

Tumor carcinoide atípico del timo

A. Arnau Obrer, E. Martín Díaz, F. Hostalet Robles*, A. Pérez Vallés*, M. Cañizares Carretero y A. Cantó Armengod

Servicios de Cirugía Torácica y *Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Valencia.

Se presenta el caso de un paciente con un tumor carcinoide tímico atípico diagnosticado por mediastinotomía anterior y biopsia, tras un hallazgo casual en una radiografía del tórax. La determinación de una serie de marcadores neuroendocrinos, destacando la cromogranina, la citoqueratina, la sinaptofisina y la enolasa neuroespecífica, fue reveladora en el diagnóstico. El tratamiento efectuado consistió en cirugía de exéresis completa y radioterapia al lecho mediastínico (50 Gy) por su carácter infiltrante. Se estudian y revisan la incidencia, las características de presentación clínica, los métodos diagnósticos y terapéuticos y el pronóstico de estos tumores.

Palabras clave: Tumor carcinoide tímico. Tumor neuroendocrino. Marcadores neuroendocrinos.

(Arch Bronconeumol 1998; 34: 358-360)

Atypical carcinoid tumor of the thymus

We report a male patient with atypical carcinoid tumor diagnosed by anterior mediastinotomy and biopsy after a mass was observed by chance on a chest film. The presence of neuroendocrine markers, notably chromogranin, cytokeratin, synapto-physin and neuro-specific enolase, facilitated diagnosis. Because the tumor was infiltrative, full surgical excision and radiotherapy to the mediastinum (50 Gy) were provided. We describe the incidence, clinical presentation, diagnosis, treatment and prognosis of these tumors.

Keywords: Carcinoid tumor of the thymus. Neuroendocrine tumor. Neuroendocrine markers.

Introducción

Los tumores neuroendocrinos del timo, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se incluyen dentro de los tumores epiteliales malignos¹. Su origen está en las células de Kulchitzky del sistema APUD, derivadas de la primitiva cresta neural. Dentro de éstos, encontramos el tumor carcinoide tímico y el carcinoma de células pequeñas, siendo ambos variantes histológicas del mismo tipo celular y de clínica semejante, pudiendo formar parte de un síndrome MEN (neoplasia endocrina múltiple)². Con frecuencia se asocian a determinaciones elevadas de corticotropina (ACTH) en la sangre. En el tejido tumoral se detectan una serie de marcadores neuroendocrinos, entre los que ocupan un papel destacado la cromogranina, la citoqueratina, la sinaptofisina y la enolasa neuroespecífica³.

Observación clínica

Paciente varón de 67 años, al que en una radiografía del tórax casual se le descubrió una masa en el mediastino antero-

superior de predominio izquierdo. Entre sus antecedentes destacaban hipertensión (HTA) e insuficiencia cardíaca en tratamiento y un hábito tabáquico de 80 paquetes por año. En su exploración física, únicamente se encontró hiperpigmentación cutánea. La tomografía computarizada (TC) torácica confirmó la localización de la lesión, de contornos precisos y moderada captación de contraste. Se asociaban pequeñas adenopatías mediastínicas en la ventana aortopulmonar, retrocava y pretraqueales. En las imágenes de la resonancia magnética (IRM), el tumor hacía impronta sobre el tronco de las arterias pulmonares y desplazaba posteriormente la arteria izquierda (fig. 1). El tumor contactaba con la aorta ascendente y el arco aórtico respetando los vasos supraaórticos. Los perfiles lipídico, hepático y renal de la analítica sanguínea estaban dentro de la normalidad, al igual que el ECG, PFR y las hormonas tiroideas. Para el diagnóstico de la masa mediastínica, se practicó una biopsia mediante mediastinotomía anterior izquierda. Las muestras obtenidas en la biopsia se fijaron en formaldehído tamponado al 10% y fueron incluidas en bloques de parafina, seccionadas a 4 µm de grosor y teñidas con hematoxilina-eosina. Tras el estudio histopatológico, se filió como carcinoide tímico. Dos semanas después, fue sometido a cirugía de exéresis. En el compás de espera se realizaron determinaciones en la orina de VMA, metanefrinas y 5 HIAA, que se encontraban dentro de los rangos normales, a diferencia de la determinación de ACTH en la sangre, que reflejó un valor superior a 300 pg/ml. Se realizó la exéresis tumoral mediante una toracotomía posterolateral izquierda. En la intervención, la tumoración era bilobulada de consistencia elástica, en contacto con la superficie pulmonar sin infiltrarla, de unos

