

Manifestaciones poco frecuentes de un síndrome carcinoide

Dres. Gabriel Krygier ¹, José Espasandín ²

Resumen

Este trabajo estará destinado a mostrar las manifestaciones poco comunes de un síndrome carcinoide a punto de partida de un tumor carcinoide de ciego.

En este caso particular, la paciente presentó no sólo las clásicas manifestaciones del síndrome carcinoide, sino que también evidenció en el transcurso de su enfermedad otras menos frecuentes, lo que motivó su presentación. Se describen así manifestaciones cutáneas, oftalmológicas, neurológicas y articulares.

Se hará mención a las dificultades diagnósticas en este tipo de tumores así como a la demora en establecer un diagnóstico certero.

Asimismo se discutirán las distintas opciones terapéuticas para estos síndromes y la evolución de este caso en particular.

Palabras clave: *Neoplasias del ciego-diagnóstico*
Neoplasias del ciego-terapia
Síndrome carcinoide maligno-diagnóstico
Síndrome carcinoide maligno-terapia

Introducción

Los tumores carcinoideos se originan en las células enterocromafines que se hallan distribuidas por todo el organismo, siendo los sitios de origen más frecuentes la submucosa intestinal y el epitelio bronquial ⁽¹⁾.

En lo referente a su epidemiología, la incidencia de estos tumores se estima en 1,5 casos por 100.000 habitantes, no obstante lo cual comprenden 13 a 34% de todos los tumores del intestino delgado y 17 a 46% de todos los tumores malignos del mismo.

Los carcinoideos son tumores neuroendocrinos que presentan características comunes, tanto histológicas, ultraestructurales como bioquímicas.

Desde el punto de vista histológico son tumores de cé-

lulas redondas con núcleo y citoplasma bastante uniformes y raras figuras mitóticas.

En lo ultraestructural poseen gránulos neurosecretorios electrondensos con sus respectivos productos de síntesis (enolasa neuronal específica, 5-hidroxitriptamina, cromogranina A, etcétera).

En lo referente a su bioquímica, poseen actividad L-dopa descarboxilasa.

En cuanto a su comportamiento clínico, son tumores de lento crecimiento permaneciendo asintomáticos por largos períodos de tiempo; los síntomas iniciales son vagos y generalmente pasan desapercibidos para el clínico. Sólo cuando estamos en presencia de la enfermedad metastásica es cuando la sintomatología es más evidente, no sólo por el crecimiento tumoral sino también por las manifestaciones del síndrome carcinoide.

Un hecho muy característico de estos tumores es la importancia del tamaño tumoral en relación con la aparición de metástasis y por ende con las manifestaciones del síndrome carcinoide: así tenemos que la incidencia de metástasis es menor de 2% cuando el carcinoide es menor de 1 cm de diámetro y de casi 100% cuando el diámetro es

1. Asistente del Departamento de Oncología Clínica del Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina.

2. Ex Profesor Adjunto de la Clínica Dermatológica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina.

Correspondencia: Dr Gabriel Krygier, Blanca del Tabaré 2964, Montevideo, Uruguay.

Recibido 2/10/96

Aceptado 7/3/97

mayor de 2 cm; es en esta última situación en que el síndrome carcinoide es más florido⁽²⁾.

El tiempo medio entre la aparición de los síntomas atribuibles al tumor y el diagnóstico del mismo es de aproximadamente seis años.

El síndrome carcinoide ocurre cuando la concentración de los productos de secreción hormonal es elevada e invade el torrente circulatorio, por lo que la severidad del cuadro clínico está directamente relacionada con el tamaño tumoral y el área de drenaje en la circulación.

La fisiopatología del síndrome carcinoide tiene como sustento la hiperproducción de serotonina y de otras sustancias (sustancia P, neuropéptido K, neuroquinina A, etcétera): así se producen dos variedades del síndrome carcinoide: típico y atípico. La primera es la forma más común y característica de los tumores carcinoideos del sector medio (apéndice, ciego, etcétera) y se confirma por los hallazgos elevados de 5-hidroxitriptamina en sangre y su metabolito en orina (ácido 5 hidroxindol acético); la variedad atípica, más rara, se ve en los tumores del sector anterior (laringe, bronquio, etcétera), donde aparece en sangre y orina el 5-hidroxitriptofano, metabolito intermedio en la síntesis de la serotonina⁽³⁾.

