

SINDROME CARCINOIDE. REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LITERATURA

ASESOR:

Dr. JESUS HINESTROZA

ESTUDIANTES

DIEGO ALEJANDRO MEDINA MORALES

MILTON PAREDES MENDOZA

CARLOS ANDRES TREJOS RAMIREZ

LUIS FERNANDO VALLADALES RESTREPO

MEDICINA Y CIRUGIA GENERAL

VIII SEMESTRE

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA

NOVIEMBRE 30/2009

SÍNDROME CARCINOIDE. REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LITERATURA

Hinestroza Jesús, Medina Diego**, Paredes Milton**, Trejos Carlos**, Valladales Luis**.*

** Cirujano General Hospital Universitario San Jorge, Docente Área de Ciencias Clínicas Universidad Tecnológica de Pereira; ** Estudiantes de Medicina Universidad Tecnológica de Pereira.*

RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos del sistema gastroenteropancreático son neoplasias poco frecuentes cuya edad de presentación es generalmente en la 5°-6° década de la vida. Aunque la mayoría de estos tumores son asintomáticos y su hallazgo es incidental, cuando se expresan clínicamente lo hacen de forma muy variada, desde síntomas vagos e inespecíficos, hasta manifestaciones de metástasis hepáticas o pulmonares y un síndrome típico debido a hipersecreción hormonal. Este síndrome, denominado carcinoide, se manifiesta típicamente con rubor, diarrea, dolor y cólicos abdominales, y es causado principalmente por la circulación sistémica de serotonina y de sus precursores o derivados. El diagnóstico se sospecha clínicamente, pero debe ser confirmado bioquímica e histológicamente.

El único tratamiento definitivo es la resección quirúrgica del tumor primario. Para el control de los síntomas pueden utilizarse medidas generales y medicamentos como antagonistas del receptor de serotonina o los análogos de la somatostatina. Otras medidas terapéuticas han incluido el interferón alfa, la embolización de la arteria hepática, resección de metástasis hepáticas, quimioterapia, ablación por radiofrecuencia, crioablación y trasplante hepático.

Palabras clave: *Tumor carcinoide, síndrome carcinoide maligno, tumor neuroendocrino, cromogranina A, octreotido.*

ABSTRACT

The neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system are slightly frequent cancer whose age of presentation is generally between 50-60 years. Though the majority of these tumors are asymptomatic and his find is incidental, when they express clinically, they do it of very varied form, from vague and unspecific symptoms, up to manifestations of hepatic or pulmonary metastases and a typical syndrome due to hormonal hypersecretion. This syndrome, named carcinoide, demonstrates typically with flushing, diarrhea, pain and abdominal colics, and is caused principally by the systemic traffic of serotonine and of its

predecessors or derivatives. The diagnosis is suspected clinically, but it must be confirmed biochemistry and histologically.

The only definitive treatment is the surgical resection of the primary tumor. For the control of the symptoms we can use general measures and medicines like antagonists of the serotonin receptor or somatostatin analogous. Other therapeutic measures have included the alpha interferon, the hepatic artery embolization, resection of hepatic metastases, chemotherapy, radiofrequency ablation, cryoablation and hepatic transplant.

Key Words: *Carcinoid tumor, malignant carcinoid syndrome, neuroendocrine tumor, chromogranin A, octreotide.*

INTRODUCCION

Los tumores neuroendocrinos del sistema gastroenteropancreatico son raros, representan cerca del 2% de todos los tumores del tracto gastrointestinal (1). La prevalencia global de los tumores carcinoides en los Estados Unidos se estima en 1 a 2 casos por cada 100.000 habitantes y la edad de presentación frecuentemente es entre los 50-60 años (2), (3), (4), (5). Sin embargo su prevalencia ha aumentado sustancialmente durante las últimas tres décadas, en parte como consecuencia de mayor conciencia y mejores técnicas diagnosticas (1),(4).

El lugar donde mas frecuentemente aparece el tumor carcinoide es el apéndice, seguido del recto, íleo, pulmones, bronquios y estomago (2).

Los tumores carcinoides se derivan de la proliferación neoplásica de las células enterocromafines o de Kulchitsky, fueron descritos por primera vez en 1888, pero solo hasta 1907 se acuño el término "Karczinoide" (3), (4), (5), (6). Si bien el término carcinoide es muy utilizado, en los últimos años ha sido reemplazado por la denominacion Tumor Neuroendocrino del Tracto Gastroenteropancreatico (6)

El síndrome Carcinoide, aparece en menos del 10% de los pacientes, resulta de un tumor neuroendocrino metastásico derivado de intestino medio, y es el único síndrome clínico producido por un tumor endocrino (7) y se manifiesta por un cuadro clínico típico pero de difícil diagnostico dado su inespecificidad.

REPORTE DEL CASO

Mujer de 63 años, hipertensa e hipotiroidea, tratada farmacológicamente; con antecedente de histerectomía debido a prolapso genital. Consulta por cuadro clínico de 1 año de evolución, consistente en deposiciones diarreicas esteatorreicas, abundantes (hasta 10 episodios/día), explosivas, sin moco y sin sangre, acompañado de dolor abdominal generalizado tipo cólico y flushing en cara y tronco posterior a la ingesta de algunos alimentos. Examen Físico con dolor a la palpación abdominal superficial y sin otras alteraciones. Se solicita Endoscopia Digestiva y Colonoscopia total, los cuales revelan gastritis antral y pílórica, colitis inespecífica y hemorroides internas grado II, para las cuales recibe tratamiento específico.



Figura 1. Fotografía de paciente con diagnóstico de síndrome carcinoide, que muestra a la izquierda la paciente en periodo asintomático y a la derecha rubor en cara y tronco posterior a la ingesta de alimentos.

Debido a la persistencia de los síntomas, le es solicitado tomografía computada (TC) abdominal contrastada, que revela lesiones hepáticas nodulares metastásicas de origen no determinado.

