

# Carcinoide clásico de apéndice en niños. Reporte de dos casos

Juan C. Córdova-Ramón,<sup>(1)</sup> David P. Bulnes-Mendizábal,<sup>(2)</sup> Sergio Sánchez-Sosa<sup>(3)</sup>

*dbulnes@saludtab.gob.mx*

**Nota Editor:** Este artículo se está reeditando, ya que en la edición del Vol. 13, No.1, Enero - Abril 2007, se omitieron las figuras.

## RESUMEN

Los tumores carcinoides del tubo gastrointestinal se originan de las células neuro-endocrinas, situadas en las criptas de la mucosa del tubo digestivo, generalmente llamadas células de Kulchitsky, siendo el apéndice la localización más frecuente de los tumores carcinoides intestinales, seguido del intestino delgado. Es más frecuente en mujeres, en una proporción de 2 - 4: 1; su frecuencia es aproximada a 1 de cada 300 apendectomías. En los niños la frecuencia es de 1 por 100.000 niños al año. **Descripción de casos:** Es un estudio retrospectivo de los últimos 22 años de los archivos de Patología Quirúrgica del Hospital del Niño, se obtuvieron dos casos de tumor carcinoide del apéndice (para una incidencia del 0.087% de las 2279 piezas estudiadas).

El primer caso se trató de un varón de 13 años de edad con cuadro abdominal agudo y operado por una apendicitis; el segundo caso se trató de una adolescente de 15 años con cuadro abdominal agudo, también operada por apendicitis. La revisión de la literatura pertinente en cuanto a la morfología de esta neoplasia, incluyendo las características inmunohistoquímicas y su comportamiento biológico ayudó a decidir sobre la conducta a seguir. **Conclusión:** Los dos casos descritos constituyen la evolución y morfología típica de un tumor carcinoide clásico de apéndice con variaciones en cuanto a la causa de la ruptura apendicular.

**Palabras claves:** Tumor carcinoide, células de Kulchitsky, apendectomía.

## SUMMARY

The gastrointestinal tract carcinoid tumors get originated from the neuroendocrin cells, based in the cripts of the digestive tract mucous generally called Kulchitsky cells, being the appendix the most frequent location for intestinal

carcinoid tumor, being followed by the small intestine. It is more frequent in women. With a proportion of 2 - 4:1 present in 1 out of 300 apendectomies aproximatly. It is infrequent in children. The incidence in the pediatric population is 1 out of 100 000 children a year. Clinic case: 2279surgical pathology files were reviewed processed in the hospital as appendicitis diagnose from which two corresponded to appendix carcinoide tumors histologically diagnosed; the first one was a 13 year old male and the second was a 15 year old female. The individually found macro and microscopic morphological findigs are described. **Conclusions:** the appendix classical carcinoide tumor constitutes a rare neoplasia in which the general practitioner must think when diagnosing and appendicitis frame, and the specialist must know the histologic classification because the diagnose depends on that, besides the clinical evolution and treatment for the patient. The two described cases constitute the typical morphology and evolution of an appendix classical carcinoid tumor.

**Keywords:** Carcinoide tumor, kulchitsky cells, appendectomy.

## INTRODUCCIÓN

Los tumores carcinoides del tubo gastrointestinal se originan de las células neuro-endocrinas, situadas en las criptas de la mucosa del tubo digestivo, generalmente llamadas células de Kulchitsky.

El apéndice es la localización más frecuente de los tumores carcinoides intestinales, seguido del intestino delgado, sobre todo el íleon, el recto, el estómago y el colon.<sup>1,2</sup>

El tumor carcinoide del apéndice es la neoplasia apendicular más común, comprende el 75% de los tumores apendiculares. Es más frecuente en mujeres que en hombres, con una proporción de 2-4: 1 Se presentan aproximadamente en 1 de

<sup>(1)</sup> Estudiante, 3er año de Lic. Médico Cirujano; Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica de Ciencias de la Salud, Escuela de Medicina Humana.

<sup>(2)</sup> Médico Cirujano, especialista en Anatomía Patológica. Profesor Investigador de la División Académica de Ciencias de la Salud U.J.A.T. Jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón". Villahermosa, Tabasco.

