

Carcinoma neuroendocrino del apéndice cecal, un hallazgo incidental de una apendicetomía. Reporte de un caso

Daniel Carballo-Torres^{1*}, Mayte Lima-Pérez¹, Jorge L. Soriano-García¹, Iraida Caballero-Aguirre¹, Carlos A. Domínguez-Álvarez¹ y Javier González-Argote²

¹Servicio de Oncología Clínica, Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba; ²Departamento de Química Biológica, IQUBICEN CONICET-UBA, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Resumen

Los tumores neuroendocrinos se distribuyen en todo el sistema digestivo, el 19% se localizan en apéndice cecal. Se presenta paciente de sexo femenino de 25 años, que luego de una apendicetomía se recibe informe de biopsia que informa carcinoma infiltrante hasta la serosa, moderadamente diferenciado. Se decidió realizar hemicolectomía derecha por tratarse de un tumor que no se registraba su tamaño por anatomía patológica. El seguimiento clínico endoscópico incluso muestra una evolución muy favorable. Resulta importante el estudio histopatológico, dado que incluso en el transoperatorio casi nunca se sospecha esta enfermedad, lo que conduce a un diagnóstico tardío y un peor pronóstico.

Palabras clave: Tumor. Neuroendocrino. Tumor carcinoide. Apendicitis aguda.

Neuroendocrine carcinoma of the cecal appendix, an incidental finding of an appendectomy. Case report

Abstract

Neuroendocrine tumors are distributed throughout the digestive system, 19% are located in the cecal appendix. A 25-year-old female patient is presented, who after an appendectomy receives a biopsy report that reports infiltrating carcinoma to the serosa, moderately differentiated. It was decided to perform a right hemicolectomy because it was a tumor that was not registered due to pathological anatomy. Clinical-endoscopic follow-up even shows a very favorable evolution. Histopathological study is important, since even in the intraoperative period this disease is almost never suspected, which leads to late diagnosis and a worse prognosis.

Key words: Tumor. Neuroendocrine. Carcinoid tumor. Acute appendicitis.

Introducción

Las neoplasias malignas primarias del apéndice cecal son infrecuentes, se reportan 1/10,000 casos en la casuística mundial y constituyen del 0.2 a 0.5% de todos los tumores del tubo digestivo. Sin embargo, su

difícil diagnóstico prequirúrgico constituye un obstáculo para el tratamiento oportuno de esta enfermedad. La mayoría de estos tumores son intervenidos con un diagnóstico de apendicitis aguda o abdomen agudo y se identifican después como un hallazgo incidental en el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica. De

Correspondencia:

*Daniel Carballo-Torres
E-mail: danyoncologia@gmail.com

Fecha de recepción: 08-07-2020
Fecha de aceptación: 27-08-2020
DOI: 10.24875/j.gamo.20000130

Disponible en internet: 09-07-2021
Gac Mex Oncol. 2021;20(Supl):45-50
www.gamo-smeo.com

2565-005X/© 2020 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

esta forma la enfermedad puede progresar de manera silente, lo cual propicia un elevado porcentaje de mortalidad^{1,2}.

El endotelio del apéndice vermiforme está conformado por masas de tejido linfoide y revestido por células columnares secretoras de moco, los cambios en la capa de las células columnares causan los diferentes tumores^{1,2}.

Entre los tumores apendiculares malignos, el de mayor prevalencia es el tumor neuroendocrino, antes llamado tumor carcinoide, encontrándose hasta en el 70% de todos los casos, con una incidencia aproximada del 1.5% y prevalencia cercana al 0.30%. Los tumores neuroendocrinos se distribuyen en todo el sistema digestivo, aproximadamente el 19% se localizan en apéndice cecal. El 90% de los tumores primitivos de ese órgano son carcinoides³⁻⁵.

Originalmente se les llamó tumores carcinoideos, debido a la apariencia maligna de sus células, a pesar de mantener un comportamiento benigno, sin embargo, actualmente se sabe que la mayoría de los tumores neuroendocrinos poseen potencial maligno, por lo que el término «carcinoide» se mantiene meramente descriptivo y se utiliza en referencia a tumores neuroendocrinos, exceptuados los tumores pancreáticos^{6,7}.

