



Caso clínico

Tumor carcinoide de ovario. Reporte de un caso y revisión bibliográfica

Rosa Himelda Arellano Bernal,* Alfredo Torres Viloria,* Cristina García Ulloa,* Arturo Domínguez Maza **

RESUMEN

El tumor carcinoide de ovario es raro (1%); es una neoplasia de crecimiento lento, por lo general bien diferenciada, que puede permanecer sin diagnóstico durante meses o años antes de dar metástasis. La complicación más grave de este tumor es la crisis carcinoide. El diagnóstico se realiza con marcadores tumorales que incluyen: enolasa neuronal específica, cromogranina A, serotonina sérica y 5 H-hidroxiindolacético. El tratamiento es con octreotida. Cuando la crisis no se diagnostica y trata oportunamente, la mortalidad es alta. Se describe el caso de una paciente de 59 años de edad, con manifestaciones floridas del síndrome carcinoide, incluida la afección cardiaca y la insuficiencia renal.

Palabras clave: tumor carcinoide, tumor carcinoide de ovario, síndrome carcinoide, crisis carcinoide.

ABSTRACT

The carcinoid tumor of ovary is rare (1%), being a slow growth tumor, generally being well differentiated, which can stay without diagnosis for many months or even years before having metastasized. The most severe complication of this tumor is a carcinoid crisis. The diagnosis is done with tumoral biomarkers including neuronal specific enolase, chromogranine Q, seric serotonin, and 5 H-hidroxiindolacetic acid. The treatment requires energetic management with octreotide. When this crisis is not diagnosed and treat on time, the mortality is higher. Here we describe a clinical case of a 59 year old woman with clear manifestations of the carcinoid syndrome, including cardiac affection and renal insufficiency.

Key words: Carcinoid tumor, ovarian carcinoid tumor, carcinoid syndrome, carcinoid crisis.

El tumor carcinoide es una neoplasia que se origina en células del sistema neuroendocrino difuso, quizás derivadas de la cresta neural, aunque se ha descrito en cualquier órgano del endodermo primitivo. Más de 95% de los tumores carcinoides surgen en tres sitios principales: apéndice, recto e intestino delgado. El tumor carcinoide es un tumor raro. La edad de presentación varía de 10 a 93 años, con una media de 55 años, pero con más frecuencia entre los 50 y 70 años de edad. Se denomina síndrome carcinoide a todos los síntomas asociados con un tumor carcinoide. Estos tumores carcinoides pueden aparecer en el intestino

delgado, el colon, los bronquios, el apéndice y el ovario. Existe comúnmente enfermedad hepática metastásica, y su gravedad y frecuencia son proporcionales al volumen del tumor que drena en la circulación sistémica. Se caracteriza por concentraciones altas de serotonina, ácido 5 hidroxiindolacético. Entre los datos clínicos se incluyen: rubor, dolor abdominal, asma, enfermedad cardiovascular. La manifestación extrema es la crisis carcinoide que ocurre mayormente cuando el tamaño del tumor es mayor de 2 cm. La crisis carcinoide ocurre en forma inicial en 11% de los pacientes y de 14 a 41% en algún tiempo del curso de la enfermedad. Suele aparecer en el intestino delgado. El sitio menos común es el ovario, que representa 1% de todos los tumores carcinoides, con una incidencia de 32% de enfermedad metastásica y 50% de incidencia de síndrome carcinoide. La enfermedad metastásica ocurre en el hígado en 36-60% de los pacientes.¹

Los tumores neuroendocrinos se originan de células de los islotes pancreáticos, células neuroendocrinas distribuidas a lo largo del epitelio intestinal y respiratorio, y células parafolículares distribuidas en la tiroide. Estos tumores producen hormonas específicas, que dan síntomas y síndromes hipersecretores específicos.²

* División de Medicina Interna.

** Servicio de urgencias adultos.

Hospital General Dr. Manuel Gea González, SS. México, D.F.

Correspondencia: Dra. Rosa Himelda Arellano Bernal. Hospital General Dr. Manuel Gea González. Calzada de Tlalpan 4800, colonia sección XVI. México 14080, DF.