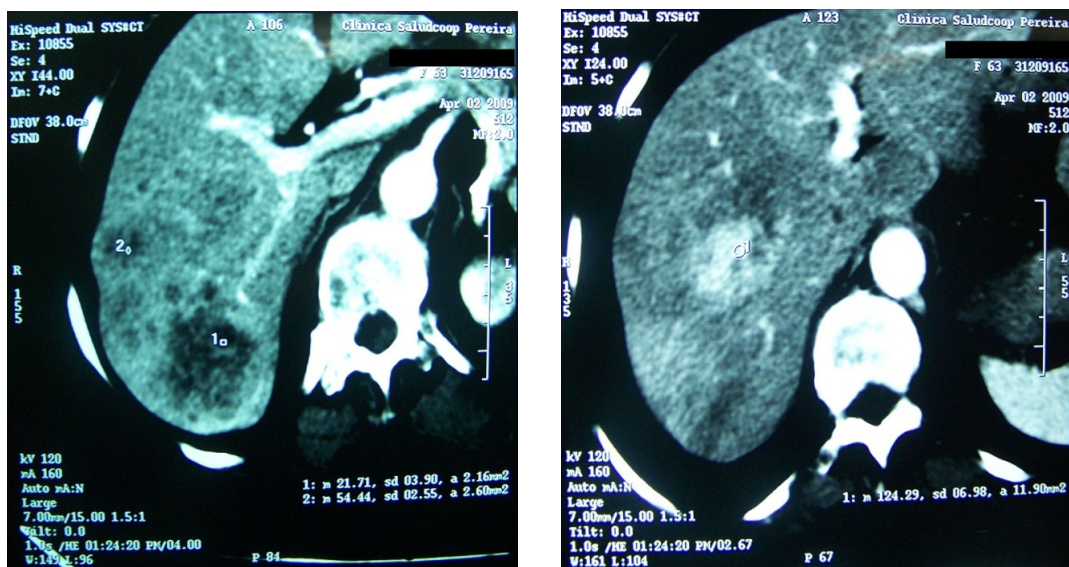


Figura 2. Fotografía de TC contrastada que revela la presencia de lesiones hipervasculares de predominio en lóbulo hepático derecho.

Debido al anterior descubrimiento se solicita estudios de extensión en busca del tumor primario y de metástasis en otros lugares, entre estos: Radiografía de tórax, Antígeno Carcinoembrionario (CEA), Alfa feto proteína (AFP), Ca 19.9 y Mamografía bilateral; todos reportados sin alteraciones.

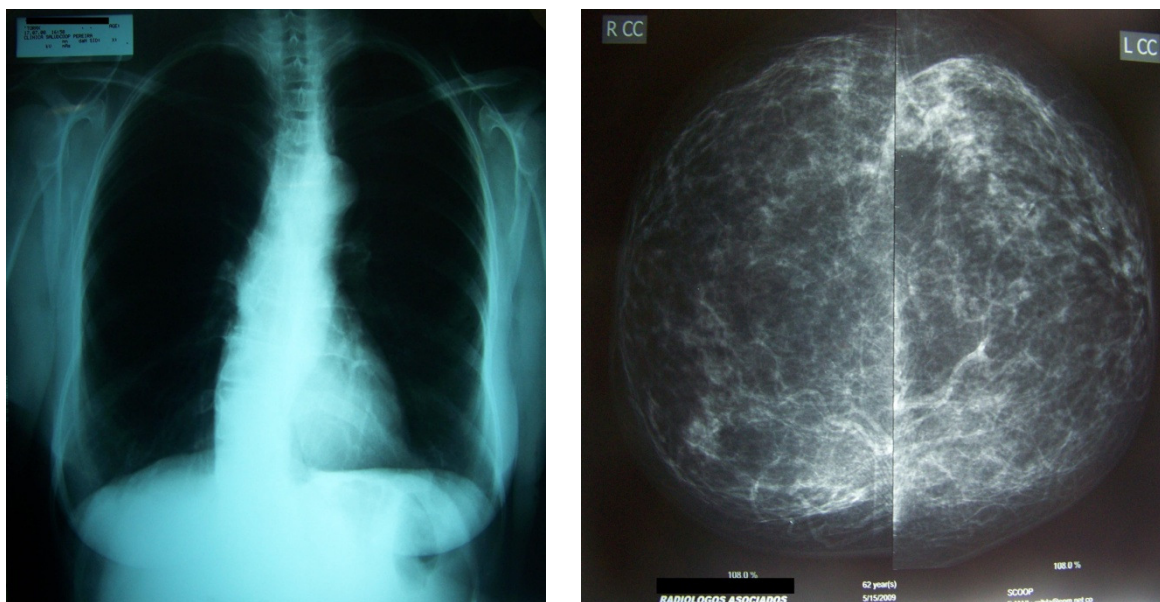


Figura 3. Fotografías de exámenes de extensión para estudio de hallazgos hepáticos. A la izquierda Radiografía de Tórax PA, a la derecha mamografía bilateral. Ambos Sin alteraciones.

La paciente es remitida a nuestra consulta, y tras realizar una completa historia clínica, se sospecha cuadro compatible con síndrome carcinoide, por lo que se solicita Cromogranina A en sangre, reportando 655.60 ng/ml (valor referencia menor 36.5 ng/mL), Ácido 5-hidroxi-indolacético urinario reportando 164.00 mg/24h (valor referencia 2 – 10 mg/24h), gammagrafía marcada con octreótido (Octreoscan) la cual reporta múltiples lesiones metastásicas en ambos lóbulos hepáticos y dos metástasis ganglionares de probable localización retroperitoneal derecha. El estudio histopatológico de las lesiones hepáticas revela metástasis de tumor neuroendocrino.

