

SINDROME CARCINOIDE. Reporte de un Caso

Pellerano, Juan; Valdez, Frank;
 Concepción, Isabel; Estévez, Rafael
 Guzmán, Juan; Bogaert, Huberto

RESUMEN

El síndrome carcinoide es una rara enfermedad sistémica con manifestaciones cutáneas. Existe una frecuencia reportada en la literatura mundial de 5 casos anuales en los últimos 5 años, siendo el presente el primero de 1991. Es también el tercer caso reportado en el que se hace tratamiento con ciproheptadina.

La paciente, mujer de 67 años de edad, presentaba oleadas de enrojecimiento y calor de tipo III, diarrea, broncoconstricción, lesiones cardiovasculares y metástasis hepáticas. La localización del tumor primario fue desconocida. El diagnóstico se confirmó mediante la determinación del ácido 5 hidróxi indol acético. En alícuotas de orina de 24 horas, las concentraciones fueron de 61.1 mg (con valores normales entre 0-7 mg en 24 horas). La terapia con ciproheptadina, 12 mg/día, eliminó la diarrea en los últimos 12 meses.

Palabras Clave: Síndrome carcinoide, ciproheptadina.

INTRODUCCION

El síndrome carcinoide consiste en: Episodios de "flushing", diarrea, lesiones cardíacas; asociados a metástasis hepáticas provenientes de un tumor localizado en cualquier lugar del tracto gastrointestinal, sobre todo íleon y apéndice. También el tumor puede estar localizado en bronquios, tiroides, páncreas o gónadas.^{1,2} Este tumor argentafín es productor de sustancias como la serotonina, implicada en la génesis del síndrome. Su metabolito final, el 5-HIAA (ácido 5 - hidroxí - indolacético) urinario sirve como base para el diagnóstico al determinar bioquímicamente la sobreproducción de serotonina.^{2,6,8} El tratamiento está dirigido a reducir los síntomas o extirpar o reducir el tumor por diferentes medios.

Presentamos un caso de **síndrome carcinoide**, el primero diagnosticado en nuestra institución. El tumor primario aun no ha sido localizado y está asociado a enfermedad cardíaca carcinoide. Nuestra finalidad es darlo a conocer.

Pellerano, Juan MD, Instituto Dermatológico
 Valdez, Frank MD, Instituto Dominicano de Cardiología
 Concepción, Isabel MD, Instituto Dominicano de Cardiología
 Estévez, Rafael MD, Instituto Dominicano de Cardiología
 Guzmán, Juan MD, Instituto Dermatológico
 Bogaert, Huberto MD, Instituto Dominicano de Cardiología
 Santo Domingo,
 República Dominicana
 Trabajo enviado para el XIX Congreso Colombiano de Dermatología, San Andrés (Islas), Sept. de 1992.

HISTORIA CLINICA

Paciente femenina de 67 años de edad, con diabetes mellitus e hipertensión arterial de 10 y 3 años de evolución, respectivamente. Sin tratamiento médico, referida a nuestro centro por: 1. Disnea de grandes esfuerzos no evolutiva. 2. "Flushing" en cara, cuello, tronco y región superior de extremidades, constante, de tono eritematovioláceo; exacerbado por el estrés e ingesta de alimentos. 3. Debilidad. 4. Mareos posturales. 5. Diarrea en número de 3 - 8/24 horas, líquidas, no sanguinolentas, acompañadas de cólico, no relacionadas con la ingesta de algún alimento específico. 6. Edema de miembros inferiores, blando, de 3 meses de evolución.

Examen Físico: Piel: "Flushing" que palidece a la vitropresión; Cuello: Presión venosa aumentada con onda V sistólica visible en el pulso venoso yugular. Tórax: Latido sistólico paraesternal izquierdo hiperdinámico, -apex en 5^{to} espacio intercostal izquierdo, un centímetro por fuera de la línea medio claviclar, normodinámico. - S₁ disminuido en intensidad, - Soplo sistólico rudo, intensidad II/VI, que aumenta en inspiración, que inicia con S₁ y finaliza antes del S₂, audible en todo el precordio, más intenso en región paraexternal izquierda baja. Abdomen: Hepatomegalia 5 cm por debajo del borde costal, ligeramente doloroso, con presencia de ascitis. Extremidades inferiores - edema (+ + +), - pulsos periféricos reducidos de amplitud, - várices.

