

MEDICINA INTERNA

SINDROME CARCINOIDE

Johel Mondragon Bustos*
Jose Carlos Uribe Castro**

SUMMARY

“Carcinoid” is the term used to refer to (well-moderately differentiated) neuroendocrine tumors mainly in the stomach, intestine, appendix and lungs. Carcinoid tumors have been considered rare disorders, these derived from the embryonic gut. Carcinoid syndrome is a rare condition in patients with carcinoid tumors, which develops as a result of the release of bioactive amines into the bloodstream. Despite modifications concerning the treatment of patients with carcinoid syndrome in recent years, the prevalence of carcinoid heart disease remains high.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Carcinoide (SC) es un trastorno complejo caracterizado por síntomas vasomotores, diarrea, broncoespasmo y afectación cardíaca que se debe a la liberación de aminas, polipeptidos bioactivos y moléculas vasoactivas (triptofano, histamina, taquicinas y prostaglandinas) en el torrente sanguíneo producto de un tumor carcinoide (TC)^{1,4,5,7,8}.

EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores carcinoideos

son tumores de las células neuroendocrinas del tubo digestivo, aunque también pueden aparecer en el páncreas, pulmones, vías biliares e hígado. Los tumores carcinoideos representan 50% de los cánceres de intestino delgado. La incidencia máxima ocurre en la sexta década de vida. Los carcinoideos apendiculares y rectales raras veces producen metástasis. Mientras que los carcinoideos ileales, gástricos y de colon con frecuencia son agresivos. Debido a su origen en células endocrinas muchos elaboran productos bioactivos. (Aminas o péptidos)².

* Médico General.

** Médico General.

El síndrome carcinoide solo se observa en el carcinoide extraintestinal o cuando hay metástasis hepáticas extensas (que permiten que las aminas bioactivas lleguen a la circulación sistémica sin ser metabolizadas.) El síndrome carcinoide se desarrolla aproximadamente en 8 % de los pacientes con tumores carcinoides en un rango de 2-8%. En más del 90% de los casos se da con enfermedad metastásica especialmente a hígado². Las características clínicas mas prevalentes tenemos el rubor y la diarrea con un porcentaje de inicio de enfermedad de alrededor de un 70%. La enfermedad cardiaca la podemos encontrar al inicio de la enfermedad en un 26% y durante el curso de la enfermedad suele presentarse en 30% de los casos de síndrome carcinoide. Uno de los síntomas más poco comunes son las sibilancias en un 11% al inicio de la enfermedad y un 12% durante el curso de la enfermedad².

FISIOPATOLOGÍA

El síndrome carcinoide es el conjunto de síntomas que ocurren cuando se produce una concentración suficiente de factores hormonales por el tumor carcinoide que alcanza la circulación sistémica. Generalmente la aparición y la severidad están relacionadas

al tamaño del tumor en lugares que drenan hacia la circulación sistémica^{2,10}.

Los pacientes pueden manifestar dos tipos de presentaciones típicas y las atípicas. En la forma típica el triptófano se convierte rápidamente en serotonina (5-HT) por medio de aromatasas L-amino ácido descarboxylasa. En la circulación la mayoría es recapturado por las plaquetas y una pequeña parte se queda en la circulación donde es transformado a ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) por una monoamino-oxidasa y un aldehído-deshidrogenasa^{2,10}. 5-HIAA luego es excretado en orina pudiendo ser detectado por medio de una prueba bioquímica, clasificándolos en tumores argyrofílicos y argentafílicos que producen la mayoría de casos de síndrome carcinoide. En la forma atípica hay una deficiencia de L-amino ácido descarboxylasa por lo que el tumor carcinoide no puede convertir 5-HTP a 5-HT. 5-HT en el plasma se encuentra normal en la forma atípica pero los niveles en orina se encuentran elevados^{2,10}.

