

TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL APÉNDICE CECAL

JHORBET RODRÍGUEZ, BEATRIZ DELGADO, TOLENTINO DOS SANTOS, GUILLERMO LLAQUE, EVELYN MORENO

SERVICIO DE CIRUGÍA HOSPITAL CENTRAL DR. PLÁCIDO DANIEL RODRÍGUEZ RIVERO, SAN FELIPE, ESTADO YARACUY, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: Los tumores carcinoides de apéndice pertenecen al grupo de tumores llamados neuroendocrinos. El tumor carcinoide es el más frecuente de todos los tumores apendiculares y generalmente es observado en pacientes femeninas en promedio de 60 años. **MÉTODO:** Se reportan los casos de dos pacientes masculinos con clínica de apendicitis aguda a los cuales se les realizó apendicectomía abierta cuyas biopsias reportaron tumor carcinoide, visibles solo microscópicamente, localizados en la punta y que invadían incluso la serosa; al realizar inmunohistoquímica se clasificaron como tumores neuroendocrinos grado 1 según la OMS. **RESULTADOS:** El tratamiento indicado en ambos casos por las características de los tumores es la apendicectomía, la cual fue realizada previa al diagnóstico como en la mayoría de los casos. El diagnóstico generalmente se realiza incidentalmente en el estudio anatomopatológico de la pieza enviada. Todos los tumores carcinoides de apéndice deben ser resecaados. Los estudios de extensión mostraron hallazgos dentro de límites normales. Ningún paciente presentó clínica que permitiera diagnosticar síndrome carcinoide. **CONCLUSIONES:** Actualmente se reconoce su potencial maligno y son considerados neoplasias malignas. El pronóstico y la sobrevida de los tumores carcinoides son buenos. Generalmente evolucionan de forma satisfactoria y no evidencian recidivas de la lesión.

PALABRAS CLAVE: Tumor, neuroendocrino, carcinoide, apendicitis.

SUMMARY

OBJECTIVE: Appendicle carcinoid tumors are part of neuroendocrine tumors. The carcinoid tumor is most frequent off all appendicle tumors and it is generally observed in females in her 60s. **METHOD:** It is reported 2 cases of male patients with acute appendicitis clinical symptoms whom was performed no laparoscopic appendectomy whose biopsies reported carcinoid tumor, visualized microscopically only. They were located at edge and also invaded the serosa. When immunohistochemistry was done they were classified as neuroendocrine tumor grade 1 following the diagnosis of WHO classification. **RESULTS:** Treatment indicated in both cases due to the characteristics of the tumors is the appendectomy; which was done previous diagnosis as usual. The diagnostic is generally done by chance at the moment of de analysis of the anatomopatologic studies of the sample sent for specific studies. All appendicle carcinoid tumors have to be removing. The extension studies showed findings within normal limits. None of patients presented clinical symptoms related to carcinoid syndrome for their diagnosis. Nowadays it is known its malignant potential and they are considered malignant neoplasia. **CONCLUSIONS:** Prognosis and survival of these tumors is satisfactory. Generally the evolution of these tumors is satisfactory and with no evidence of recurrence.

KEY WORDS: Tumor, neuroendocrine, carcinoid, appendicitis

Recibido: 19/11/2014 Revisado: 15/02/2015

Aceptado para publicación: 13/03/2015

Correspondencia: Dra. Jhorbet Rodríguez. Carrera 22
C/C Calle 22. Residencias Sayán. Piso 6. Apto 6-1.

Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela.

