

Tumores neuroendocrinos del aparato gastrointestinal y el páncreas

Isabel Alvarado Cabrero*

RESUMEN

Esta revisión proporciona los conceptos más actuales relacionados con la patogénesis y diagnóstico histopatológico de los tumores neuroendocrinos del aparato gastrointestinal y del páncreas. Los tumores del sistema difuso de células neuroendocrinas comprenden un grupo de neoplasias con morfología similar, pero difieren en sus características biológicas, pronósticas y aspectos moleculares. En el compartimiento gastroenteropancreático, se clasifican como tumores neuroendocrinos bien diferenciados, carcinomas de bajo grado o carcinomas poco diferenciados. Los tumores endocrinos pancreáticos son relativamente raros, representan 1 a 2% de todas las neoplasias de este órgano y la mayor parte son bien diferenciados.

Palabras clave: aparato gastrointestinal, páncreas, tumores neuroendocrinos.

ABSTRACT

This review provides an update on the pathogenesis and histopathological diagnosis of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. The tumors of the diffuse neuroendocrine system are a group of neoplasms sharing uniformly appearing cells which differ from each other in their biology, prognosis and genetics. In the gastrointestinal compartment they are classified as well differentiated neuroendocrine tumors or carcinomas and poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. On the other hand, pancreatic endocrine tumors are relatively rare, comprising only about 1-2% of pancreatic tumors and the vast majority of them are well differentiated tumors.

Key words: gastrointestinal tract, pancreas, neuroendocrine tumors.

Los tumores neuroendocrinos del tubo digestivo representan menos de 5% de todas las neoplasias del aparato gastrointestinal y derivan de las células del sistema endocrino difuso gastrointestinal.^{1,2}

El sistema endocrino difuso gastrointestinal es el más extenso de toda la economía y produce más de 30 hormonas. Las células producen péptidos y aminas que regulan la motilidad y digestión, además de ayudar a la vigilancia inmunológica. A pesar de la amplia gama de

tipos celulares, sólo unos cuantos dan lugar a la formación de neoplasias.³

La mayor parte de estas neoplasias son bien diferenciadas y su diagnóstico se establece con relativa facilidad, mediante microscopia de luz e inmunohistoquímica, pero una pequeña proporción puede representar un problema de diagnóstico.

CARACTERÍSTICAS DE LAS CÉLULAS NEUROENDOCRINAS

Las células neuroendocrinas tienen función endocrina, paracrina y de neurotransmisores, por ello es mejor denominarlas neuroendocrinas en vez de endocrinas.⁴ Dichas células constituyen un sistema complejo que regula diversas funciones, como la actividad hormonal (gastrina, secretina y colecistoquinina), y son secretadas a la sangre para alcanzar sus blancos de acción (estómago, páncreas y vesícula biliar). Las neuronas interactúan con las células endocrinas; estas últimas intervienen en la función de las primeras. La respuesta inmunitaria altera la función neural y endocrina y, a su vez, éstas modifican la función inmunológica.

* Jefa del Servicio de Patología, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Correspondencia: Dra. Isabel Alvarado Cabrero. Servicio de Patología, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Avenida Cuauhtémoc 330, colonia Doctores, CP 06720, México, DF. Correo electrónico: isa98@prodigy.net.mx
Recibido: abril, 2009. Aceptado: mayo, 2009.