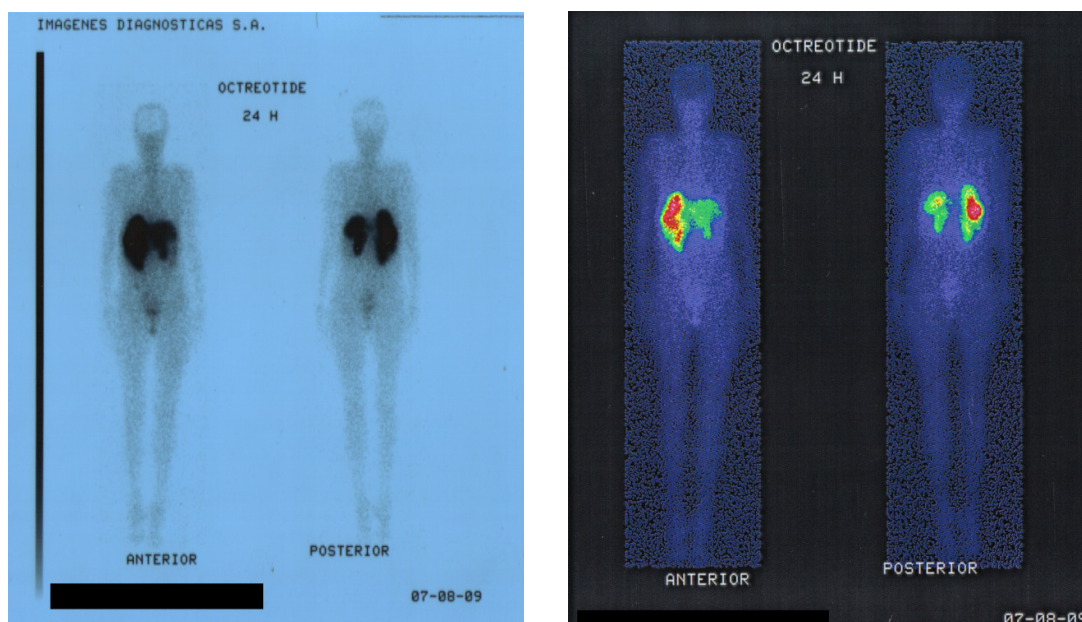


Figura 4. Fotografías de gammagrafía con octreótido que revela múltiples metástasis hepáticas, el resto del rastreo refleja la distribución habitual del radioisótopo.

En base a los anteriores hallazgos y con diagnóstico confirmado de Síndrome Carcinoide se inicia análogo de la somatostatina 20 mg vía intramuscular (IM) cada mes.

REVISION DE LITERATURA

Históricamente se ha aceptado la clasificación y distribución de los tumores carcinoides, propuesta por Williams y Sandler, basada en su derivación a partir de las diferentes divisiones embrionarias del intestino primitivo (2), (7), (9), (10), y en la actualidad se utiliza para describir la ubicación del tumor primario (9).

Tabla 1. Distribución de los tumores carcinoides según su origen embriológico, incidencia de síndrome carcinoide y de metástasis hepáticas según la localización del tumor primario.

Origen	Frecuencia %	Síndrome Carcinoide (%)	Metastasis Hepaticas (%)
Intestino Anterior			
Esófago	<1	-	15
Estomago	2-30	9.5	30
Duodeno	2-5	3.4	25
Páncreas	<1	20	5
Complejo broncopulmonar	10-25	13	20-27
Intestino Medio			
Yeyuno	1-2	9	30
Ileon	15-20	9	30
Apéndice	19-35	<1	2
Colon ascendente	1-5	5	60
Hígado	<1	--	--
Ovario	<1	33	6-32
Testículo	<1	50	--
Intestino Posterior			
Colon transverso	1-5	--	30
Colon descendente	2-5	--	30
Recto	10-12	--	3-14
Desconocido	1-2	--	15-28

FISIOPATOLOGIA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los tumores carcinoides representan un reto diagnóstico porque a menudo son asintomáticos. Si hay presencia de síntomas, por lo general son vagos e inespecíficos, y en relación al órgano comprometido, lo cual suele retrasar el diagnóstico. El tiempo medio desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico es de más de nueve años. Los síntomas del tumor pueden variar desde malestar abdominal leve hasta obstrucción intestinal intermitente (1), (2) (3).

Hay una considerable variabilidad en la presentación clínica de los pacientes con tumor carcinoide en función de la localización anatómica, tamaño del tumor, y la presencia de metástasis (2), (8). Es mas, pueden permanecer asintomáticos durante años y ser un hallazgo incidental, o caracterizarse por síntomas de obstrucción, debido a la reacción fibrosa local y cursar con síntomas como dolor abdominal, náuseas, vómitos, colestasis; o manifestarse por la aparición de metástasis hepáticas, o también, como un síndrome típico debido a la

hipersecreción hormonal o de productos bioactivos, y mas raramente, debido a la masa en si (1), (6) (3). Los síntomas causados por los efectos del tumor local incluyen dolor abdominal vago (invasión, invaginación intestinal, adherencias fibrosas, hipermotilidad intestinal), y a menudo son no diagnosticados o diagnosticados erróneamente como síndrome de intestino irritable (6)

La mayoría de los tumores carcinoides son descubiertos incidentalmente durante una cirugía por otras alteraciones abdominales, generalmente en apendicectomía; o en otros casos, previo al examen histológico, se piensa que son de diferente tipo tumoral (2), (10). Los pacientes con lesiones identificadas incidentalmente tienen un mejor pronóstico que aquellos con lesiones sintomáticas y menor probabilidad o riesgo de desarrollar enfermedad avanzada (10)

La mayoría de los tumores endocrinos del tracto gastrointestinal son no funcionantes y no generan síntomas ante la producción y liberación excesiva de hormonas. Sin embargo, las células contienen y liberan péptidos como cromogranina A y otros relacionados, que podrían servir como marcadores tumorales en pacientes con enfermedad metastásica (7).

El síndrome Carcinoide resulta de un tumor neuroendocrino metastásico derivado de intestino medio, y es el único síndrome clínico producido por un tumor endocrino. Los tumores del tracto gastrointestinal superior (intestino anterior) y los tumores duodenales que producen gastrina pueden causar Síndrome de Zollinger-Ellison. Otros tumores endocrinos del duodeno, casi todos los tumores endocrinos gástricos y todas las neoplasias endocrinas del intestino posterior, son no funcionantes (7). Estos tumores no funcionales pueden presentarse como cualquier otro tumor intestinal (10).