Recibido: marzo, 2009. Aceptado: junio, 2009

Este artículo debe citarse como: Arellano BRH, Torres VA, García UC, Domínguez MA. Tumor carcinoide de ovario. Reporte de un caso y revisión bibliográfica. Med Int Mex 2009;25(5):399-403

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.nietoeditores.com.mx

Los tumores carcinoides bronquiales comprenden 1-2% de todas las neoplasias pulmonares. La vía respiratoria es el segundo sitio más común de localización para tumores carcinoides, después del tubo gastrointestinal. Aunque la mayor parte de los tumores carcinoides bronquiales tienen un comportamiento indolente, todos tienen la capacidad de metastatizar, por lo que deben considerarse neoplasias malignas.³

De acuerdo con Warner y colaboradores, los tumores carcinoides bronquiales no son capaces de provocar síndrome carcinoide como tal porque el tejido pulmonar contiene grandes cantidades de monoamino-oxidasa. Esta enzima inhibe a la serotonina. El síndrome carcinoide se presenta cuando se encuentran metástasis hepáticas, porque el hígado no es capaz de metabolizar la gran cantidad de serotonina producida.^{2,3}

Estos tumores carcinoides secretan cantidades excesivas de múltiples hormonas; entre ellas: serotonina, tachicininas, prostaglandinas, catecolaminas e histamina. Éstas, al igual que otros químicos, son responsables de vasodilatación, diarrea y sibilancias. La mayor parte de la serotonina es convertida por el cuerpo en ácido 5-hidroxiindolacético (5HIAA), el cual es un metabolito útil para el diagnóstico.⁴

Los síntomas más pronunciados y molestos son: calor súbito (bochornos) que produce eritema facial, diarrea explosiva y profusa y, ocasionalmente, sibilancias. En el síndrome carcinoide se describen cuatro tipos clínicos en relación con el bochorno: *Tipo I*: enrojecimiento, eritema en la cara y el cuello que persisten 1 a 2 minutos (más común en tumores de intestino medio y anterior). *Tipo II*: matiz violáceo que dura varios minutos, hay cianosis permanentemente con dilatación de venas faciales, con edema laríngeo. *Tipo III*: enrojecimiento y arrugamiento profundo de los surcos de la frente, lagrimo profuso, inyección permanente de escleras, puede o no dar hipotensión, pueden durar horas o días (común en tumores carcinoides de la parte anterior del intestino). *Tipo IV*: ojos rojos, color brillante, parcelares, en la parte inferior del cuello, brazos (tumor gástrico). También puede manifestarse un tipo específico de daño en la válvula cardíaca, al igual que otros problemas cardíacos. Esto se debe a fibrosis endocárdica de las cavidades (preferentemente derechas) la casi ausencia de afectación de las cavidades del lado izquierdo parecería deberse a la destrucción de la serotonina en la circulación pulmonar de la sangre pro-

veniente de las cavidades del lado derecho, por la enzima monoaminoxidasa de los pulmones.^{5,16}

Signos y exámenes

El intestino puede producir 5-hidroxitriptófano (5-HTP), que es un precursor de la serotonina. El rompimiento del producto de la serotonina, el ácido 5-hidroxiindolacético, se secreta por la orina. La excreción urinaria del 5-HIAA es ampliamente utilizada como un marcador para el diagnóstico. Existen ciertos alimentos y medicamentos que deben evitarse desde dos días previos al inicio de la recolección de orina para prueba diagnóstica, porque interfieren con los resultados que vayan a obtenerse. Entre estos están: plátano, aguacate, piña, ciruela, nuez, kiwi, tomates, diversos antitusígenos y relajantes musculares, paracetamol, fluorouracil, metisergida, naproxen y cafeína, fluorouracilo, soluciones de yodo, fenacetina, inhibidores de la monoaminoxidasa, isoniacida y drogas del grupo de las fenotiacinas porque causan resultados falsos positivos. La levodopa, aspirina, ACTH, metildopa y fenotiacinas pueden dar resultados falsos negativos.⁶⁻⁹

Las neuronas y células neuroendocrinas contienen vesículas con hormonas peptídicas, aminas biogénicas y neurotrasmisores. Estas vesículas almacenan y liberan proteínas ácidas, solubles, llamadas graninas. Estas graninas consisten en la cromogranina A (CgA), cromogranina B, secretogranina II (cromogranina C), secretogranina III (o 1B1075), secretogranina IV (o HISL-19), secretogranina V (o 7B2), y secretogranina VI (o NESP55).¹⁰

La cromogranina A (CgA) es una glucoproteína ácida que se libera ante estimulación pero también se libera en tumores neuroendocrinos. La CgA se ha convertido en el marcador tumoral circulante más importante para el diagnóstico y seguimiento de tumores. Al ser un marcador general neuroendocrino, la CgA no puede diferenciar entre diferentes subtipos de tumores neuroendocrinos.^{11,12}