Tel: 04126652575

E-mail: Jhorbetrodriguez@hotmail.com.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias que pueden localizarse en diversos órganos. Se originan en las células neuroendocrinas de la cresta neural, glándulas endocrinas, islotes o sistema endocrino difuso. Se dividen clásicamente en dos grandes grupos: tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNP) y tumores carcinoides (TC). Los primeros se originan a partir de células neuroendocrinas dispuestas de manera localizada en los islotes del páncreas, y los segundos se originan de células neuroendocrinas localizadas de forma difusa en la mucosa del tracto gastrointestinal ⁽¹⁾. Los tumores carcinoides representan aproximadamente el 55 % de los tumores endocrinos y se han clasificado tradicionalmente según su origen anatómico embrionario en 3 subgrupos: intestino anterior, intestino medio e intestino posterior ⁽¹⁾. La edad promedio en el momento del diagnóstico es de 61,4 años. Los tumores carcinoides son poco comunes, con una incidencia anual, en el orden mundial, de aproximadamente 2 casos por cada 100 000 habitantes ⁽²⁾. Se ha observado un aumento en su incidencia en los últimos 30 años debido a la mejoría de las técnicas diagnósticas y a la mejor identificación de los casos. Aunque su incidencia es baja, su prevalencia es significativa debido a la historia natural de la mayoría de estos tumores, de lento crecimiento y de larga supervivencia ⁽¹⁾. La prevalencia de los carcinoides es de 0,32 % en un estudio de más de 34 000 apendicectomías. El carcinóide de apéndice ocupa el 8 %-19 % de todos los tumores carcinoides y el 75 % de los casos se ubica en la punta del apéndice ⁽³⁾.

Los tumores neuroendocrinos son más frecuentes en mujeres (55 %), y los carcinoides de apéndice específicamente en un 53 % ⁽⁴⁾. Dentro

de los tumores del intestino primitivo medio el apéndice es el sitio de origen más común ⁽⁵⁾.

La mayoría de TNE son esporádicos y no presentan una causa ni unos factores de riesgo concretos conocidos. Sin embargo, en algunos casos pueden aparecer agregados en familias como síndromes hereditarios ⁽¹⁾. Los carcinoides de apéndice típicamente son encontrados incidentalmente durante una apendicectomía o diagnosticados durante el estudio histopatológico de la pieza anatómica resecada ⁽³⁾. A nivel histológico los tumores neuroendocrinos pueden clasificarse según el grado de diferenciación celular en 3 categorías según la última clasificación de la organización mundial de la salud (OMS): Grado 1 y Grado 2, llamados propiamente tumores neuroendocrinos y Grado 3 o carcinomas neuroendocrinos ⁽¹⁾.

La cromogranina A es el mejor marcador global de los tumores neuroendocrinos y usualmente está elevado en más del 50 %-100 % de lo normal ⁽³⁾. Los niveles de cromogranina A preoperatorio son clínicamente significativos al igual que la 5-HIAA y el conteo de células mitóticas. Para clasificar en grados histológicos (G1, G2 y G3) es necesario el conteo mitótico y el Ki67 ⁽⁴⁾.

El síndrome carcinoide el cual se presenta en menos de 10 % de los pacientes con tumores carcinoides, es consecuencia de la emisión de aminas vaso activas no degradadas metabólicas en la circulación sistémica ⁽⁶⁾. Se relaciona con la rubefacción facial, dolor abdominal y diarrea, bronco-constricción y enfermedad cardíaca carcinoide. Debido a que el hígado metaboliza de manera eficaz las aminas vaso-activas, resulta poco común que se presente un síndrome carcinoide en ausencia de una metástasis hepática ⁽⁷⁾.

El tratamiento de los tumores neuroendocrinos depende de la localización y tamaño tumoral y es principalmente quirúrgico. En general lesiones menores de 1 cm requieren cirugía

menos agresiva con márgenes libres; lesiones mayores de 2 cm resección intestinal segmentaria incluyendo resección generosa de los ganglios linfáticos. Para lesiones intermedias entre 1 cm y 2 cm debe evaluarse el estado general, la localización anatómica de la lesión, hallazgos histológicos y la factibilidad del tratamiento después de la resección ⁽³⁾.

La apendicectomía es de elección en lesiones menores de 1 cm, mientras que cuando tiene más de 2 cm, se prefiere una hemicolectomía derecha. Lesiones intermedias deben individualizarse, sobre pesando los riesgos de una cirugía extensa contra dejar un tumor residual. Los factores que sugieren mayor recurrencia incluyen invasión linfovascular, invasión de la base del meso- apéndice por extensión directa, ganglios linfáticos o márgenes quirúrgicos positivos e histopatología adversa que requerirán una resección extensa después de un estudio transoperatorio positivo o en una segunda etapa a corto plazo ⁽³⁾.