Este artículo debe citarse como: Alvarado-Cabrero I. Tumores neuroendocrinos del aparato gastrointestinal y el páncreas. Patología Rev Latinoam 2009;47(3):213-9.
La versión completa (y a color) de este artículo también está disponible en: www.nietoeditores.com.mx

PATOGÉNESIS DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL APARATO GASTROINTESTINAL

Los tumores neuroendocrinos del aparato gastrointestinal son neoplasias cuyos patrones de diferenciación reflejan la distribución de células neuroendocrinas localizadas, normalmente, en determinada topografía. Cuando se originan de células endocrinas diferenciadas, de células precursoras destinadas a la diferenciación endocrina o de células madre epiteliales, la expresión de citoqueratinas y CDX2, en la mayor parte de estas neoplasias, sugiere su origen a partir de una célula epitelial precursora.⁵

La mayor parte de los tumores neuroendocrinos del intestino delgado y grueso son esporádicos, pero algunos, principalmente los de células similares a las enterocromafines del estómago, se originan en un fondo de hiperplasia de células endocrinas, mientras que otros, como los duodenales de células G y D (productores de gastrina y somatostatina, respectivamente), pueden originarse de algún “síndrome de neoplasia endocrina múltiple” o de una neurofibromatosis tipo 1.⁶

La multifocalidad tumoral es el factor más importante cuando existe un fondo de hiperplasia de células endocrinas, como en los tumores gástricos que ocurren por un cuadro de hipergastrinemia, o en los duodenales de células G que aparecen en el síndrome de neoplasia endocrina múltiple. Sin embargo, la multifocalidad también puede ocurrir en los tumores de células enterocromafines del intestino delgado, cuando no existe algún antecedente de importancia. Las neoplasias ileales multifocales se expresan en pacientes más jóvenes que los tumores solitarios y tienen un peor pronóstico.⁷

Existen diferentes tipos de células endocrinas, cuya frecuencia varía de acuerdo con cada órgano:

- Células enterocromafines
- Células similares a las enterocromafines
- Células L o productoras de enteroglucagón
- Células G o productoras de gastrina
- Células D o productoras de somatostatina.

Según la topografía u órgano es el tipo de células endocrinas que predominan (cuadro 1).⁸

HIPERPLASIA DE CÉLULAS NEUROENDOCRINAS

La hiperplasia de células neuroendocrinas se refiere a la proliferación no neoplásica de las mismas (más de dos

Cuadro 1. Tipo de células neuroendocrinas y topografía

| Órgano | Tipo de Célula |
|------------------|---|
| Estómago | Células enterocromafines, células similares a las enterocromafines, células productoras de gastrina |
| Duodeno | Células enterocromafines, células productoras de somatostatina |
| Yeyuno e íleon | Células enterocromafines |
| Intestino grueso | Células enterocromafines |
| Recto | Células productoras de enteroglucagón |

veces el número normal). Se origina en condiciones inflamatorias crónicas, como gastritis crónica atrófica, gastritis por *Helicobacter pylori*, enfermedad celíaca e inflamatoria crónica; también es una complicación secundaria al tratamiento con supresores del ácido gástrico, los cuales producen hipergastrinemia crónica.⁹

La hiperplasia simple o difusa (fase más temprana) se distingue por incremento difuso en las células neuroendocrinas, distribuidas en forma individual o en acumulaciones de dos a tres células por glándula; las células pueden estar aumentadas de tamaño, particularmente en el tercio inferior de la mucosa.¹⁰

La hiperplasia micronodular consiste en un nido sólido de células neuroendocrinas, de 100 a 150 µm de diámetro mayor (diámetro de una glándula gástrica).

La hiperplasia adenomatoide se trata de un agregado de cinco o más lesiones micronodulares interglandulares; cada una contiene una membrana basal intacta. Conforme aumenta de tamaño cada micronódulo, rompe la membrana basal y las células desarrollan atipia citológica, con aumento de la relación núcleo-citoplasma, por lo que adquieren un aspecto displásico.

La displasia establece el límite entre la hiperplasia y la neoplasia.

El estadio de “carcinoide” se distingue por crecimientos nodulares infiltrantes que miden más de 0.5 mm de diámetro.¹¹

Por lo general, la hiperplasia de células neuroendocrinas no se sospecha ni es aparente desde el punto de vista endoscópico o macroscópico.

