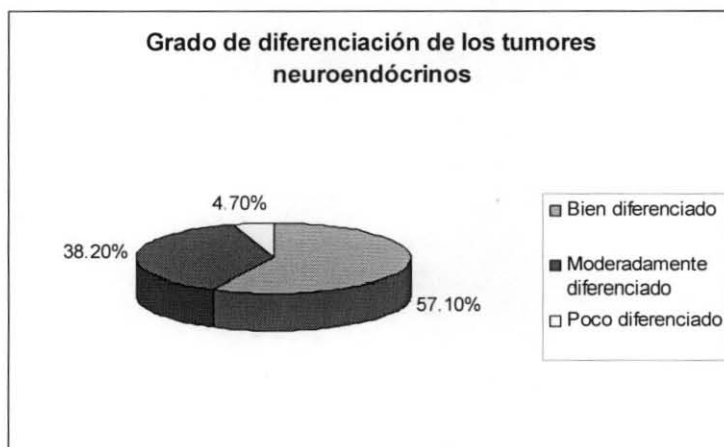
En cuanto a las características histológicas 24 tumores bien diferenciados (57.1%), 16 moderadamente diferenciados (38.%) y 2 poco diferenciados (4.7%). Los cuales se valoraron de acuerdo al grado nuclear, presencia de nucleolo y número de mitosis Tabla 3, gráfica 4.

Tabla 3. Características histológicas

LOCALIZACIÓN	GRADO NUCLEAR	NUCLEOLO	MITOSIS (10 CAP)	GRADO DE DIFERENCIACIÓN
Paraganglioma carotídeo	2	2	1	Moderadamente diferenciado
Paraganglioma carotídeo	1	2	1	Bien diferenciado
Paraganglioma retroperitoneal	1	2	1	Bien diferenciado
Paraganglioma carotídeo	2	2	1	Moderadamente diferenciado
Paraganglioma carotídeo	1	2	1	Bien diferenciado
Paraganglioma carotídeo	1	2	1	Bien diferenciado
Paraganglioma carotídeo	2	2	2	Moderadamente diferenciado

Paraganglioma retroperitoneal	2	3	1	Moderadamente diferenciado
Paraganglioma carotídeo	1	2	1	Bien diferenciado
Paraganglioma carotídeo	1	2	1	Bien diferenciado
Paraganglioma carotídeo	1	1	1	Bien diferenciado
Paraganglioma carotídeo	1	2	1	Bien diferenciado
Paraganglioma carotídeo	1	2	1	Bien diferenciado
Paraganglioma carotídeo	1	2	1	Bien diferenciado
Paraganglioma carotídeo	1	2	1	Bien diferenciado
Paraganglioma carotídeo	1	2	1	Bien diferenciado
Paraganglioma carotídeo	2	3	3	Poco diferenciado
Paraganglioma carotídeo	2	2	2	Moderadamente diferenciado
Paraganglioma retroperitoneal	1	2	1	Bien diferenciado
Ca Medular de tiroides	1	2	1	Bien diferenciado
Ca Medular de tiroides	1	2	1	Bien diferenciado
Ca Medular de tiroides de células claras	3	3	2	Poco diferenciado
Ca Medular de tiroides	2	3	2	Moderadamente diferenciado
Ca Medular de tiroides mets	1	2	1	Bien diferenciado
Ca Medular de tiroides	1	2	1	Bien diferenciado
Ca Medular de tiroides	2	3	2	Moderadamente diferenciado
Feocromocitoma	1	2	1	Bien diferenciado
Feocromocitoma	2	3	1	Moderadamente diferenciado
Feocromocitoma	1	2	1	Bien diferenciado
Feocromocitoma	1	3	1	Bien diferenciado
Carcinoide gástrico	1	3	3	Moderadamente diferenciado

Carcinoide gástrico	1	2	1	Bien diferenciado
Carcinoide gástrico	1	2	1	Bien diferenciado
Carcinoide típico de pulmón	1	2	1	Bien diferenciado
Ca de células pequeñas pulmón	2	2	2	Moderadamente diferenciado
Ca de células pequeñas pulmón	2	2	2	Moderadamente diferenciado
Insulinoma	1	2	1	Bien diferenciado
Insulinoma	1	2	1	Bien diferenciado
Ca células de Merckel	1	2	2	Moderadamente diferenciado
Ca de células de Merckel	1	1	3	Moderadamente diferenciado
Tumor neuroendocrino de intestino delgado	2	2	3	Moderadamente diferenciado
Tumor neuroendocrino de hígado	1	2	1	Bien diferenciado





