

Eritema generalizado, masa pulmonar e inguinal como forma de presentación de un carcinoma neuroendocrino pulmonar de células grandes

J. MONTERRUBIO VILLAR, A. CÓRDOBA LÓPEZ, M. N. MONTERO MÁRQUEZ¹,
J. C. TORAL PEÑA²

Servicios de Medicina Intensiva, ¹Anatomía Patológica y ²Unidad de Oncología Médica. Hospital de Don Benito-Villanueva. Don Benito, Badajoz

DIFFUSE ERYTHEMA WITH LUNG AND INGUINAL MASSES AS THE INITIAL MANIFESTATION OF A LARGE CELL NEUROENDOCRINE TUMOR OF THE LUNG

RESUMEN

El carcinoma pulmonar neuroendocrino de células grandes se define como un tumor neuroendocrino pobremente diferenciado y de alto grado que se encuentra, morfológica y biológicamente, entre el carcinoide atípico y el carcinoma de células pequeñas. El pronóstico de este tipo de tumor es malo, sobre todo en estadios avanzados.

Describimos un caso con una presentación atípica, con marcada elevación de los niveles de histamina en sangre, asociación no descrita anteriormente, y estadio IV, cuyo diagnóstico se realizó mediante biopsia de una masa inguinal.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma neuroendocrino. Carcinoma de células grandes. Tumores pulmonares.

ABSTRACT

Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung is defined as poorly differentiated and high-grade neuroendocrine tumor that is morphologically and biologically between atypical carcinoid and small cell lung carcinoma. The prognosis of this type of tumor is poor, specially in advanced disease.

We report on a case with atypical presentation, with high blood levels of histamine as a previously unreported association, and IV stage, in which the diagnosis was made after biopsy of an inguinal mass.

KEY WORDS: Carcinoma. Neuroendocrine. Carcinoma. Large cell. Lung neoplasms.

Monterrubbio Villar J, Córdoba López A, Montero Márquez MN, Toral Peña JC. Eritema generalizado, masa pulmonar e inguinal como forma de presentación de un carcinoma neuroendocrino pulmonar de células grandes. An Med Interna (Madrid) 2004; 21: 285-287.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma neuroendocrino de células grandes es una nueva entidad clínico-patológica que actualmente forma parte de la clasificación revisada de cánceres bronquiales de la OMS de 1999 y que ya había sido identificado en 1991 por Travis y cols. en una pequeña serie según criterios descriptivos objetivos. Las características clínicas y tratamiento óptimo de los pacientes con este tipo de tumores no están aún bien establecidos y su pronóstico en general es malo. El tratamiento quirúrgico en estadios no avanzados, y la quimioterapia con regímenes similares a los utilizados para el carcinoma de células pequeñas en el estadio IV constituyen las opciones terapéuticas más destacables.

Presentamos un caso de un paciente con una forma de presentación y de diagnóstico atípicos, con niveles elevados en sangre de histamina, asociación no descrita anteriormente en

este tipo de tumores, aprovechando para revisar distintos aspectos de este infrecuente tipo de neoplasia pulmonar.

CASO APORTADO

Varón de 47 años, fumador y bebedor importante, con hipertrigliceridemia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica tipo enfisema y reagudizaciones frecuentes que ingresa en UCI por insuficiencia respiratoria global e insuficiencia cardíaca derecha precisando ventilación mecánica de forma precoz. En la exploración a su ingreso se observaba eritema difuso que desaparecía con la vitropresión, disminución global del murmullo vesicular con crepitantes en ambas bases, hepatomegalia dolorosa de dos traveses de dedo, edemas en ambos miembros inferiores, pequeñas adenopatías axilares derechas y masa inguinal izquierda dura sin signos inflamatorios, adherida a planos profundos. El hemograma y la coagulación eran normales y en la bioquímica sérica sólo destacaba una LDH de 561 UI/l. En la

radiografía de tórax se observaban grandes bullas en ambos pulmones, discreto infiltrado intersticial perihiliar, cardiomegalia y una imagen redondeada paracardiaca derecha.

Tras permanecer ocho días en ventilación mecánica mejoró con tratamiento con broncodilatadores y diuréticos pudiendo extubarse sin incidencias. Se le realizó una tomografía axial computarizada (TAC) de tórax y abdomen y una biopsia de la masa inguinal. En la TAC se apreciaba una masa pulmonar de bronquio de lóbulo inferior izquierdo con importante componente adenopático en mediastino, atelectasia lobar inferior izquierda y mínimo derrame pericárdico y pleural bilateral, masas en ambas suprarrenales (Fig. 1), psoas iliaco izquierdo y cadena ganglionar inguinal izda. El proteinograma presentaba hipoalbuminemia con reactantes de fase aguda; H. tiroideas, niveles de inmunoglobulinas y complemento normales. Niveles en sangre de insulina y ACTH dentro del rango de la normalidad, histamina en sangre: 71,50 nmol/l (0-9 nmol/l). Serotonina en orina de 24 horas y en sangre en niveles normales, ácido 5-hidroxiindolacético en orina: 11,3 mg/24 h (0-10 mg/24 h). Antígeno carcinoembrionario con valor dentro de la normalidad, enolasa neuronal específica: 52,4 ng/ml (0-12,5 ng/ml). En la biopsia de la masa inguinal izquierda se observaba una infiltración de ganglios linfáticos por células grandes con núcleos con nucleolo prominente y citoplasma poligonal eosinó-