MORFOLOGÍA¹²

Las células neuroendocrinas son típicamente poligonales, con cromatina más gruesa que la de células neuroendo-

crinas benignas. Las características citológicas de los tumores neuroendocrinos no tienen variación de acuerdo con la célula de origen.

Es imposible distinguir la célula de origen de los tumores neuroendocrinos por microscopía de luz.

Las mitosis y el pleomorfismo celular son raros en este tipo de tumores. Sus aspectos morfológicos característicos son: monomorfismo, uniformidad en el tamaño de las células y núcleos sin atipia. Así mismo, algunos de sus patrones de crecimiento pueden ser particulares.

PATRONES DE CRECIMIENTO¹³

Tipo A: insular o en nidos

Las células crecen en islas o nidos grandes o pequeños, algunas veces con empalizadas periféricas (figura 1). Este patrón es común en los tumores de células entero-cromafines.

Tipo B: patrón de crecimiento trabecular

Las células crecen en cordones largos, con el espesor de una célula y en ocasiones forman “festones” (figura 2). Algunas veces los cordones pueden ser cortos y remedar un carcinoma infiltrante de la mama.

Las células no muestran atipia, las mitosis son raras y la necrosis está ausente o es mínima. La cantidad de estroma es variable.

Tipo C: patrón de crecimiento acinar

Incluyen células poligonales que forman estructuras sólidas, con pseudoluces que contienen secreción o calcificaciones. Este patrón de crecimiento es característico de las células D.

Tipo D: patrón de crecimiento poco diferenciado

Este patrón muestra las características nucleares de un tumor neuroendocrino, pero sin un patrón de crecimiento

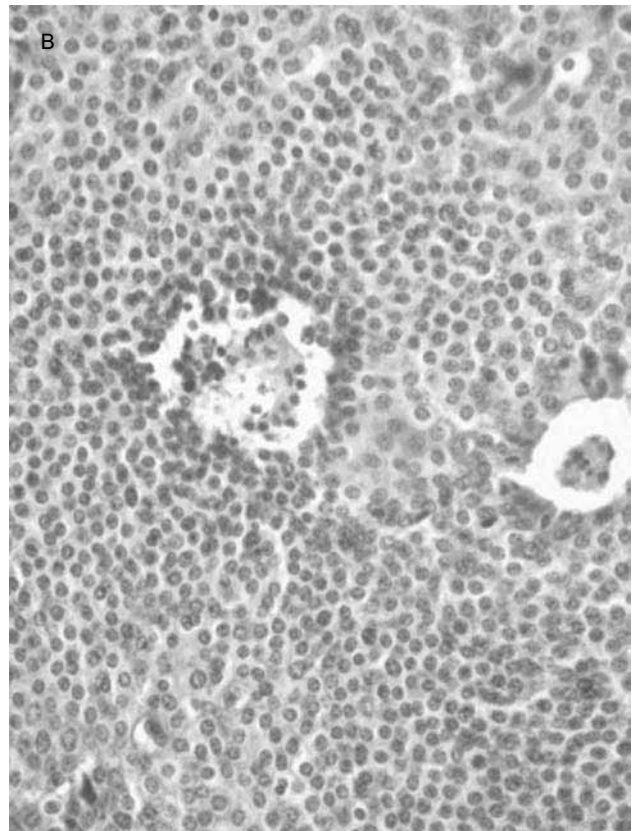
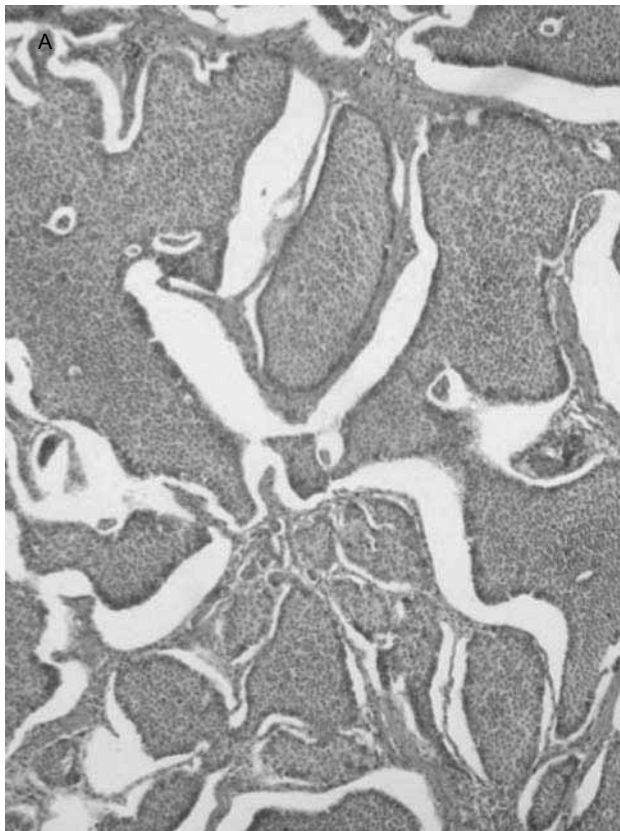