### Presentación clínica

La presentación clínica de los 42 casos revisados fue: principalmente en los paragangliomas de localización cervical, masa pulsátil en cuello, hipertensión arterial y alteraciones en la biometría hemática, en los tres de localización retroperitoneal las manifestaciones fueron cambios leves en el hábito intestinal y masa evidente en TAC. El síndrome carcinoide fue la presentación habitual en los tumores carcinoides, y tres pacientes fueron portadores del síndrome de neoplasia endocrina múltiple NEM IIB (carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, hábito marfanoide y neuromas). El síntoma habitual en la mayoría de los pacientes fue la pérdida ponderal.

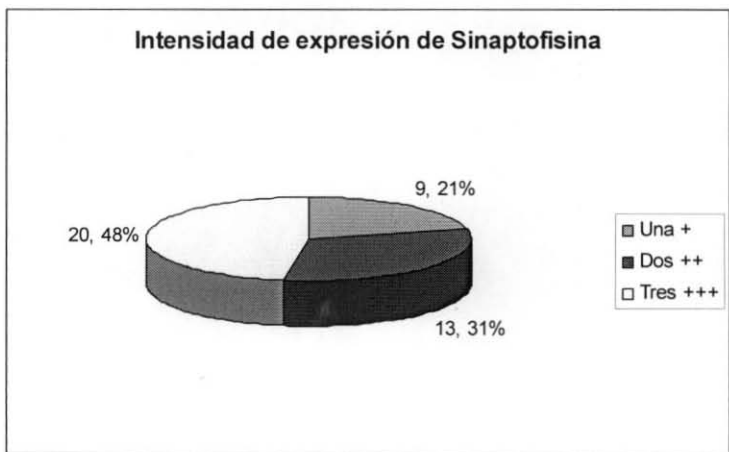
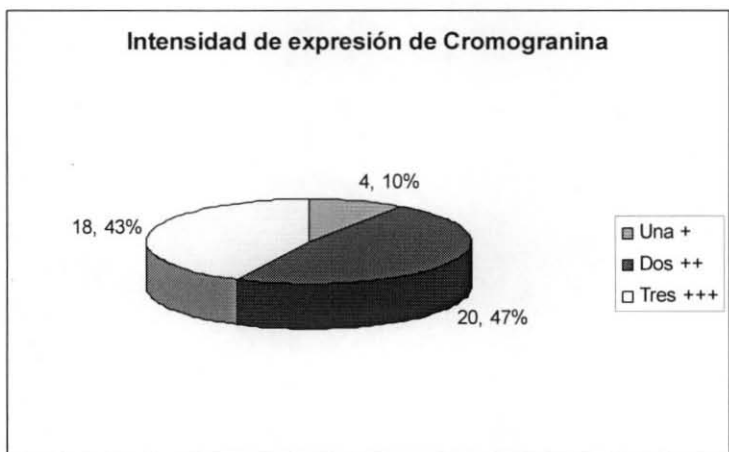
### Evolución

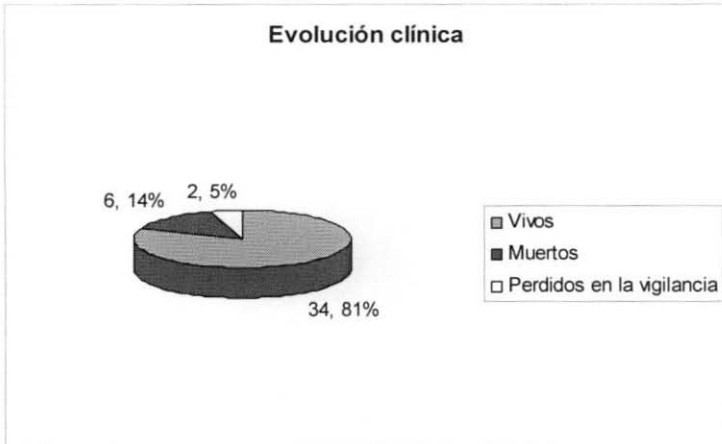
La evolución clínica de los 42 pacientes estudiados fue como sigue: 34 pacientes se encuentran vivos y en vigilancia en nuestro hospital, se presentaron seis (14.2%) defunciones (dos células pequeñas pulmón, un carcinoma medular de tiroides, un tumor de células de Merckel, un tumor neuroendócrino de intestino delgado y un carcinoma neuroendócrino de hígado), dos pacientes fueron perdidos en la vigilancia. Tabla 4 y gráfica 5, 6 y 7.