CLÍNICA

Los Tumores Carcinoides (TC) generalmente son de lenta progresión y los síntomas se desarrollan de forma tardía en la enfermedad^{7,10}. Los síntomas

iniciales tienden a limitarse a dolor abdominal, diarrea y o síntomas compresivos. El SC se caracteriza por síntomas más específicos, los más comunes son el rubor y la diarrea seguidos de síntomas que simulan un cuadro asmático como broncoespasmo y sibilancias; la afectación cardiaca se da de forma tardía en el curso de la enfermedad^{1,2,3,5,9,10}. Otros síntomas descritos son telangectasias, cianosis, edema, palidez, palpitaciones, hipotensión, mareos, astenia y fatiga; se pueden presentar además síntomas producto de la fibrosis a otro nivel fuera del corazón como por ejemplo la enfermedad de Peyronie del pene o la fibrosis intraperitoneal que se ve más frecuentemente asociada a tumores carcinoides jejunaes^{2,5,9,10}. El rubor del SC corresponde a un enrojecimiento intenso en el área de la cara, cuello y la parte superior del tórax, puede ser breve o prolongarse por horas, generalmente acompañado de palpitaciones, edema facial o conjuntival, lagrimación o diarrea; puede ser espontáneo o inducido por estrés, alcohol, ejercicio físico, medicamentos o por alimentos ricos en tiramina como queso, chocolate y vino tinto^{2,9,10}. Las características del eritema tienden a variar de acuerdo a la localización del tumor, esto podría resultar útil para el diagnóstico^{1,3}. Las

hormonas polipeptídicas son responsables del enrojecimiento. Las células de los TC's secretan calicreína que promueve la conversión de quinínogeno a bradiquinina, la cual es un potente vasodilatador. Las taquicininas y la histamina también podrían estar involucradas en la generación del rubor¹. La causa del rubor va depender del tipo de tumor por ejemplo en pacientes con carcinoide gástrico el rubor se cree que es causado por la histamina por lo que responde muy bien a antihistamínicos H1 y H2². La diarrea se presenta en un 30-68% de los pacientes, en forma conjunta con el rubor en un 85% de los casos, pero puede ocurrir de forma aislada en un 15% de los casos. La diarrea es secretora y persiste con el ayuno. La mayoría de los pacientes presentan pérdidas fecales <1L/día y tienen entre 2 y 30 deposiciones diarias². Su etiología no se conoce con exactitud pero se ha asociado principalmente a la liberación de serotonina y tiende a responder a los antagonistas de la misma^{1,3}. Los síntomas pulmonares similares a un cuadro asmático son menos frecuentes y se cree, se deben a la liberación de bradiquinina la cual activa la fosfolipasa A2 y produce constricción del músculo liso bronquiolar¹. La cardiopatía carcinoide (CC) es común, se debe a depósitos de placas fibrosas

sobre las válvulas principalmente del lado derecho del corazón en su cara ventricular. Las metastasis carcinoides producen niveles elevados de serotonina y otros péptidos vasoactivos los cuales migran a la circulación sistémica a través de la vena hepática; la serotonina ha sido relacionada con la progresión de la enfermedad, el riesgo de progresión de la CC es más alto en pacientes con niveles elevados de serotonina en suero y de 5HIAA en orina, así como en pacientes que recibieron quimioterapia. El tratamiento para reducir los niveles de serotonina y 5HIAA no resulta en una regresión de la enfermedad^{2,4,5,8}. La serotonina posee un efecto mitogénico sobre los miofibroblastos y causa fibroplasia, vasoconstricción, broncoconstricción y agregación plaquetaria, el corazón izquierdo tiene cierta protección debido a la inactivación de la serotonina a 5HIAA por los pulmones; las lesiones valvulares izquierdas ocurren en un 30% de las autopsias^{1,2,5,6}. La insuficiencia tricuspídea es la valvulopatía más común en la CC, seguida de estenosis tricuspídea, insuficiencia pulmonar, estenosis pulmonar e insuficiencia mitral^{1,2,4}. Afectación de la válvula aórtica es muy rara. Al momento del diagnóstico la mayoría de pacientes se encuentran en clasificación funcional

(NYHAI)². La crisis carcinoide es una exacerbación sintomática que puede ser mortal, generalmente en el contexto de un estrés quirúrgico o anestésico. Debido a su gravedad, se deben administrar análogos de la somatostatina de forma profiláctica^{1,3,9}.