<sup>(3)</sup> Médico Cirujano, especialista en Anatomía Patológica. Hospital Universitario UPAEP. Laboratorio de Patología Quirúrgica y Citología Exfoliativa de Puebla.

cada 300 apendectomías en adultos.<sup>1,3</sup> Representando el 0,3-0,9% de las apendectomías realizadas en adultos.<sup>4</sup>

D'Aleo menciona que la incidencia en la población pediátrica es 1 por 100.000 niños al año.<sup>5</sup> Aunque Parkes et al. En un estudio de 40 carcinoides de apéndice en niños reportó una incidencia de 1.14 por millón de niños al año.<sup>6</sup>

La mayoría de los casos son hallazgos casi incidentales, pero pueden ser encontrados asociados a apendicitis aguda como resultado de la obstrucción del lumen.<sup>1,7</sup>

De los 144 casos divulgados por Moertel et al., 71 % se situaban en el extremo distal del apéndice, el 22% en el cuerpo, y el 7% en la base; el 70% de las lesiones eran menores de 1 centímetro de diámetro, y solamente dos midieron 2 centímetros o más.<sup>3,8</sup> Aunque todos los carcinoides son potencialmente malignos, su tendencia a mostrar dicho potencial depende del lugar de origen, profundidad de la infiltración y del tamaño del tumor.<sup>9</sup>

Las células de la mayor parte de los tumores carcinoides tienen gránulos de secreción bien formados y rodeados de membranas con centros osmiofilos. La mayoría de los carcinoides contienen cromogranina A, sinaptofisina y enolasa neuronal específica, así como histamina, bradicinina, calcitriol y prostaglandinas. Aunque no tienen conexiones directas con las terminaciones nerviosas de la lámina propia, están muy próximos a éstas.<sup>3,9,10,11</sup>

Prommegger et al. en un estudio de 44 tumores carcinoides de apéndice observaron que el 94% eran positivos para la Serotonina, mientras que solamente 39 tumores (83%) eran inmunoreactivos para la cromogranina.<sup>12</sup>

Los carcinoides de apéndice son generalmente asintomáticos, y la indicación para la intervención quirúrgica son dolores abdominales agudos o crónicos en el cuadrante inferior derecho.<sup>7,13</sup>

En la actualidad la clasificación morfológica de este tipo de neoplasias es la aceptada por la OMS<sup>8</sup> y se aceptan las categorías de carcinoide clásico, tubular, de células calciformes (mucinoso), los de tipo mixto y otras variedades. Con una división de los tipo clásicos de acuerdo al tipo de gránulos que manifiesten:

- Carcinoide clásico (neoplasias endócrinas bien diferenciadas.)
- Células EC- neoplasias productoras de serotonina.
- Células -L glucagon como péptido y PP/PYY Productores.

#### **Las características para considerar a un tumor como carcinoide clásico son las siguientes:**

Se les considera originados de células neuroendocrinas (catalogadas anteriormente como sistema APUD) son subepiteliales presentes en la lámina propia y la submucosa apendicular. Más del 95% son tumores menores de 2

centímetros de diámetro y, puesto que la probabilidad de metástasis depende del tamaño tumoral, en menos de un 10% de los casos existen metástasis en el momento del diagnóstico.<sup>11</sup>

Los tumores carcinoides son firmes, blanco-grisáceo, y bien circunscritos pero no encapsulados. Adquieren un color amarillento después de la fijación con formalina.

Microscópicamente, los tumores carcinoides del apéndice se pueden dividir en varias categorías. El tipo clásico (insular) formado por jerarquías sólidas de células monótonas pequeñas con formaciones acinares o en algunas ocasiones de rosetas; las mitosis son raras. Algunas de las células se infiltran dentro de los nervios intra-apendiculares, característica que puede relacionar su invasión con su histogénesis. La invasión del músculo y los vasos linfáticos son raros, pero la extensión a la superficie peritoneal no. El crecimiento difuso de células tumorales monótonamente similares, con escaso citoplasma granular eosinófilo y núcleo redondeado moteado también es frecuente.<sup>1,3</sup>

En algunas ocasiones, los gránulos citoplásmicos de estas células son grandes y acidófilos, simulando los de las células de Paneth, característica exhibida a veces por las células de Kulchitsky.<sup>3,10,11</sup>

Los patrones de crecimiento son característicos y armoniosos; formando nidos con empalizada periférica (Tipo A), grupos de borde festoneado (Tipo B) o rosetas y glándulas (Tipo C) con formas mixtas. Por técnicas de inmunohistoquímica o ultraestructura, se puede determinar su contenido citoplásmico.<sup>10,11</sup>