Figura 1. (A) Tumor neuroendocrino con patrón insular. (B) Células homogéneas sin atipia nuclear.

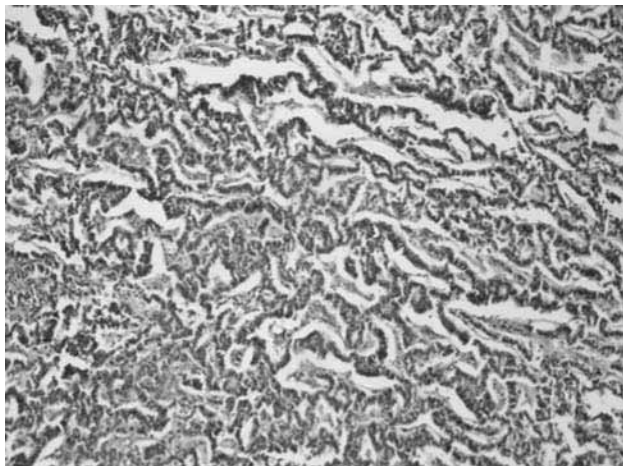


Figura 2. Tumor neuroendocrino con patrón de crecimiento trabecular.

organizado. Por lo general, muestran una relación núcleo-citoplasma de 1:1. En esta categoría son malignos los tumores (carcinoma neuroendocrino).

NOMENCLATURA DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS¹⁴

Los tumores funcionantes (secretan cantidades medibles de hormonas activas) se clasifican según el tipo específico de célula que produce la hormona (por ejemplo, gastrinoma, somatostatino). De manera contraria, los tumores no funcionantes se denominan tumores neuroendocrinos. Cuando una neoplasia muestra intensa expresión de gastrina por inmunohistoquímica, pero no es clínicamente funcionante, no se considera gastrinoma.

Los tumores neuroendocrinos varían desde un tumor carcinoide hasta un carcinoma de células pequeñas. Se clasifican de acuerdo con su localización, contraparte celular normal y conducta biológica. Los tumores mixtos (endocrinos y glandulares) se clasifican en forma separada y no se consideran en esta revisión.

El término “tumor carcinoide”

El término tumor carcinoide, como lo utiliza por lo general el patólogo, comprende un amplio espectro de neoplasias que se originan a partir de diversos tipos de células neuroendocrinas; sin embargo, es claro que no todos los tumores carcinoides gastrointestinales son los mismos, sino que cada uno refleja los productos que secretan y las células de las cuales se originan. Así, los

“carcinoide” gástricos difieren de los ileales y éstos, a su vez, de los apendiculares. Se ha sugerido agrupar a estas neoplasias bajo el rubro de tumores neuroendocrinos bien diferenciados.