Tabla 4. Correlación clínico-patológica

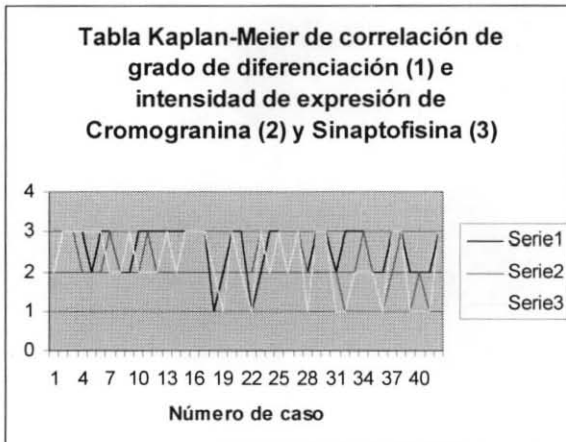
NUM DE Q	LOCALIZACIÓN	GRADO DE DIFERENCIACIÓN	INTENSIDAD DE EXPRESIÓN (Cromogranina/ Sinaptofisina)	EVOLUCIÓN CLÍNICA
Q00-3758	Paraganglioma carotídeo	Moderadamente diferenciado	100%+++/ 90%++	Vivo
Q00-5618	Paraganglioma carotídeo	Bien diferenciado	90%+++/ 100%++ +	Vivo
Q01-3695	Paraganglioma carotídeo	Bien diferenciado	100%+++/ 100%+ ++	Vivo
Q02-2637	Paraganglioma retroperitoneal	Bien diferenciado	100%+/ 100%+ +	Perdido en la vigilancia
Q02-4366	Paraganglioma carotídeo	Moderadamente diferenciado	100%+/ 100%+ +	Vivo
Q02-5110	Paraganglioma carotídeo	Bien diferenciado	100%+/ 100%+ +	Vivo
Q02-6061	Paraganglioma carotídeo	Bien diferenciado	100%+++/ 100%+ +	Vivo
Q02-7622	Paraganglioma carotídeo	Moderadamente diferenciado	90%+ / 100%+ ++	Vivo
Q02-9295	Paraganglioma retroperitoneal	Moderadamente diferenciado	100%+++/ 100%+ ++	Vivo
Q03-4335	Paraganglioma carotídeo	Bien diferenciado	100%+ / 90%+ ++	Vivo
Q03-4563	Paraganglioma carotídeo	Bien diferenciado	100%+++/ 100%+ +	Vivo
Q03-6564	Paraganglioma carotídeo	Bien diferenciado	90%+ / 95%+ ++	Vivo
Q04-7241	Paraganglioma carotídeo	Bien diferenciado	100%+++/ 100%+ ++	Vivo

Q04-1030	Insulinoma	Bien diferenciado	100%+++ / 100%+ ++	Vivo
Q01-1335	Ca células de Merckel	Moderadamente diferenciado	75%+ / 80%+	Finado
Q05-7553	Ca de células de Merckel	Moderadamente diferenciado	90%++ / 85%+	Vivo
Q04-6474	Tumor neuroendocrino de intestino delgado	Moderadamente diferenciado	90%+ / 50%+	Síndrome carcinoide, Finado
R04-2213	Tumor neuroendocrino de hígado	Bien diferenciado	100%+++ / 95%+++	Finado





Se utilizó la tabla de Kaplan Meier en la cual se observan tres parámetros los cuales son la intensidad de la Cromogranina, de Sinaptofisina y el grado de diferenciación encontrándose en ella muy poca variabilidad en los resultados lo que nos traduce que la relación que existe entre estas variables es directamente proporcional en el grupo de pacientes con tumores de bajo grado (mitad izquierdo de la tabla 1-20) no así en los de alto grado (mitad derecha de la tabla 21-42) donde el grado de diferenciación no se relaciona con la intensidad de expresión de los marcadores mencionados.