Los carcinoides del intestino anterior pueden producir un síndrome clínico característico conocido como el síndrome carcinoide "atípico". Los tumores carcinoides del intestino posterior generalmente no se presentan como síndrome carcinoide, pero pueden dar lugar a un cuadro "atípico" (6). Las manifestaciones atípicas de estos tumores carcinoides, dependerá del perfil exacto y el metabolismo de las hormonas secretadas (8)

Los tumores carcinoides liberan diversas sustancias como, serotonina, histamina, prostaglandinas, kalicreína, bradicininas, sustancia P, gastrina, corticotropina, taquicinas, prostaglandinas y enolasa neuronal especifica (2), (4), (6), (11). De esta forma la presentación clínica de los carcinoides depende de cual combinación de sustancias bioactivas es secretada. Una de sus principales características es la síntesis, almacenamiento y secreción de serotonina que

subsecuentemente es metabolizada a ácido 5-hidroxiindolacético, el cual se excreta en orina (2), (6).

Los carcinoides del intestino medio liberan serotonina ((5-HT) 5-Hidroxitriptamina) y otros compuestos vasoactivos como quininas, prostaglandinas y sustancia P y son la causa del síndrome carcinoide clásico o "típico" tras el desarrollo de metástasis hepática y circulación sistémica de serotonina y de sus precursores y/o derivados (10). Los pulmones y el hígado metabolizan muchas de las sustancias secretadas por los tumores carcinoides, impidiendo su liberación a la circulación sistémica y por lo general no causan ningún signo o síntoma sistémico (1), (2), (6). Sin embargo, cuando se presentan las metástasis hepáticas, o cuando las lesiones primarias se encuentran en los bronquios y/u ovarios, las características sistémicas del síndrome carcinoide se hacen más evidentes (6).

El síndrome carcinoide clásico del intestino medio aparece en menos del 10% de los pacientes. Las manifestaciones típicas ocurren en más del 75% de afectados, e incluyen: presencia de rubor (con más frecuencia en cara, cuello y parte superior del tórax), diarrea, dolor y cólicos abdominales, (1), (2), (3), (4), (6). El síndrome carcinoide asociado a diarrea, resulta del aumento de serotonina en circulación, y se caracteriza por ser episódica, acuosa, y explosiva (2)

El cuadro clínico es variable: los pacientes pueden no tener todos los síntomas, y los síntomas pueden variar en intensidad y cronicidad (2), así como ser de presentación paroxística, y pueden responder de forma intermitente a un factor desencadenante: ejercicio, estrés, alcohol o alimentos ricos en serotonina como: queso, café, chocolate (6)

Manifestaciones menos frecuentes, incluyen taquicardia, hipotensión, broncoespasmo, lagrimeo, sudoración profusa, telangiectasias, y signos de pelagra (demencia, dermatitis y diarrea) (1), (2), (6). En sujetos normales, cerca del 99% del triptófano se usa en la síntesis del ácido nicotínico (niacina), y menos del 1% es convertido en serotonina. En los pacientes con tumor carcinoide se aumenta la producción de serotonina, lo cual puede resultar en una deficiencia de triptófano y pelagra como resultado de la deficiencia de ácido nicotínico (6). También puede presentarse agregación plaquetaria, y vasoconstricción o vasodilatación (2).

Otras formas clínicas de manifestación son hepatomegalia, asma, y enfermedad valvular cardíaca derecha. La hepatomegalia puede estar relacionada con la carga tumoral en el hígado. Los episodios de asma se asocian temporalmente con los síntomas de rubor y pueden ser tratados con β 2-agonistas adrenérgicos. Dos

tercios de los pacientes con síndrome carcinoide desarrollan enfermedad cardíaca manifiesta por fibrosis endocárdica, engrosamiento, retracción y fijación de las válvulas del corazón derecho, causando insuficiencia o estenosis tricúspidea, y estenosis o insuficiencia pulmonar (6), (10) lo que puede desembocar en falla de predominio derecho (1), (2), (6). La sustitución valvular puede ser requerida (6), (10). Las válvulas del corazón izquierdo generalmente se ven menos afectadas por el metabolismo de la serotonina en los pulmones (2)

Aunque la sustancia secretada responsable del rubor o flushing es incierta y controvertida, la diarrea parece ser en gran parte causado por exceso de serotonina. El Broncoespasmo podría estar mediado por la serotonina y la bradisinina, sin embargo aun no han sido definitivamente comprobados como mediadores de la broncoconstricción. La enfermedad valvular cardiaca del lado derecho se presume es causada por niveles séricos elevados y prolongados de serotonina y es por tanto una complicación tardía. Los pacientes con cardiopatía carcinoide demuestran niveles mas altos de serotonina en suero y en orina de 5-HIAA (Acido Hidroxiindolacetico) que otros pacientes con síndrome carcinoide. (10)

Tabla 2. Manifestaciones clínicas del síndrome carcinoide, con los mediadores involucrados en su génesis y principales características.

Sintoma	Frecuencia (%)	Características	Mediadores
Rubor	85-90	En hemicuerpo superior, según el tumor de origen puede ser eritematoso o violáceo. Con factores precipitantes como alcohol, estrés, comida.	Bradisinina, histamina, kaliceína, 5-HT, prostaglandinas, sustancia P
Diarrea	70	Secretoria, puede ser acuosa, espumosa o esteatorreica.	Gastrina, 5-HT, PIV, prostaglandinas
Dolor abdominal	35	De larga data	Obstrucción, hepatomegalia, frosis, isquemia intestinal
Broncoespasmo	15	Sibilancias	Bradisinina, histamina, prostaglandina, 5-HT
Pelagra	5	Dermatitis, diarrea y demencia	Deficiencia de Niacina, secundaria a metabolismo anormal de triptofano
Enfermedad cardíaca	30 (derecha), 10 (izquierda)	Valvulopatías (tricúspidea, pulmonar), falla cardíaca derecha, disnea	5-HT
Telangiectasia	25	En cara, se puede acompañar de decoloración cutánea	PIV, serotonina, bradisinina, prostaglandina

Debido a que los tumores carcinoides suelen presentarse con manifestaciones clínicas inespecíficas, el diagnóstico, si bien se basa en los síntomas, requiere de confirmación bioquímica y las estrategias empleadas dependerán generalmente de la presentación clínica individual (6).