DESCRIPCIÓN DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS^{15,16}

Tumores neuroendocrinos bien diferenciados

Grado I (conducta biológica benigna)

Son neoplasias no funcionantes, con núcleos no atípicos, menores de 1 cm y confinados a la mucosa-submucosa, sin angioinvasión. Aparecen en cualquier sitio del aparato gastrointestinal, pero son muy raros en el esófago y el ano.

Algunos ejemplos de estas neoplasias son los tumores de células enterocromafines, ubicadas en el cuerpo o fondo gástrico, que por lo general son múltiples y se asocian con gastritis crónica atrófica o síndrome de neoplasia endocrina múltiple.

Grado II (potencial maligno incierto)

Son tumores no funcionantes, sin atipia, que miden de 1 a 2 cm y están confinados a la mucosa-submucosa. Puede haber angioinvasión (no permitida en yeyuno-íleon). En este grupo se encuentran los tumores de células enterocromafines asociados con gastritis crónica atrófica, síndrome de neoplasia endocrina múltiple o tumores productores de serotonina.

Carcinoma neuroendocrino bien diferenciado

Grado III (bajo grado de malignidad)

Son neoplasias no funcionantes, sin atipia citológica, mayores de 2 cm de diámetro mayor, con o sin angioinvasión y extensión más allá de la submucosa (figura 3). Todos los tumores funcionales bien diferenciados de cualquier tamaño se incluyen en esta categoría. Por lo general, son esporádicos, no funcionantes y en algunas ocasiones se asocian con gastritis crónica atrófica.

Carcinoma neuroendocrino poco diferenciado

Grado IV (alto grado)

Son neoplasias poco diferenciadas, funcionantes o no, de células de tamaño intermedio a pequeñas. Otros nombres para clasificar estos tumores son: carcinoma de células pequeñas o carcinoma de células avculares.

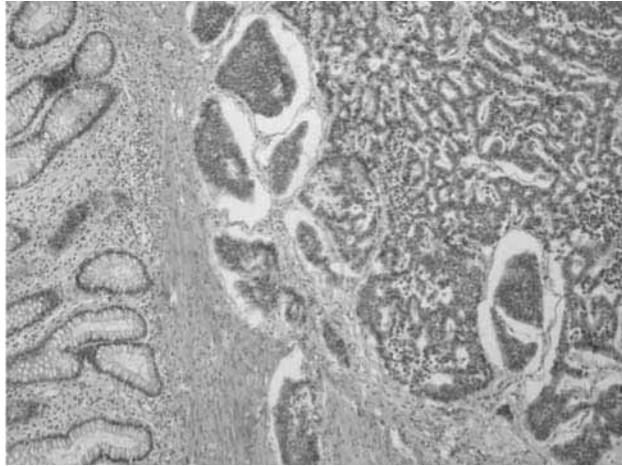


Figura 3. Carcinoma neuroendocrino de colon con invasión hacia la capa muscular propia.

Carcinomas mixtos exocrino-endocrino

Esta categoría incluye todos los tumores combinados.

MARCADORES DE INMUNOHISTOQUÍMICA^{17,18}

Los marcadores de diferenciación endocrina ampliamente distribuidos en los laboratorios de patología son:

- 1) Marcadores citoplásmicos o de membrana celular: incluyen la enolasa neuronal específica (ENE), el PGP 9.5, el CD56, entre otros. Estos marcadores tienen alta sensibilidad, pero relativamente baja especificidad, porque además de expresarse en tumores endocrinos, también lo hacen en otras neoplasias de diferenciación neural o melanocítica, y en otro tipo de neoplasias no endocrinas.
- 2) Marcadores asociados con vesículas pequeñas: incluye la sinaptofisina, la cual es más específica que los marcadores del grupo previo; también muestra alta sensibilidad. Debido a que se expresan en forma independiente a la coexistencia de gránulos neurosecretorios, resultan útiles en los tumores poco diferenciados.
- 3) Marcadores asociados con gránulos secretorios: comprenden a la cromogranina A, B, C y CD57 (Leu-7); tienen alta especificidad y baja sensibilidad, pues su expresión varía entre los diferentes tipos de células endocrinas y también depende de la cantidad de gránulos secretorios; por tanto, no siempre son positivos en los tumores poco diferenciados (figura 4).

