

11227
201-48



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

*1º Bº
Investigativa
Dr. M. Pedraza Chávez*

A P U D O M A S

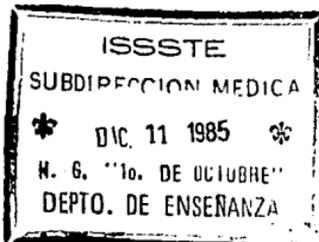
REVISION EN MATERIAL DE BIOPSIA



TESIS DE POSTGRADO
Que para obtener el Título de:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

presenta

DR. JAVIER PEDRAZA CHAVEZ



México, D. F.

1985





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.

(v)

I N D I C E

INTRODUCCION	1
OBJETIVO.....	7
MATERIAL Y METODOS	7
RESULTADOS	8
DISCUSION	15
CONCLUSIONES	18
BIBLIOGRAFIA	19

I N T R O D U C C I O N

El término de células APUD fué originalmente descrito por Pearse en 1968, al reconocer un grupo de células que poseen características citoquímicas comunes, relacionadas con la síntesis, almacenamiento y secreción de aminas y polipéptidos, siendo las mas importantes: el alto contenido de aminas (A), la capacidad para captar -- precursores de éstas "precursor uptake" (PU) y la presencia de una -- descarboxilasa (D) de aminoácidos. A partir de estas características se han tomado las iniciales para la denominación de este grupo de -- células (APUD). (1 al 14).

Un año después un grupo de investigadores húngaros encabezados por Szijj acuñaron el término de APUDOMA al referirse a tumores originados en este grupo de células y de manera mas estricta al referirse a la hiperplasia, adenomas o carcinomas de las células del -- Sistema APUD. (1,3,6,9).

Tres grupos de características fueron usados para agrupar a estas células y serán las morfológicas, citoquímicas y embriológicas. (3,10,13).

- MORFOLOGICAS:
- 1.- Niveles bajos de reticulo endoplásmico rugoso.
 - 2.- Niveles altos de reticulo endoplásmico liso.
 - 3.- Alto contenido de ribosomas.

- 4.- Microtúbulos prominentes y centrosomas.
- 5.- Tendencia a producir microfilamentos proteínicos.
- 6.- Vesículas secretoras unidas a membrana.

- CITOQUIMICAS:
- 1.- Contienen amins fluorógenas o pueden secundaria-
mente captarla.
 - 3.- Contienen una descarboxilasa de aminoácidos.
 - 4.- Poseen suficiente concentración de grupos carbo-
xilo de cadena lateral.
 - 5.- Contienen deshidrogenasa de alfa glicerofosfato.
 - 6.- Contienen esterases y colinesterasas inespecifi-
cas.
 - 7.- Inmunofluorescencia específica.

EMBRIOLÓGICAS: Esto se refiere hacia las diversas hipótesis emitidas acerca de un origen común de este grupo de células derivadas del --- neuroectodermo. (3,5,7,9,10).

Es importante remarcar que las células de este sistema no son nuevas, o que recientemente fueran descubiertas o descritas, sino -- que es una nueva clasificación en la que se agrupan a estas células que poseen características similares y que anteriormente se conocían de manera aislada sin ninguna relación, como las células de los is-- lotes de Langerhans descritas hace mas de un siglo, que a través del tiempo se ha descubierto que son células secretoras de diferentes --

(4)

<u>ORGANO</u>	<u>CELULA</u>	<u>PRODUCTO</u>
Pulmón	P(Freyter)	se desconoce
Tracto urinario	U	"
	EC	"
Piel	Melanocitos	"
III TRACTO DIGESTIVO		
Glándulas salivales	se desconoce	"
Estómago	G	Gastrina
	D	Somatostatina
	EC	5-Hidroxitriptamina
	Beta	Insulina
Páncreas	Alfa	Glucagon
	D	Somatostatina
	D	Polipéptido Pancreático
	EC	5-Hidroxitriptamina
	S	Secretina
Duodeno e Intestino delgado	EC	Substancia P
	I	Colecistokinina
	K	Péptido Inhibidor Gás-- trico
	Se desconoce	Gastrina
	D	Somatostatina
	H	Péptido Intestinal Va-- soactivo.