#### **Carcinoide tubular, de células calciformes y mixtos:**

El carcinoide tubular tiene un patrón diferente del carcinoide clásico, por lo que suele ser mal diagnosticado; forma cordones y glándulas dispersas, que pueden contener mucina en su luz. Junto con los calciformes, se agrupa como formas mixtas adeno-carcinoides.<sup>10</sup>

El comportamiento de los carcinoides mucinosos (de células calciformes) es mucho más agresivo que el de los otros dos tipos. Las metástasis en este tipo histológico ha sido documentado en un 8%, el sitio más común es el ovario.<sup>1</sup>

La distinción entre carcinoide de células calciformes y otros tipos de tumor es de gran importancia debido a las implicaciones para el tratamiento y el pronóstico.<sup>14</sup>

#### **Adenocarcinoma:**

El adenocarcinoma es el tumor maligno del tejido epitelial glandular del apéndice y se origina en los mismos tejidos del adenoma. De igual forma que éste, su estructura varía según el tejido de origen.<sup>15</sup> De diámetro es irregular y varía de 1-20

centímetros, su crecimiento es rápido así como su consistencia firme y color blanquecino. Histológicamente se manifiestan con formaciones glandulares y grandes variables de diferenciación y secreción acompañadas de atipias celulares, mitosis abundantes y anormales, áreas de necrosis y a veces fibrosis.<sup>15</sup> Esta neoplasia no debe ser confundida con una carcinoide ya que tienen un comportamiento biológico, histogénesis completamente diferentes.

**Tratamiento**

La terapia para los carcinoides depende del tamaño del tumor y consecutivamente del riesgo de la metástasis. En los tumores entre 1 y 2 cm. el tratamiento debe ser individualizado y basarse en factores como la edad y enfermedades del paciente, la localización del tumor, la invasión linfática o vascular, la afección del mesoapéndice y/o de los ganglios linfáticos debiendo considerarse la colectomía o hemicolectomía en alguno de esos casos pero habitualmente se opta por apendectomía.<sup>1, 11</sup>  
 El pronóstico a cinco años es favorable en pacientes con carcinoides apendiculares pequeños; con una supervivencia del 100 por ciento.<sup>16,17</sup>

**Descripción de casos clínicos:**

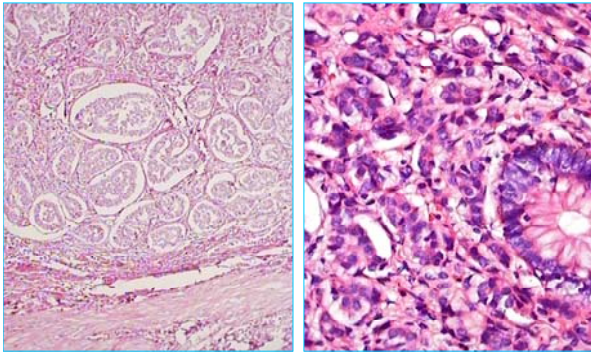
Se realizó un estudio retrospectivos de los archivos de Patología Quirúrgica del Hospital del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” de Villahermosa, Tabasco; desde marzo de 1983 hasta julio de 2005 (22 años) y de un total de 11, 993 estudios quirúrgicos, resultaron 2,279 (19 % de todos los estudios) y de estos sólo se identificaron dos casos para un 0.087% del total de casos quirúrgicos estudiados.  
 Las características tanto clínicas como morfológicas de los dos casos, están concentradas en el cuadro 1. El estudio histopatológico se realizó por los métodos habituales (hematoxilina/eosina) y la inmunohistoquímica se intentó en los dos casos pero el primero, por su antigüedad (julio de 1991) no aportó datos confiables, en cambio el segundo caso más reciente (mayo 2005) resultó positivo a la cromogranina-A y la serotonina. (Figuras 1-4)  
 Las diferencias entre los dos casos consisten en la localización de la neoplasia, en el primer caso el tumor es pequeño y localizado en el tercio distal del apéndice y no tiene relación con el cuadro apendicular (el tumor coincide con la apendicitis) en cambio, en el segundo caso el tumor es también pequeño pero se localizó en la porción media del apéndice, en este caso el tumor si provocó la apendicitis ya