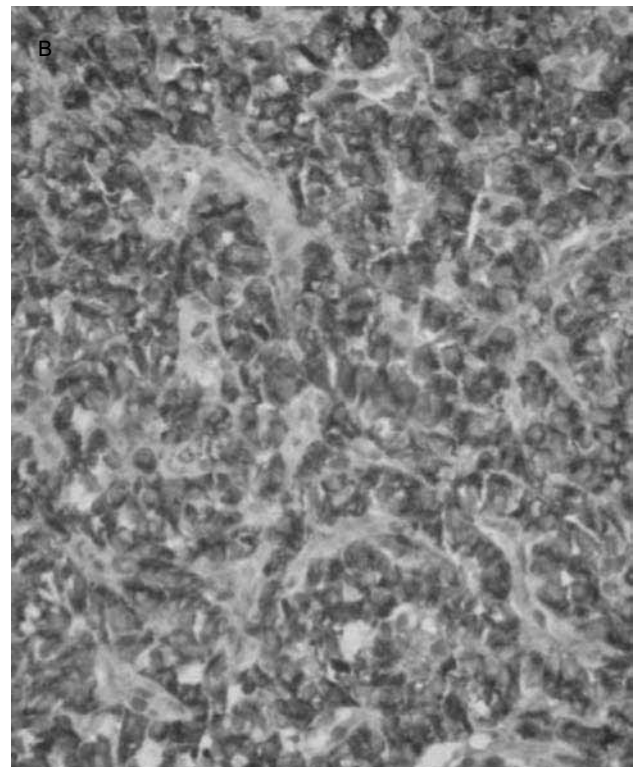
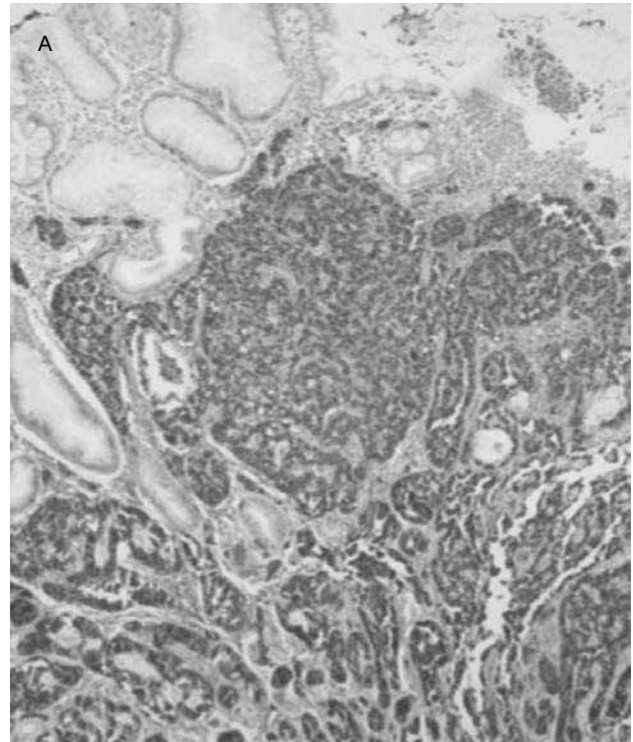


Figura 4. Tumor neuroendocrino gástrico (A y B) con intensa positividad a la cromogranina.

- 4) Marcadores hormonales péptido específicos: incluyen la serotonina, somatostatina y gastrina. Estos marcadores pueden ser bastante específicos sólo cuando las células evaluadas los producen.