<u>ORGANO</u>	<u>CELULA</u>	<u>PRODUCTO</u>
Intestino grueso	H	Péptido Intestinal Va-- soactivo.
	EG	Enteroglucagon

En algunos casos es posible encontrar más de un producto polipeptídico o aminoácido secretado por una célula, además de que hay -- aún gran cantidad de estos productos en los que no existe certeza -- absoluta sobre la célula que le dió origen. Esto se vuelve importante en los casos en que ocurre un tumor, por el tipo de sustancia que es capaz de elaborar. De acuerdo a esto los APUDOMAS se han clasificado en tres grupos. (1,6)

1.- Ortoendócrinos: secretan las hormonas normales de sus presuntas células de origen. Como el caso de un tumor de células beta del páncreas que secreta insulina. (19).

2.- Paraendócrinos: secretan ya sea en vez de o además de las hormonas que normalmente producen sus presuntas células de origen, hormonas o agentes humorales los cuales son característicos de otras células APUD. Un tumor medular de tiroides secretor de ACTH. (20,21,-- 22).

3.- Neoplasia endócrina múltiple: bajo este nombre se describe a un grupo de síndromes frecuentemente familiares, en el cual dos o más - glándulas se encuentran afectadas con hiperplasia o tumor al mismo - tiempo o consecutivamente y que se pueden comportar ortoendócrinos - o paraendócrinos. Se han descrito dos tipos de esta: neoplasia endó- crina múltiple tipo I o síndrome de Werner-Underdahl; en esta hay a- sociación de hiperparatiroidismo, tumor de islotes pancreáticos y un tumor hipofisiario. Neoplasia endócrina múltiple tipo II, esta tam- bién es conocida como síndrome de Sipple; en ella existe la asocia- ción de hiperparatiroidismo, carcinoma medular de tiroides y feocro- mocitoma. (1,6,21,22).

Ya que hemos mencionado los órganos, el tipo de célula y su --- producto es prudente recordar cuales son los tumores o síndromes --- clínicos que constituyen el grupo de los Apudomas. En la hipófisis - los adenomas cromófobos o cromófilos y que se manifiestan por los -- síndromes de Cushing, acromegalia, Forbes-Albright entre otros. Ti-- roides: el carcinoma medular de la misma. Médula adrenal: el feocro- mocitoma. Cuerpo carotídeo: el quemodectoma. Pulmón: carcinoma de -- células en avena. Piel: melanoma. Estómago: un síndrome similar al - Zollinger-Ellison. Páncreas: insulínoma, glucagonoma y el síndrome - de Zollinger-Ellison. En intestino delgado: síndrome de Verner-Mo--- rrisson y los carcinoides.

O B J E T I V O

Conocer la frecuencia de los APUDOMAS en el Hospital General --
"1º de Octubre".

M A T E R I A L Y M E T O D O S

El estudio se realizó, revisando el material de biopsias, del -
archivo del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General "1º
de Octubre" del I.S.S.S.T.E., en el período comprendido de 1º de e--
nero de 1981 al 31 de septiembre de 1985.

Fueron un total de 14,810 estudios en ese tiempo. Incluyendose
en el estudio todos los casos de neoplasias que por sus caracterís--
ticas morfológicas se han considerado como Apudomas, cuya lista ge--

neral hemos incluido en la introducción de este trabajo.

Los datos que tomamos son: nombre del paciente, sexo, cédula de registro, edad, fecha en que se llevó a cabo el estudio anatomopatológico, número del estudio y diagnóstico anotado.

R E S U L T A D O S

Veintitrés fueron los pacientes que tuvieron como diagnóstico - histopatológico tumores que se consideran originados de células APUD y esto corresponde al 0.21% de el total de piezas quirúrgicas estudiadas en este período de tiempo.

En cuanto a la edad de los pacientes se registraron desde los - 16 a los 82 años de edad, con una edad promedio de 55.82 años. El -- 47.82% de los casos se reportaron en pacientes en la séptima y octava décadas de la vida (gráfica 1).

La distribución por sexo, mostró una diferencia encontrándose - más afectados los hombres que las mujeres en una relación proporcional de casi 3:1 (gráfica 2).

