

# Síndrome carcinoide: reporte de un caso con afección cardíaco y tumor primario de ovario

René Narváez, Eduardo Viveros, María Gómez, Juanita Romero, Sergio Hernández, Joel Dorantes, Pablo Hernández, Verónica Rebollar, Arturo Orea, Carlos Rodríguez, Enrique Asensio, Jorge Oseguera

Recepción: 19 de febrero de 2001; aceptación: 24 de julio de 2001

## Resumen

*Se presenta el caso de una paciente con tumor carcinoide primario de ovario que desarrolló enfermedad cardíaca carcinoide grave sin metástasis hepáticas. Se hace una revisión de la literatura, enfatizando el hecho de que la enfermedad cardíaca carcinoide secundaria a tumor ovárico primario es muy rara. Se discuten las indicaciones quirúrgicas relativas a este caso.*

**Palabras clave:** *Enfermedad cardíaca carcinoide, carcinoide ovárico.*

Los tumores carcinoideos fueron descritos a principios de siglo<sup>1,2</sup> y se relacionaron con una menor malignidad. Son una enfermedad maligna originada en las células enterocromafines,<sup>1</sup> que producen sustancias vasoactivas como serotonina (5 hidroxitriptamina), bradisininas e histamina entre otras. Las dos primeras son las responsables de las manifestaciones clínicas. Hay tres sitios principales de origen: 1) tubo digestivo proximal, donde suelen ser altamente metastásicos; 2) tubo digestivo medio son los más frecuentemente asociados a síndrome carcinoide y 3) los originados en el tubo digestivo distal, que se asocian a una evolución más benigna. El tumor carcinoide puede tener otras localizaciones menos frecuentes en el tubo digesti-

## Summary

*A patient with a primary ovarian carcinoid tumor with extensive carcinoid heart disease, without hepatic metastases is presents. Literature was revisited, emphasizing that carcinoid heart disease secondary to an ovarian tumor is quite rare. Surgical indications relative to this patient are discussed.*

**Key words:** *Carcinoid heart disease, ovarian carcinoid,.*

vo, bronquios y ovarios. Las últimas se caracterizan por no dar metástasis hepáticas dado que su drenaje venoso no tiene relación con la circulación portal. La edad promedio de diagnóstico de un tumor carcinoide es a los 54 años, con un rango desde los 10 hasta los 93 años. La sobrevida desde el momento del diagnóstico es de 57 meses en promedio.<sup>3</sup>

La primera descripción de involucro cardíaco en el síndrome carcinoide fue realizada por Thorson en 1952.<sup>4,5</sup> El síndrome carcinoide se caracteriza por la presencia de rubor facial, diarrea y afección valvular cardíaca. Estas manifestaciones se presentan en 25% de los pacientes. Dichos datos se observan más frecuentemente cuando el tumor se localiza en el intestino delgado o cuando hay metás-

Adscritos al Laboratorio de Hemodinamia, Departamento de Cardiología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, "Salvador Zubirán" Correspondencia y solicitud de sobretiros: René Narváez David, Laboratorio de Hemodinamia. Departamento de Cardiología Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, 14000 Tlalpan México D.F. Tel. (525) 573 1200, Fax (525) 655 3306.

tasis hepáticas, lo que supone un estadio avanzado. La crisis carcinoide se caracteriza por hipotensión arterial refractaria y rubor facial.

La enfermedad cardiaca carcinoide (ECC) se presenta en 57 a 67% de los pacientes,<sup>6</sup> pero sólo en 48% de ellos se documentó la localización del tumor primario. La afección cardiaca es proporcional a las concentraciones de 5-hidroxi-triptamina, sustancia P y neuropéptido K.<sup>6,7</sup> La característica histológica de la ECC es la formación de una placa en varias estructuras como las válvulas, el endocardio, la vena cava, la arteria pulmonar, el seno coronario y las arterias coronarias.<sup>8,9</sup> La placa es un proceso infiltrativo adherente a la superficie de todas estas estructuras compuesta por células musculares lisas y miofibroblastos, rodeados de una matriz extracelular de miofibrillas, colágena y mucopolisacáridos.<sup>9</sup> El compromiso de cavidades cardíacas izquierdas se presenta en 7% de los casos y se relaciona con carcinoide bronquial.<sup>10,11</sup> La afección tricuspídea se presenta en 97% de los pacientes con ECC. La insuficiencia tricuspídea ocurre de 80 a 100% de los casos y la estenosis en 38 a 44% de los pacientes. La afectación pulmonar se observa en 31 a 38% de los casos, de éstos, 25 a 31% presentan estenosis pulmonar.<sup>12</sup>

