

Tumor neuroendocrino primario del hígado. Histopatología e inmunohistoquímica de tres casos confirmados por autopsia

Luis Carlos Mita-Albán ¹, Ana María Casco-Jarquín ², Rodrigo Álvarez-Ramírez ³, José Alberto Ramírez-Corrales ⁴.

Resumen: El tumor carcinoide primario hepático (TCPH) es poco común. Existen pocos carcinoides del hígado descritos como primarios y menos aún, confirmados con una autopsia completa. De marzo de 2000 a abril de 2001, encontramos 3 casos de TCPH en fase terminal, con un patrón histológico atípico. Cada caso fue positivo, para una variedad amplia de marcadores inmunohistoquímicos. Todos ellos fueron confirmados por una autopsia. Estas neoplasias pueden ser detectadas por métodos diagnósticos confiables, como la excreción urinaria de ácido 5 OH-indolacético.

Descriptores: Hígado, carcinoide, neuroendocrino, inmunohistoquímica.

Recibido: 22 de enero, 2003

Aceptado: 01 de julio, 2003

Los tumores carcinoides son la segunda neoplasia más común del tracto gastrointestinal, después del adenocarcinoma ¹. De modo general, se caracterizan por tasas de crecimiento relativamente bajas, así como por pocas diseminaciones locales y generales comparadas con otras neoplasias malignas ². Se dispone de poca información en cuanto a patogenia, exceptuando los gástricos, para los cuales ha sido sugerido el rol de la hipergastrinemia ³. En la mayoría de los casos, los síntomas se asocian con enfermedad metastásica, no obstante, esto no es la regla, Cooper y Smith reportaron 4 pacientes con síndrome carcinoide sin enfermedad metastásica ⁴. Todos ellos tenían masas retroperitoneales o intraabdominales drenando a la circulación sistémica. El TCPH es una neoplasia poco común, Sano y Makuuchi en su revisión mundial de bibliografía, informaron solamente 30 casos conocidos hasta 1999 ⁵. Existen pocos reportes confirmados por autopsia completa, ya que aún en casos de fallecimiento las autopsias pueden ser denegadas por los familiares ⁶.

Descripción de casos

Caso 1 (A-00.147) Mujer de 43 años. Presentó astenia y dolores osteomusculares de 6 meses de evolución. Ingresó por cuadro de sangrado digestivo alto. En el examen físico se documentó hepatomegalia leve. El ultrasonido abdominal reveló múltiples lesiones hepáticas bien definidas. Falleció a los 20 días del ingreso, con diagnóstico clínico de "sepsis de origen pulmonar". En la autopsia se encontró un proceso bronconeumónico severo. El hígado, no cirrótico, pesó 1850 gm, tenía masas múltiples, en el lóbulo derecho, la mayor de 10 cm. de diámetro y varias satélites de hasta 2 cm. de diámetro, blanquecinas, firmes, sin necrosis, con escasos focos de hemorragia.

Caso 2 (A.00.167) Mujer de 77 años. Presentó dolor abdominal de 22 días de evolución con hiporexia y disnea. En el examen físico de ingreso se palpó el hígado a 3 cm bajo el reborde costal derecho. El ultrasonido abdominal reveló múltiples lesiones nodulares hepáticas. La paciente presentó una evolución tórpida y falleció 18 días después de su ingreso. Hallazgos: El hígado pesó 4580 g y tenía un patrón nodular cirrótico. En el lóbulo derecho había un nódulo firme amarillento, de 8 cm y múltiples satélites hasta de 1 cm de diámetro (el mayor de ellos). Todos presentaban zonas centrales necróticas. Había infiltración de la cabeza del páncreas y masas pulmonares pequeñas en lóbulo superior derecho, con bronconeumonía concomitante.

Abreviaturas: TCPH, tumor carcinoide primario hepático; CAP, campos de alto poder.

¹ Médico Residente, Servicio de Patología. Hospital Calderón Guardia

² Médico General, Hospital William Allen

³ Médico Residente, Servicio de Patología, Hospital México

⁴ Jefe de Servicio de Patología, Hospital Calderón Guardia

Correspondencia: Dr. Luis Carlos Mita Albán. mitaalban@hotmail.com.