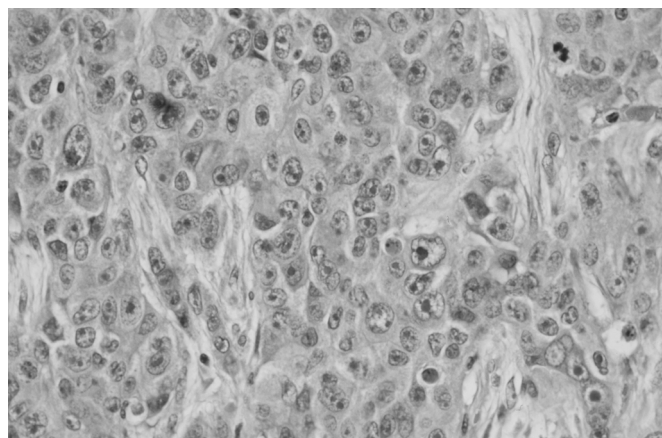


Fig. 2. Biopsia de masa inguinal. Tinción de hematoxilina-eosina (x 40). Infiltración de ganglios linfáticos por células grandes con núcleos con nucleolo prominente y citoplasma poligonal eosinófilo, con numerosas mitosis.

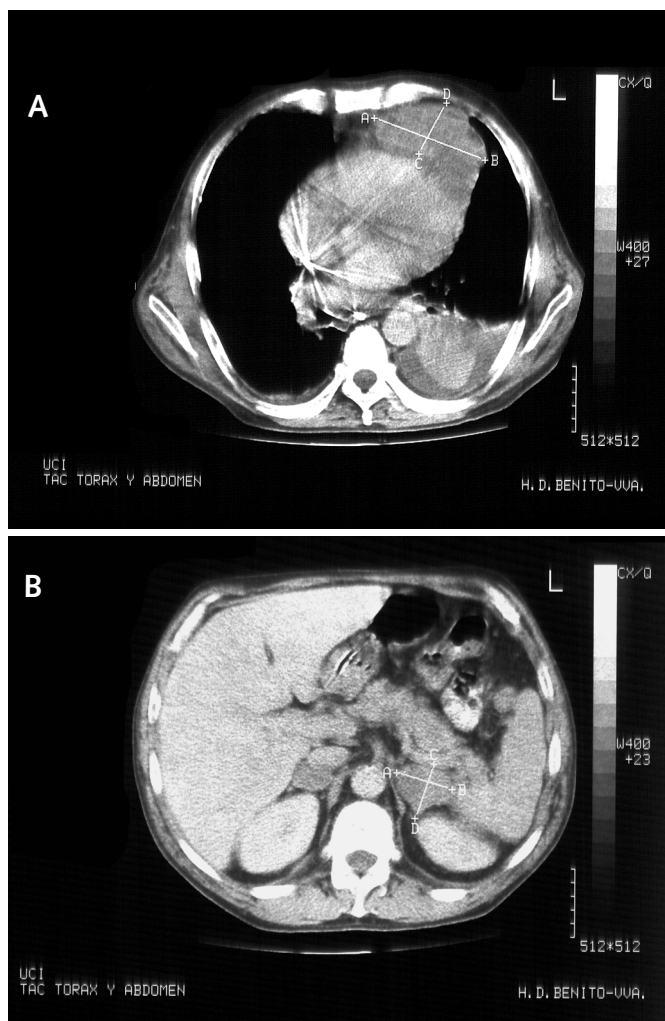


Fig. 1. A: TAC de tórax que demuestra una masa pulmonar de bronquio de lóbulo inferior izquierdo con adenopatías en mediastino y atelectasia lobar inferior izquierda. B: TAC de abdomen en el que se evidencia una masa suprarrenal izquierda que mide aproximadamente 3 x 4 cm de diámetro anteroposterior y transversal respectivamente.

filo, con numerosas mitosis y signos de invasión vascular (Fig. 2). En la inmunohistoquímica las células neoplásicas expresaban citoqueratina AE1/AE3, citoqueratina 18 y enolasa neuronal específica siendo negativos los resultados para citoqueratinas 7 y 20, S100, sinaptofisina y cromograninas.