## DISCUSIÓN

Los tumores neuroendócrinos deben clasificarse de acuerdo a el grado de diferenciación ya que esto proporciona una relación más confiable que la clasificación propuesta por la OMS que los divide en típico, atípico, de células pequeñas y de células grandes, ya que ésta es más confusa (8).

El no realizar estudios adecuados de inmunohistoquímica a los casos sospechosos de tumor neuroendocrino, puede ocasionar el establecer diagnósticos erróneos con frecuencia falsos positivos como lo es en el 19.2% de los pacientes de este estudio.

La mayor frecuencia de casos de tumores neuroendócrinos diagnosticados mediante inmunotinción con cromogranina y sinaptofisina fueron los paragangliomas (19 pacientes, 45.2% del total estudiado), 16 de localización cervical (38%) y tres retroperitoneal (7.1%), seguido de los tumores medulares de tiroides con 16.6% (siete pacientes), cuatro casos de feocromocitoma (9.5%) estos dos últimos grupos asociaron el síndrome de neoplasia endocrina múltiple NEM IIB en tres pacientes. Se presentaron cuatro casos de tumor carcinóide (9.5%), dos de células pequeñas de pulmón (4.7%), dos insulinosomas (4.7%), y dos carcinomas de células de Merckel (4.7%), un tumor neuroendocrino de hígado (4.2%) y uno de intestino delgado (4.2%).

En este estudio se obtuvo una mayor incidencia de tumores neuroendócrinos de comportamiento benigno y no funcional (paragangliomas), la literatura reporta una gran variabilidad en la incidencia que depende en muchos de los casos a la presencia de síndromes genéticos y localización geográfica de población determinada.(9).

En relación al género predominó el sexo femenino con una relación hombre mujer de 3:1, en otras series no existe predominancia de sexos, lo anterior relacionado a la localización de los tumores (10).

La edad promedio de presentación fue la quinta década de la vida lo cual corresponde con lo revisado en la literatura (10).

En relación al comportamiento los pacientes fueron divididos en dos grupos, aquellos de comportamiento en general benigno, que correspondió a los paragangliomas y a los insulinosomas, y el segundo grupo correspondió al resto de los tumores, que habitualmente tienen un comportamiento más agresivo (carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma estos dos últimos asociados a NEM IIB en tres pacientes, tumores carcinoides, neuroendocrino de hígado e intestinal).

En el primer grupo hubo una importante asociación entre el grado de diferenciación y el grado de expresión de marcadores de cromogranina y sinaptofisina, es decir tumores de bien o moderadamente diferenciados que marcaban intensamente con las tinciones mencionadas.

En el segundo grupo, tumores con un comportamiento más agresivo, la inmunomarcación fue considerablemente menos intensa que en el grupo anterior, este estudio corrobora lo reportado en la literatura en donde se menciona que la expresión de los marcadores de cromogranina y sinaptofisina es menor debido a la menor presencia de células endócrinas diferenciadas (11).

En nuestro estudio hubo una muy baja incidencia de tumores poco diferenciados con solo un paciente de cada grupo.

## CONCLUSIONES

La intensidad de expresión de los marcadores de cromogranina y sinaptofisina guarda una relación directamente proporcional con el grado de diferenciación de los tumores neuroendócrinos ya que los de comportamiento benigno y vivos en el seguimiento fueron los que se expresaron con mayor intensidad e inversamente proporcional al comportamiento clínico ya que los pacientes que presentaron tendencia a la progresión de la enfermedad o defunción se catalogaron dentro de los que presentan de por sí comportamiento más agresivo como es el caso de los tumores de células pequeñas de pulmón en los que la intensidad de expresión es muy débil y ambos murieron al poco tiempo del diagnóstico a pesar de tener lesiones bien o moderadamente diferenciadas.

Las tinciones de inmunohistoquímica para tumores de origen neuroendócrino son imperativas ya que existen un amplio grupo de lesiones que morfológicamente son indistinguibles y sólo puede hacerse el diagnóstico correcto por medio de inmunomarcadores específicos para células neuroendócrinas como es el caso de la Cromogranina y la Sinaptofisina.