Caso 3 (A 00.91). Hombre de 67 años. Etilista activo. Hipertenso y diabético tipo II en tratamiento. Ingresó al Servicio de Emergencias del H.C.G, por cuadro de hematemesis. Por endoscopia se confirmó una v^árice subcardial sangrante. Se controló el cuadro inicial, pero resangró a las 72 horas de la primera endoscopia y falleció a los 3 días del ingreso. Se encontró un hígado de 2030 gramos, cirrótico, de color amarillento y consistencia aumentada; al corte se hallaron zonas reblandecidas y dos nódulos de 9 cm de diámetro cada uno, en el lóbulo derecho, con infiltración difusa del lóbulo izquierdo por múltiples satélites de hasta 4 cm de diámetro, con afección de entre un 75 % y un 85 % del parénquima hepático. Se documentó sangrado digestivo por v^árice subcardial y neumonía bibasal en hepatización roja. Histología e inmuno histoquímica en Cuadro 1. En la figura 1 se muestran aspectos micro y macroscópicos de las neoplasias.

Discusión

Los casos aquí reportados corresponden a neoplasias primarias del hígado, confirmadas todas por autopsia completa. La sintomatología presentada por estos pacientes es atípica en cuanto al patrón descrito para los tumores carcinoides, no obstante, esto es frecuente entre aquellos derivados del intestino anterior ⁷.

El aspecto macroscópico de estos tumores en el hígado es variable, encontrándose casos descritos como primarios multinodales ^{5,6,8,9}, en tanto que otros autores describen casos de masa única ^{10,11}. El patrón histológico encontrado en estos tumores corresponde al descrito por Moyana ¹² para los carcinoides moderadamente diferenciados (casos 1 y 2) y pobremente diferenciados (caso 3). De acuerdo con Staren, nuestros dos primeros casos se clasificarían como carcinomas neuroendocrinos, del tipo célula intermedia y de célula pequeña, el último ¹³. Las características histoquímicas e inmunohistoquímicas de estas neoplasias son también variables entre los informes de varios autores; el patrón típico de positividad para Grimelius, Enolasa Neuroespecífica, Cromogranina -A y de negatividad para Fontana Masson, en los derivados del intestino anterior, es reportado por la mayoría de ellos ^{5,6, 8,9,10,14}. En nuestros casos, la tinción de Fontana Masson fue negativa en todos, lo cual es compatible con el patrón de los derivados de intestino anterior; fueron positivos para Cromogranina -A y Enolasa (en menor grado en el caso 3). La tinción por gastrina revela una positividad más extensa en estos casos complicados con sangrado digestivo, uno de ellos con una úlcera antral, cuyo examen histológico en múltiples

cortes no reveló malformaciones vasculares, como varios autores han reportado ¹⁵. La autopsia descartó la posibilidad de metástasis hacia el hígado de un carcinóide gástrico, como se han reportado en algunos casos ¹⁶. La escasa sobrevida intrahospitalaria de nuestros tres pacientes es atribuible a lo avanzado de su enfermedad al momento del diagnóstico. En conclusión: entre marzo de 2000 y abril del 2001 encontramos tres casos de TCPH en estadios terminales con un patrón histológico no típico, el cual incluyó conteo de mitosis elevada. La asociación entre patrones arquitecturales histológicos y citológicos atípicos y conteos de mitosis elevados (más de dos mitosis en 10 CAP), fue descrita por Travis en sus series de carcinomas neuroendocrinos pulmonares ^{17,18}. No obstante, dado que desconocemos la evolución cronológica real de estos pacientes no nos es posible correlacionar, en nuestros casos, el conteo de mitosis con la agresividad clínica. La sintomatología de los casos fue, a todas luces, atípica ¹⁹. La probabilidad de tumor neuroendocrino no fue planteada clínicamente en ninguno de los tres. Tal baja sospecha diagnóstica es atribuible a la poca frecuencia de estas neoplasias ^{5,6,8-10,14,19}. Las neoplasias pueden ser detectadas por métodos diagnósticos rápidos y confiables, como la excreción en orina de 24 horas de ácido 5OH- Indol acético, con tal prueba se obtiene entre un 65 % y un 75 % de sensibilidad y un 90 % y un 100 % de especificidad ²⁰. Por último, la realización de autopsia, y no otros procedimientos diagnósticos premortem, permitió identificar los primarios hepáticos, lo cual recalca una vez más la importancia de la autopsia como generadora de conocimiento.