Con la finalidad de contribuir al conocimiento y manejo de esta neoplasia, en este artículo se presenta un paciente con el diagnóstico de carcinoma neuroendocrino con patrón carcinoide trabecular e insular del apéndice cecal posterior a una apendicectomía de urgencia.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 25 años de edad, de color de la piel blanca, con antecedentes patológicos personales de asma bronquial y obesidad grado I. Se registran antecedentes familiares de cáncer de colon.

La paciente refiere que el 31 de octubre presentó un dolor abdominal localizado en el hemiabdomen inferior, región derecha (fosa ilíaca derecha) de 10 horas de evolución, fijo, mantenido, que no se irradiaba, que se intensificó en el transcurso de las horas y se acompañó de un pico febril de 38 °C, náuseas y falta de apetito. Fue valorada por el Servicio de Cirugía General del Hospital de Mayabeque, constatándose al examen físico un abdomen globuloso que seguía los movimientos respiratorios, doloroso a la palpación difusa en todo el abdomen, localizado en la fosa ilíaca derecha, punto de McBurney (positivo). La percusión fue normal y los ruidos hidroaéreos estaban presentes y normales. El resto de los sistemas al examen físico sin alteraciones.

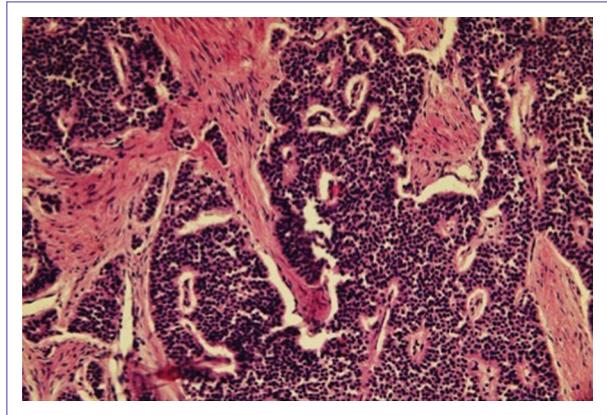


Figura 1. Microscopia del tumor carcinoma neuroendocrino, se observan múltiples nidos y sábanas tumorales con patrón carcinoide trabecular e insular del apéndice cecal. Tinción de hematoxilina y eosina, 200x.

Se presume el diagnóstico de una apendicitis aguda supurada y se decide la conducta quirúrgica.

Se realiza apendicectomía; en el acto quirúrgico se informó que se localizó un apéndice en estadio supurado, escasa fibrina, 100 ml de líquido serosanguinolento. Se realizó la apendicectomía sin dificultad y se continuó tratamiento con antibioticoterapia con ceftriaxona (1g) cada 8 horas, metronidazol (500 mg) cada 8 horas y amikacina (500 mg) 1 ampolla diaria durante 5 días, todos por vía endovenosa. El paciente egresó a su hogar con tratamiento a cumplimentar 10 días de antibioticoterapia con cefalexina (500 mg) cada 8 horas y metronidazol (500 mg) cada 8 horas.

Un mes luego de la operación se recibe el informe de la biopsia de la pieza quirúrgica, que informa: carcinoma infiltrante hasta la serosa moderadamente diferenciado. Luego de una discusión en el servicio se decidió derivarla al Centro de Referencia Nacional de Anatomía Patológica (CENRAP) del Hospital Hermanos Almeijeiras.

Se revisaron las láminas y bloques de la pieza quirúrgica y se informó por el Departamento CENRAP los siguientes hallazgos (Figs. 1-3):

- Diagnóstico microscópico: carcinoma neuroendocrino con patrón carcinoide trabecular e insular del apéndice cecal que infiltra hasta la serosa.
- Inmunohistoquímica: creatina quinasa (CK) (+), cromogranina A (+), enolasa neuronal específica (NSE) (+), sinaptofisina (+), Ki67 (+) en el 10% de los núcleos tumorales.