Laboratorio: Determinación ácido 5-hidroxí-indolacético (5-HIAA) en orina de 24 horas: 61.1 mgrs (V.N. 0-7). Pruebas Diagnósticas: Serie cardíaca: Cardiomegalia a expensas del ventrículo derecho. Electrocardiograma de superficie, de 12 derivaciones: Desviación del eje a la derecha, bajo voltaje del QRS y rotación horaria. Ecocardiograma modo M bidimensional, con técnica Doppler: Insuficiencia tricuspídea de grado severo - crecimiento de ambas cavidades derechas - calcificación de la porción posterior del anillo valvular mitral - distensibilidad disminuidas de ambos ventrículos. Prueba de función pulmonar: Broncoconstricción moderada. Sonografía abdominal: Hepatoesplenomegalia, una imagen redondeada en hígado de 7.5 x 7.6 cm. Biopsia de piel: Angiomas capilares.

DISCUSION

Tumor Carcinoide: Rara enfermedad - usualmente se origina de células del tracto gastrointestinal.¹ El 4% de los casos conduce al síndrome carcinoide, el cual consiste en: Episodios de "flushing" (100 - 75% de los casos), diarrea acuosa, -telangiectasias, -lesiones cardíacas valvulares (19-53%), -asma o broncoespasmo; raramente: -artralgias, encefalopatía y erupción pelagroide.^{2,3} Los síntomas suelen achacarse a sustancias de

las células tumorales que alcanzan la circulación sistémica sin ser inactivadas y se asocian a metástasis hepáticas (95% de los casos).² Otras metástasis: Sistema nervioso central,²⁴ linfática.²⁹

Localización: -Intestino delgado (44%), -bronquios (32%), -ovarios (8%), -estómago (4%), -divertículo de Meckel, colon derecho (3%) cada uno, -duodeno 2%; -páncreas, -recto, -vesícula, menos de 1% cada uno.^{1,2} Otros lugares: Timo, riñón.^{25,28,30}

Sustancias implicadas en la producción del síndrome: Serotonina (asociada a la génesis de la diarrea, la contracción del músculo liso intestinal, asma y fibrosis cardiaca); prostaglandinas, cininas, somatostatina, endorfinas, encefalinas, glucagón, catecolaminas, péptidos intestinales: (sustancia P, y K). Además, la histamina (asociada sobre todo al carcinoma gástrico y al "flushing"). La participación de una u otra sustancia en determinado síntoma o signo ha sido puesta en duda o confirmada por diversos autores.^{2,9,27} La base para su diagnóstico es la determinación del metabolito de la serotonina en orina de 24 horas, el ácido 5-hidroxi-indol acético. Rara vez se presenta un síndrome carcinóide con niveles normales de 5-HIAA y es en estos casos donde se suele dar participación a las otras sustancias ya mencionadas.^{2,6,8}

Las lesiones cardíacas más características son la insuficiencia tricuspídea y/o estenosis pulmonar que suele llevar a insuficiencia cardíaca derecha. Raramente se afecta el lado izquierdo debido a la inactivación de la serotonina (principal agente implicado en la lesión cardíaca) llevada a cabo por la monoaminooxidasa existente en el pulmón. El hallazgo histopatológico es la placa carcinóide formada por músculo liso, células parecidas a miofibroblastos envueltos en una matriz de mucopolisacáridos y colágeno. En el ecocardiograma se muestra un patrón de sobrecarga de volumen del ventrículo derecho, más las afectaciones valvulares mencionadas.¹⁰⁻¹⁶

El tratamiento del síndrome carcinóide puede ser: Sintomático o dirigido a reducir o erradicar el tumor. Dentro de las sustancias utilizadas para reducir el tumor o los síntomas están: La ciproheptadina, un antagonista de los receptores de la serotonina y la histamina a la cual también se le atribuyen efectos antitumorales.^{17,18} Paraclorofenilalanina - libera de las diarreas, no así del "flushing".¹⁸ La ligadura de la arteria hepática libera del "flushing" y las evacuaciones diarreas durante el efecto de 3 a 10 meses. La ligadura u oclusión de la arteria hepática, más quimioterapia subsecuente muestra una respuesta más completa y duradera.