Correspondencia: Dr. A. Arnau Obrer.
Secretaría de Cirugía Torácica. Hospital General Universitario de Valencia.
Avda. Tres Cruces, s/n. 46014 Valencia.

Recibido: 30-12-97; aceptado para su publicación: 10-2-98.

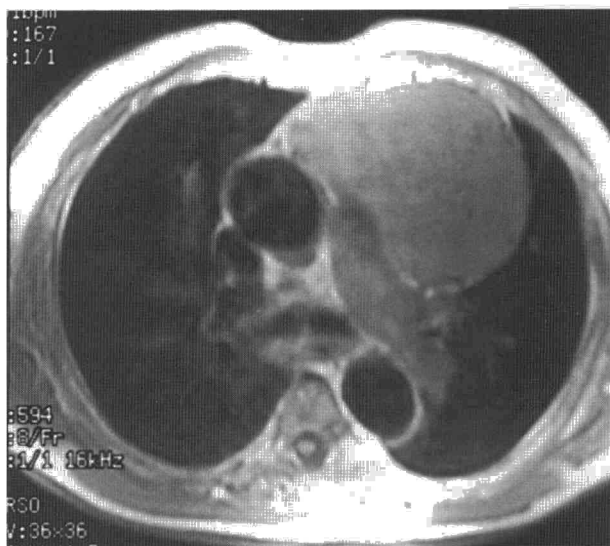
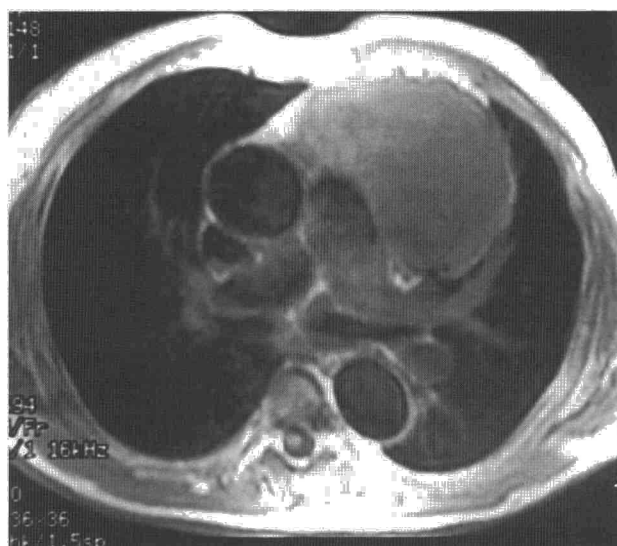


Fig. 1. Imágenes de resonancia magnética (IRM) en dos cortes transversales en las que se puede apreciar la estrecha relación del tumor con la arteria pulmonar izquierda.