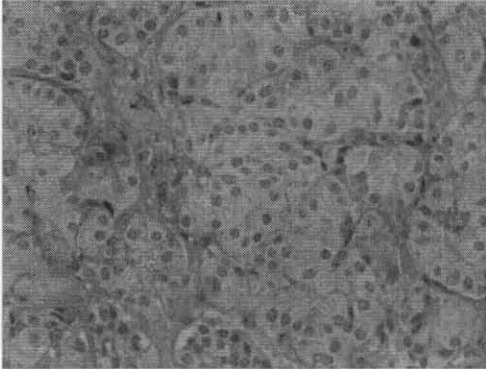
## COMENTARIO

La presencia de falsos positivos en este estudio es justificable debido a que en el momento en el que se establecieron los diagnósticos presuntivos de tumores neuroendócrinos no se contaba con marcadores de inmunohistoquímica específicos en nuestro hospital. Sin embargo los diagnósticos emitidos se encontraban dentro de los diagnósticos diferenciales de esta neoplasia.

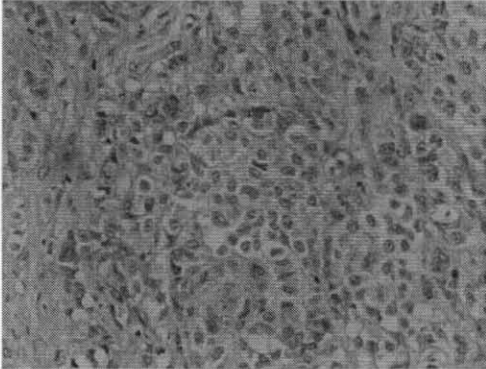
ATLAS DE IMÁGENES

GRADO DE DIFERENCIACIÓN

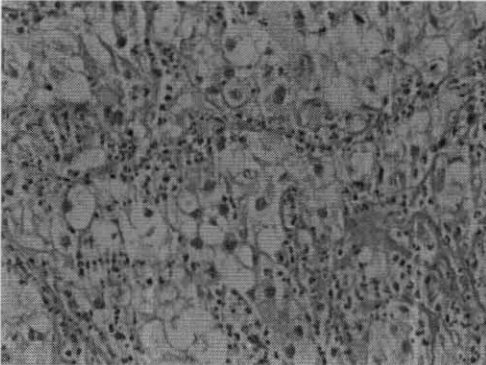
Bien diferenciado



Moderadamente diferenciado

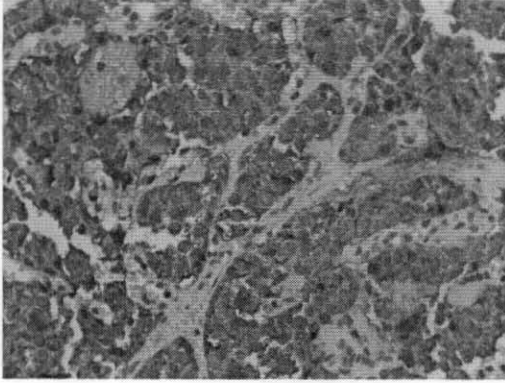


Poco diferenciado

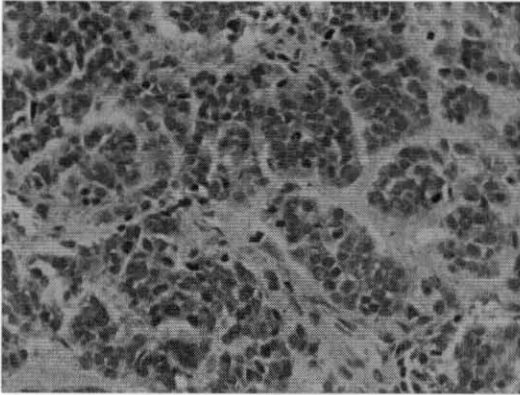


INTENSIDAD DE EXPRESIÓN

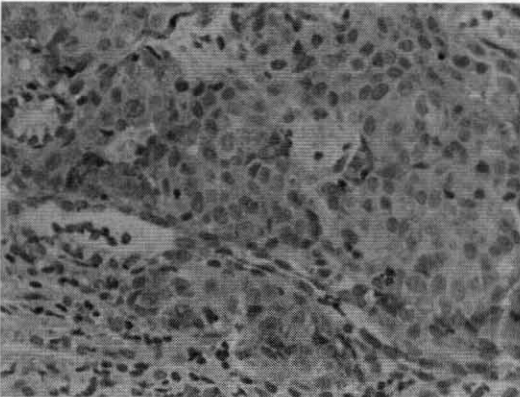
+++ / +++



++ / +++

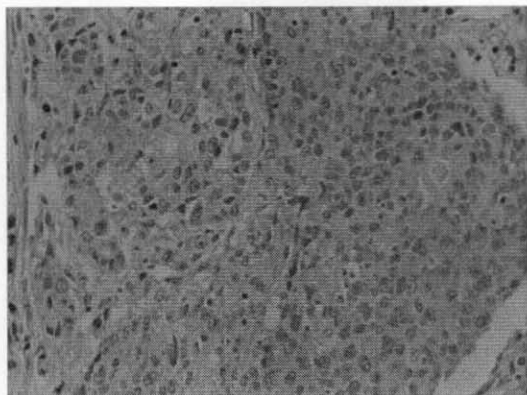
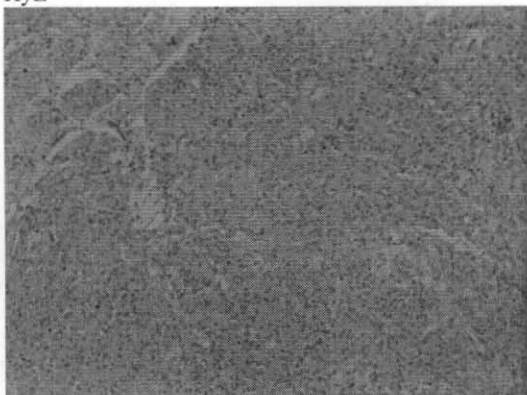


+ / +++

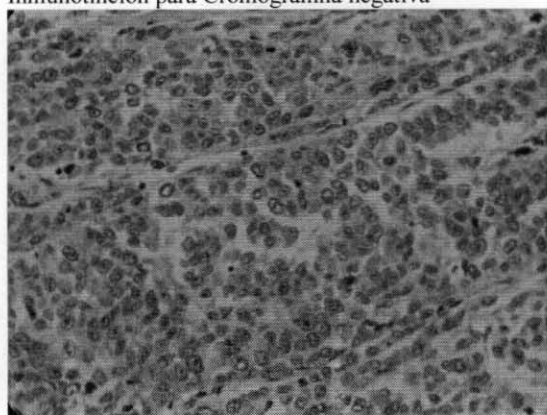


FALSOS POSITIVOS (EXCLUIDOS)

HyE



Inmunotinción para Cromogranina negativa





## BIBLIOGRAFÍA

1. Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming MV, Gal AA, Koss MN. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 934-44.
2. Astudillo A, Clasificación y Caracterización biológica de los tumores neuroendócrinos, *Oncología (Barcelona)* 2004;27(4):547-56.