Con el diagnóstico de carcinoma neuroendocrino de células grandes de origen pulmonar con invasión ganglionar local y a distancia y enfermedad metastásica el enfermo fue tratado con un primer ciclo de carboplatino y etopósido junto con una dosis intramuscular de 20 mg acetato de octreótido, con buena respuesta inicial aunque falleció un mes después tras sufrir una parada respiratoria de causa no filiada.

DISCUSIÓN

El carcinoma neuroendocrino de células grandes fue propuesto como entidad en 1991 separándose del carcinoide típico, del carcinoide atípico y del carcinoma de células pequeñas (1). En 1999 la clasificación de los tumores pulmonares neuroendocrinos fue revisada por la OMS (2) permitiendo la separación entre carcinoides típicos (bajo grado de malignidad), carcinoides atípicos (grado intermedio de malignidad) y el carcinoma neuroendocrino de células grandes junto con el carcinoma de células pequeñas que constituyen, al final del espectro, los tumores de alto grado de malignidad.

Esta diferenciación divergente de los tumores neuroendocrinos del pulmón se explica del hecho de que todos los tumores pulmonares derivan de una célula madre común endodérmica que puede adoptar recaptador de precursor de aminas y propiedades para descarboxilación (3), siendo en ocasiones difícil diferenciar este tipo de tumor del carcinoma de células pequeñas o de algunos carcinoides atípicos.

Mientras los síndromes endocrinos por producción ectópica de hormonas son frecuentes en los tumores neuroendocrinos pulmonares, especialmente de ACTH, en nuestro caso no se detectó producción ectópica de hormonas, hecho ya descrito en trabajos previos en relación con el carcinoma neuroendocrino de células grandes, aunque sí se detectaron niveles muy elevados de histamina, la cual se ha implicado en alguna ocasión en la patogenia del "flushing" en el síndrome carcinoide asociado a carcinoides gástricos (4) e ileales (5) y es

sintetizada, almacenada y liberada en cultivos celulares de carcinomas de células pequeñas (6).

El pronóstico de este tumor es malo incluso en estadios iniciales que se someten a tratamiento quirúrgico (7), con una supervivencia a los 5 años entre 13 (7) y 60% (8). En una serie publicada la supervivencia a los 5 años de los pacientes con estadio IV fue nula (9).

En pacientes con variantes agresivas de tumores carcinoides se ha ensayado una combinación de etopósido y cisplatino, un régimen frecuentemente usado en el tratamiento

del carcinoma pulmonar de células pequeñas con una tasa de respuesta del 67% (10) y se ha utilizado otro régimen que suma al tratamiento anterior la ciclofosfamida como terapia adyuvante en pacientes en estadios precoces (11). Los análogos de la somatostatina tienen un papel central tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de la enfermedad metastásica, uniéndose a los receptores de somatostatina que expresan más del 80% de los tumores carcinoides (12) son muy efectivos en aliviar los síntomas del síndrome carcinoide.

Bibliografía

1. Travis WD, Linnoila RI, Tokos MG, et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 529-53.
2. Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. Histological Typing of Lung and Pleural Tumors. International Histological Classification of Tumors (ed 3). Springer, World Health Organization. 1999.
3. Brambilla E, Lantuejoul S, Sturm N. Divergent differentiation in neuroendocrine lung tumors. *Semin Diagn Pathol* 2000; 17: 138-48.
4. Roberts LJ 2nd, Bloomgarden ZT, Marney SR Jr, Rabin D, Oates JA. Histamine release from a gastric carcinoid: provocation by pentagastrin and inhibition by somatostatin. *Gastroenterology* 1983; 84: 272-5.
5. Gustafsen J, Boesby S, Man WK. Histamine in carcinoid syndrome. *Agents Actions* 1988; 25: 1-3.
6. Graff L, Frungieri M, Zanner R, Pohlinger A, Prinz C, Gratzl M. Expression of histidine decarboxylase and synthesis of histamine by human small cell lung carcinoma. *Am J Pathol* 2002; 160: 1561-5.
7. Dresler CM, Ritter JH, Patterson GA, Ross E, Bailey MS, Wick MR. Clinical-pathologic analysis of 40 patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 180-5.
8. Huang Q, Muzitansky A, Mark EJ. Pulmonary neuroendocrine carcinomas. A review of 234 cases and a statistical analysis of 50 cases treated at one institution using a simple clinicopathologic classification. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 545-53.
9. Jiang SX, Kameya T, Shoji M, Dobashi Y, Shinada J, Yoshimura H. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a histological and immunohistochemical study of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 526-37.
10. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin: evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991; 68: 272-32.
11. Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T, Haga Y, Baba M, Fujisawa T, et al. Adjuvant chemotherapy for large cell carcinoma with neuroendocrine features. *Cancer* 2001; 92: 1108-12.
12. Reubi JC, Kvols LK, Waser B, et al. Detection of somatostatin receptors in surgical and percutaneous needle biopsy samples of carcinoids and islet cell carcinomas. *Cancer Res* 1990; 50: 5959-77.