Cuadro 1.
Hallazgos Histológicos – Histoquímicas
e Inmunohistoquímicas de los tumores hepáticos

	A.00-147	A.00 -167	A.00-91
Patrón	Trabecular	Sólido con Áreas trabeculares	Predominantemente sólido
Mitosis	2 en 10 CAP	6 en 10 CAP	18 en 10 CAP
Necrosis	No	Focal	Abundante
Angioinvasión	Sí	Sí	Sí
Metástasis	Multiorgánicas	Multiorgánicas	Ganglionares locales
Fontana- Masson	Negativo	Negativo	Negativo
Bilirrubina	Negativo	Negativo	Negativo
A F P %	5	8	3
E N E %	50	90	40
Cromogranina %	50	80	15
Serotonina %	5	50	10
Sinaptofisina %	5	75	5
Gastrina %	15	2	15
Somatostatina %	2	2	1
AFP, Alfafetoproteína;ENE, Enolasa neuroespecífica; CAP, campos de alto poder (40X)			
%, porcentaje de células positivas en 10 CAP			

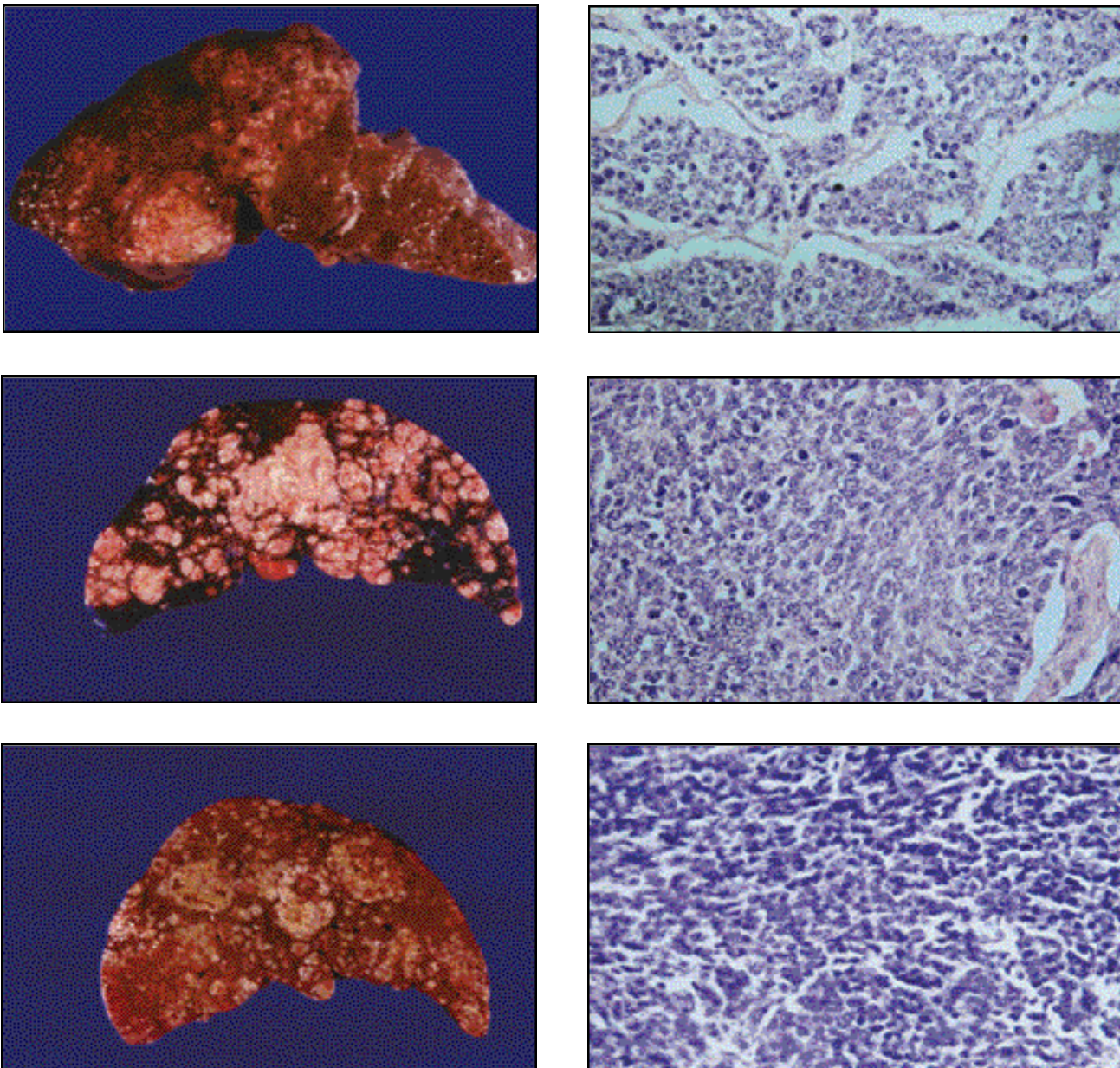


Figura 1. Aspectos macro y microscópico (40 x) de las neoplasias hepáticas. A: Masa dominante bien delimitada en lóbulo derecho. Nidos organoides y trabéculas , rodeadas de trama capilar fina ,con células de citoplasma amplio y ocasionales figuras de mitosis B: Masas dominantes en lóbulo derecho y extensa infiltración del parénquima .Células de citoplasma amplio con mayor pleomorfismo y alteración de la relación núcleo citoplasma .C:Masas en lóbulo derecho e izquierdo con múltiples satélites. Las células tienen citoplasma escaso y núcleos amplios.