DIAGNOSTICO

La cromogranina A plasmática es el principal marcador en la evaluación de los TNE (sensibilidad del 80% al 100% en pacientes con tumores diferenciados) sin embargo no es específica de los TC's. Su concentración refleja el tamaño de la masa tumoral^{4,9}. El SC se deberá sospechar en todo paciente que presente un tumor carcinoide asociado a cualquiera de los síntomas típicos². El diagnóstico se confirma mediante la medición de serotonina urinaria o plaquetaria y de 5-HIAA, metabolito de la serotonina. La excreción urinaria de 5-HIAA en personas sanas varía entre 2 y 8 mg/24h, en pacientes con carcinoides secretores estas concentraciones pueden encontrarse entre 8-30mg/24h, por lo que se recomienda utilizar un corte más alto para aumentar la sensibilidad (15mg/24h)^{2,5,4,9}. Alimentos ricos en serotonina y ciertos medicamentos pueden elevar los niveles de 5-HIAA y su ingesta debe ser restringida

durante 3-4 días previo a la toma de la muestra^{2,9}. La concentración de serotonina plaquetaria no se ve afectada por el consumo de alimentos ricos en serotonina, la misma es dependiente de la edad por lo que debe ser tomado en cuenta a la hora de interpretar el resultado^{2,9}. Es además fundamental determinar la localización y la extensión del tumor, los tumores pueden ser localizados por mapeo de receptores con octreotide (MRO), resonancia magnética o tomografía computada (TAC)^{3,4,7,9}. Por su alta sensibilidad, el MRO es considerado el procedimiento de imagen inicial para localizar y establecer la extensión de los carcinoides⁹. Las metástasis hepáticas pueden ser detectadas por ecografía, TAC o MRO^{3,4,7,9}.

TRATAMIENTO

1-Análogos de Somatostatina:

Como ejemplo tenemos el octreotido y lanreotido muy efectivos para tratar síntomas del síndrome carcinoide. El octreotido se une a los receptores de somatostatina del tumor e inhibe la producción de aminas activas. Mejoran el rubor y la diarrea alrededor de un 80%. Se recomienda una dosis inicial de 20-30mg IM cada cuatro semanas en un tratamiento con octreotido de acción largo y si el paciente tiene síntomas refractarios o

empieza con un cuadro severo se suma como complemento un octreotido de acción corta².

Estos fármacos son bien tolerados, pero en algunos casos se observan efectos adversos como náuseas, vómitos, dolor abdominal y esteatorrea en las primeras semanas. Recientemente se demostró que los análogos de somatostatina no solo son muy efectivos para controlar los síntomas sino que disminuyen el crecimiento tumoral por lo que también se indican con este objetivo. No hay buena experiencia en cuanto a los agentes citotóxicos en el síndrome carcinoide^{2,9}.

2-Manejo de síntomas refractarios:

En el manejo de síntomas refractarios pacientes que persisten con síntomas de diarrea y rubor al final de la cuarta semana se recomienda aumentar la dosis de octreótido de acción larga a 60mg IM por mes, se demostró que una dosis superior a esta no tiene ningún beneficio para el paciente. Como complemento para los pacientes que están en terapia con octreótido y presentan síntomas refractarios se recomienda interferon alfa por su efecto antitumoral por medio de la estimulación de las células T e inhibición de la angiogenesis. Se recomiendan dosis de 3-5 millones de unidades tres veces a la semana. Su beneficio es conservado ya que presenta

muchos efectos adversos como malestar general, depresión y sensación febril².