DISCUSION

Los tumores neuroendocrinos son neoplasias raras cuya forma de presentación clínica constituye un reto diagnóstico, dado que sus manifestaciones son variadas, vagas e inespecíficas, y pueden dar lugar a un síndrome que impacta no solo por sus típicas manifestaciones clínicas, sino, y quizá lo mas trascendental, por su poca frecuencia. El síndrome carcinoide, producto de la circulación sistémica de mediadores bioactivos y en especial de serotonina, solo se presenta en el 10% de los pacientes afectados por neoplasias neuroendocrinas, lo cual sin duda, dificulta su diagnóstico, pues llegar a él requiere y exige un alto grado de sospecha clínica.

El cuadro clínico manifestado por la paciente, y según la revisión de la literatura, es denominado como típico, ya que sus manifestaciones hacen parte del espectro clínico que surge tras la presencia de metástasis a hígado o tumor hepático primario y que es consecuencia de la incapacidad de este órgano para metabolizar el exceso de mediadores bioquímicos circulantes.

La paciente de la presente revisión, consulto en repetidas ocasiones y durante un año sin realizarse una aproximación diagnóstica adecuada. Si bien sus manifestaciones clínicas fueron típicas de un síndrome carcinoide, la poca prevalencia de este y la escasa literatura disponible acerca de esta patología fueron factores que influyeron en la falta de caracterización diagnóstica. Así, aunque las manifestaciones clínicas sean variadas e inespecíficas, el conocimiento de estas permitirá realizar un enfoque diagnóstico apropiado.

Cuando la paciente arribo a nuestro consulta, derivada de otro servicio, traía consigo un estudio imagenológico practicado pocos días atrás, sin embargo y tras realizar una anamnesis detallada y un examen físico adecuado, la inclinación diagnóstica fue dirigida y basada en la presencia de las manifestaciones clínicas, por tanto, primó el juicio clínico mas que la imagenología, pues aunque los estudios de este tipo revelen la presencia de lesiones a distinto nivel orgánico, es el cuadro clínico de la paciente el que debe sugerir la posibilidad diagnóstica y el acercamiento terapéutico más adecuado.

El diagnóstico de síndrome carcinoide siempre deberá tenerse presente entre las posibilidades diagnósticas de pacientes cuyo cuadro clínico se caracterice por síntomas abdominales recurrentes, en individuos de aspecto sano o tras el descubrimiento de hepatomegalia o metástasis hepáticas (12) aunadas a otros síntomas que pudieran ser explicados por esta patología.

Tras hacer la consideración diagnóstica de síndrome carcinoide, el paso siguiente es confirmar dicho diagnóstico, para lo cual se ha estandarizado una serie de técnicas (13), (14) y o exámenes de laboratorio cuyo rendimiento es bastante significativo. Este abordaje es amplio y busca además de establecer el diagnóstico, determinar la presencia de metástasis y el sitio de origen del tumor primario; de esta forma, hacen parte del arsenal de estudios: análisis de orina y suero y estudios de imágenes y de medicina nuclear.

A partir del análisis de orina los tumores carcinoides son clasificados bioquímicamente como típicos o atípicos, basado en la presencia de altos niveles de serotonina en los primeros (15). El metabolito de la serotonina más conocido y estudiado en tumor carcinoide es el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). La determinación del nivel urinario de 5-HIAA en 24 horas es la prueba mas usada en el estudio de éstos, su sensibilidad es del 73% y su especificidad de 100% (16). Sin embargo, no se eleva en carcinoide atípico y puede elevarse en otras condiciones como esprúe tropical, enfermedad de Whipple, consumo de alimentos ricos en serotonina o sus precursores (v.g. plátanos, piña, nueces y aguacates) y medicamentos como la fluoxetina, paracetamol, o salicilatos (17).

La Cromogranina A, una glicoproteína secretada por tales neoplasias, es un marcador que se puede relacionar con el pronóstico y remisión tumoral (18), (19), pues altos niveles plasmáticos de esta demuestran un pronóstico pobre, (20) aunque se necesitan más estudios que la correlacionen con la supervivencia. Algunos estudios le avalan una sensibilidad del 80 % y especificidad del 95%, correlacionado con el tamaño tumoral (21).

Los estudios imagenológicos en tumor carcinoide son relativos al origen y al grado de diferenciación neoplásica al tiempo del diagnóstico (15). El enfoque tomográfico es excelente para ver la extensión mesentérica de las lesiones y la metástasis hepática. Pese a estos hallazgos hay estudios que sostienen que el uso de ultrasonografía extracorpórea y de tomografía axial falla en el hallazgo del tumor primario en un 40-60% de los pacientes y con frecuencia nunca halla tumores menores de 2 cm de diámetro (22). Sin embargo la TC helicoidal, resonancia magnética (RM) y el ultrasonido son útiles para el monitoreo lesional (23) (24).

Por otra parte, como este tipo de neoplasias expresan altas cantidades de receptores de somatostatina de alta afinidad, la gammagrafía con octreótido (análogo de somatostatina) marcado con indio-111, llamado también octreoscan, ha mostrado ser mas efectiva que el estudio tomográfico para la localización del tumor primario (22). El octreoscan es la prueba diagnostica de elección para enfermedad metastásica con una sensibilidad del 61-96%. (25), (26), (27).