Abstract

A primary hepatic carcinoid tumor (PHCT) is an uncommon finding. There are few reports of primary hepatic carcinoid tumors, and less confirmed with a complete autopsy. From March 2000 to April 2001 we found 3 cases of PHCT in terminal phase with an atypical histologic pattern. Each case was positive to a wide variety of immuno histochemical markers. All of them were confirmed by an autopsy. These neoplasias can be detected by reliable diagnostic tools such as the urinary excretion of 5 OH indolacetic acids.

Referencias

1. Angeletti S, Annibale B, Marignani M, Corleto VD. Natural history of intestinal carcinoids. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31 Suppl 2: S108-10.
2. Shebani KO, Souba WW, Finkelstein DM, Ott MJ. Prognosis and survival in patients with gastrointestinal tract carcinoid tumors. *Ann Surg* 1999; 229:815-823.
3. Vinik A, McLeod MK, Shapiro B, Lloyd RV. Clinical features, diagnosis and localization of carcinoid tumors and their management. *Gastroenterol Clin North Am* 1989;18:865-893.
4. Cooper MA, Smith A, Khalifa M. Carcinoid syndrome from gastrointestinal carcinoid tumor without distant metastases. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35 : 106-107.
5. Sano K, Kosuge T, Yamamoto J, Makuuchi M. Primary hepatic carcinoid tumors confirmed with long-term follow up after resection. *Hepatogastroenterology* 1999; 46 suppl 28: 2547-2550.
6. Andreola S, Lombardi L, Audisio RA, Makowka L, Starzl TE, Van Thiel DH. A clinicopathologic study of primary hepatic carcinoid tumors. *Cancer* 1990 ; 65 :1211-1218.
7. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, Burroughs AK. Carcinoid Tumour. *Lancet* 1998 ; 352 : 799-805.
8. Asakawa T, Tomioka T, Abe K, Kanematsu T. Primary hepatic carcinoid tumor. *J Gastroenterol* 1999; 34 : 123 -127.
9. Miura K, Shirasawa H. Primary carcinoid tumor of the liver. *Am J Clin Pathol* 1988; 89: 561-564.
10. Moriura S, Ikeda S, Gotou S. Hepatic gastrinoma. *Cancer* 1993; 72: 1547-50.
11. Ali M, Fayemi AO, Braun EV. Malignant apudoma of the liver with symptomatic intractable hypoglycemia. *Cancer* 1978; 42:686-692.
12. Moyana TN, Xiang J, Senthilselvan A, Kulaga A. The spectrum of neuroendocrine differentiation among gastrointestinal carcinoids. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124 :570 -576.
13. Staren ED, Gould VE, Warren WH, Wool NL, Economou SG. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum: A clinicopathologic evaluation. *Surgery* 1988; 104: 1080-1089.
14. Travis WD, Gal AA, Colby T. Reproducibility of neuroendocrine lung tumor classification. *Hum Pathol* 1998; 29: 272-279.
15. Travis WD, Rush W, 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: 934-944.
16. Travis WD, Beasley MB, Thunnissen F, Brambilla E, Steele R. Pulmonary atypical carcinoid: Predictors of survival in 106 cases. *Hum Pathol* 2000 ; 31 : 1255-1265.
17. Sioutos N, Virta S, Kessimian N. Primary hepatic carcinoid tumor. An electron microscopic and immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol* 1991; 95: 172. 175.
18. Ronconi L, Costi R, Canavese G, Bordi C. Carcinoid tumor associated with vascular malformation as a cause of massive gastric bleeding. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:2119-2120?
19. Schwarz RE, Fuller RA, Chu P. Gastric carcinoid metastatic to the liver. *J Clin Oncol* 2002, 20: 2403-2404.
20. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79: 813-829.
21. Tomassetti P. Clinical aspects of carcinoid tumours. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31 suppl 2: S 143-146.