16 × 15 × 11 cm y 634 g de peso, que a la sección demostraba una pseudocápsula y una porción central de color blanquecino-amarillento, sin áreas macroscópicas de necrosis o hemorragia. Otras biopsias del tejido mediastínico revelaron fragmentos fibroadiposos infiltrados por el tumor. Microscópicamente, el tumor estaba constituido por islotes y nidos sólidos de apariencia organoide, separados por escasa estroma fibrovascular. Las células tumorales eran principalmente redondeadas y poligonales de mediano tamaño, con citoplasma granular eosinófilo y núcleo redondo de cromatina fina con nucléolo pequeño. Las mitosis eran frecuentes y se encontraron más de 10 por 1.52 mm² (10 campos de gran aumento), y en algunas zonas las células presentaban un perceptible pleomorfismo nuclear (fig. 2). Había áreas microscópicas de necrosis localizadas principalmente en el centro de los nidos celulares y focos aislados de calcificación distrófica. No se observaron linfocitos ni espacios perivasculares como en los timomas y tampoco se evidenciaron características que recordaran a un carcinoma de células pequeñas. El estudio inmunohistoquímico de las células tumorales en cortes desparafinados, utilizando la técnica de la avidina-biotina, reflejó una tinción claramente positiva con citoqueratina AE1/AE3 (BioGenex 1:500), y los marcadores neuroendocrinos enolasa neuroespecífica (Dako 1:50), cromogranina (Dako 1:40) y sinaptofisina (Dako 1:50). Tanto las tinciones para la proteína S-100 (Dako 1:2.000) como para el antígeno de membrana epitelial (Dako 1:200), el antígeno carcinoembrionario (Dako 1:2.500) y el antígeno leucocitario común (Dako 1:45) fueron negativas.

Discusión

La glándula tímica es considerada el principal origen de los tumores carcinoides mediastínicos⁴. La naturaleza de estos tumores fue confirmada en 1972 por Rosai e Higa⁵. Predominan en los varones de edad media⁶ y se diferencian de los timomas por sus características clínicas, histológicas y pronósticas^{7,8}. Su frecuencia de aparición con relación a los timomas es 1:9, y en nuestro caso es 1:26. Al igual que otras masas mediastínicas,

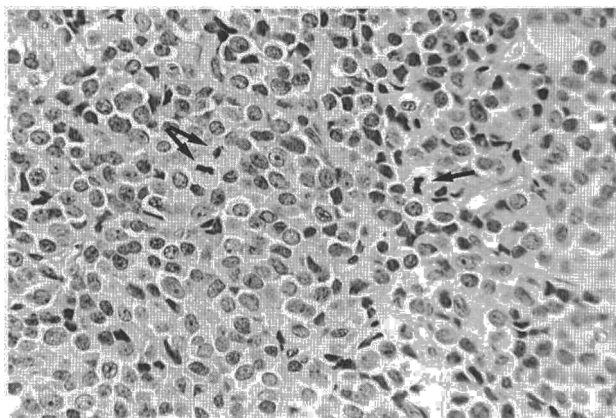


Fig. 2. Imagen de microscopia óptica (HE, ×200) en la que se aprecian nidos sólidos de células tumorales con marcada atipia nuclear y frecuentes mitosis atípicas (flechas).

unas veces se presentan asintomáticos y se descubren por una radiografía del tórax de rutina y otras por causar síntomas compresivos de las estructuras mediastínicas adyacentes.

En la radiografía del tórax pueden pasar desapercibidos y en los casos localmente sintomáticos se presentan por lo general como masas sólidas, lobuladas situadas en el mediastino anterior, a veces encapsuladas y con calcificaciones⁶. Su tamaño es variable y en su crecimiento se ha descrito compresión vascular⁹, tal como ocurrió en nuestro caso con la arteria pulmonar. La TC torácica es indispensable para el análisis topográfico de la lesión^{10,11}. La IRM puede identificar la invasión de los tejidos de vecindad, determinada por los cambios de señal (resolución en contraste)¹² y la angiorrsonancia, la invasión de los vasos¹³. La naturaleza del tumor se determinará por biopsia, bien con aguja fina dirigida por TC, ecografía¹⁴⁻¹⁶ o mediastinotomía anterior, como en nuestro caso.