**CUADRO 1.** Características principales de los casos.

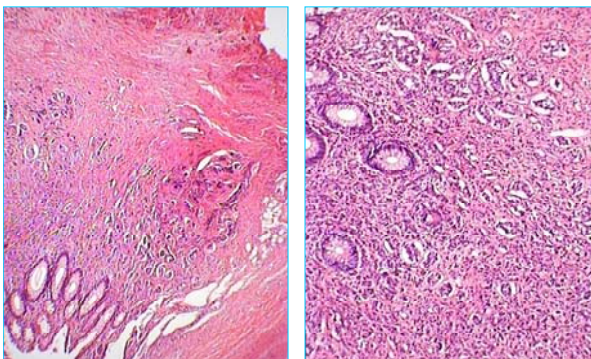
<b>C A S O</b>	<b>Edad</b>	<b>Evolución</b>	<b>S e x o</b>	<b>Diagnóstico Preoperat.</b>	<b>Descripción macroscópica (Pieza)</b>	<b>Descripción microscópica</b>	<b>Ubicación y tamaño del tumor</b>
1	13 años.	12 días.	M	Apendicitis.	Serosa café, ulcerada, congestiva, hemorrágica, perforación con bordes necroticos y pared amarillenta.	Tumor constituido por células pequeñas, redondas con un patrón glandular, Infiltración a la muscular y la serosa.	1/3 proximal >1cm
2	15 años.	2 días.	F	Apendicitis.	Apéndice engrosado con natas fibrino-purulentas en el tercio medio, con extensión a la serosa. En la unión del 1/3 medio con el distal una zona nodular amarillenta.	En la zona de unión del 1/3 medio y distal hay una neoplasia con un patrón celular de elementos epiteliales que forman nidos, unidades glandulares, acinares con luz y células que recuerdan a las de Paneth e infiltración de toda la pared desde la mucosa hasta el meso-apéndice.	1/3 Medio-distal >1cm

que infiltró en forma difusa desde la mucosa hasta la serosa incluyendo la grasa de el meso-apéndice. Sin embargo, a pesar de esta extensión los márgenes quirúrgicos no presentaron tumor. La exéresis del apéndice fue el tratamiento por el cual se optó en los dos casos puesto que se valoró y se hizo diagnóstico de apendicitis aguda; no hubo diferencia en la sintomatología, aunque en el segundo caso la evolución clínica fue más corta, pero en ninguno se sospechó la presencia del tumor. (Figura 5)

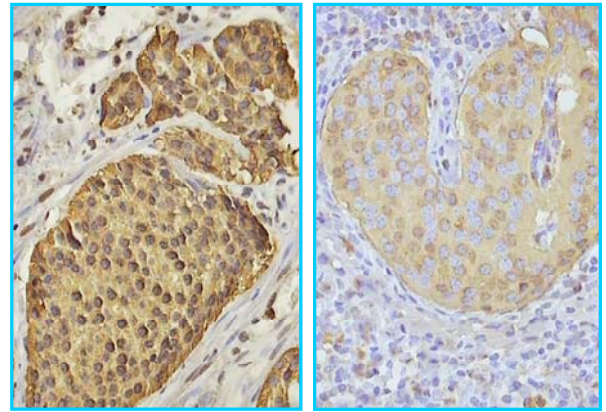
**FIGURA 1.** Fotomicrografías de dos cortes de apéndice cecal teñidos con Hematoxilina Eosina (HE), el primero a 60X el segundo a 100X en los cuales se aprecia la formación de unidades tubulares y/o glandulares esta última mas marcada en la de mayor aumento; así como, células monótonas pequeñas y redondas sin mitosis, algunas con gránulos citoplásmicos que recuerdan a las células de Paneth.



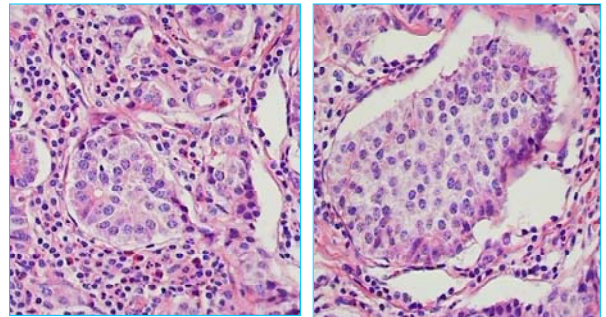
**FIGURA 2.** Fotomicrografías de los cortes de apéndice cecal teñidos con HE, el primero a 10X donde se aprecian células neoplásicas localizadas en la submucosa que se extienden hasta la muscular; la segunda imagen (40X) muestra el patrón glandular como el tubular este último mas acentuado en la porción superior de la foto.