Los resultados de los análisis de suero y orina, realizados a nuestra paciente, mostraron niveles sumamente elevados de Cromogranina A y Acido 5 Hidroxiindolacetico, lo cual fue la prueba confirmatoria del diagnostico sospechado clínicamente. La tomografía computada reveló lesiones hepáticas múltiples metastásicas, las cuales son la causa del síndrome carcinoide, pues este se desarrolla ante la presencia de metástasis a este nivel. La gammagrafía con octreótido evidenció múltiples lesiones metastásicas en ambos lóbulos hepáticos y dos metástasis ganglionares de probable origen retroperitoneal, el resto del rastreo reflejo la distribución habitual del radioisótopo, por lo que no fue posible determinar la presencia del tumor primario en otro sitio de la economía.

En base a lo anterior, y la no determinación del tumor primario, la conducta adecuada a adoptar es la realización de Enteroscopia, esta técnica permitirá identificar si el sitio de origen de la neoplasia corresponde a intestino delgado. Fue planteada como opción complementaria, sin embargo y debido a dificultades familiares, la paciente y su núcleo decidieron aplazar este procedimiento hasta los próximos días.

Las decisiones de tratamiento en el síndrome carcinoide son situacionales e incluyen: cambios en el estilo de vida, evitando las situaciones que desencadenen flushing, uso de complementos alimenticios con nicotinamida, tratamiento de la insuficiencia cardiaca con diuréticos, tratamiento de las sibilancias con broncodilatadores orales y el control de la diarrea con agentes antidiarreicos como la loperamida o el difenoxilato. Si persiste la sintomatología, los antagonistas del receptor de serotonina (ondansetrón) o los análogos de la somatostatina son los medicamentos indicados (28).

En la actualidad la paciente esta siendo tratada farmacológicamente con Octreotide 20 mg/mes IM, su evolución ha sido bastante favorable, presentando remisión completa del cuadro sintomatologico y manifestando sentirse muy conforme con el tratamiento implementado. Los análogos de la somatostatina, como el Octreotide, son medicamentos muy utilizados, pues controlan los síntomas, sobretudo previo a los sucesos desencadenantes de una crisis (v.g. estrés, ejercicio, alimentos), en un 80% de los pacientes y disminuye mas de la

mitad de la excreción de 5-HIAA en el 70% de estos (28). El tratamiento sintomático con octreótido de larga acción proporciona una respuesta sostenida en aproximadamente la mitad de los pacientes con síndrome carcinoide y contribuye a la estabilización de la enfermedad durante un período más largo de lo que antes se describía. (29)

Otras opciones terapéuticas incluyen, el interferón alfa (IF- α) el cual responde en un 42% de los pacientes y combinado con la embolización de la arteria hepática controla la diarrea en un 43% y el rubor y sofocación en el 86% de los tratados (28). La embolización de la arteria hepática controla los síntomas en el 76% de los pacientes al causar necrosis sustancial del tumor, aunque se ha reportado que esta terapia presenta efectos adversos molestos como náusea, vómito, dolor y fiebre. Se puede atenuar las reacciones si las sesiones de múltiples tratamientos se llevan a cabo en intervalos de varias semanas o meses (30), (31).

En adición a la terapia sistémica, una variedad de tratamientos dirigidos al hígado pueden ser considerados, tal es el caso de la resección de metástasis hepáticas, ablación por radiofrecuencia y crioablación (32), (33). La terapia de ablación por radiofrecuencia es usada para disminuir la secreción peptídica del tumor y la carga tumoral. Puede ser empleada en pacientes con metástasis hepáticas bilobares en quienes la embolización de la arteria hepática ha fallado (34). La ablación por vía percutánea es la mas utilizada por ser la menos invasiva, barata y la bondad adicional de ser guiada por TC o RM; la ablación por vía laparoscópica tiene la ventaja de detectar tumores pequeños mediante ultrasonido, pero es traumática (35). El único y gran problema de este procedimiento es la baja sensibilidad para la ablación de masas pequeñas y múltiples, como lo son las de esta patología.

El empleo de quimioterapia con doxirrubicina o 5-fluorouracilo ha demostrado resultados paliativos en pacientes con múltiples metástasis, aunque las tasas de respuesta rara vez exceden el 30% (36). Así, la quimioterapia debe emplearse sólo en forma paliativa en pacientes sintomáticos que deben incluirse en ensayos clínicos orientados hacia el desarrollo de nuevos tratamientos más eficaces (37).

La cirugía debería ser considerada en el tratamiento de todos los pacientes, con tumores neuroendocrinos, porque la resección del tumor local puede resultar en la recuperación total (38). Si existen metástasis hepáticas, la posibilidad de resección hepática curativa es de 10%, sólo si están confinadas a un solo lóbulo. La sobrevivida a cinco años de los pacientes con resección de masas primarias o secundarias hepáticas es cercana al 87% y la mortalidad posoperatoria del 6% (25). Cuando se encuentran presentes metástasis extensas, la remoción del tumor primario es aún importante especialmente si causa problemas locales (v.g.

obstrucción del tracto gastrointestinal). También se puede obtener un alivio sintomático con la cirugía hepática (38). Una minoría de pacientes con primario desconocido pueden tener focos hepáticos malignos primarios (39) y la cirugía puede ser curativa con una tasa de recurrencia del 17% y de supervivencia a cinco años del 74% (40).

Nuestra paciente fue derivada para valoración por grupo de cirujanos hepatobiliares quienes consideraron que en el momento presente la paciente no tiene criterios para ser sometida a una cirugía de tal complejidad. La mejor indicación para trasplante hepático será en pacientes con metástasis restringidas al hígado y con una pobre respuesta al tratamiento adyuvante administrado posterior a una resección agresiva del foco primario y reducción de metástasis hepáticas. Todo esto, secundario a que un trasplante es una operación de alto riesgo aunque pueda mejorar la supervivencia a largo término (41).

La cirugía estará indicada en pacientes que están en buen estado general y con enfermedad limitada (v.g. primario con o sin metástasis linfáticas regionales), además de pacientes con metástasis hepáticas y enfermedad potencialmente resecable. (25).