Se valora a la paciente en el Hospital Hermanos Almeijeiras el 15 de enero del siguiente año. Se registran

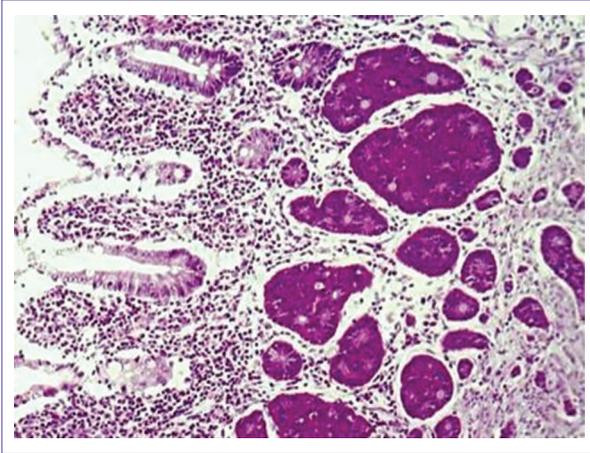


Figura 2. Microfotografía con objetivo 10x con tinción de hematoxilina y eosina (H-E). Se observa mucosa apendicular (derecha) con pérdida de su morfología por una neoplasia maligna (izquierda) constituida por nidos e islas de células que presentan núcleos redondos uniformes y citoplasma eosinófilo moderado. H-E, 200x.

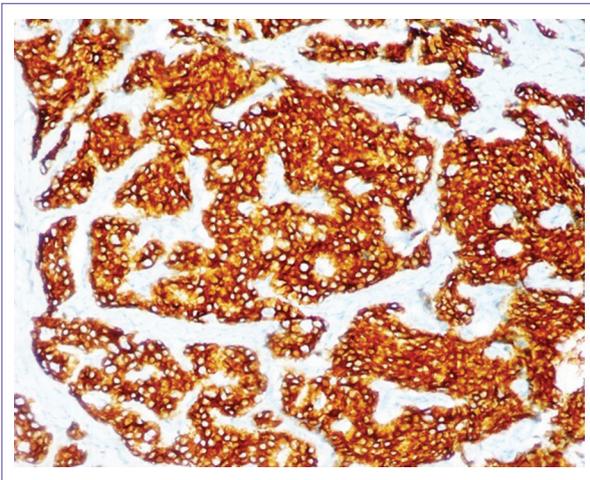


Figura 3. Microscopía del tumor carcinoma neuroendocrino, se observa la expresión de la cromogranina citoplasmática y el escaso citoplasma formando grupos sólidos con patrón insular (islotas). Tinción de hematoxilina y eosina, 400x.

como hábitos tóxicos el consumo de 10 cigarros diarios y 1 taza diaria de café.

Al examen físico se encontró un índice de masa corporal de 30 kg/m². El examen de abdomen se encontró globuloso, blando, depresible, no doloroso a la palpación, que sigue los movimientos respiratorios, cicatriz quirúrgica sin alteración. La percusión no tuvo alteraciones, ruidos hidroaéreos presentes y normales. El resto del examen físico sin alteraciones.

Al evaluar la *Eastern Cooperative Oncology Group*, esta fue de 0.

Se realizan otros estudios para estadificación, con los siguientes resultados:

- Radiografía de tórax: no se observan alteraciones pleuropulmonares. Sin ensanchamiento mediastinal. Cúpulas diafragmáticas normales. Sin derrame pleural. Sin alteraciones óseas.
- Ultrasonido abdominal: no se precisan alteraciones en los órganos del hemiabdomen superior. Vejiga vacía.
- Tomografía computarizada (TC): no se observan alteraciones pleuropulmonares ni mediastinales. Hígado, vesícula biliar, páncreas, bazo y riñones sin alteraciones. No se observan adenopatías intraabdominales.

Luego de un análisis integral de los resultados encontrados se estadificó la paciente como pT4 N0 M0 y se decidió tratamiento quirúrgico oncoespecífico curativo.

El 13 de febrero se vuelve a intervenir quirúrgicamente, realizándose una hemicolectomía derecha por no tener documentado el tamaño tumoral, ni la presencia o no de ganglios.

El reporte de anatomía patológica del ciego y la base de inserción apendicular informa que: no hay muestra de tumor carcinoide residual ni infiltración de la serosa peritoneal, sin lesión en bordes de sección quirúrgica proximal ni distal. Sin metástasis en los ganglios linfáticos disecados (0/6).

Actualmente la paciente se mantiene con buen estado general y sin limitaciones de su actividad física, con una vida normal.

Se mantiene seguimiento por oncología cada tres meses. En la última consulta el examen físico fue negativo, el ultrasonido abdominal se encontró sin alteraciones, exámenes de laboratorio dentro de valores entre parámetros normales, y buena evolución clínica de la intervención quirúrgica.

Se indican estudios de extensión para las próximas consultas de seguimiento, y se mantiene bajo observación clínica e imagenológica.