Entre las indicaciones aceptables para la hemicolectomía están los especímenes operatorios que muestran una actividad proliferativa alta (índice Ki67 alto), índice mitótico alto o signos de angio-invasión, pero las pruebas son limitadas y los parámetros histológicos en la evaluación del riesgo del carcinoma de apéndice que mide de 1 cm - 2 cm requiere definición. A los pacientes que tienen el suero de la cromogranina A alto se les debe dar un seguimiento cercano porque esto puede indicar la necesidad de una operación amplia ⁽⁸⁾.

El alto índice de proliferación se ha relacionado con un comportamiento más agresivo y se ha propuesto que la quimioterapia sistémica se puede considerar en el manejo de los tumores del intestino medio con un alto recuento mitótico ⁽⁴⁾.

En general los carcinoides tienen un comportamiento benigno pero los tumores neuroendocrinos de alto grado son especialmente agresivos con alta prevalencia de dar metástasis El

pronóstico a 5 años es mayor del 90 % ⁽³⁾. Es raro que el carcinóide del apéndice tenga metástasis linfática pero llega a ser del 11 % cuando tiene entre 1 cm -2 cm y del 30 %-60 % cuando es mayor de 2 cm ⁽³⁾. Los sitios de metástasis más frecuentes de estos tumores son: nódulos linfáticos (89,8 %), hígado (44,1 %), pulmón (13,6 %), peritoneo (13,6 %) y páncreas (6,8 %). Los tumores neuroendocrinos de apéndice son relativamente raros, y el tamaño del tumor es un importante factor pronóstico porque si es mayor de 2 cm e involucra la muscular indica una sobrevida entre el 33 %-42 % ⁽⁴⁾.

CASOS CLÍNICOS

CASO 1

Paciente masculino de 13 años quien refiere enfermedad actual 1 día de evolución caracterizado por presentar dolor en epigastrio que posteriormente se localiza en fosa ilíaca derecha concomitante náuseas y alza térmica, sin antecedentes personales médicos-quirúrgicos de importancia ni patológicos en familiares de primera línea. Al examen físico paciente normotenso, taquicárdico, con signos apendiculares presentes, además leucocitosis a predominio de segmentados por lo que se decide llevar a mesa operatoria de emergencia con diagnóstico de apendicitis aguda encontrando como hallazgos: apéndice latero cecal interna congestiva en toda su extensión, se realiza apendicectomía abierta ápico-basal. El día 13/11/2013 se procesa biopsia que reporta: tumor carcinóide vs., ADC pobremente diferenciado (infiltra inclusive serosa). Inmunohistoquímica: carcinoma neuroendocrino bien diferenciado: CAPM (+), CBPM (+), C7 (-), C20 (), CAE (-), VIM (-), CROM (+), ENE (+), SYN (+), KI67 (+) 3 % (neoplasia neuroendocrino grado 1. Ecosonograma abdominal y TC abdominopélvica: dentro de límites normales. 5HAA: 9 mg/24 h, cromogranina A: 38 (93). Actualmente paciente en control por consulta externa de CRG

oncología, libre de enfermedad, con ausencia de metástasis, no hubo necesidad de re-intervención de paciente.

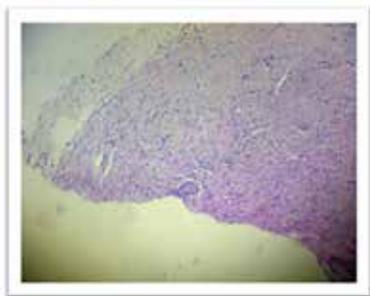


Figura 1. Punta de apéndice cecal 4X.

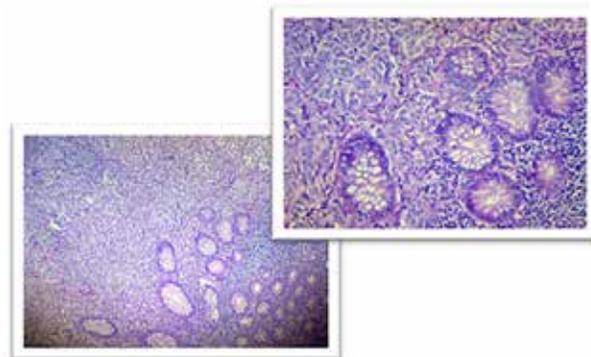


Figura 2. Infiltración del corion de la túnica mucosa.