Las manifestaciones más características del síndrome carcinoide incluyen: tuforadas de calor ("flushing") con enrojecimiento facial, diarreas, enfermedad valvular cardíaca derecha y asma bronquial.

En cuanto al *flushing*, se distinguen dos variedades: en los tumores del intestino medio el *flush* es habitualmente rosado pálido e involucra la cara y el tronco superior; dura unos pocos minutos, puede reiterarse en el transcurso del día pero no deja descoloración permanente; en contraste, el *flush* de los tumores del intestino anterior es más intenso, prolongado en el tiempo (puede durar horas), rojo-violáceo y puede involucrar también los miembros inferiores, adoptando un aspecto acrocianótico en los mismos y la característica fascies leonina, por engrosamiento del dermis.

La serotonina parece ser el agente responsable de la diarrea, por su acción sobre la motilidad del tubo digestivo; también se la ha implicado, junto con la histamina, en la génesis en la reacción fibrótica a nivel cardíaco, responsable de las manifestaciones cardiovasculares de este síndrome, así como las manifestaciones respiratorias ya comentadas⁽⁴⁾. La etiología del *flushing* aún no ha sido dilucidada. Se ha implicado al "transforming growth" factor beta (TGFβ) en la génesis de la proliferación fibroblástica en estos tumores.

Las manifestaciones más raras del síndrome carcinoide incluyen: artritis, artralgiás, confusión mental, alteraciones oftalmológicas variadas, fibrosis retroperitoneal e intrabdominal, fibrosis peneana (enfermedad de Peyro-

nie), fibrosis pleural⁽⁵⁾, y manifestaciones cutáneas diversas (hiperqueratosis, hiperpigmentación de las piernas, esclerodermia, etcétera.), en la génesis de las cuales parece estar implicada la reacción fibrótica producida por la serotonina⁽⁶⁻⁸⁾.

Caso clínico

G.S. 68 años, sexo femenino, sin antecedentes personales a destacar, que consulta en diciembre de 1987 por dolor abdominal y diarrea, siendo tratada inicialmente con medicación sintomática; al persistir la sintomatología se le realizan exámenes paraclínicos, encontrándose en el colon por enema una lesión sospechosa a nivel cecal no llegando a ser biopsiada; en la ecografía abdominal se observan múltiples imágenes hepáticas sugestivas de secundarismo, por lo que se practica una fibrolaparoscopia con biopsia hepática, en la que se comprueba un hígado multinodular siendo el informe anatomopatológico el de una metástasis en hígado de un carcinoma de probable origen digestivo.

La paciente comienza a tratarse como un cáncer de colon diseminado con quimioterapia en base a 5-fluouracilo mensual, permaneciendo la paciente con la misma sintomatología que motivó la consulta y con un excelente estado general, al cabo de 15 meses consecutivos de tratamiento; la paciente refiere asimismo presentar "tuforadas de calor" y palpitaciones ocasionales.

En los estudios de reestadificación se comprueba la persistencia de las imágenes hepáticas por ecografía, con aparición de nuevas imágenes, por lo que es sometida a una nueva biopsia hepática que muestra una sustitución por un proceso tumoral maligno de probable histogénesis linfoide.

En vistas de la nueva histología, se comienza a tratar con un plan de quimioterapia para linfomas en base a ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CVP), recibiendo en total seis series, entre julio y diciembre de 1990.

La paciente continúa con dolor abdominal difuso y diarreas profusas, que se mantuvieron durante todo el transcurso de la enfermedad, estando incambiados los estudios imagenológicos por lo que se decide realizar una laparotomía exploradora; en ella se comprueban múltiples nódulos hepáticos y adenomegalias mesentéricas comprometidas, así como una gruesa masa tumoral en colon derecho con exteriorización serosa.