Discusión

Los tumores de localización apendicular clásicamente se consideran una enfermedad rara y el diagnóstico definitivo se realiza, generalmente, mediante la pieza anatómica analizada por el patólogo en el postoperatorio⁸.

Las neoplasias malignas de apéndice cecal constituyen un grupo heterogéneo de tumores con evolución y pronóstico variable, lo cual dificulta su sospecha y diagnóstico precoz. El tumor carcinoide o carcinoma

neuroendocrino del apéndice cecal es más frecuente en mujeres que en hombres, con una proporción de 4:1, en las edades comprendidas entre los 20 y 29 años⁹.

La paciente presentada se corresponde con los rangos de la segunda década de vida, del sexo femenino, lo que no se encuentra en correspondencia con los picos de mayor incidencia reflejada en la literatura revisada.

La presentación clínica se debe a los mecanismos fisiopatológicos involucrados y la sintomatología puede ser secundaria al tumor o al síndrome carcinoide; dentro de las manifestaciones agudas se encuentra la obstrucción intestinal, que es la presentación más común y se produce secundaria a la reacción desmoplásica generada por este. Se han descrito náuseas, vómitos y en algunos casos anemia, debida al sangrado intestinal. Las manifestaciones intestinales crónicas pueden presentarse con dolor de varios meses a años de evolución y suelen diagnosticarse erróneamente como síndrome de malabsorción o síndrome de colon irritable^{10,11}.

Excepcionalmente son diagnosticados antes o durante la cirugía, en su mayor número son hallazgos anatomopatológicos en el examen de apéndices cecales extraídos con el diagnóstico de apendicitis aguda. Pueden presentarse como hallazgo incidental en un paciente asintomático, apendicitis aguda, dolor crónico en fosa ilíaca derecha o como síndrome carcinoide clásico^{12,13}.

En esta paciente, el diagnóstico fue un hallazgo incidental, al presentar síntomas y signos que fueron interpretados como una apendicitis aguda y fue realizada la apendicectomía de urgencia. Ya en el estudio anatomopatológico quedó definido el diagnóstico de un tumor carcinoide.

Los carcinoides apendiculares y rectales raras veces producen metástasis, mientras que los carcinoides ileales, gástricos y de colon con frecuencia son agresivos¹⁴.

La mayoría de las lesiones malignas apendiculares son un producto de la extensión de un tumor primitivo de órganos vecinos, y en algunos casos, pueden ser provocados por metástasis de tumores distantes¹⁵.

La frecuencia de metástasis es rara, solo alrededor del 3% en el caso de lesiones de 2 cm de diámetro mayor, y pueden presentar amplia infiltración local, se diseminan al hígado, el hueso y el pulmón; en estos casos está indicada la quimioterapia¹⁵.

Hasta el momento la paciente no ha tenido signos ni síntomas de metástasis, con estudios de extensión (radiografía de tórax, ecografía abdominal y TC

contrastada de tórax y abdomen) sin alteraciones según las consultas de seguimiento.

Desde el punto de vista histológico, las células neoplásicas pueden formar islotes discretos, trabéculas, fibras, glándulas o láminas indiferenciadas. Cualquiera sea su organización, las células tumorales son monótonamente similares, con escaso citoplasma granular rosado y un núcleo punteado entre redondo y oval. Existe variación mínima del tamaño de las células y los núcleos, y las mitosis son variables. En casos inusuales puede existir anaplasia más significativa y, a veces, secreción de mucina dentro de las células con formaciones glandulares. La mayoría de los carcinoides contienen cromogranina A, sinaptofisina y NSE¹³⁻¹⁵.

La inmunohistoquímica puede distinguir un adenocarcinoma de un carcinoide tubular debido a que el último es positivo para cromogranina y/o sinaptofisina. El potencial maligno se relaciona con el tamaño y los tumores menores de 1 cm rara vez se extienden fuera del apéndice o se encuentran adyacentes a la masa. Los tumores menores o iguales a 1 cm solo requieren de apendicectomía. Si mide de 1 a 2 cm, sin la participación de la base del apéndice, se realiza apendicectomía y la cuestión de añadir una hemicolectomía derecha depende del grado, la actividad mitótica, la invasión de mesoapéndice o invasión linfovascular. Estos pacientes deben ser discutidos en una conferencia multidisciplinaria. Los tumores de 2 cm o más grandes están en riesgo de metástasis de ganglios linfáticos o metástasis a distancia y se indica hemicolectomía derecha^{10,14,15}.