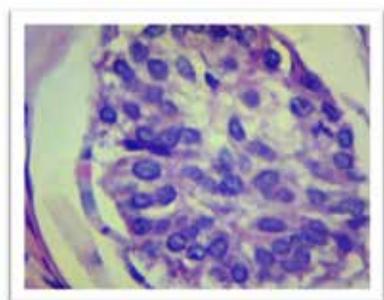


Figura 3. Célula anaplásica. Mitosis atípica.40X.

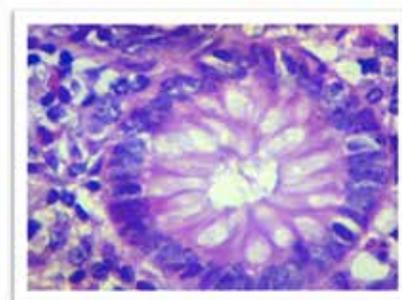


Figura 4. Célula con membrana basal indemne y núcleos hiperocrómicos. 40X.

CASO 2

Paciente masculino de 41 años quien refiere enfermedad actual 2 días de evolución caracterizado por presentar dolor en fosa ilíaca derecha concomitante náuseas y alza térmica, sin antecedentes personales médicos-quirúrgicos de importancia ni patológicos en familiares de primera línea pertinentes. Al examen físico paciente normo-tenso, taquicárdico, con signos

apendiculares presentes, además leucocitosis a predominio de segmentados por lo que se decide llevar a mesa operatoria de emergencia con diagnóstico de peritonitis secundaria a apendicitis aguda encontrando como hallazgos: apéndice retro-cecal perforado con moderado líquido purulento y fecalito libre en cavidad abdominal, se realiza apendicectomía abierta ápico-basal. El día 12/03/2014 se procesa biopsia que reporta:

apéndice flegmonoso. Tumor carcinoide. Se extiende de mucosa a serosa. Meso-apéndice no infiltrado. Estudios de extensión (Ecosonograma abdominal y TC abdomino-pélvica): dentro de límites normales. 5HAA: 3,5 mg/24h (6-10), cromogranina A: 32 (93). Inmunohistoquímica: carcinoma neuroendocrino bien diferenciado:

CAPM (-), CBPM (+), C7 (-), C20 (-), CAE (-), VIM (-), CROM (+), ENE (+, SYN (+), KI67 (+) 2 % (Neoplasia neuroendocrino grado 1). Actualmente paciente en control por consulta externa de CRG oncología, libre de enfermedad, con ausencia de metástasis, no hubo necesidad de re-intervención del paciente.



Figura 5. Apéndice cecal enferma.



Figura 6. Corte longitudinal de apéndice cecal.

DISCUSIÓN

Los tumores de apéndice cecal son poco frecuentes y tienen una evolución y pronóstico variable. Es de suma importancia discutir acerca de los carcinoides ya que el 74 % de estos ocurren en el tracto gastrointestinal y de estos el 19 % en el apéndice⁽³⁾.

La incidencia de cáncer de apéndice en esta institución es similar a la reportada en las bibliografías. Se presentó discrepancia en nuestra experiencia en relación al género, porque esta entidad clínica se evidenció solo en pacientes masculinos, a diferencia de las estadísticas publicadas que oscilan entre el 50 % - 55 % a predominio del género femenino.

Respecto a la edad de estos pacientes, es importante resaltar que uno de los casos

presentados se hallaba muy por debajo del rango reportado frecuentemente en la literatura, el cual se encuentra en promedio en la sexta década de vida, y este paciente solo tenía 13 años.

Ninguno de los pacientes manifestó síntomas que correspondiesen a un síndrome carcinoide.

En ambos casos se realizó el diagnóstico de carcinoide de apéndice en forma incidental, tras un procedimiento quirúrgico, en este caso, apendicectomía abierta, como suele ocurrir en la mayoría de los casos en pacientes con esta patología.

Según reportan los servicios de anatomía patológica, los tumores encontrados en estos pacientes se localizaron en la punta del apéndice cecal, como ocurre en el 75 % de los casos.