La enolasa neuronal específica es un isómero neuronal específico de la enzima glicolítica 2-fosfo-D-glicerato hidrolasa, o enolasa. Este isómero se encuentra en neuronas y células neuroendocrinas y puede servir como un marcador bioquímico para tumores derivados de estas células. Las concentraciones séricas de enolasa están frecuentemente elevadas en pacientes con tumores neuroendocrinos. Las concentraciones séricas elevadas de la enolasa sólo se asocian con un tumor mal diferenciado.^{13,14}

En conclusión, la CgA es el mejor marcador sérico neuroendocrino actualmente disponible. Tiene la mayor especificidad para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos porque en los tumores carcinoides pueden detectarse enzimas sintetizadoras de catecolaminas, lo que indica que los tumores carcinoides pueden sintetizar catecolaminas de manera autónoma. Las catecolaminas pueden tener un papel en la fisiopatología del eritema carcinoide y en los trastornos funcionales cardiovasculares en pacientes con síndrome carcinoide. Los pacientes con tumor carcinoide tienen excreción urinaria aumentada de catecolaminas y sus metabolitos. Con otros exámenes menos frecuentes pueden verificarse las concentraciones de histamina, bradicinina, enolasa específica en neuronas, calcitonina, sustancia-P, neurocinina-A y polipéptido pancreático, que los producen los tumores carcinoides específicos.^{8,10,15}

PRESENTACION DEL CASO

Paciente femenina de 59 años de edad con padre que falleció debido a un cáncer renal no especificado, hermana con diagnóstico de hipotiroidismo, tío materno que murió a consecuencia de cáncer renal no especificado; diagnóstico de hipertensión arterial desde hace 15 años en control con enalapril, extracción de un lito renal hace 17 años, requirió hemotransfusión en esa ocasión. Cuadro de oclusión intestinal ocho años antes originada por un tumor que le obstruía parcialmente la luz, se le resecó y el reporte histopatológico fue benigno. Un año antes fue hospitalizada durante siete días a consecuencia de un cuadro de gastroenteritis quizás infecciosa, con diagnósticos adicionales al egreso de: enfermedad poliquística renal, litiasis renal derecha y colecistitis crónica litiásica no agudizada. Cuatro meses después le diagnosticaron, por ultrasonido, cirrosis hepática y ocho meses más tarde se le ligaron unas várices esofágicas, sin complicaciones.

El padecimiento actual comenzó dos meses antes, con edema de miembros pélvicos, astenia, adinamia y malestar general. Se agregó hiporexia, pérdida de 3 kg de peso, dolor pleurítico intermitente, enrojecimiento de la cara, de cinco segundos de duración en el cuello y los brazos. Los síntomas persistieron y agudizaron, con evacuaciones líquidas aproximadamente cinco al día, con diarrea intermitente desde hace un año, acompañadas de moco.

Además, tiene vómito de contenido gástrico, dolor abdominal tipo cólico de intensidad progresiva, de predominio en el hipocondrio derecho con irradiación al resto del abdomen; por esto acudió a urgencias del hospital. De los estudios realizados destacan las concentraciones elevadas de Ca 125 de 1350 Un/mL (0-35Un/mL). El resto de los estudios de laboratorio no fueron relevantes. La TAC de tórax mostró un derrame pleural en el lado izquierdo y tres lesiones apicales en el lado derecho, de un centímetro. En la TAC del abdomen se apreció una lesión hepática en el lóbulo derecho, en contacto con el riñón ipsilateral, y una lesión de 6 x 7 cm quística, sólida y trabeculada en el ovario izquierdo. La tomografía fue simple por la insuficiencia renal que presentaba. Se decidió ingresarla a Medicina Interna para descartar un tumor carcinoide de ovario. Durante su estancia hospitalaria se le realizó una toracentesis diagnóstica que sugirió un exudado; el ultrasonido abdómino-pélvico mostró una lesión heterogénea, trabeculada, en el lado derecho del lóbulo hepático de 4x5 cm y una lesión satélite, daño hepatocelular. Se descartó que se tratara de metástasis, ascitis leve y no pudieron verse los ovarios. El ecocardiograma reportó insuficiencia tricuspídea de bajo gradiente. Se solicitó ácido 5-hidroxiindolacético en orina de 24 horas, serotonina sérica y cromogranina A. Se programó para un ultrasonido transvaginal que se aplazó debido a sangrado transvaginal. Tampoco fue posible hacerle una resonancia magnética abdómino-pélvica por insuficiencia renal, porque le sobrevino insuficiencia cardíaca aguda y respiratoria que requirió apoyo mecánico ventilatorio; también tenía bradicardia que evolucionó a asistolia. Se le proporcionaron maniobras de resucitación cardiopulmonar avanzada sin que se lograra revertir la asistolia. Después del fallecimiento las concentraciones de serotonina fueron de 476 ng/mL (normal 26-165 ng/mL), ácido 5-hidroxiindolacético en orina de 24 horas 205-1mg/24 horas (normal <6.0 mg/24 horas), cromogranina A 1826.4 ng/mL (normal < 36.4 ng/mL).