En cuanto a la localización topográfica de estos tumores, en el apéndice cecal se observa que afecta con más frecuencia a la punta distal del apéndice, donde produce una tumefacción bulbosa sólida, de hasta 2 a 3 cm de diámetro. Se dividen en dos tipos, insular y tubular^{12,13,15}.

El patrón histológico observado en este caso fue el de trabéculas fibrosas e insular del apéndice cecal. El estudio inmunohistoquímico evidenció la presencia de cromogranina A, CK, NSE y sinaptofisina en las células tumorales, datos que se corresponden con la literatura revisada.

El informe de anatomía patológica del hospital donde fue operada de urgencia no reflejó el tamaño tumoral ni la localización en el apéndice cecal, por lo que no podemos discutir esos datos, aun así, se reflejan por su importancia en el tratamiento, pronóstico y seguimiento de los pacientes. El tratamiento principal para los tumores neuroendocrinos del tubo digestivo es la resección quirúrgica y esta depende del tamaño y el

sitio de localización, de ser posible se realiza cirugía curativa o citorreductora con la intención de mejorar síntomas locales^{11,13}.

El tratamiento quirúrgico óptimo está sujeto a debate, dado que la mayoría se descubren incidentalmente en un espécimen de apendicectomía realizada por otras razones, debe entonces tomarse la decisión de si es necesario o no regresar al paciente a la sala de operaciones para una hemicolectomía derecha^{9,11,12}.

Directrices basadas en el consenso de la Sociedad de Tumor Neuroendocrino de América del Norte (NANETS) y la Sociedad de Tumores Neuroendocrinos Europea (ENETS) sugieren realizar hemicolectomía derecha para todos los tumores mayores de 2 cm y los más pequeños entre 1 y 2 cm con presencia de invasión profunda del mesoapéndice, márgenes indefinidos o positivos, tasa de proliferación mayor (grado 2), angioinvasión o con histología mixta (carcinoide de células calciformes, adenocarcinoide). Para carcinoides entre 1 y 1.9 cm con ausencia de invasión del mesoapéndice y para tumores menores de 1 cm hay acuerdo general de que la apendicectomía sencilla por sí sola es suficiente. El cirujano también debe realizar una inspección completa del intestino, ya que hasta el 25% de los carcinoides del intestino medio pueden ser multifocales, asociados a tumores gastrointestinales malignos de otros tipos histológicos^{8,9,11,13}.

El pronóstico del tumor carcinoide apendicular es bueno, con una tasa de supervivencia de cinco años del 95 al 100% y tasas de recidiva inferior al uno. El tratamiento adyuvante se debe considerar después de la evaluación oncológica para los pacientes con alteraciones hormonales debidas al síndrome carcinoide, lesiones metastásicas sintomáticas mensurables en el hígado o los pulmones, o recidivas locales tardías^{9,12}.

El pronóstico de los pacientes con tumores del apéndice cecal también se verá afectado tanto por su tamaño como por el compromiso metastásico que tenga la neoplasia. Tumores menores de 2 cm, sin compromiso a distancia, tendrán tasas de supervivencia a los cinco años cercanas al 100%; sin embargo, en los tumores entre 1 y 2 cm, con metástasis ganglionar o mayores de 2 cm, la supervivencia descenderá al 78%, en el mismo rango de tiempo. Cuando el compromiso metastásico es orgánico, generalmente hepático en este tipo de tumores, independientemente del tamaño caerá al 32%. El seguimiento de esta patología se realiza en función del tamaño detectado. Los tumores con tamaño menor de 2 cm, en los que la apendicectomía se considera como el manejo definitivo, no requieren seguimiento. En las neoplasias entre 1 y 2 cm o mayor

de 2 cm hemicolectomizadas, se sugiere el seguimiento imagenológico con TC abdominal con doble contraste, *octreoscan* o serológica, que identifica marcadores como la cromogranina y que se llevan a cabo anualmente para determinar el compromiso hepático metastásico o la sintomatología sugestiva de síndrome carcinoide. Para aquellos en los cuales se demuestre metástasis a distancia, el seguimiento está indicado cada seis meses⁹⁻¹¹.

