



## Nota clínica

## Carcinoide bronquial y síndrome de neoplasias endocrinas múltiples TIPO 1. Aportación de un caso

Carmen Montero<sup>a,\*</sup>, Pilar Sanjuán<sup>a</sup>, María del Mar Fernández<sup>a</sup>, Iria Vidal<sup>a</sup>, Héctor Vereá<sup>a</sup> y Fernando Cordido<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario de A Coruña, A Coruña, España

<sup>b</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario de A Coruña, A Coruña, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 22 de octubre de 2009

Aceptado el 21 de noviembre de 2009

On-line el 25 de enero de 2010

## Palabras clave:

Síndrome de neoplasias endocrinas

múltiples tipo 1

Carcinoide bronquial

Hipergastrinemia

## RESUMEN

Los tumores carcinoides de origen bronquial son raros en el síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 1 (MEN1). La prevalencia de casos con confirmación histológica es aproximadamente del 5%–8%, aunque en estudios más recientes se estima que podría ser más alta y, en ellos, se contempla una posible relación con la presencia de hipergastrinemia. Aportamos una paciente con síndrome de MEN1, sin síntomas respiratorios, con hipergastrinemia, y que en una tomografía computarizada se detectó un nódulo de 5 mm de diámetro en la pared del bronquio principal izquierdo. La biopsia bronquial confirmó que se trataba de un carcinoides bronquial típico y el Octeoscan<sup>®</sup> mostró un único foco de hipercaptación coincidente con esta lesión. Se realizó una broncotomía con extirpación de 3 anillos bronquiales, que también demostró que se trataba de un carcinoides típico.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Bronchial Carcinoid and Type 1 Multiple Endocrine Neoplasia Syndrome. A case report

## ABSTRACT

Carcinoid tumours of bronchial origin are rare in type 1 multiple endocrine neoplasia (MEN1) syndrome. The prevalence of histologically confirmed cases is approximately 5–8%, although in more recent studies it is estimated that it could be much higher and a possible relationship with the presence of hypergastrinaemia is suggested. We report a patient with a type 1 MEN syndrome, with no respiratory symptoms, with hypergastrinaemia, and in whom a 5 mm diameter nodule was detected in the wall of the left main bronchus by computed tomography. The bronchial biopsy confirmed that it was a typical bronchial carcinoid and the octreoscan showed a single focus of high uptake coinciding with this lesion. A bronchoplastic (sleeve) was performed with extirpation of 3 bronchial rings, which also demonstrated that it was a typical carcinoid.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 1 (MEN1) se transmite de forma autosómica dominante por la mutación de un gen supresor situado en el cromosoma 11q13. La secuenciación sobre este gen identificó más de 250 mutaciones, pero sin correlación con la expresión fenotípica<sup>1</sup>.

Los tumores carcinoides (TC) en el síndrome de MEN1 se localizan fundamentalmente en el tracto gastrointestinal y, en el timo y el pulmón, son muy infrecuentes<sup>2</sup>. La prevalencia broncopulmonar es del 5%, aunque estudios más recientes

encuentran que podrían alcanzar el 38%, y contemplan una relación con el nivel de gastrina en sangre<sup>2,3</sup>.

El papel de la gastrina para producir TC bronquiales se piensa que sería estimular las células neuroendocrinas bronquiales, induciendo hiperplasia, displasia y transformación maligna. Un estudio reciente encuentra que la hipergastrinemia fue más frecuente en pacientes con síndrome de MEN1 y nódulos pulmonares<sup>2</sup>.

Aportamos una paciente con síndrome de MEN1 que presenta un carcinoides bronquial típico, detectado precozmente, y con la peculiaridad de que se asocia con hipergastrinemia.

## Observación clínica

Mujer de 53 años, sin hábitos tóxicos, diagnosticada de síndrome de MEN1 en 1990. El estudio genético familiar confirmó

\* Autor para correspondencia.