La exploración física muestra soplos cardíacos que no existían previamente, disnea y datos de insuficiencia cardiaca derecha severa hasta en 25% de los pacientes.<sup>2</sup> Los hallazgos electrocardiográficos suelen ser la desviación a la derecha del eje eléctrico, el crecimiento de cavidades derechas, anomalías de la conducción intraventricular y aurículo-ventricular, extrasístoles y episodios de fibrilación auricular.<sup>13</sup> Ecocardiográficamente se encuentra dilatación de la aurícula derecha en 91% de los pacientes, dilatación ventricular derecha en 28% de los casos y movimiento septal paradójico en 45%.<sup>12</sup> El hallazgo principal es insuficiencia tricuspídea severa, con sobrecarga volumétrica del ventrículo derecho, y engrosamiento y retracción de las valvas tricuspídeas que se aprecian fijas en una posición parcialmente abierta.<sup>12</sup> El cateterismo muestra presiones pulmonares dentro de rangos normales (sistólica, media y capilar). La presión media de la aurícula derecha aumenta alrededor de 14 mmHg, mientras que la presión sistólica del VD se encuentra aproximadamente en 32 mmHg con diastólicas de 11 mmHg. La onda V del pulso venoso es prominente.<sup>3</sup>

## Reporte de caso clínico

Se presenta el caso de un paciente del sexo femenino de 53 años de edad, con antecedentes familiares de neoplasia. Hipertensa desde 1998, controlada con metoprolol, 95 mg al día y furosemide, 60 mg al día.

La paciente acudió a otro hospital en febrero del 2000 por astenia, adinamia y pérdida de peso cuantificada en 15 kg en dos años. Mostraba edema de extremidades pélvicas que llegaba hasta la ingle. La paciente mencionaba la presencia de distensión abdominal progresiva que llegó a provocar disnea. Tenía eritema palmar. Se le practicó un ultrasonido abdominal en el mes de marzo, en el que se encontró una tumoración en la pelvis, aparentemente dependiente del útero. Por esta razón, fue sometida a histerectomía y se le practicó salpingooforectomía bilateral, además de omentectomía, linfadenectomía bilateral y legrado de la cúpula diafragmática. El diagnóstico histopatológico de esa intervención fue de tumor mixto de ovario: tumor de estroma en el ovario derecho sin afección capsular y tumor carcinoide asentado en teratoma quístico maduro (Figura 1). El eritema palmar mejoró después de la intervención, sin embargo, volvió a presentar ascitis, además de rubor facial y diarrea. Tenía ortopnea y estaba en clase funcional II de la NYHA. En nuevo ultrasonido se encontró abundante líquido libre en cavidad abdominal. Debido a esta evolución ingresa a este instituto en el mes de septiembre del 2000. En ese momento mostraba edema malar. A la exploración cardiovascular con plétora yugular grado III/IV. La auscultación del precordio mostraba un soplo mesosistólico tricuspídeo grado III/IV, con ligero frémito paraesternal derecho. El abdomen era globoso a expensas de líquido en la cavidad, con matidez cambiante y signo de la onda positivo. El resto de la exploración no mostraba más anomalías abdominales. Las extremidades pélvicas mostraban edema hasta la rodilla. Los exámenes de laboratorio se encontraban normales. La paracentesis mostró gradiente de albúmina de 0.7 con una citología negativa para células malignas en líquido peritoneal. La inmunohistoquímica mostró cromogranina +++, ENE ++ y Proteína S-100 negativa.