Conclusiones

En esta paciente, particularmente, se decidió realizar hemicolectomía derecha por tratarse de un tumor que no se registraba su tamaño por anatomía patológica y además tenía infiltración al mesoapéndice. El seguimiento clínico y endoscópico hasta la fecha ha mostrado una evolución muy favorable. En relación con lo antes expuesto, se considera importante en estos casos el estudio histopatológico, dado que incluso en el transoperatorio, casi nunca se sospecha esta enfermedad, lo que conlleva el diagnóstico tardío y un peor pronóstico. Los tumores del apéndice cecal representan actualmente un desafío para su diagnóstico y tratamiento oportuno. Hoy en día no existe una guía clínica estándar establecida debido a la rara frecuencia de ocurrencia. En este sentido, este caso clínico contribuye, a pesar de sus limitaciones, al conocimiento de la enfermedad, sus tendencias, y proporciona herramientas para facilitar su manejo, diagnóstico y tratamiento.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Responsabilidades éticas

Protección de sujetos humanos y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

Bibliografía

1. Álvarez-Álvarez S, González-Pérez LG, Sánchez-Pérez EA, Madrigal-Téllez MA, Hurtado-López LM. Prevalencia de tumores apendiculares en pacientes operados de apendicectomía en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", revisión a 10 años. *Cir Gen.* 2016;38(1):7-11.
2. Fulle CA, Castillo RR, Moreno LP, Orellana GM, Cabrerías SM, Briones NP, et al. Análisis de casos de adenocarcinoma apendicular y su manejo en una serie de 10 años en el Hospital Doctor Sótero del Río. *Rev Chil Cir.* 2017;69(4):297-301.
3. Ángeles PD, Vega X, Palacios J. Tumor mucoso apendicular. *Rev Colomb Cir.* 2016;31(1):57-60.
4. Alemán Barrera RO, Catoira Martínez CA, Pando Pérez RM. Cistadenoma mucinoso de apéndice. Presentación de un caso. *Medicentro Electrónica.* 2015;19(2):114-7.
5. Misdráji J. Mucinous epithelial neoplasms of the appendix and pseudomyxoma peritonei. *Mod Pathol.* 2015;28(1):S67-S79.
6. Sánchez García NL, González Fabián L, Hano García OM, García Baccallao EF, Infante Velásquez M, Jiménez Galainena JJ, et al. Tumores neuroendocrinos del tracto gastroenteropancreático. Estudio multicéntrico. *Rev Habanera Cienc Médicas.* 2017;16(6):937-45.
7. Mussan-Chelminsky G, Vidal-González P, Núñez-García E, Valencia-García LC, Márquez-Ugalde MÁ. Intestinal carcinoid tumour: Case report. *Cir Cir Engl Ed.* 2015;83(5):438-41.
8. Baltazar-Alba I, Iñiguez-Martínez C, Vázquez-Isidro E, Martínez-Martín CF, Ulloa-Robles JJ, Amezcua-Gálvez JE, et al. Prevalencia de neoplasias apendiculares: Revisión clínico-patológica de apendicectomías durante 6 años. *Rev Med MD* 2018; 9.10 (2):119-24.
9. Miranda G, Luna L. Tumor neuroendocrino ileal con síndrome carcinoide, patología de difícil diagnóstico y pronóstico variable. *An Fac Med.* 2015;76(2):193-8.
10. Velázquez RN, Hernández JJ, Magendí ND. Tumor carcinoide en intestino delgado. Presentación de un caso. *Rev Inf Científica.* 2016;95(1):154-61.
11. Bustos JM, Castro JCU. Síndrome carcinoide. *Rev Médica Costa Rica Centroamérica.* 2016;73(618):59-63.
12. Blasco M del C, Boselli O FG, Blasco C. Tumor carcinoide: a propósito de dos casos clínicos. *Rev Gastroenterol Perú.* 2016;36(3):269-74.
13. Martínez Navarro J, Fumero Roldán L, Martínez Navarro V, Izquierdo Reyes E. Tumor carcinoide del apéndice cecal en mujer adolescente: a propósito de un caso. *Rev Finlay.* 2018;8(2):155-60.
14. O'Donnell ME, Badger SA, Beattie GC, Carson J, Garstin WIH. Malignant neoplasms of the appendix. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22(10):1239-48.
15. Guelmes Domínguez AA, Sánchez Rivas CM, Rivero Rodríguez N. Tumor carcinoide del apéndice cecal. Presentación de caso. *Gac Médica Espirituana.* 2017;19(2):103-9.