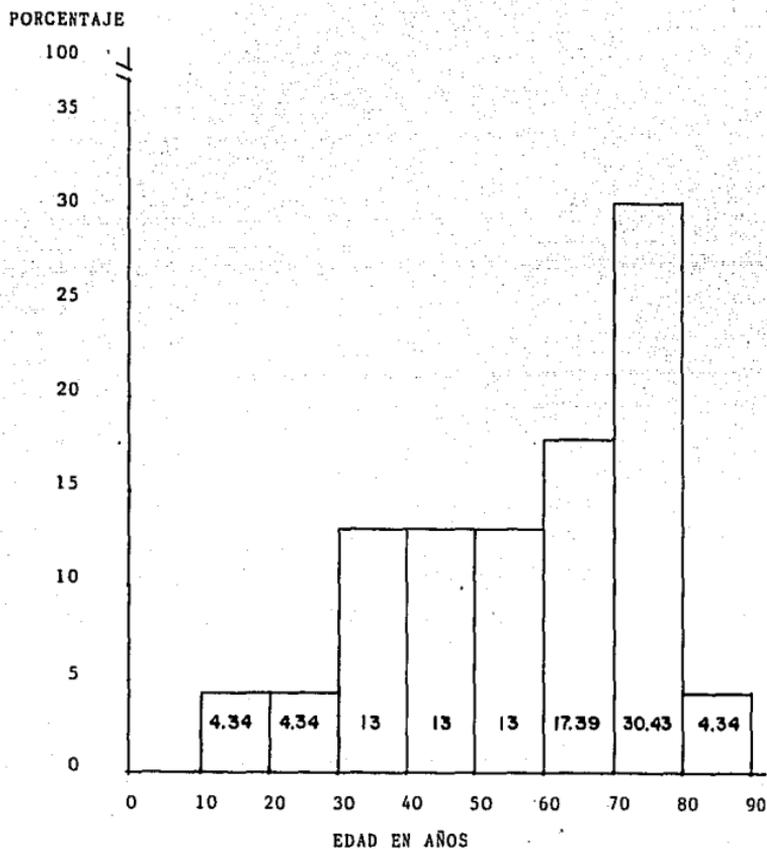
El número promedio de casos reportados fueron de cinco por año a excepción de 1985 en que solo se han reportado tres, quizás por - estar considerando aquí solo nueve meses de este año (gráfica 3).

Los sitios primarios de los tumores fueron: pulmón, piel, tubo digestivo, así como los miscelaneos que incluyen: uno de localización indeterminada, un hipofisario, un tiroideo, un paraganglioma - de cuerpo carotideo, un tumor de seno maxilar y uno de cuello sin -- que se determine la estructura que lo originó (gráfica 4).

Otro hallazgo importante es el hecho de que un número importante de estos tumores dio metástasis a órganos o infiltró tejidos vecinos ya desde el momento en que se efectuó el diagnóstico (gráfica 5).

(10)

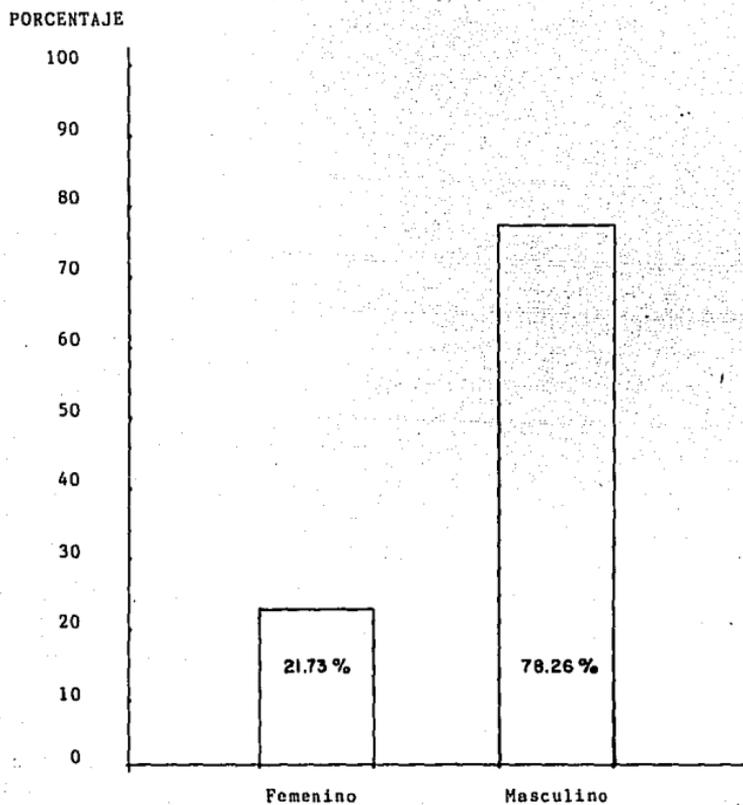
GRAFICA No. 1



Distribución por edades en nuestros pacientes.