Los agentes quimioterapéuticos (5-fluoruracilo, doxorubicina, dacarbazina, actinomicina D, cis-platinum, estreptozotocina) solos o en combinación, están asociados con respuesta terapéutica en un 20-40%. La somatostatina y más aún, los análogos de la somatostatina (un octapéptido que retiene la porción biológicamente activa de la primera) ha mostrado ser efectiva en: la liberación del "flushing" y la diarrea; así como en la reversión de la hipotensión asociada a las crisis carcinoides y con reducción en los niveles de 5-HIAA. La duración media de la respuesta bioquímica es de 9 meses.^{18-23,26}

El promedio de supervivencia desde el inicio de los síntomas por la metástasis hasta la muerte es de 8.6 años y se reduce a 14 meses, si los niveles de 5-HIAA son mayores de 150 mg/24 horas y a sólo 11 meses si hay evidencia clínica de enfermedad cardíaca carcinóide.¹⁸

El caso que reportamos se caracteriza por una sintomatología florida, un tumor primario aún no localizado; lesiones cardíacas, que le reducen su período de supervivencia; más la elevación de los niveles de 5-HIAA, implicando a la serotonina como agente productor del síndrome. Actualmente, la paciente está sometida a tratamiento con antagonista de los receptores de la serotonina (ciproheptadina) observándose supresión de la diarrea por un año. Sobre la base: del relativo bajo costo; de la respuesta clínica de nuestro caso, y de la experiencia de Leitner et al,¹⁷ y Raymond et al,²⁴ sugerimos: que la ciproheptadina puede ser considerada para ensayos formales en pacientes con tumores carcinoides.

SUMMARY

Carcinoid syndrome: A rare systemic disease with cutaneous manifestations. There is a reported frequency of five cases per year in the world's literature in the last five years, being this one the first of 1991. This is the third case reported using cyproheptadine treatment.

The patient is a 67-year-old female with flushing type III, diarrhea, bronchoconstriction, cardiovascular lesions, and hepatic metastasis. The location of the primary tumor is unknown. The diagnosis was confirmed by measuring 5 hydroxyindoleacetic acid (5HIAA). In 24 hour urine collections, results were 61.1 mg (normal values at 0-7 mg in 24 hours). Treatment with cyproheptadine 12 mg a day has eliminated the diarrhea for the past 12 months.