3. Barbareschi M, Girlando S, Mauri R, Arrigoni G. Tumor suppressor, proliferation and differentiation markers in neuroendocrine neoplasm. *Modern Pathology* 2005 Aug;18(8):1079-87.
4. Travis WD, Gal AA, Colby T V, et al, Reproducibility of neuroendocrine lung tumor classification, *Human Pathol* 1998;29:272-279.
5. Van Eeden S Quaedulieg PF, Taal BG, et. Al, Classification of low grade neuroendocrine tumors of midgut and unknown origin. *Human Pathology* 2002;33(11):1126-1132.
6. Brambilla E, Lantuejoul S, Sturm N., Divergent differentiation in neuroendocrine tumors. *Semin Diag Pathol* 2000;17:91-148.
7. Heymann MD, Joubert M., et. al., Prognostic and immunohistochemical validation of Capella Classification of pancreatic neuroendocrine tumours; an analysis of 82 sporadic cases. *Histopathology* 2000;36(5):421-32.
8. Moran C A, Suster, Carcinomas neuroendocrine a clinicopathologic analysis of 80 cases. *Semin Diagnostic Patology* 2000;16:32-41.
9. Wick M R, Rosai, Neuroendocrine neoplasm of mediastinum, *Mayo Clin Proc* 1998;446-254.
10. Richard Padzur, *The Oncology Group* 2004:295
11. Fletcher C, *Diagnostic histopathology of tumors, Neuroendocrine carcinomas, second edition, 2002, 177-180.*