A la vista de los datos de insuficiencia cardiaca derecha y de los hallazgos en la exploración física, se realizó ecocardiograma que muestra un engro-

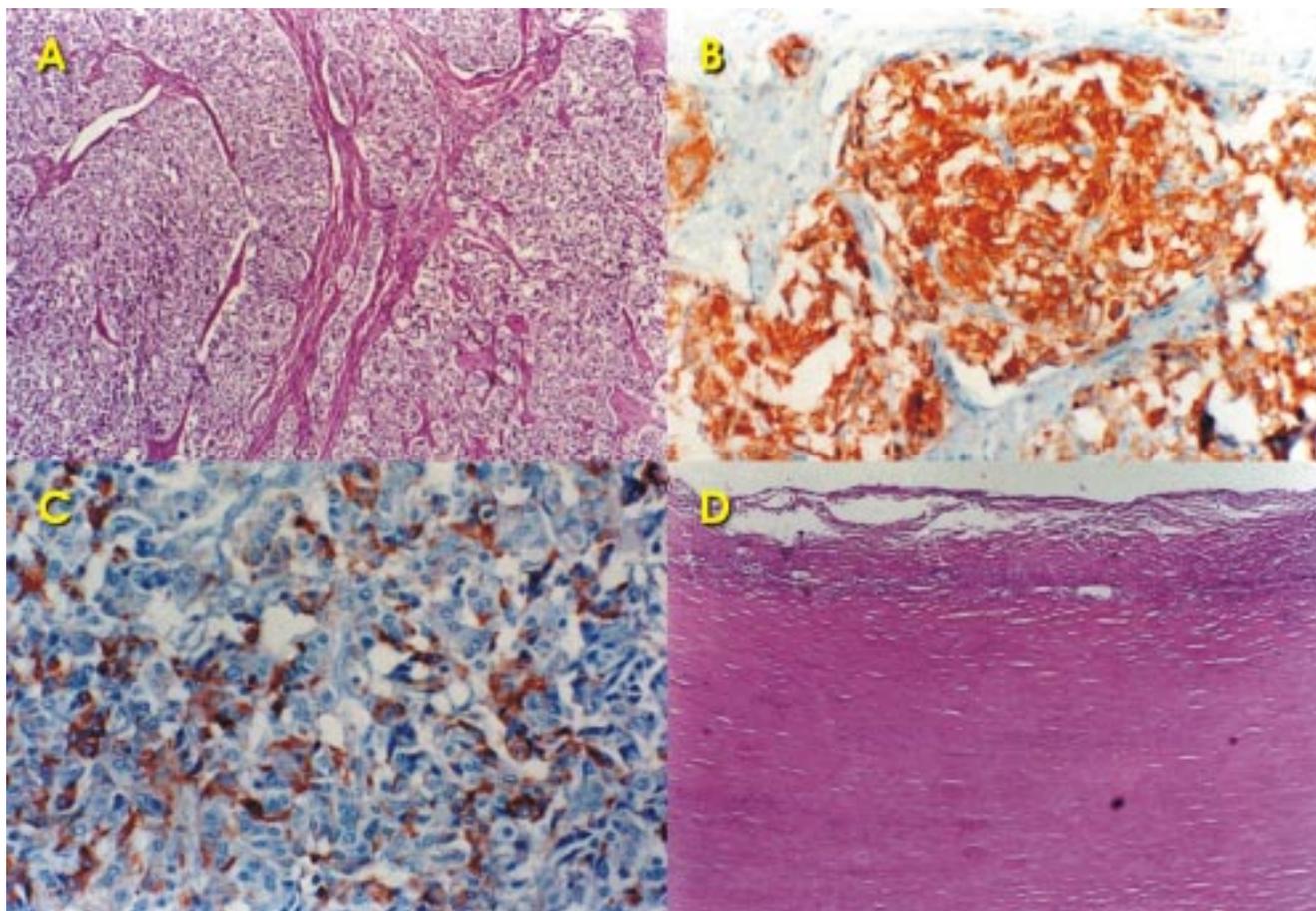


Figura 1. Panel A: Microfotografía del tumor primario, en la que se aprecia patrón de "nidos sólidos" rodeados por estroma desmoplásico. Los nidos se componen de células homogéneas de núcleos regulares y citoplasma claro. En el panel B se observa una reacción de inmunohistoquímica para sinap-tofisisina. El color ocre identifica a células neuroendocrinas, además de reactividad para Enolasa neurona-específica (NSE). El panel C es una reacción de inmunohistoquímica para serotonina que se aprecia en color ocre. El panel D muestra la biopsia de endocardio en donde se observa fibrosis hialinizada extensa.