(11)

GRAFICA No. 2

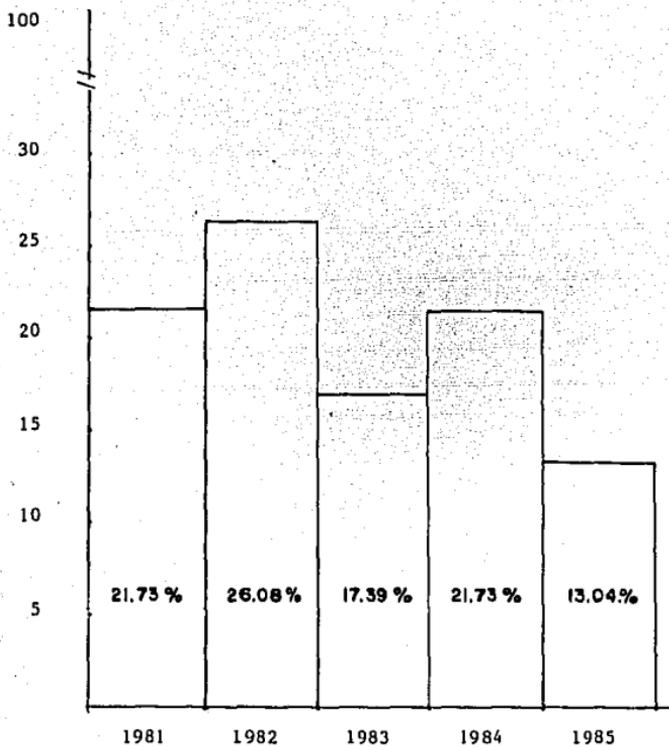


Distribución por sexos.

(12)

G R A F I C A No. 3

PORCENTAJE

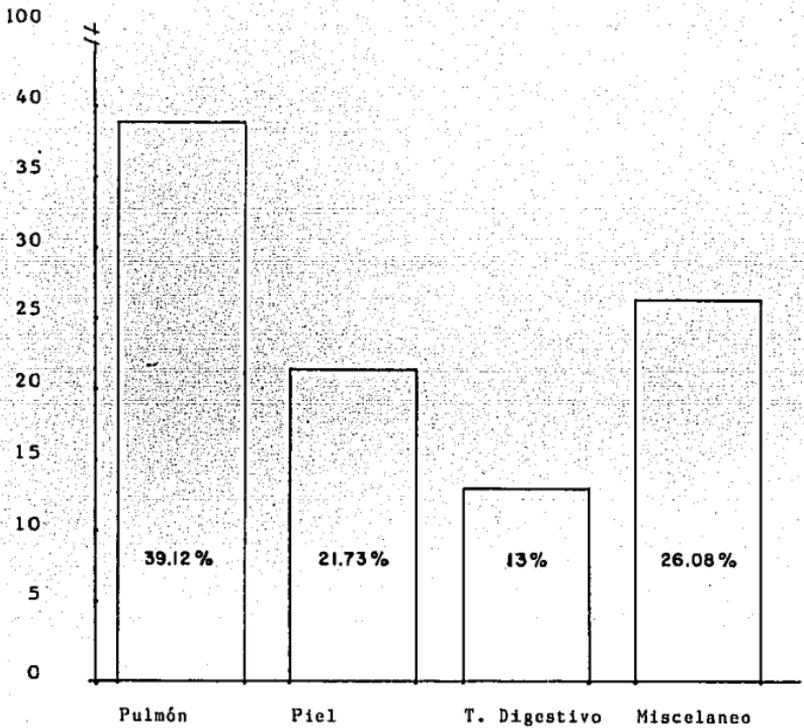


Distribución por año.