3- Manejo y prevención de crisis carcinoide:

La crisis carcinoide resulta de aumento abrumador de la liberación de aminas bioactivas por parte del tumor. El síntoma predominante es una presión arterial media fluctuante que genera hipotensión. (El uso de adrenérgicos esta contra indicada). Se recomienda en caso de un procedimiento quirúrgico en estos pacientes con tumores neuroendocrinos tener accesibilidad a octreótido para aplicar una dosis de 300-500 mcg intravenosos o subcutáneos en caso de ser necesario. En pacientes con antecedente de síndrome carcinoide se debe aplicar una dosis profiláctica antes del procedimiento y durante el mismo de ser necesario. Se recomienda dar dosis profiláctica también en pacientes que se van a realizar un procedimiento quirúrgico con niveles elevados de 5-HIAA en orina ya que los carcinoides de intestino medio pueden producir síntomas leves casi indetectables².

4-Enfermedad cardíaca carcinoide:

Se ha visto una disminución de la incidencia en la CC en los últimos años, se cree que es por el uso de temprano de análogos de la somatostatina, pero el papel de estos en la regresión de la enfermedad

cardiaca no ha sido comprobado. En pacientes con síntomas por CC se considera fuertemente el tratamiento quirúrgico, la mayor indicación de recambio valvular es fallo cardíaco. Cuando existe una enfermedad valvular carcinóide avanzada detectada por ecocardiografía, el recambio valvular está recomendado, incluso en ausencia de daño valvular derecho significativo^{2,5}.

RESUMEN

“Carcinoide” es el término utilizado para referirse a los tumores neuroendocrinos (TNE), bien-moderadamente diferenciados, en el estómago, intestino, apéndice y pulmones. Los tumores carcinoides (TC) han sido considerados trastornos infrecuentes, estos derivan del intestino embrionario. El síndrome carcinóide (SC) es una manifestación rara en los pacientes con TC's, que se desarrolla como consecuencia de

la emisión de aminas bioactivas al torrente sanguíneo. A pesar de las modificaciones en cuanto al tratamiento de los pacientes con SC en los últimos años, la prevalencia de cardiopatía carcinóide (CC) permanece elevada.

Siglas: CC: Cardiopatía Carcinóide, MRO: mapeo de receptores con octreotide, TAC: Tomografía Computada, TC: Tumores Carcinoides, TNE: Tumores neuroendocrinos, SC: Síndrome Carcinóide, 5HIAA: ácido 5-hidroxi-indolacético, 5HT: Serotonina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cornelis JM, Eef GW, Höppener J. The spectrum of carcinoid tumours and carcinoid syndromes. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 612-27.
2. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease. Neuroendocrine Tumors*, 2015. 10th Edition, Vol 1, Chapter 33: 531-534.
3. Jimenez S, Romero J. Síndrome Carcinóide y tumores neuroendocrinos gástricos. *RAPD online* 2009; 32: 278-285.
4. Kulke M, Mayer R. Carcinoid Tumors. *N Engl J Med* 1999; 340: 858-868.
5. Mann D. et al. Braunwald's *Heart Disease. The dilated, restrictive and infiltrative cardiomyopathies*. 2015. 10th Edition, Vol 2, Chapter 65: 1570-1571.
6. Mansecal N. et al. Echocardiographic follow-up of treated patients with carcinoid syndrome. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1588-1591.
7. Maroun J. et al. Guidelines for the diagnosis and management of carcinoid tumours. Part 1: The gastrointestinal tract. A statement from a Canadian National Carcinoid Expert Group. *Current oncology* 2006; 13: 1-10.
8. Muller JE, et al. Factors associated with progression of carcinoid heart disease. *N Eng J Med* 2003; 348: 1005-1015.
9. Musich MM, Guía de práctica clínica tumores neuroendocrinos - síndrome carcinóide. *OSECAC* 2010; 20: 1-26.
10. Rendon ME. Síndrome carcinóide manejo perioperatorio. *RMA, anestesiología en oncología* 2011; 34: S72-S77.