BIBLIOGRAFIA

1. Sane D, Feldman J: Cutaneous signs of cardiopulmonary disease. A Blush from the heart. *Chest* 1987; 92(2): 360-1.
2. Maton P: The carcinoid syndrome. *JAMA* 1988; 260(11): 1602-5.
3. Ludin I, Norheim I, Landelius J, et al: Carcinoid heart disease: Relationship of circulating vasoactive substances to ultrasound - Detectable cardiac abnormalities. *Circulation* 1988; 77(2): 264-9.
4. 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: 347-352.
5. Noppen M, Jacobs A, Van Belles, et al: Inhibitory effects of ranitidine on flushing and serum serotonin concentrations in carcinoid syndrome. *Br Med J* 1988; 296: 682-3.
6. Gutman H, Deutsch A, Leiser A, et al: Primary duodenal carcinoid with malignant carcinoid syndrome: A case report. *Am J Gastroent* 1986; 81(2): 112-4.
7. Lucas K, Feldman J: Flushing in the carcinoid syndrome and plasma kallikrein. *Cancer* 1986; 58(10): 2290-3.
8. Feldman J, O'dorisio T: Role of neuropeptides and serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. *Am J Med* 1986; 81(Suppl 6B): 41-8.
9. Levine R, Sjoerdsma A: Pressor amines and the carcinoid flush. *Ann Int Med* 1963; 58(5): 818-828.
10. Gallahan J, Wroblewski E, Reeder G, et al: Echocardiographic features of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 1982; 50: 762-8.
11. Ross E, Roberts W: The carcinoid syndrome: Comparison of 21 necropsy subjects with carcinoid heart disease to 15 necropsy subjects without carcinoid heart disease. *Am J Med* 1985; 79: 339-354.
12. Reid C, Chandraratna P, Kawanishi D, et al: Echocardiographic features of carcinoid heart disease. *Am Heart J* 1984; 107(4): 801-3.
13. Forman M, Byrd B, Oates J, et al: Two - dimensional echocardiography in the diagnosis of carcinoid heart disease. *Am Heart J* 1984; 107(3): 492-6.
14. Baker B, Menee V, Scovil J, et al: Tricuspid insufficiency in carcinoid heart disease: An echocardiography description. *Am Heart J* 1981; 107-8.
15. Trel E, Rausing A, Ripa J, et al: Carcinoid heart disease. Clinicopathologic findings and follow up on 11 cases. *Am J Med* 1973; 54: 433-445.
16. Schiller V, Fishbein M, Siegel R, et al: Unusual cardiac involvement in carcinoid syndrome. *Am Heart J* 1986; 112(6): 1322-3.
17. Leitner S, Greenberg P, Danie L, et al: Partial remission of carcinoid tumor in response to cyproheptadine. *Ann Int Med* 1989; 111(9): 760-1.
18. Kvolis L: Metastatic carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. A selective review of chemotherapy and hormonal therapy. *Am J Med* 1986; 81(Suppl 6B): 49-55.

19. Marsh H, Martin J, Kvols L, et al: Carcinoid crisis during anesthesia: Successful treatment with a somatostatin analogue. *Anesthesiology* 1987; 66(1): 89-91.
20. Kvols L, Martin J, Marsh H, et al: Rapid reversal of carcinoid crisis with a somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1985; 313(19): 1229-1230.
21. Smith S, Anthony L, Roberts L, et al: Resolution of musculoskeletal symptoms in the carcinoid syndrome after treatment with the somatostatin analog octreotide. *Ann Int Med* 1990; 112(1): 66-68.
22. Kvols L, Moertel C, O'Connell M, et al: Treatment of the malignant carcinoid syndrome evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1986; 315(11): 663-666.
23. Altman A, Tschien J, Rice L, et al: Treatment of malignant carcinoid syndrome with a long-acting somatostatin analogue. *Arch Dermatol* 1989; 125: 394-396.
24. Raymond PL, Balca MA: Diplopia and diarrhea: Ileal carcinoid metastatic to the central nervous system. *Am J Gastroent* 1992; 87(2): 240-3.
25. Asbun HJ, et al: Thymic carcinoid. *Am Surgeon* 1991; 57(7): 442-5.
26. McCrimrick A, Hickman J: Octreotide for carcinoid syndrome. *Canadian J Anaesthesia* 1991; 38(4pt1): 539-40.
27. Lebovics E, Rosenthal WS: Glucagon precipitation of carcinoid flush. *Gastrointestinal endoscopy* 1991; 37(2): 212-3.
28. Moullopoulos A, et al: Primary renal carcinoid. Computed tomography, ultrasound, and angiographic findings. *Journal of computer assisted tomography* 1991; 15(2): 323-5.
29. Amundson DE, Weiss PJ: Hypoxemia in malignant carcinoid syndrome a case attributed to occult lymphangitic metastatic involvement. *Mayo Clinic Proceedings* 1991; 66(11): 1178-80.
30. Paties C, Zangradi A, Vasallo G, Ringi G, Sokcia E: Multidirectional carcinoma of the thymus with neuroendocrine and sarcomatoid components and carcinoid syndrome. *Pathology, Research & Practice* 1991; 187(2-3): 170-7.