Los hallazgos histológicos característicos (se presentan como ejemplo en el caso 1), son

células ovoides uniformes (Figura 1) con núcleo redondo hiper cromático (Figura 2) poca actividad mitótica y citoplasma granular con disrupción de la membrana basal (Figura 3), a diferencia de una célula normal con membrana basal indemne. (Figura 4).

Después de recibir la biopsia o examen histopatológico con carcinoide o tumor neuroendocrino el paso siguiente son las pruebas bioquímicas, 5 hidroxitriptamina plaquetaria, 5HIAA urinaria, cromogranina A y la estadificación tumoral. Además se utilizan tinciones de inmunohistoquímica como enolasa neuronal específica y sinaptofisina para identificar el origen neuroendocrino del tumor⁽⁴⁾.

Para el diagnóstico y estadiaje clínico se tomó en cuenta la historia clínica, laboratorios de rutina, marcadores tumorales como la cromogranina A. Además de los estudios patológicos como fueron las biopsias del espécimen, apéndice cecal enferma (Figura 5 y 6). La tomografía ayudó a confirmar la ausencia de lesiones metastásicas (80 % de sensibilidad).

Hallazgos patológicos como pleomorfismo nuclear con múltiples mitosis, Ki67 positivo y sinaptofisina ayudan al diagnóstico⁽³⁾; los cuales fueron evaluados en ambos pacientes.

También se coincide con la literatura en que la mayoría de estos tumores entran dentro de la categoría de bien diferenciados y se caracterizan por tener un comportamiento poco agresivo, tal y como es reportado en nuestra experiencia.

El tratamiento según el tamaño y tipo de tumor fue la apendicectomía, que es tratamiento indicado en estos pacientes según todos los estudios.

Para establecer el pronóstico y decidir la conducta con estos pacientes se tomo en cuenta el contaje mitótico y el Ki67 (Cuadro 1), y gracias a estos factores fueron clasificados en grados histológicos con dicho fin⁽⁴⁾.

Cuadro 1. Clasificación histológica

Grado	Contaje mitótico (10 HPF)	Ki67 (%)
G1	<2	≤2
G2	2-20	3-20
G3	>20	>20

Con la información con que se contó se clasificó el caso 1 como G2 y el caso 2 como G1, se decidió en ambos casos mantener en observación con controles por consulta externa de cirugía oncológica de nuestro centro. Los determinantes de supervivencia para los NET son el tipo de célula, el estado ganglionar y el índice Ki67. Los predictores negativos son la presencia de síntomas, tamaño del tumor primario, elevados valores de cromogranina A, tumor hormonalmente activo y elevado índice mitótico⁽⁴⁾. Todas estas variables han sido tomadas en cuenta durante el seguimiento de dichos pacientes. El tamaño del tumor es el mejor predictor para determinar el comportamiento clínico y establecer pronóstico, los tumores menores de 2 cm (ambos pacientes) se evidencian en más del 95 % de los casos y rara vez metástasis⁽⁴⁾. No se han reportado hasta el momento recidivas de enfermedad en los controles sucesivos.

REFERENCIAS

1. Capdevilla J. Tumores neuroendocrinos. Disponible en URL: <http://www.hsph.harvard.edu/population/womenrights/venezuela.women.99.pdf>.
2. Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumors. *Endocrinology*. 2004;80(Suppl 1):3-7.
3. Enríquez H. Enfermedades del colon, recto y ano. *Coloproctología. Enfoque clínico y quirúrgico*. Caracas, Venezuela: Editorial AMOLCA; 2013.

-
4. American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging handbook. 7ª edición. EE.UU: Editorial Springer; 2009.
 5. Scarsbrook AF, Ganeshan A, Statham J, Thakker RV, Weaver A, Talbot D, et al. Anatomic and functional imaging of metastatic carcinoid tumors. *Radiographics*. 2007;27(2):455-477.
 6. Dierdorf SF. Carcinoid tumor and carcinoid syndrome. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2003;16(3):343-347.
 7. Sweeney JF, Rosemurgy AS. Carcinoid tumors of the gut. *Cancer Control*. 1997;4(1):18-24.
 8. Akerström G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(1):87-109.