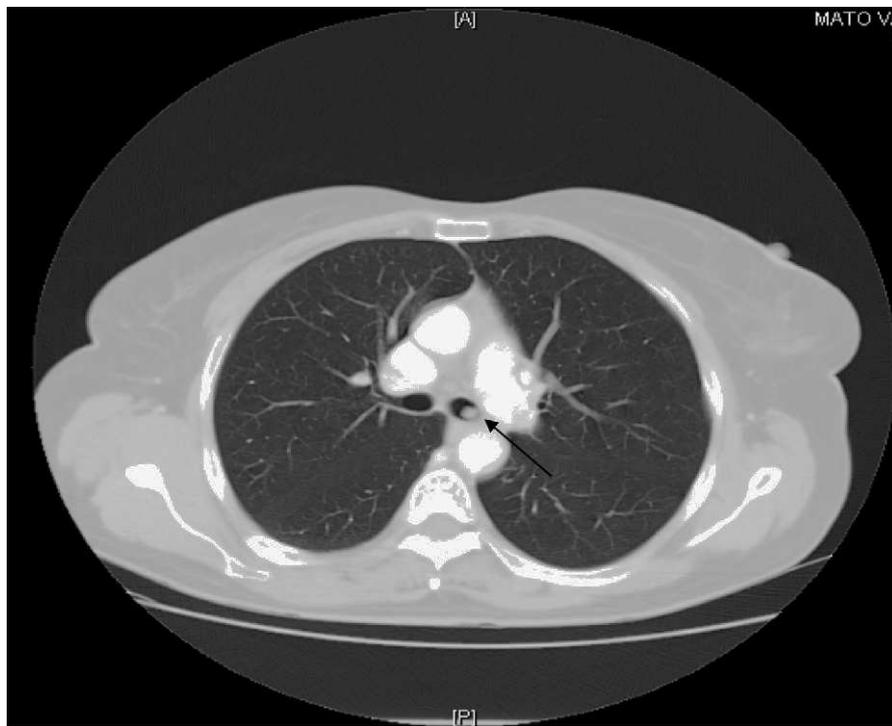
Correo electrónico: Carmen.montero.martinez@sergas.es (C. Montero).

afectación del padre y varios hermanos, y la paciente mostró que era portadora de la mutación molecular del gen *MEN-1* (11q13) en el exón 2,360insTG. Los síntomas comenzaron a los 40 años por hipoglucemia, secundarios a un insulinoma que se trató con resección del 80% del páncreas. Posteriormente, presentó hiperparatiroidismo primario, tratado en el 2004 mediante paratiroidectomía total con reimplante de tejido paratiroideo en el músculo supinador del brazo derecho. Además, se detectó hiperprolactinemia secundaria a microadenoma hipofisario e hipergastrinemia, y varios años antes le habían extirpado un lipoma en la axila y un neurofibroma cutáneo en el hombro derecho.

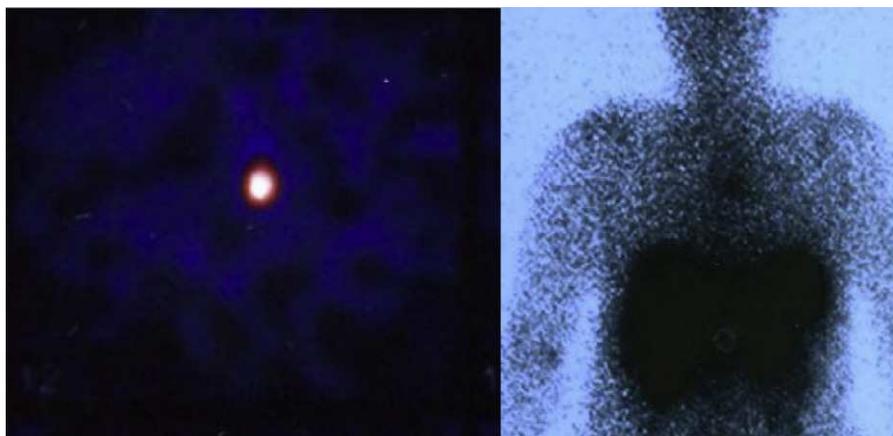
Desde su diagnóstico, se realiza seguimiento con analítica y, ocasionalmente, estudios de imagen. En el último control, la analítica general era normal y la determinación de gastrina fue 717 pg/ml (VN < 100), la cromogranina A: 340 ng/ml (VN 19,4-98,1). Las hormonas tiroideas fueron normales. El calcio

en orina de 24 h fue normal, y el ácido 5-hidroxi-indolacético 4,35 mg (VN 2,0-9,0). Desde el año 2000 al 2008, se realizaron varias determinaciones de gastrina en sangre, y sus valores oscilaron entre 700-900 pg. En la tomografía toracoabdominal, se descubre la presencia de un nódulo de 5 mm de diámetro en el bronquio principal izquierdo (BPI) (fig. 1). Ante este hallazgo, se realizó una gammagrafía con octreotide marcado radiactivamente (octreoscan), que mostró un foco hipercaptante a nivel del mediastino (fig. 2) coincidente con la lesión que se observa en la TC. La broncofibroscopia confirmó la existencia de una lesión tumoral de bordes nítidos y muy vascularizada en la pared del BPI a más de 2 cm de la carina principal, y la biopsia bronquial y estudios de inmunohistoquímica confirmaron que era un carcinóide típico.