**FIGURA 3.** Fotomicrografías de los cortes histológicos procesados por Inmuno-histoquímica para revelar la presencia de Serotonina y Cromogranina respectivamente; mediante el precipitado de color café ocre se demuestra la presencia de estas sustancias tanto en las células distribuidas en macizos celulares como en las formaciones tubulares o acinares. La presencia de gránulos de secreción confirma el origen neuroendocrino de estas neoplasias.



**FIGURA 4.** Fotomicrografías de cortes teñidos con HE (60X) de dos diferentes zonas de los apéndices en las cuales hay células neoplásicas; en el primero se aprecia claramente una disposición con patrón glandular; mientras que en la segunda el patrón es compacto, en ambas las células son monótonas y moteadas sin evidencia de mitosis.



**FIGURA 5.** Imagen macroscópica del corte transversal y otro longitudinal de los apéndices, del caso 1 y 2 respectivamente; se muestra una reducción de la luz en el primer caso y en el otro congestión y hemorragia, así como con nats fibrino-purulentas en la serosa; los dos con aspecto nodular.



## DISCUSIÓN

En niños los carcinoides de apéndice se han reportado con frecuencia desde 1 caso por cada 100,000 niños, hasta 1 por cada 1.4 millones de niños.<sup>5,6</sup> En cambio en los adultos Goede AC y cols. refieren un porcentaje entre 0.3 al 0.9% de la apendicectomías. En nuestra experiencia tuvimos 1 por cada 1140 apendicectomías lo que equivale al 0.087% del total de apendicectomías realizadas a lo largo de los 22 años actividad quirúrgica del servicio de anatomía patológica en el hospital. Se refiere una mayor prevalencia en el género femenino 2-4:1;<sup>1,3</sup> los nuestros fueron 1 a 1 por lo que se tiene una proporción de 1:1 por lo tanto no se encontró diferencia alguna de género.

En el estudio clásico de Moertel y cols. La ubicación de los tumores carcinoides de apéndice fue en la porción distal el 71%, en la porción media el 22% y en la proximal únicamente el 7%; por lo que cabría esperar que nuestros dos casos la ubicación fuese en el extremo distal; sin embargo, tuvimos un caso en el porción medio-distal y otro en la región media. Se sabe que las células de la mayor parte de los tumores carcinoides tienen gránulos de secreción bien formados y que la mayoría contienen cromogranina A, sinaptofisina y enolasa neuronal específica así como serotonina.<sup>3, 9, 10, 11</sup> y que estos son considerados por la OMS como marcadores para la diferenciación de neoplasias neuroendócrinas y al mismo tiempo son los mensajeros más comunes de éstas células.<sup>10</sup> Solo se pudo demostrar el origen neuroendócrino de la segunda neoplasia siendo positivos a las dos sondas, pero más intensa para la serotonina que para la cromogranina. En el primer caso el material no dio resultados satisfactorios por la antigüedad del material. Por lo que coincidimos con el estudio de Prommegger et al. que demostró que la serotonina es la sustancia que en más porcentajes de tumores carcinoides se reporta positivo y la cromogranina es la segunda.<sup>11, 12</sup>

La sintomatología que se observó en nuestros casos fue compatible con la del tumor carcinoide ya que son las mismas que para un proceso de apendicitis incluyendo el dolor tipo cólico en fosa iliaca derecha (FID), fiebre y malestar general. Por todas sus características antes descritas y de acuerdo al patrón histológico en el cual no se observan células mucoproducidas y sí células monótonas con patrones tubulares o glandulares y el curso clínico en el cual no se tiene reportes hasta la fecha de algún problema asociado al tumor, ubicamos nuestros dos casos según la más reciente clasificación de tumores del aparato<sup>8</sup> como carcinoides de tipo clásico, primarios del apéndice cecal.