En pacientes con diagnóstico claro de carcinoide, lo más importante es determinar si sufre una enfermedad locorregional o una enfermedad avanzada. La cirugía es la única terapia que puede ser curativa en la actualidad, sobre todo en la enfermedad locorregional (42). Las metástasis hepáticas son generalmente múltiples y no son ni voluminosas ni conglomeradas, por tanto, las múltiples resecciones en cuña, criocirugía o ablación por radiofrecuencia de las lesiones, son medidas que se pueden considerar en los pacientes sintomáticos (43). La enfermedad metastásica se encuentra en el 90% de los pacientes sintomáticos, sin embargo, y frente a metástasis hepática asintomática, la resección quirúrgica no está indicada. (44)

Existe una serie de factores que condicionan un pronóstico más pobre y un mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes que padecen síndrome carcinoide. La presencia de ácido 5-hidroxiindolacético elevado en orina, cromogranina A elevada en plasma, 5 o más metástasis hepáticas, y edad avanzada (4), son circunstancias que prevén una evolución poco favorable, con un mayor deterioro físico y una menor tasa de supervivencia a 5 años.

En este orden de ideas, esta paciente presentó en el momento del diagnóstico todos los factores asociados a mal pronóstico, sin embargo, su respuesta a la terapia implantada ha sido tan favorable que en el momento presente se hace

necesario la nueva valoración bioquímica e imagenológica que ilustren de mejor manera la real evolución de la paciente, pues a la luz de los hallazgos clínicos y tomográficos recientes su estadio mórbido ha respondido sorprendente y gratamente a los análogos de la somatostatina.

Los análogos de somatostatina inhiben la liberación de varios péptidos en intestino, páncreas e hipófisis, antagonizando el efecto de factores de crecimiento en las células tumorales y en dosis altas, inducen apoptosis. (25) Aunque raramente se observa la reducción de tumores con la terapia farmacológica (43),(45), (46), (47).

En resumen, esta paciente presenta un cuadro clínico típico de síndrome carcinoide, pero hasta el momento y a pesar de todas las pruebas realizadas sin tumor primario conocido. Su pronóstico de acuerdo a la literatura universal no es el mejor, sin embargo su respuesta al tratamiento farmacológico implementado ha mostrado una evolución muy favorable, a tal punto que actualmente no tiene indicación de resección quirúrgica o trasplante hepático; debido a esto, la recomendación es continuar con manejo médico y hacer seguimiento imagenológico periódico de tal forma que permita adoptar las medidas terapéuticas necesarias en el momento preciso.

En conclusión, debido a que los tumores y el síndrome carcinoide suelen presentarse con manifestaciones clínicas oscuras y vagas, y numerosos procedimientos de investigación se realizan antes de establecer el diagnóstico correcto, es fundamental conocer la presentación y cuadro clínico de estas entidades, pues el adecuado estudio y enfoque del paciente permitirá realizar la aproximación diagnóstica y su posterior confirmación en base al uso de los métodos y técnicas diagnósticas apropiadas. Sin embargo, todo paciente es individual y las estrategias de diagnóstico empleadas generalmente dependerán de la presentación clínica particular. El tratamiento está basado principalmente en el manejo de los síntomas y signos que presenta el paciente, y de acuerdo a su evolución y deterioro de su calidad de vida están disponibles otras opciones terapéuticas, entre las cuales se encuentran el manejo quirúrgico del tumor primario o de sus metástasis, o incluso, el trasplante hepático como medida que mejora la supervivencia a largo tiempo.

Por todos los factores comentados anteriormente: baja frecuencia de aparición e impacto clínico, deterioro de la calidad de vida del paciente, dificultad diagnóstica y terapéutica, y mal pronóstico al momento del diagnóstico, se hace importante reportar casos clínicos como este ante la sociedad científica, buscando resaltar la

importancia de tener la consideración diagnóstica y hacer diagnósticos tempranos que permitan brindar mejor calidad de vida al paciente; además de ofrecer información pertinente para futuros estudios de casos y otros de tipo epidemiológico que puedan brindar mejoras a los métodos diagnósticos existentes y a las opciones terapéuticas disponibles en la actualidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- (1). Massironi S, Sciola V, Peracchi M, Ciafardini C, Spampatti MP, Conte D. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic System, J Gastroenterol 2008; 14(35): 5377-5384.
- (2). Robertson RG, Geiger WJ, Davis NB, Carcinoid Tumors. American Family Physician. 2006; 74 (3).
- (3) Gaitán MH., Cadena M., Vergara A. Tumor neuroendocrino del intestino delgado. Reporte de un caso singular. Rev Colomb Cir. 2005; 20(4): 222 - 230.
- (4). Lazarte R, Poniachik J, Smok G, Contreras J, Gutiérrez L, Sendes A. Tumores neuroendocrinos gástricos: presentación clínica, endoscópica y alternativas de tratamiento. Rev Méd Chile 2002; 130: 985-992
- (5) Cuervo F. Tumor carcinoide bronquial. Revista Colombiana Neumología. 2004; 16 (3)
- (6) van der Lely AJ., Herder WW. Carcinoid syndrome: diagnosis and medical management. Arq Bras Endocrinol Metab [serial on the Internet]. 2005 Oct [cited 2009 Oct 28] ; 49(5): 850-860.
- (7) Arnold R. Introduction: Definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options Clinical Gastroenterology and Hepatology 2005; 19: 491–505
- (8) Townsend A, Price T, Yeend S, Pittman K, Patterson K, Luke C. Metastatic Carcinoid Tumor Changing Patterns of Care Over Two Decades. J Clin Gastroenterol 2009, Jul 14. [Epub ahead of print]
- (9) Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. N Engl J Med 1999;340:858-868.
- (10) Woodside KJ. Current Management of Gastrointestinal Carcinoid Tumors. Journal of Gastrointestinal Surgery 2004; 8:742-756.