La función pulmonar era normal y en abril de 2008 se realizó resección de 3 anillos del BPI con anastomosis terminoterminal. El estudio histológico también confirmó un carcinóide típico.



**Figura 1.** Obsérvese la lesión nodular en el bronquio principal izquierdo, que corresponde al tumor carcinóide.



**Figura 2.** Foco redondeado, hipercaptante, situado a nivel del mediastino, compatible con proceso portador de los receptores de somatostatina.

## Discusión

El síndrome de MEN1 o síndrome de Wermer incluye neoplasias de paratiroides, páncreas e hipófisis y, menos frecuentemente, carcinoides del intestino anterior, feocromocitomas, lipomas viscerales o subcutáneos, angiofibromas y colagenomas dérmicos<sup>1</sup>. Se hereda con carácter autosómico dominante, y aparece como consecuencia de mutaciones «inactivantes» en un supuesto gen supresor (*MEN-1*) localizado en el cromosoma 11q13, que codifica una proteína de 610 aminoácidos, llamada menina. Esta proteína funciona como un regulador de la transcripción, aunque su papel exacto se desconoce<sup>1,2</sup>.

Los tumores neuroendocrinos broncopulmonares representan el 20% de las neoplasias de pulmón, y surgen de las células neuroendocrinas del epitelio broncopulmonar<sup>3</sup>. La Organización Mundial de la Salud los clasifica en 4 subgrupos: tumor carcinóide típico (bajo grado de malignidad), tumor carcinóide atípico (de grado intermedio de malignidad), y 2 neoplasias de alto grado: carcinoma neuroendocrino de células grandes y carcinoma neuroendocrino de células pequeñas. Los 2 primeros subtipos se engloban conjuntamente como tumores carcinoides<sup>3,4</sup>.

El carcinóide típico representa el 80-90% de los tumores carcinoides esporádicos<sup>5</sup> y, también, es el más frecuente en este síndrome, aunque también se ha descrito el carcinóide atípico con alto potencial de malignidad en el mediastino y en el pulmón<sup>2,6</sup>. La edad de presentación más frecuente es en la quinta-sexta década de la vida, pero también se pueden ver en niños, y es la neoplasia de pulmón más frecuente en la infancia. Cuando se asocian al síndrome de MEN1, hay un predominio en la mujer, y se presenta en edades más tempranas<sup>2</sup>.

A diferencia de otras neoplasias pulmonares, no se relacionan con el hábito tabáquico<sup>3,5</sup>. Generalmente ocurren de forma aislada, pero, como sucede en este caso, pueden observarse en el seno del síndrome de MEN1. También se han descrito varios casos en una misma familia sin alteraciones genéticas ni síndrome de MEN<sup>7,8</sup> y, por otra parte, se han observado algunas mutaciones genéticas del síndrome de MEN1 en pacientes con carcinóide esporádico y en el carcinoma neuroendocrino de células grandes, cuyo significado desconocemos<sup>9,10</sup>.

La mayoría de los TC típicos tiene una localización central, y los atípicos pueden ser centrales o periféricos y tienden a ser de mayor tamaño<sup>5</sup>. Las metástasis ganglionares son más frecuentes en los carcinoides atípicos (57 vs. 13%<sup>5</sup>) y también en hígado, hueso y sistema nervioso central (21 vs. 3%). El diagnóstico diferencial entre carcinóide típico y atípico es un reto para el patólogo<sup>11</sup>, y muy importante para decidir el tipo de resección en el acto quirúrgico.

Los síntomas relacionados con la liberación de serotonina (síndrome carcinóide) son raros en estos tumores<sup>3,5</sup>. Un rasgo hormonal diferencial del carcinóide asociado a síndrome de MEN1 es que no se ha descrito secreción de serotonina por el tumor<sup>12,13</sup>.

El diagnóstico de TC, además de los marcadores séricos, como la cromogranina A, y urinarios, como el ácido 5-hidroxi-indolacético, se realiza con pruebas de imagen. La TC, la RM, la PET y la gammagrafía con octreotide (análogo de la somatostatina marcado con octreoscan)<sup>6,14</sup> son importantes para la localización y estudio de extensión. El 80% de los TC broncopulmonares expresan receptores de somatostatina (SST2) y así la sensibilidad

del octreoscan en los tumores carcinoides es del 73-89%, pero tiene falsos positivos en granulomas, enfermedades tiroideas y áreas con agregados de linfocitos activados, que obligan a confirmar los hallazgos del octreoscan mediante técnicas de imagen y biopsia.