DISCUSIÓN

El tumor carcinoide de ovario es extremadamente raro pero con frecuencia se acompaña de síndrome carcinoide espontáneo o provocado por la ingestión de sustancias que contienen tiraminas (queso azul, chocolate, alcohol, salsa roja, y vino tinto entre otros). El síndrome carcinoide

puede presentarse de manera intermitente, y durar desde escasos segundos hasta varios minutos y abarcar sólo la cara o incluso el tronco y las extremidades superiores con o sin hipotensión y con o sin telangiectasias y facies leonina. La mayoría de los casos son en personas con enfermedad avanzada, con metástasis hepáticas o pulmonares, que es donde tiene lugar la depuración de las sustancias producidas por el tumor: cininas, serotonininas prostaglandinas, histamina, dopamina, 5 HTP, calicreína y neuropéptido K.

La incidencia de diarrea es de 83% y ocurre por el polipeptido pancreático y motilidad, enrojecimiento transitorio con o sin telangiectasias de 49%, disnea 20%, broncoespasmo 6%. Puede haber insuficiencia renal (por fibrosis retroperitoneal) y afección cardiaca, aproximadamente en 15-25% de predominio derecho.

Los signos y síntomas pueden coexistir o presentarse por separado sin una relación de tiempo entre ellos, lo que dificulta el diagnóstico clínico. El diagnóstico diferencial es con síndrome climatérico, mastocitosis, ataques de pánico, carcinoma medular de tiroides, epilepsia autonómica, neuropatía autonómica, e ingestión simultánea de alcohol y clorpromazina.

Esta neoplasia es de crecimiento lento, generalmente bien diferenciada y puede permanecer sin diagnóstico durante meses o años de metastatizar. Los sitios de metástasis más frecuentes son los ganglios linfáticos regionales, el hígado y los pulmones y la supervivencia a cinco años es: 94% para enfermedad localizada, 64% cuando hay infiltración ganglionar y 18 % cuando existe enfermedad sistémica.

La complicación más grave de este tumor es la “crisis carcinoide”, que consiste en broncoespasmo agudo, sibilancias y exacerbación aguda de la insuficiencia renal y cardiaca preexistente que requiere tratamiento energético con octreotida de vida media corta, intravenoso o subcutáneo y, simultáneamente, de vida media larga que actuará más tarde. Cuando esta crisis no se diagnostica y trata oportunamente, la mortalidad es alta.

El diagnóstico se hace con marcadores tumorales que incluyen: enolasa neuronal específica, cromogranina A, serotonina sérica y 5 HIAA en orina. Este último tiene una sensibilidad de apenas 73% cuando se mide solo, por lo que se recomienda medir los cuatro últimos simultáneamente para que la sensibilidad se incremente a 99% y la especificidad al 100%.

El estudio de imagen de elección es el rastreo con ocreotida (octreoscan) que localiza la enfermedad primaria y metastásica con mayor precisión que la resonancia magnética nuclear y el 131 I MIBG, cuya sensibilidad global para tumor carcinoide abdominal es de apenas 55%, aunque para feocromocitomas sea hasta de 95%. Los tumores carcinoides sobreexpresan receptores de somatostatina de cuando menos cinco subtipos, los cuales tienen gran afinidad por la ocreotida. El rastreo de receptores de somatostatina con In DTP A ocreotida, es la más utilizada porque tiene una vida media larga que permite detectar enfermedad pequeña, no observada en otros estudios de imagen intra o extra abdominal. Cuando el octreoscan es positivo, sirve además para evaluar la respuesta al tratamiento con ocreotida y establecer el pronóstico.