La anatomía patológica de las biopsias realizadas informa finalmente que se trata de una proliferación celular atípica de elementos monomorfos con las características de un tumor carcinoide maligno diseminado.

La paciente refiere en esa época dolores articulares múltiples que calman parcialmente con antiinflamatorios no esteroideos, que persistirán en todo el curso de la en-

fermedad y cuya expresión radiológica es la de una sacroileitis bilateral, espondiloartrosis y discopatías múltiples.

Las "tuforadas de calor" se hacen más intensas, agregando en la evolución frialdad periférica en miembros inferiores con acrocianosis hasta rodillas en forma bilateral y disnea con edemas de tobillo bilaterales.

Se practican nuevos estudios paraclínicos que incluyeron tomografía computarizada de abdomen y pelvis, dosificación de ácido 5-hidroxiindolacético en orina (con valores 15 veces superiores a lo normal), y ecocardiograma cardíaco que mostró una dilatación e hipertrofia de cavidades derechas con signos indirectos de hipertensión pulmonar característicos del síndrome carcinoide.

La paciente es tratada durante este último período (mayo de 1993 a marzo de 1995), con interferón α -2a, ciproheptadina, ocreotida y nuevos planes de quimioterapia (5-fluoruracilo y ciclofosfamida), prácticamente sin evidenciar respuesta objetiva.

En abril de 1995 instala un cuadro neurológico caracterizado por cefaleas, bradipsiquia y obnubilación, por lo que se practicó una tomografía de cráneo, que fue informada como normal, desapareciendo el cuadro en 15 días.

Dada la progresión de las lesiones acrocianóticas en piel de miembros inferiores se decide practicar una biopsia de piel que mostró una epidermis atrófica con marcado edema del dermis con reacción gigantocelular con infiltrado linfocitario y presencia de capilares, sin evidencia de malignidad.

Debemos mencionar también que esta paciente presentó en los últimos meses lagrimeo y dolor ocular, lo que motivó consulta con oftalmólogo quien constató una importante inyección conjuntival sin otros elementos a destacar.

Persiste con las diarreas profusas siendo internada por elementos de deshidratación, con un buen estado general, falleciendo en agosto de 1995 como consecuencia de un accidente vascular encefálico.

Discusión

Este caso nos permite describir las manifestaciones clínicas características del síndrome carcinoide, así como aquellas no tan frecuentes pero que sí se observaron en esta paciente.

De la historia que acabamos de describir se desprenden algunos elementos que justifican su comentario; en primer lugar destacamos la demora en realizar el diagnóstico definitivo de estos tumores, que llevó para esta paciente más de tres años. Esto es debido, en la mayoría de los casos, a la vaguedad de los síntomas de presentación y a la falta de sospecha clínica en estos tumores carcinoides:

a ello se agrega la dificultad en realizar un diagnóstico anatomopatológico certero dada la existencia de patologías con similitud morfoestructural, hecho que también se presentó en nuestra historia.

En cuanto al tratamiento instituido, una vez más se demuestra que el único tratamiento pretendidamente curativo es la cirugía del tumor, que no se llegó a realizar en esta paciente y, eventualmente, de las metástasis, teniendo todas las otras armas terapéuticas una finalidad paliativa tendiendo a disminuir las manifestaciones clínicas del síndrome carcinoide⁽⁹⁾.

A propósito de los elementos que componen el síndrome carcinoide, diremos que en esta paciente se dieron tanto las manifestaciones típicas como las más raras del mismo.