samiento de las valvas tricuspídeas, que se observan rígidas y con movilidad disminuida (Figura 2). Hay insuficiencia tricuspídea grave (Figura 2b) que se aprecia por Doppler color. La válvula pulmonar también se encuentra con valvas engrosadas y de aspecto rígido. El Doppler mostraba insuficiencia pulmonar moderada. Por otro lado, se aprecia dilatación de la aurícula derecha. La función ventricular izquierda está conservada. Los demás parámetros del ecocardiograma no mostraban alteraciones significativas. Se realizó un cateterismo cardiaco, que corroboró la presencia de insuficiencia tricuspídea severa con elevación de la presión

auricular derecha. Durante este estudio, se realizó toma de biopsia endomiocárdica que al ser analizada mostró hiperplasia de células miocárdicas e incremento leve de tejido adiposo subendocárdico en uno de cuatro fragmentos estudiados. La paciente mostraba datos de enfermedad cardíaca carcinoide. Debido a esto y a la severa disfunción valvular, se le propuso la realización de una cirugía de recambio valvular tricuspídeo y pulmonar. La paciente es derechohabiente de otra institución, en donde se le recomendó no someterse al procedimiento quirúrgico, por lo que ella ha declinado la realización del mismo.

## Comentario

El caso presentado corresponde a una enfermedad cardíaca carcinoide con manifestaciones clínicas típicas. Uno de los datos importantes es la localización del tumor primario, ya que las series reportadas han mostrado baja incidencia de asociación entre la enfermedad cardíaca carcinoide y un carcinoide ovárico primario. Esta enferma presentaba un tumor ovárico con compromiso pélvico extenso, sin evidencia de metástasis hepáticas, como sería esperado. Estas lesiones metastásicas suelen ser el sitio de origen de los implantes cardíacos, lo que hace de esta paciente un caso

atípico. Efectivamente las pruebas de funcionamiento hepático y los estudios de imagen establecen la ausencia de lesiones. Es notable la extensión del compromiso valvular cardíaco, condicionante de una insuficiencia cardíaca que seguramente progresará a un mayor deterioro de su clase funcional. Lo más relevante de este caso, es la localización del tumor primario. El carcinoide de origen ovárico es de los más raros: en una serie de 386 casos, sólo uno correspondía a carcinoide de ese sitio.<sup>3</sup>

El grado de lesión valvular cardíaca determina la necesidad de cirugía. Diversas revisiones quirúrgicas han demostrado que el reemplazo valvular temprano, poco después de la aparición de los síntomas y antes del deterioro de la función ventricular, modifica favorablemente el pronóstico.<sup>13-15</sup> Sin embargo, la cirugía no es un tratamiento que se indique de manera generalizada, sólo 30% de los pacientes es intervenido. El 70% restante, la sobrevida dependerá de la edad, de la clase funcional y de la invasión metastásica.

Otro factor a considerar antes de la cirugía, es la ausencia de tumor primario y sus metástasis como elemento que mejora la sobrevida. La fibrosis del ventrículo derecho puede ser un elemento importante en la evolución postquirúrgica. En estos pacientes, el evento quirúrgico no supone un riesgo mayor que en otros procedimientos cardiovasculares, pero como se ha mencionado, el momento quirúrgico, que es de gran importancia, es difícil de establecer. Las primeras recomendaciones sugerían que la cirugía debía reservarse únicamente para pacientes con metástasis hepáticas únicas o pequeñas y tenían una sobrevida de 20% a cinco años.<sup>16</sup> Los pacientes con metástasis extensas raramente sobrepasaban dos años de vida. Estas recomendaciones parecen obsoletas a la vista de sobrevidas de 70 a 80% al asociar interferón y somatostatina al tratamiento.<sup>17</sup>

En esta paciente se decidió indicar la cirugía debido a que ya se había erradicado el tumor primario, no había evidencia de metástasis y existía una insuficiencia cardíaca derecha progresiva con clase funcional III de la NYHA. Por otro lado, la edad de la paciente supone un factor pronóstico favorable. Los pacientes mayores de 60 años tienen un peor pronóstico. La decisión de cirugía puede ser controvertida en vista de que no hay grandes series reportadas. La experiencia terapéutica es limitada,