El tratamiento para enfermedad localizada es la cirugía y, en el caso de tumor carcinoide de ovario, oforectomía unilateral y disección ganglionar regional, mucho menos extensa y mórbida que para un cáncer epitelial o germinal. Cuando el tumor se extirpa totalmente no está aprobada la coadyuvancia con quimioterapia ni con radioterapia. Para enfermedad localmente avanzada, la citorreducción parcial es una buena opción, acompañada más tarde de ocreotida de vida media larga, con o sin interferón. La enfermedad metastásica se trata con impregnación de somatostatina intravenosa o subcutánea y, posteriormente, aplicación de ocreotida de vida media larga, más interferón como primera línea; además de controlar los síntomas del síndrome carcinoide en 92% de los casos, aumenta significativamente la supervivencia: 11 vs 33 meses. La quimioterapia no está indicada en todos los casos ni se conoce un esquema de elección. Pueden incluirse esquemas con platino, etoposido, 5 fluorouracilo, ciclofosfamida, antraciclinas y taxanos, de preferencia mezclando dos fármacos. La estreptozotocina sola no ofrece ventajas sobre cualquiera de los anteriores. La quimioembolización con 5 FU o DTIC (dacarbazine) solos o combinados a través de la arteria hepática es útil con tasas de respuesta de hasta 86%, pero de corta duración (tres meses), lo que requiere aplicaciones seriadas que derivan en complicaciones, como: isquemia, arteritis y necrosis hepática, entre otras. No está aprobada la quimioterapia intravenosa con quimioterapia intraarterial simultáneas, porque no ofrece ventajas adicionales. La radioterapia interna con MIBG no está indicada.¹⁸

CONCLUSIONES

Este caso clínico corresponde con la historia natural de los tumores carcinoides, en donde se observó lo multivariado que pueden llegar a ser las manifestaciones del síndrome carcinoide, tanto por las que son habituales, como por las menos frecuentes. Como médicos internistas debemos sospecharlo, en especial cuando no exista una clara etiología de insuficiencia cardiaca o renal en nuestros pacientes. Entre los tumores carcinoides el de ovario es el menos raro.

REFERENCIAS

1. Kaltsas GA, Besser GM & Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocrine Reviews* 2004;25:458-511.
2. Somshukar G, Milton R, Davidson L, Thorpe A. Facial Flushing Due to Recurrent Bronchial Carcinoid. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1196 -9.
3. Warner RR, Kirschner PA, Warner GM. Serotonin production by bronchial adenomas without the carcinoid syndrome. *JAMA* 1961;178: 1175-9.
4. Feldman JM, Lee EM. Serotonin content of foods: effect on urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid. *Am J Clin Nutr* 1985;42:639-43.
5. Kema IP, de Vries EG, Muskiet FA. Measurement of 5-HIAA in urine. *Annals of Clinical Biochemistry* 1995;32:102-4.
6. Kema IP, Meijer WG, Meiborg G, et al. Profiling of tryptophan-related plasma indoles in patients with carcinoid tumors by automated, on-line, solid-phase extraction and HPLC with fluorescence detection. *Clinical Chemistry* 2001;47:1811-20.
7. Kema IP, de Vries EG, Muskiet FA. Clinical chemistry of serotonin and metabolites. *J Ch Bio Scien Appl* 2000;747:33-48.
8. Meijer WG, Kema IP, Volmer M, et al. Discriminating capacity of indole markers in the diagnosis of carcinoid tumors. *Clinical Chemistry* 2000;46:1588-96.
9. Kema IP, de Vries EG, Slooff MJ, et al. Serotonin, catecholamines, histamine, and their metabolites in urine, platelets, and tumor tissue of patients with carcinoid tumors. *Clinical Chemistry* 1994;40:86-95.
10. Wouter WH. Biochemistry of neuroendocrine tumours. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007;21(1):33-41.
11. Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000;62(suppl 1):33-38.
12. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, 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 Met* 1997;82:2622-28.
13. Baudin E, Gigliotti A, Dureux M, et al. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. *BJ Cancer* 1998;78:1102-7.
14. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, et al. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1999;86:858-65.
15. Spiller R. Recent advances in understanding the role of serotonin in gastrointestinal motility in functional bowel disorders: alterations in 5-HT signalling and metabolism in human disease. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:25-31.
16. Cancer Medicine Neoplasms of the Neuroendocrine system. 5th ed. Holland.
17. Bethesda Handbook of Clinical Oncology. Endocrine tumors. 2th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005;pp:454-72.
18. Jensen RT, Doherty GM. Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. In: VT DeVita Jr, S Hellman, Rosenberg SA (eds). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005;pp:1559-74.