Dentro del primer grupo se destacan las "tuforadas de calor", con el típico eritema rojo-violáceo, lagrimeo y edema facial que presentó nuestra paciente, de aparición espontánea o precipitada por el estrés, alcohol, ejercicio, etcétera, inicialmente de breve duración y luego más duraderos; las diarreas líquidas o pastosas que generalmente se acompañan de dolor abdominal característico y que se presentan asociadas a los "flushing attacks", y las manifestaciones cardiovasculares debidas a fibrosis endocárdica de cavidades cardíacas (preferentemente derechas). Nuestra paciente presentó sintomatología compatible con insuficiencia cardíaca derecha corroborándose por ecocardiograma la dilatación e hipertrofia de las cavidades derechas con signos indirectos de hipertensión pulmonar^(10,11). La casi ausencia de compromiso en cavidades cardíacas izquierdas parecería ser debido a la destrucción de la serotonina en la circulación pulmonar de la sangre proveniente de las cavidades derechas, por la enzima monoamino-oxidasa presente a nivel pulmonar⁽⁸⁾.

Se han implicado varias sustancias en la génesis de estas manifestaciones típicas, entre las que ya mencionamos a la sustancia-P, no obstante lo cual estudios que utilizan la estimulación con pentagastrina y que valoran los efectos de la somatostatina, sugieren que dicha sustancia no sería la única quinina responsable de las manifestaciones clínicas del síndrome carcinoide^(12,13).

Se ha demostrado asimismo que la ocreotida (análogo de la somatostatina) prevendría el flushing y las alteraciones hormonales de los pacientes con síndrome carcinoide^(13,14).

Pero lo que más llamó la atención, en este caso clínico, fue la aparición de otros elementos que si bien integran el síndrome carcinoide, son mucho menos frecuentes.

Así tenemos en primer lugar el *compromiso cutáneo*, en donde se implican también la hipersecreción de serotonina e histamina y que se traducen clínicamente por hiperqueratosis, hiperpigmentación y lesiones tipo esclero-

dermia, que habitualmente aparecen en los miembros inferiores como se pudo observar parcialmente en la paciente, cuya lesión de piel fue biopsiada ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Las manifestaciones oftalmológicas, caracterizadas por inyección conjuntival, edema de tejidos periorbitarios y párpados y alteraciones en la presión ocular durante el episodio de *flush*, alguno de estos elementos presentes en las etapas finales de su enfermedad ⁽¹⁸⁾.

En cuanto al *compromiso neurológico* se destacan los desórdenes mentales, la confusión, las cefaleas y otros, que en cierta manera también se expresaron en nuestro caso clínico en etapas avanzadas de su enfermedad, y que obligaron a realizar estudios imagenológicos del sistema nervioso central.

El *toque articular*, con artritis reumatoidea y artralgiás, errática y múltiple, pudo observarse en esta paciente sin patología osteoarticular previa y con radiografías que documentaron, entre otros, una sacroileitis bilateral con espondiloartrosis y discopatías lumbares.

Otras manifestaciones poco frecuentes del síndrome carcinoide incluyen la fibrosis intraabdominal y retroperitoneal (con obstrucción ureteral), que no llegaron a demostrarse en nuestra paciente ⁽¹⁹⁾.

Creemos que este caso clínico se corresponde con la historia natural de los tumores carcinoideos, en donde se observó lo multivariado que puede llegar a ser un síndrome carcinoide, no solo por las manifestaciones habituales por todos conocidas, sino también por aquellas menos frecuentes, destacándose el compromiso cutáneo evidenciado por la histología.

Summary

The present reports aims at showing infrequent manifestations of a carcinoid syndrome traced to a carcinoid tumor of the cecum.

In this particular case a female patient presented not only the classical manifestations of the carcinoid syndrome but also evidenced throughout her disease other less frequent ones, underlying her presentation. Thus a description is given of cutaneous, ophthalmologic, neurologic and articular manifestations.

Mention is made of diagnostic difficulties related to this type of tumor as well as to the delay in reaching a reliable diagnosis. Likewise discussed are the various therapeutic options developed for these syndromes and the course of this specific case.

Résumé

Ce travail montre les manifestations peu communes d'un syndrome carcinoide, point de départ d'une tumeur carcinoide du caecum.

Dans ce cas particulier, la patiente présente, pas seule-

ment les manifestations classiques du syndrome carcinoide, mais aussi, au cours de la maladie, d'autres moins fréquentes, ce qui motive sa présentation. On décrit ici des manifestations cutanées, ophthalmologiques, neurologiques et articulaires.