## CONCLUSIÓN

El tumor carcinoide del apéndice constituye una neoplasia

poco frecuente, pero que es muy probable que el médico general deba enfrentarse de primera instancia ante un cuadro de apendicitis (debe incluir esta posibilidad en el diagnóstico diferencial), esto refuerza la necesidad de estudiar histopatológicamente todos los tejidos extraídos a cualquier paciente, a pesar de lo «obvio» del diagnóstico. El médico tratante debe conocer la clasificación histológica ya que de ello depende la canalización adecuada del paciente para su manejo. Aunque la forma clásica del carcinoide es la más frecuente y «benigna», la presencia de diferenciación mucoproducida en contraparte de las células neuroendócrinas, oscurece el pronóstico. Los dos casos descritos constituyen la evolución y morfología típica de un tumor carcinoide clásico de apéndice con variaciones en cuanto a la causa de la ruptura apendicular, la extensión de la enfermedad con un planteamiento acerca del manejo ulterior, que afortunadamente ha sido poco agresivo biológicamente y se consideran a ambos pacientes como libres de enfermedad a la última fecha de revisión. En la literatura no se encuentran datos de malignidad del tumor, ni evidencia de enfermedad residual por lo que la apendicectomía es el tratamiento radical. Nuestros dos casos descritos constituyen la evolución y morfología típica de un tumor carcinoide clásico de apéndice.

## REFERENCIAS

1. Cabrera-Morales MM, González-González K, Santaclara-Laverdeza I, Martínez-Rabaza M, Meneses-Valencia R. Carcinoides de apéndice cecal. Congreso Virtual Hispanoamericano de anatomía Patológica. Cuba.2004. Se encuentra en: <http://conganat.sld.cu/6CVHAP/autores/trabajos/T075/index.html>.
2. Beyroui MI, Gharbi A, Abid M, Beyroui R, Elleuch S, Gharbi W, Chaabouni M, Kchaou I, Kharrat M, Jomaa N, Boudawara T. Carcinoid tumors of the appendix. A report of 46 cases Tunis. Med 2004; 82(7):668-73.
3. Rosai J, Ackerman S. Surgical Pathology. 9na ed. Philadelphia USA: Mosby; 2004; Vol 1. 765-768.
4. Goede AC, Caplin ME, Winslet MC. Carcinoid tumour of the appendix. Br J Surg 2003; 90(11):1317-22.
5. D'Aleo C, Lazzareschi I, Ruggiero A, Riccardi R. Carcinoid tumors of the appendix in children: two case reports and review of the literature. Pediatr Hematol Oncol 2001; 18(5):347-51.
6. Parkes SE, Muir KR, al Sheyyab M, Cameron AH, Pincott JR, Raafat F, Mann JR. Carcinoid tumours of the appendix in children 1957-1986: incidence, treatment and outcome. Br J Surg 1993; 80(4):502-4.
7. Esmer-Sanchez DD, Martinez-Ordaz JL, Roman-Zepeda P, Sanchez-Fernandez P, Medina-Gonzalez E. Appendiceal tumors. Clinicopathologic review of 5,307 appendectomies.

Cir 2004; 72(5):375-8.

8. Starley R, Hamilton & Altonen L. The WHO Clasification of tumours, Pathology & Genetics, Digestive system. Lyon, IARC press France. 2000.

9. Robbins, Cotran R, Kumar V, Collins T, Patologia Estructural y Functional. Philadelphia.USA. Mc Graw-Hill interamericana editors, S.A. de C.V. Saunders company; 2000 . Pag.871-872.

10. Astudillo, A. Clasificación y caracterización biológica de los tumores neuroendocrinos del tracto gastrointestinal. Oncología (Barc.) abr. 2004;27(4):51-56.

11. Elizalde I, et al. tratamiento actual del tumor carcinoide Servicio de Aparato Digestivo. Hospital de Navarra. Pamplona. España. Gastroenterol Hepatol 2002;25(8):508-13.

12. Prommegger R, Obrist P, Ensinger C, Schwelberger HG, Wolf C, Fischer-Colbrie R, Et al. Secretoneurin in carcinoids

of the appendix-immunohistochemical comparison with chromogranins A,B and secretogranin II. World J Surg 2002; 26(12):1489-92.

13. Pelizzo G, La Riccia A, Bouvier R, Chappuis JP, Franchella A. Carcinoid tumors of the appendix in children. Pediatr Surg Int 2001; 17(5-6):399-402.

14. Carr N, De Sobin L. Neuroendocrine tumors of the appendix. Semin Diagn Pathol 2004; 21(2):108-19.

15. Galano R, Casaus A, Rodriguez Z. Adenocarcinoma primario del apéndice cecal. rev cubana cir, mayo-ago. 1998; 37(2):119-125.

16. Bottger T. Surgical therapy of carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. Zentralbl Chir 2001;126(9): 676-81.

17. Drac P, Utikal P, Jezdinska V. Classic carcinoids of the appendix. Rozhl Chir 2000; 79(5):224-6.