TUMORES ENDOCRINOS PANCREÁTICOS^{19,20}

Las neoplasias endocrinas pancreáticas constituyen un grupo de tumores con características histológicas y clínicas distintivas, que incluyen gran variedad de síndromes paraneoplásicos mediados por péptidos. Entre 5 y 8% de los tumores pancreáticos con relevancia clínica son de tipo endocrino; sin embargo, en el estudio microscópico, los microadenomas son, por lo general, hallazgos de autopsia. La mayor parte de las neoplasias endocrinas, en esta topografía, son tumores de grado bajo a intermedio. Esta categoría se denomina, en ocasiones, “neoplasia endocrina diferenciada”. Sólo en algunas ocasiones se originan carcinomas endocrinos poco diferenciados en el páncreas.

Los tumores endocrinos pancreáticos son relativamente raros, comprenden alrededor de 1 a 2% de todos los tumores pancreáticos, con incidencia de 1 a 5 por año, por cada millón de habitantes.

Los tumores endocrinos pancreáticos se clasifican de diferentes formas según su grado, tamaño y estado funcional. La mayor parte corresponde a la categoría de neoplasias bien diferenciadas; sólo en algunas ocasiones se expresan en el páncreas tumores agresivos y poco diferenciados (carcinoma de células pequeñas o grandes).

Dentro de la categoría de tumores bien diferenciados, la mayor parte de los tumores endocrinos pancreáticos son malignos y sólo el grupo de neoplasias que mide menos de 0.5 cm, como los “microadenomas endocrinos”, tiene comportamiento benigno.

Los tumores endocrinos pancreáticos bien diferenciados se subclasifican con base en la presencia o ausencia de algún síndrome clínico paraneoplásico endocrino asociado con grupos funcionantes y no funcionantes. Los tumores endocrinos pancreáticos funcionantes incluyen los insulinomas, glucagonomas, somatostatinas, gastrinomas, VIPomas (*vasoactive intestinal peptide*), etc. El tumor endocrino pancreático no asociado con algún síndrome clínico se denomina tumor endocrino pancreático no funcionante (cuadro 2).

Cuadro 2. Clasificación de las neoplasias endocrinas del páncreas

| |
|--|
| Microadenoma endocrino |
| Neoplasia endocrina pancreática bien diferenciada |
| Insulinoma |
| Glucagonoma |
| Somatostatinoma |
| Gastrinoma |
| VIPoma |
| Neoplasias endocrinas pancreáticas no funcionantes |
| Carcinoma endocrino poco diferenciado |
| Carcinoma de células pequeñas |
| Carcinoma de células grandes poco diferenciado |
| Carcinomas endocrinos mixtos |
| Carcinoma mixto ductal-endocrino |
| Carcinoma mixto acinar-endocrino |
| Carcinoma mixto acinar-ductal-endocrino |

Características patológicas

Microadenomas endocrinos pancreáticos

Son lesiones que miden menos de 0.5 cm y por lo general son un hallazgo de autopsia. Desde el punto de vista histológico, son similares a los tumores endocrinos pancreáticos de mayor tamaño, con nidos y trabéculas constituidos por células homogéneas entre sí, sin atipia ni mitosis.

Neoplasias endocrinas pancreáticas bien diferenciadas

Se distinguen por proliferación de células redondas, uniformes, con cantidad moderada de citoplasma y núcleo con cromatina en “sal y pimienta”. Estas células suelen disponerse en nidos separados por vasos pequeños y pueden formar trabéculas o pseudorosetas. El estroma puede ser escaso o abundante, pero rara vez desmoplásico. Las figuras mitóticas son poco frecuentes, pero cuando se encuentran con relativa facilidad, debe iniciarse su conteo cuidadoso, porque dichas neoplasias no deben tener más de diez figuras mitóticas por diez campos a seco fuerte. La necrosis es rara y por lo general es de tipo isquémico.