La alteración endocrina con más frecuencia asociada al carcinóide mediastínico es el síndrome de Cushing por la producción ectópica de ACTH¹³. Una TC torácica es preceptiva en el curso de los pacientes con producción ectópica de ACTH^{10,11}. El síndrome carcinóide no se presenta en estos tumores y esporádicamente se ha comprobado un aumento de la serotonina¹⁷. En ocasiones, pueden ir asociados a otros carcinoides, generalmente en el pulmón¹⁸. Si bien constituye una rareza, la hiperpigmentación cutánea asociada a un tumor carcinóide, como en nuestro caso, ha sido descrita en tumores de larga evolución de origen tímico. Esto se explica por el fragmento de alfa-MSH existente en el extremo N terminal de la molécula de ACTH¹⁹. En su evolución suelen originar metástasis óseas multifocales osteoblásticas en un tercio de los pacientes²⁰. En el plasma, pueden encontrarse concentraciones elevadas de ACTH, cortisol, cromogranina A y 17 hidroxisteroides cuando se asocian a ectopia³. En nuestro caso, encontramos un aumento de las concentraciones de ACTH en la sangre, que se normalizaron tras la exéresis del tumor.

Microscópicamente, tiene características histológicas semejantes al carcinóide atípico del pulmón²¹, y se diferencia del carcinóide típico, según los criterios de Paladugu, por el aumento de la actividad mitótica y la posible existencia de necrosis²².

El análisis mediante inmunohistoquímica realizado por De Montpreville et al fue positivo con citoqueratina (92%), marcadores neuroendocrinos (100%), oncoproteína p53 (29%)²¹ o con metayodobenzilguanidina (MIBG) por los métodos de fluorescencia y escintigrafía²³. En general, se considera que los panmarcadores neuroendocrinos, junto con la microscopía electrónica, pueden proporcionar una excelente capacidad diagnóstica en estos tumores²⁴.

El tratamiento de elección es la exéresis quirúrgica completa^{16,21,25}, siendo recomendables terapias adyuvantes (radio o quimioterapia) según la presencia de infiltración de los tejidos de vecindad o la existencia de metástasis¹⁶. Algunos autores^{3,4} consideran la radioterapia necesaria tras cualquier tipo de exéresis, si bien Cupisti et al²⁵ creen que es de escaso valor y recomiendan la cirugía como primera medida en los casos de recidiva local.

El pronóstico es poco favorable por la detección habitualmente tardía, la agresiva naturaleza del tumor²⁶ y el alto porcentaje de recidivas locales y a distancia^{2,25}. El índice de curación es bajo, con un 13% de los casos exentos de recidiva a los 5 años y una mediana de supervivencia de 71, 30 y 5 meses para los pacientes con cirugía completa (n = 4), incompleta (n = 5) y biopsia simple (n = 4) respectivamente, de tal forma que todos murieron como consecuencia del tumor, por recidiva local (n = 5), a distancia (n = 8) o combinación de ambas²¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. The WHO histological typing of lung tumours (2.^a ed.). Am J Clin Pathol 1982; 77: 123-136.