(13)

GRAFICA No. 4

PORCENTAJE

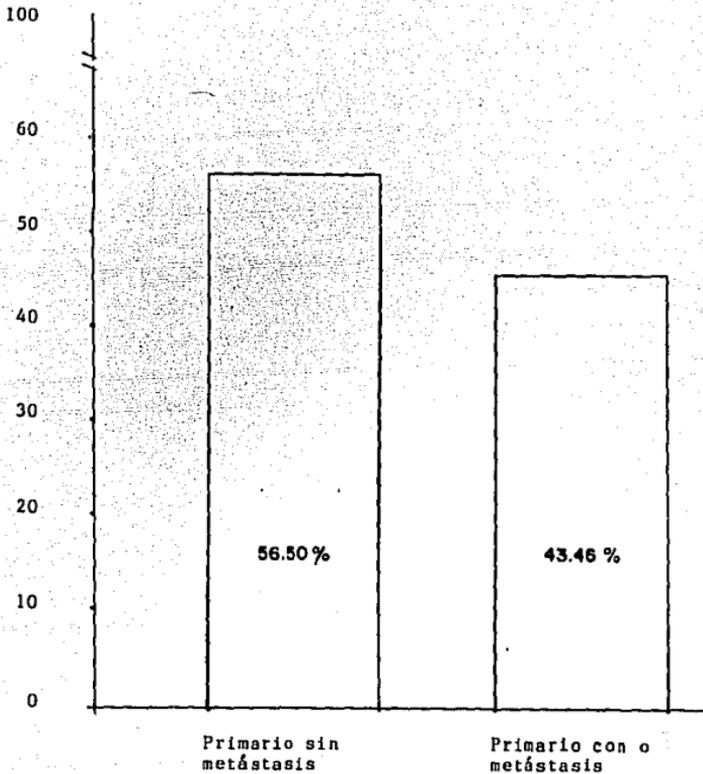


Distribución por localización del tumor primario.

(14)

GRAFICA No. 5

PORCENTAJE



D I S C U S I O N

La frecuencia encontrada en nuestro estudio fué de un 0.21% de todas las piezas quirúrgicas analizadas en un período de casi cinco años. Hasta la fecha no hay ningún reporte que nos indique la frecuencia de estos tumores en la población general, solo en 1983 apareció un reporte (23) en el que se describe la frecuencia de estas neoplasias en pacientes sujetos a transplante renal y ellos encontraron una frecuencia de 0.58% con 6 casos en 1028 pacientes. Sin embargo es de notar que cuatro de estos casos se descubrieron como hallazgo de autopsia y con defunción por otro motivo. Su frecuencia si no consideramos estos casos sería de un 0.19%, una cifra bastante cercana a la reportada por nosotros.

De los seis casos reportados por Spees en su estudio, solo se da información sobre cinco de ellos, encontrando que un 80% de los pacientes estaban entre la quinta y sexta década de la vida, situación que no correlaciona con los hallazgos reportados por nosotros, en el que el 65% de los casos se trata de pacientes entre la quinta y novena década de la vida, con un pico máximo en la séptima y octava, como ya lo habíamos anotado. La explicación que yo encuentro es de que en el estudio mencionado tienen una población selecta en cuanto a la edad de los pacientes a fin de que puedan ser candidatos a transplantes, situación que no ocurre en el nuestro.

En nuestro estudio encontramos 18 pacientes hombres y solo cinco pacientes mujeres, en el reporte de Spees la relación con respecto a sexo es de 1:1 sin que yo tenga explicación para estos hallazgos.

El número de casos reportados por año fué de cinco en promedio, en 1985 solo se han reportado tres, ya que solo consideramos nueve meses y la frecuencia encontrada si esta en relación al número de meses estudiados.

En nuestra revisión casi el 40% de los casos correspondieron a tumores de origen primario en pulmón, 8 casos de carcinoma de células en avena y un caso de un carcinóide bronquial. En el estudio de Spees se encontró que el 33% corresponden a primarios en pulmón, uno de células en avena y otro carcinóide bronquial. En una revisión sobre el cancer pulmonar (14) se encontró que el carcinoma de células pequeñas en avena se presenta en un 21% de las neoplasias de pulmón, asimismo se considera que el carcinoma de células en avena y el carcinóide bronquial son un solo tipo de tumor y reportan que solo un 28% de sus pacientes con apudomas en pulmón llegaron a presentar síndrome paraneoplásico. Encontramos cinco casos de melanoma maligno en nuestros pacientes, en revisiones sobre el tema (28,29) una con 329 casos se encontró que la mayoría de estos se presentaban en la sexta y séptima década de la vida, situación que sí corresponde a --