On expose les difficultés diagnostiques à ce type de tumeur ainsi que le retard à établir un diagnostic certain.

On discute sur les différents choix thérapeutiques pour ces syndromes et sur l'évolution de ce cas en particulier.

Bibliografía

1. Norton J, Levin B, Jensen R. Cancer of the endocrine system. In: De Vitta Jr, Hellman S, Rosenberg S, eds. Cancer: Principles & Practice of Oncology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott, 1993: 1371-86.
2. Vinik A, Thompson N, Averbuch S. Neoplasms of the gastroenteropancreatic endocrine system. In: Holland J, Frei E, Bast R, Kufe D, Morton D, Weichselbaum R. Cancer Medicine, 3rd ed. Pennsylvania: Lea & Febiger, 1993: 1180-9.
3. Thorson AH. Studies on carcinoid disease. Acta Med Scand 1958; 334: 81-97.
4. Waltenberger Y, Lundin L, Oberg K, Wilander E, Miyazono K, Heldi C et al. Involvement of transforming growth factor-beta in the formation of fibrotic lesions in carcinoid heart disease. Am J Pathol 1993; 142(1): 71-8.
5. Moss SF, Lehner PJ, Gibey SG, Kenney A, Hughes JM, Bloom SR et al. Pleural involvement in the carcinoid syndrome. QJ Med 1993; 86(1): 49-53.
6. MacDonald R, Robbins S, Mallory K. Dermal fibrosis following subcutaneous injections of serotonin creatinine sulphate. Proc Soc Exp Biol 1958; 97: 334-7.
7. Asboe-Hansen G. Scleroderma in carcinoid syndrome. Acta Dermato Venereol 1959; 39: 270-3.
8. Handley J, Walsh M, Armstrong K, Rusell C, Buchanan K, Bingham A. Malignant carcinoid syndrome associated with cutaneous scleroderma. Br J Dermatol 1993; 129(2): 222-3.
9. Pavlovic M, Saiag P, Lotz J, Marinho E, Clerici T, Izrael V. Regression of sclerodermatous skin lesions in a patient with carcinoid syndrome treated with ocreotide. Arch Dermatol 1995; 131(10): 1207-9.
10. Lundin L. Carcinoid heart disease. A cardiologist's viewpoint. Acta Oncol 1991; 30(4): 449-502.
11. Anderson AS, Krauss D, Kocarz C, Lang RM. Carcinoid heart disease. Circulation 1996; 93(1): 187-8.
12. Vinik A, Gonin J, England B, Jackson T, McLeod M, Cho K. Plasma substance-P in Neuroendocrine Tumors and Idiopathic Flushing: the value of pentagastrin stimulation tests and the effects of somatostatin analog. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 1702-9.
13. Oberg K, Norheim I, Theodorsson E, Ahlman H, Lundqvist G, Wide L. The effects of ocreotide on basal

- and stimulated hormone levels in patients with carcinoid syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 796-800.
14. **Balks HJ, Conlon JM, Creutzfeldt W, Stockmann F.** Effect of a long-acting somatostatin analogue (octreotide) on circulating tachykinins and the pentagastrin-induced carcinoid flush. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 333-7.
 15. **Zarafonitis Ch, Lorber S, Hanson S.** Association of functioning carcinoid syndrome and scleroderma. Case report. *Am J Med Sci* 1958; 236: 1-14.
 16. **Fries J, Lindgren J, Bull J, Stanford C.** Scleroderma-like lesions and the carcinoid syndrome. *Arch Intern Med* 1973; 131: 550-3.
 17. **Hay D.** Malignant carcinoid syndrome with scleroderma. *NZ Med J* 1964; 63: 90-3.
 18. **Wong V, Melmon K.** Ophthalmic manifestations of the carcinoid flush. *N Engl J Med* 1967; 277: 306-9.
 19. **Feldman J.** Carcinoid tumors and syndrome. *Semin Oncol* 1987; 14(3): 237-46.