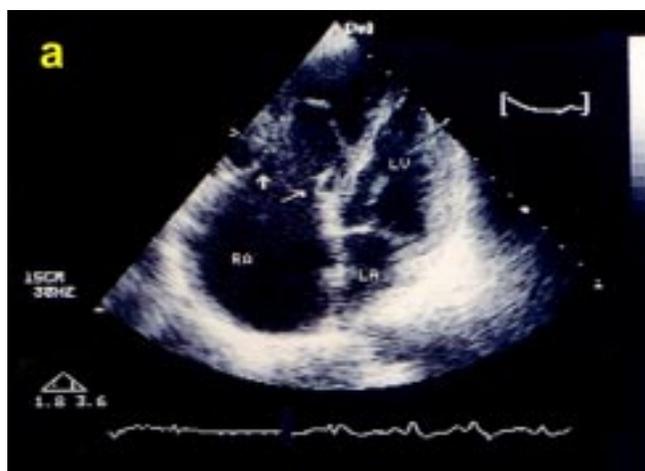


Figura 2a. Ecocardiograma bidimensional que muestra presencia de valvas tricuspídeas fijas en diástole, fusionadas, con engrosamiento difuso secundario a fibrosis. Se aprecia aurícula derecha dilatada ligeramente.

Figura 2b. Doppler color en modo bidimensional, en donde se aprecia una insuficiencia tricuspídea severa, aunque el gradiente máximo es de 5 mmHg.

de ahí las controversias en cuanto a la mejor opción de tratamiento, al momento quirúrgico, al tipo de prótesis, si es que ésta se debe emplear, y en qué pacientes se deben emplear únicamente fármacos, tanto para el control de la actividad tumoral, como para el de la insuficiencia cardiaca. Cada caso es pues valioso, a fin de contribuir a un conocimiento mayor sobre esta patología.

## Referencias

1. **Anderson A, Krauss D, Lang R.** Cardiovascular complications of malignant carcinoid disease. *Am Heart J* 1997; 1 34:693-702.
2. **Oberndorfer S.** Karzinoide: tumoren des dunndarms. *Frankf Zschr Path* 1907;1:416-32.
3. Carcinoid heart disease. *Curr Probl Surg* 1989;26(12):835-85.
4. **Biorck G, Axen O, Thorson A.** Unusual cyanosis in a boy with congenital pulmonary stenosis and tricuspid insufficiency: Fatal outcome after angiocardiology. *Am Heart J*, 1952;44:143-8.
5. **Lembeck F.** S-hydroxytryptamine in a carcinoid tumor. *Nature*, 1953;172:910-1.
6. **Robiolo P, Vera R, Wilson J, Harrison K, Sanders L, Bashore T, et al.** Carcinoid heart. Correlation of high serotonin levels with valvular abnormalities detected by cardiac catheterization and echocardiography. *Circulation*, 1995;92:790-5.
7. **Lundin L, Norheim I, Landelius J, Oberg K, Theodorsson E.** Carcinoid heart disease: relationship of circulating vasoactive substances to ultrasound detectable cardiac abnormalities. *Circulation*, 1988;77(2):264-9.
8. **Ferrans V, Roberts W.** The carcinoid endocardial plaque: An ultrastructural study. *Hum Pathol* 1976;7:387-409.
9. **Knott C, Schaff H, Mullany C, Kvoles L, Moertel C, Edwards W et al.** Carcinoid disease of the heart. Surgical management of ten patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992; 1 04(2):475-81.
10. **Schweizer W, Gloor F, Bertrab R, Dubach U.** Carcinoid heart disease with left-sided lesions. *Circulation*, 1964;29:253-7.
11. **Himelman R, Schiller N.** Clinical and echocardiographic comparison of patients with the carcinoid syndrome with and without carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 1989;63:347-52.
12. **Pellika P, Tajik J, Khandheria B, Seward J, Callahan J, Pitot H et al.** Carcinoid heart disease: Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation*, 1993;87:118-96.
13. **Miller B, Vohr F, Christian F, Singh A.** Cardiac valvular replacement in carcinoid heart disease. *Am J Med* 1983 Nov;75:896-8.
14. **Di Sesa V, Mills R, Collins J.** Surgical management of carcinoid heart disease. *Chest* 1985Nov;88(5):789-91.
15. **Lundin L, Hansson H, Landelius J, Öberg K.** Surgical treatment of carcinoid heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100(4):552-61.
16. **Strickman N, Rossi P, Massumkhani G, Hall R.** Carcinoid heart disease: A clinical, pathologic and therapeutic update. *Curr Probl Cardiol* 1982;6:1-42.
17. **Oberg K, Persson U, Alm G, Eriksson B.** Long term treatment with alpha interferon of patients with malignant carcinoid tumors: The six year experience. En: Stewart W, Schellekens H eds. *The biology of the interferon system.* Elsevier, 1989:219-25.