nuestros hallazgos, con una relación 1:1 hombre mujer, no reportándose ninguna manifestación de síndrome paraneoplásico. Nosotros reportamos tres casos de neoplasias del tubo digestivo, que se identificaron por sus metástasis al hígado, catalogadas como carcinoides - y que corresponden al 13% del total. En el estudio de Spees estas -- corresponden al 66% del total. Nuestros casos correspondieron a carcinoides y si agregamos uno de localización no identificada y otro -- carcinóide bronquial suman cinco carcinoides en nuestro estudio y -- nos da un 21.91%. En una revisión sobre tumores carcinoides de Godwin en 1975 (24) se menciona que su ubicación puede ser en tubo digestivo, tracto biliar, ovario, páncreas y pulmón, siendo los sitios más frecuentemente afectados en intestino delgado y apéndice con 19% y 40% respectivamente, en apéndice asociado a apendicetomía por otras causas, con un comportamiento benigno. (27). Los carcinoides de comportamiento maligno son los de recto. En 1984 Thompson (25) reporta tumores neuroendócrinos en hígado y páncreas, en los primeros -- puede semejar carcinóide primario en el hígado, sin que se de una -- explicación sobre las células de origen de estos, sin embargo con -- metástasis en hígado es difícil por estudios clínicos y exámenes -- histopatológicos determinar la localización topográfica del tumor -- primario aunque el uso de tinciones especiales con plata y análisis inmunocitoquímico para identificar sus hormonas nos puede dar una adecuada idea del sitio de origen (26,30).

En nuestro estudio no se usaron técnicas de inmunocitoquímica - en las piezas quirúrgicas, por lo que se desconoce cual era el pép-- tido o amina secretada por estos tumores. Los otros tumores son ra-- ros como el adenoma hipofisiario, el medular del tiroides, el para-- ganglioma y el del seno maxilar.

Por último el hallazgo de que un buen porcentaje de los tumores de nuestra revisión tuvieron un comportamiento maligno dando metás-- tasis o infiltrando tejidos vecinos desde el momento de su diagnós-- tico, es de importancia, ya que el comportamiento reportado para es-- tos tumores siempre ha sido benigno a excepción del carcinoma de cé-- lulas en avena y los melanomas.

C O N C L U S I O N E S

1.- Los tumores de células Apud se encontraron con una fre--- cuencia de .21 % de todas las piezas quirurgicas estudiadas.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

(19)

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Welbourn, R.B.: Current status of the Apudomas. Ann.Surg., 185: 1-12, 1977.
- 2.- Hakanson R., Sundler F.: Apud cells in rat oxyntic mucosa. Gastroenterology, 77:800-803, 1979.
- 3.- Gould R.P.: The Apud cell system. Recent Advances in Histopathology. Year Book Medical Publishers, 1980.
- 4.- Davenport J. The digest of digestion. Year Book Medical Publishers. 1978.
- 5.- Pearse A.G.E.: The diffuse neuroendocrine system and the Apud - concept: Related "endocrine" peptides in brain, intestine, pituitary, placenta, and various cutaneous glands. Med.Biol., 55: 115-125, 1977.
- 6.- Welbourn, R.B.: Apudomas of the gut. Am.J.Surg., 133:13-22, 1977.
- 7.- Benítez-B.L., Mendoza R.M. Freyre H.R., Vivar G.: Búsqueda de células APUD en las glándulas salivales. Anales Soc. Mex. Otorrinolar., 24:99-106, 1979.
- 8.- Tompkins RK.: Pancreatic cholera syndrome, pp 817-819 in Walsh J.H. (moderator): Gastrointestinal hormones in clinical disease: recent developments. Ann Intern Med., 90:817-828, 1979.
- 9.- Modlin, I.M.: Endocrine tumors of the pancreas. Surg. Gynecol - Obstet., 149:751-769, 1979.
- 10.- Gould V.E., Memoli V., Chejfec G., Johannessenn J.V.: Sistema de células APUD y sus neoplasias. Observaciones sobre la significancia y limitaciones del concepto. Clin. Med. Norteamérica. 63:95-110, 1979.