2. Wick MR, Rosai J. Neuroendocrine neoplasm of the thymus. Pathol Res Pract 1988; 183: 188-199.
3. Valli M, Fabris GA, Dewar A, Chikte S, Fisher C, Corrin B et al. Atypical carcinoid tumor of the thymus: a study of eight cases. Histopathology 1994; 24: 371-375.
4. Verley JM, Hollman KH. Tumors of the mediastinum. En: Gresham GA, editor. Current histopathology (Vol. 19). Londres: Kluwer Academic, 1992; 102-108.
5. Rosai J, Higa E. Mediastinal endocrine neoplasm of probable thymic origin, related to carcinoid tumour. Clinicopathologic study of 8 cases. Cancer 1972; 29: 1.061-1.074.
6. Wick MR, Scott RE, Li CY, Carney JA. Carcinoid tumors of the thymus: a clinicopathologic report of seven cases with a review of the literature. Mayo Clin Proc 1980; 55: 246-254.
7. Martínez Cerezo FJ, Garreta J, González T, Pardiña M, Gallel P, Miralbés M. Carcinóide tímico asociado a síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo I. Med Clin (Barc) 1996; 106: 21-23.
8. Zhang Z, Ge F, Li S, Li Z, Sun C, Xu L et al. Factors affecting removal and prognosis of thymic tumors. Chin Med Sci J 1995; 10: 229-231.
9. Lynch M, Blevins LS, Martin RP. Acquired supraaortic pulmonary stenosis due to extrinsic compression by metastatic thymic carcinoid tumor. Int J Card Imaging 1996; 12: 61-63.
10. Freixinet J, Rodríguez Vaca MD, Mateu M, Sánchez Lloret J. Hiperpigmentación cutánea por secreción ectópica de ACTH debida a un tumor carcinóide bronquial. Arch Bronconeumol 1989; 25: 243-245.
11. Brown LR, Aughenbaugh GL, Wick MR, Baker BA, Salassa RM. Roentgenologic diagnosis of primary corticotropin producing carcinoid tumors of the mediastinum. Radiology 1982; 42: 143-148.
12. Kushihashi T, Fujisawa H, Munechika H. Magnetic resonance imaging of thymic epithelial tumors. Crit Rev Diagn Imaging 1996; 37: 191-259.
13. Matejka G, Toubeau M, Bernard A, Belleville Y, Vaillant G, Brun JM. Thymic carcinoid tumor causing paraneoplastic Cushing syndrome. Diagnostic value of double labelled tomoscintigraphy. Press Med 1996; 25: 1.201-1.202.
14. Wang DI, Kuoso SH, Chang DB, Yang PC, Lee YC, Hsu HC et al. Fine needle aspiration cytology of thymic carcinoid tumor. Acta Cytol 1995; 39: 423-427.
15. Dusenbery D. Spindle cell thymic carcinoid occurring in multiple endocrine neoplasia, I: fine needle aspiration findings in a case. Diagn Cytopathol 1996; 15: 439-441.
16. Perdu D, Lavaud F, Masure M, Prevost A, Delepine G, Baehrel B et al. Carcinoid thymus tumor at an advanced age: diagnostic value of mediastinal needle biopsy with computerized tomography. Rev Mal Respir 1996; 13: 187-190.
17. Wick MR, Carney JA, Bernatz PE, Brown LR. Primary mediastinal carcinoid tumors. Am J Surg Pathol 1982; 6: 195-205.
18. Dusmet ME, McKneally MF. Pulmonary and thymic carcinoid tumors. World J Surg 1996; 20: 189-195.
19. Baker J, Holdaway IM, Jagusch M, Kerr AR, Donald RA, Pullan PT. Ectopic secretion of ACTH and met-enkephalin from thymic carcinoid. J Endocrinol Invest 1982; 5: 33-38.
20. Lowry PJ, Rees IH, Tomlin S, Gillies G, Landon J. Characterization of ectopic ACTH purified from a malignant thymic carcinoid tumor. J Clin Endocrinol Metab 1976; 43: 831-833.
21. De Montpreville VT, Macchiarini P, Dulmet E. Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid): a clinicopathologic study of fourteen cases. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 111: 134-141.
22. Paladugu R, Benfield J, Pak H, Ross R, Teplitz L. Bronchopulmonary Kulchitzky cell carcinomas. Cancer 1985; 55: 1.303-1.311.
23. Hirano T, Otake H, Watanabe N, Oriuchi N, Zennyouji A, Fukuda T et al. Presurgical diagnosis of a primary carcinoid tumor of the thymus with MIBG. J Nucl Med 1995; 36: 2.243-2.245.
24. Vadasz P, Palffy G, Egervey M, Schaff Z. Diagnosis and treatment of bronchial carcinoid tumours: clinical and pathological review of 120 operated patients. Eur J Cardiothorac Surg 1993; 7: 8-11.
25. Cupisti K, Dotzenrath C, Simon D, Goretzki PE, Roher HD. Surgical therapy of neuroendocrine tumors of the thymus. Chirurg 1997; 68: 136-140.
26. Teh BT, McArdle J, Chan SP, Menon J, Hartley L, Pullan P et al. Clinicopathologic studies of thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type I. Medicine (Baltimore) 1997; 76: 21-29.