El tratamiento curativo de los TC es la cirugía. En pacientes con carcinóide típico, otra opción terapéutica es el tratamiento endoscópico con láser Nd-YAG y la crioterapia, pero esta opción terapéutica debe reservarse para pacientes en los que la cirugía no es factible<sup>15</sup>. Sin embargo, en pacientes con síndrome de MEN1, que presentan tumores en otras localizaciones, este tratamiento estaría más justificado que en pacientes con carcinoides esporádicos.

El pronóstico del TC típico es bueno, con índices de supervivencia a los 5 años del 87 al 89%, aunque puede haber recidivas tardías<sup>16</sup> y aparición de otro segundo tumor carcinóide metacrónico<sup>17</sup>. No conocemos si el diagnóstico precoz por técnicas de imagen tiene importancia en el pronóstico pero sabemos que en 129 pacientes la TC no tuvo peor pronóstico, aunque se precisan más estudios en este sentido<sup>2</sup>.

Como conclusiones de este caso, queremos resaltar la rareza de un tumor carcinóide bronquial en el síndrome de MEN 1, su asociación con hipergastrinemia y la importancia de las técnicas de imagen para el diagnóstico precoz.

## Bibliografía

- Marx S, Spiegel AM, Doppman JL, Collins FS, Liotta IA. Multiple endocrine neoplasias type I: clinical and genetic topics. *Ann Intern Med.* 1998;129:484-494.
- Sachithanandan N, Harle RA, Burgess JR. Bronchopulmonary Carcinoid in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Cancer.* 2005;103:509-15.
- Fink G, Krelbaum T, Yellin A, Bendayan D, Sauter M, Glazer M, et al. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest.* 2001;119:1647-51.
- Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK. World Health Organization classification tumors. Pathology and Genetic of Tumour of the lung, pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press; 2004.
- Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modin IM. Bronchopulmonary Neuroendocrine Tumors. *Cancer.* 2008;113:5-21.
- Vidal A, Lorenzo MJ, Isidro ML, Cordido F. Atypical thymic carcinoid in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2007;30:601-2.
- Hemminki K, Li X. Familial carcinoid tumors and subsequent cancers: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Int J Cancer.* 2001;94:444-8.
- Oliveira AM, Tazelaar HD, Wentzlaff KA, Kosugi NS, Hai N, Benson A, et al. Familial pulmonary carcinoid tumors. *Cancer.* 2001;1:2104-9.
- Debelenko LV, Swallow JJ, Kelley MJ, Brambilla E, Manickam P, Baibakov G, et al. MEN1 gene mutation analysis of high-grade neuroendocrine lung carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2000;28:58-65.
- Debelenko LV, Brambilla E, Agarwal SK, Swallow JJ, Kester MB, Lubensky IA, et al. Identification of MEN1 gene mutations in sporadic carcinoid tumors of the lung. *Hum Mol Genet.* 1997;6:2285-90.
- Sánchez de Cos-Escuin J. Oncología torácica en Archivos de Bronconeumología 2008. *Arch Bronconeumol.* 2009;4(supl 1):35-8.
- Jauch L, Grez H, Thakker RV. Genetics of neuroendocrine and carcinoid tumours. *Endocrine Relat Cancer.* 2003;10:437-50.
- Farhangi M, Taylor J, Havey A, O'Dorisio TM. Neuroendocrine (carcinoid) tumor of the lung and type I multiple endocrine neoplasia. *South Med J.* 1987;80:1459-62.
- Krausz Y, Bar-Ziv J, de Jong RB, Ish-Shalom S, Chisin R, Shibley N, et al. Somatostatin-receptor scintigraphy in the management of gastroenteropancreatic tumors. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:66-70.
- Bollinger CT, Sutedja TG, Strausz J. Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argonplasma coagulation and stents. *Eur Resp J.* 2006;27:1258-71.
- Iglesias M, Belda J, Baldó X, Gimferrer JM, Catalán M, Rubio M, et al. Tumor carcinóide bronquial. Análisis retrospectivo de 62 casos tratados quirúrgicamente. *Arch Bronconeumol.* 2004;40:218-21.
- Mongil Ponce R, Berrejo Casero E, Arrabal Sánchez R. Tumor carcinóide bronquial metacrónico bilateral. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:175.