- 11.- Higgins G.A.: Tumores de células de los islotes pancreáticos: -
insulinoma, gastrinoma y glucagonoma. Clin. Med. Norteamérica.
63:133-143, 1979.
- 12.- Visser P.A., Friesen S.R.: Tumores raros del sistema Apud. Clin
Med. Norteamérica. 63:145-161, 1979.
- 13.- Tischler A.S., Dichter M.A., Biales B. Greene L.A.: Neuroendo--
crine Neoplasms and their cells of origin. N. Engl. J. Med. 296
:919-925, 1977.
- 14.- Hardy J.D., Ewing H.P., Neely W.A., Stauss H.K. Vance R.B.:Lung
Carcinoma. Survey of 2286 cases with emphasis on small cell ty-
pe. Ann Surg., 193: 539-548, 1981.
- 15.- Kent R.B., Van Heerden J.A., Weiland L.H.: Nonfunctioning Islet
cell tumors. Ann. Surg. 193: 185-190, 1981.
- 16.- Deveney C.W., Deveney K.S., Way L.W.: The Zollinger-Ellison ---
syndrome-23 years later. Ann. Surg. 188:384-393, 1978.
- 17.- Hardy J.D., Doolittle P.D.: Zollinger-Ellison syndrome: special
considerations. Ann. Surg., 185: 661-671, 1977.
- 18.- Stabile B.E., Morrow D.J., Passaro E.: The gastrinoma triangle:
Operative implications. Am. J. Surg., 147:2525-31, 1984.
- 19.- Kaplan E.L., Lee C.H.: Avances recientes en el diagnostico y --
tratamiento de insulinomas. Clin. Med. Norteamérica, 63:121-132
1979.
- 20.- Graze K., Spiller I.J., Tashjian A.H., Melvin K.E.W. et.al.:---
Natural history of familial medullary thyroid carcinoma. Effect
of a program for early diagnosis. N. Engl. J. Med. 299: 980-985
1978.
- 21.- Wells S.A., Baylin S.B., Gann D.S., Farrell R.E., Dilley W.G. -
et al.: Medullary thyroid carcinoma: Relationship of method of
diagnosis to pathologic staging. Ann. Surg. 188: 377-383, 1978.

- 22.- Norton J.A., Froome L.C., Farrell R.E., Wells S.A.: Neoplasia - endócrina múltiple tipo IIb. La forma más agresiva de carcinoma tiroideo medular. Clin. Med. Norteamérica. 63:111-120, 1979.
- 23.- Spess E.K., Katz R.S., Sandles L., Light J.A., Zachary J.B., -- Williams G.M.: Apud system neoplasms in renal transplant patients. Surgery, 94:501-507, 1983.
- 24.- Godwin J.D.: Carcinoid tumors. An analysis of 2837 cases. Cancer. 36:560-569, 1975.
- 25.- Thompson N.W., Eckhauser F.E., Vink A.I., Lloyd R.V., Fiddian--Green R.G., Strodel W.E.: Cystic Neuroendocrine Neoplasms of -- the pancreas and liver. Ann. Surg. 199:158-164, 1984.
- 26.- Lindgren P.G., Lundqvist M., Norheim J., Wilander E., Öberg K. Silver Stains and immunocytochemical analysis with monoclonal - serotonin antibodies for liver metastases of endocrine tumors. Am.J. Surg., 148:353-356, 1984.
- 27.- Edmonds P., Merino M.J., Iivolsi V.A., Duray P.H.: Adenocarci-- noid (mucinous Carcinoid) of the appendix. Gastroenterology --- 86:302-309, 1984.
- 28.- Day C.L., Sober A.J., Kopf A.W., Lew R.A., Mihm M.C., Hennessey P. et al.: A prognostic model for clinical stage I melanoma of the upper extremity. The importance of anatomic subsites in --- predicting recurrent disease. Ann. Surg. 193:436-440, 1981.
- 29.- Balch C.M., Murad T.M., Soong S.J., Ingalls A.L., Halpern N.B., Maddox W.A.: A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. Ann. Surg. 188:732-742, 1978.
- 30.- Wilander E., Grimelius L., Lundqvist G., Skoog V. Ploypeptide - hormones in argentaffin and argyrophil gastroduodenal endocrine tumors. Am. J. Pathology. 96:519-526. 1979.