- (11) Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours, *Endocr Relat Cancer*. 2004;11(1):1-18.
- (12) Arnold R (ed): Endocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005; 5:489 (Part I), 659 (Part II)
- (13) Ramage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, et al., for the UKNETwork for Neuroendocrine Tumours. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005;54 (suppl 4):iv1-16.
- (14) de Vries H, Verschueren RC, Willemse PH, Kema IP, de Vries EG. Diagnostic, surgical and medical aspect of the midgut carcinoids. *Cancer Treat Rev* 2002;28:11-25.
- (15) Pasiaka JL, McKinnon JG, Kinnear S, Yelle CA, Numerow L, Paterson A, et al. Carcinoid syndrome symposium on treatment modalities for gastrointestinal carcinoid tumours: symposium summary. *Can J Surg* 2001;44:25-32.
- (16) Modlin IM et al. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology*. 2005; 128:1717.
- (17) Roberts LJ, Anthony LB, Oates JA. Disorders of vasodilator hormones; carcinoid syndrome and mastocytosis. In: Williams RH, Wilson JD, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders, 1998:1711-20.
- (18) Tomassetti P, Migliori M, Simoni P, et al. Diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:55–8.
- (19) Giovanella L, La Rosa S, Ceriani L, et al. Chromogranin-A as a serum marker for neuroendocrine tumors: comparison with neuron-specific enolase and correlation with immunohistochemical findings. *Int J Biol Markers* 1999;14:160–6.
- (20) Seregni E, Ferrari L, Bajetta E, et al. Clinical significance of blood chromogranin A measurement in neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2001;12(suppl 2):S69–72.
- (21) Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, Lindemans J, De Herder WW, et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine

neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2622.

(22) Galiber AK, Reading CC, Charboneau JW, et al. Localisation of pancreatic insulinoma: comparison of pre-and intraoperative US with CT and angiography. *Radiology* 1988;166:405–8.

(23) Modlin IM, Tang LH. Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word (today). *Gastroenterology* 1997;112:583–90.

(24) McCarthy SM, Stark DD, Moss AA, et al. Computed tomography of malignant carcinoid disease. *J Comput Assist Tomogr* 1984;8:846–50.

(25) JK Ramage, AH Davies, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005;54(Suppl IV):iv1–iv16. doi: 10.1136/gut.2004.053314

(26) Jensen RT, Gibril F, Termanini B. Definition of the role of somatostatina receptor scintigraphy in gastrointestinal neuroendocrine tumor localization. *Yale J Biol Med* 1997;70:481–500.

(27) Chiti A, Briganti V, Fanti S, et al. Results and potential of somatostatina receptor imaging in gastroenteropancreatic tract tumours. *Q J Nucl Med* 2000;44:42–9.

(28) Reubi JC. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocrinol Rev* 2003; 24: 389–427.

(29) Anonymous. Malignant Carcinoid Syndrome Therapy; Scientists at Royal Free Hospital target malignant carcinoid syndrome therapy. *Clinical Oncology Week*, september 21, 2009: 511

(30) Carrasco CH, Charnsangavej C, Ajani J, et al.: The carcinoid syndrome: palliation by hepatic artery embolization. *AJR Am J Roentgenol* 1986; 147 (1): 149-54.

(31) Moertel CG, May GR, Martin JK, et al.: Sequential hepatic artery occlusion (HAO) and chemotherapy for metastatic carcinoid tumor and islet cell carcinoma (ICC). [Abstract] *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1985; 4: 80.

- (32) Sarmiento J, Heywood G, Rubin J, et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg*. 2003;197:29.
- (33) Allan E. Siperstein, Eren Berber, Cryoablation, Percutaneous Alcohol Injection, and Radiofrequency Ablation for Treatment of Neuroendocrine Liver Metastases, *World J. Surg*. 2001; 25:693–696.
- (34) Wessels FJ, Schell SR. Radiofrequency ablation treatment of refractory carcinoid hepatic metastases. *J Surg Res* 2001;95:8–12.
- (35) Siperstein AE, Rogers SJ, Hansen PD, et al. Laparoscopic thermal ablation of hepatic neuroendocrine tumor metastases. *Surgery* 1997;122:1147–54.
- (36) Hajarizadeh H, Ivancev K, Mueller C, et al. Effective palliative treatment of metastatic carcinoid tumours with intra-arterial chemotherapy/ chemoembolisation combined with octreotide acetate. *Am J Surg* 1992;163:479–83.
- (37) Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, et al.: Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991; 68 (2): 227-32.
- (38) LIPS, Cornelis JM, LENTJES, Eef GWM y HOPPENER, Jo WM. Espectro de tumores y síndromes carcinoides. *Acta Bioquím. Clín. Latinoam*. 2004; 38(1):47-59.
- (39) Ruckert RI, Ruckert JC, Dorffel Y, et al. Primary hepatic neuroendocrine tumor: successful hepatectomy in two cases and review of the literature. *Digestion* 1999;60:110–6.
- (40) Iwao M, Nakamuta M, Enjoji M, et al. Primary hepatic carcinoid tumor: case report and review of 53 cases. *Med Sci Monit* 2001;7:746–50.
- (41) Dousset B, Houssin D, Soubrane O, Boillot O, Baudin F, Chapuis Y. Metastatic endocrine tumors: is there a place for liver transplantation? *Liver Transpl Surg*. 1995 Mar;1(2):111-7.
- (42) Rappel S, Altendorf-Hofmann A, Stolte M. Prognosis of gastric carcinoid tumours. *Digestion* 1995;56:455– 62.

- (43) Kvals LK: The carcinoid syndrome: a treatable malignant disease. *Oncology (Huntingt)* 1988; 2 (2): 33-41.
- (44) Anonymous. Carcinoid Tumors. *Curr Probl Surg* 2006;43:391-450.
- (45) Kvals LK, Moertel CG, O'Connell MJ, et al.: Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1986; 315 (11): 663-6.
- (46) Kvals LK, Martin JK, Marsh HM, et al.: Rapid reversal of carcinoid crisis with a somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1985; 313 (19): 1229-30.
- (47) Gorden P, Comi RJ, Maton PN, et al.: NIH conference. Somatostatin and somatostatin analogue (SMS 201-995) in treatment of hormone-secreting tumors of the pituitary and gastrointestinal tract and non-neoplastic diseases of the gut. *Ann Intern Med* 1989; 110 (1): 35-50.