Carcinomas neuroendocrinos de alto grado

Los carcinomas neuroendocrinos pancreáticos de alto grado son poco frecuentes, pues representan menos de 5% de las neoplasias endocrinas que afectan a este órgano. En el estudio microscópico se observan células con núcleos grandes y pleomórficos (carcinoma neuroendocrino de células grandes), pero en algunas ocasiones muestran células

pequeñas; su morfología es similar a la de los carcinomas de este tipo que aparecen en el pulmón.

Son neoplasias infiltrantes que contienen numerosas figuras mitóticas (más de diez por diez campos a seco fuerte). Son muy agresivos, con amplia diseminación y curso clínico mortal.

REFERENCIAS

1. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-59.
2. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population based review of carcinoid tumors. *Ann Surg* 2004;240:117-22.
3. Creutzfeldt W. Historical background and natural history of carcinoids. *Digestion* 1994;55(Suppl. 3):3-10.
4. Kloppel G. Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors and related lesions. *World J Surg* 1996;20:132-41.
5. Barbareschi M, Roldo C, Zamboni G, et al. CDX-2 homeobox gene product expression in neuroendocrine tumors: its role as a marker of intestinal neuroendocrine tumors: Its role as a marker of intestinal neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1169-76.
6. van Eeden S, Offerhaus GJA. Historical, current and future perspectives on gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *Virchows Arch* 2006;448:1-6.
7. Anlauf M, Perren A, Meyer CL, Schmid S, et al. Precursor lesions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1-associated duodenal gastrinomas. *Gastroenterology* 2005;128:1187-98.
8. Prinz C, Zanner R, Gratzl M. Physiology of gastric enterochromaffin-like cells. *Annu Rev Physiol* 2003;65:371-82.
9. Hage E, Hendel L, Gustafsen J, Hendel J. Histopathology of the gastric oxyntic mucosa in two different patients groups during long-term treatment with omeprazole. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:781-9.
10. Muller J, Kirchner T, Muller-Hemerlink HK. Gastric endocrine cell hyperplasia and carcinoid tumors in atrophic gastritis type A. *Am J Surg Pathol* 1987;11:909-17.
11. Abraham SC, Carney JA, Ooi A, Choti MA, Argani P. Aclorhydria, parietal cell hyperplasia, and multiple gastric carcinoids: a new disorder. *Am J Surg Pathol* 2005;29:969-75.
12. Kloppel G. Tumor biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:15-31.
13. Kloppel G, Clemens A. The biological relevance of gastric neuroendocrine tumors. *Yale J Biol Med* 1996;69:69-74.
14. Solcia E, Kloppel G, Sobin LH, Capella C, et al. Histopathological typing of endocrine tumors. World Health Organisation international histological classification of tumors. Berlin. 1st ed. Heidelberg: Springer-Verlag, 2000;pp:61-68.
15. William GT. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract-selected topic. *Histopathology* 2007;50:30-41.
16. Stephenson TJ. Prognostic and predictive factors in endocrine tumours. *Histopathology* 2000;48:629-43.
17. Capella C, Heitz PU, Hoffer H, Solcia E, Kloppel G. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung; pancreas and gut. *Virchows Arch* 1995;425:547-60.
18. Jakobsen AM, Ahlman H, Wangberg B, Kolby L, et al. Expression of synaptic vesicle protein 2 (SV2) in neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract and pancreas. *J Pathol* 2002;196:44-50.
19. Heitz PU. Pancreatic endocrine tumors. In: Kloppel G, Heitz, editors. *Pancreatic pathology*. 1st ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984;p:206.
20. Rindi G, Capella C, Solcia E. Cell biology, clinicopathological profile, and classification of gastroenteropancreatic endocrine tumors. *J Mol Med* 1998;76:413-20.

