

# CASO CLÍNICO

## TUMOR CARCINOIDE DE OVARIO CON COMPROMISO CARDIACO

Angela Valencia-West<sup>1</sup>, Peter Gericke-Brumm<sup>2</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, España. <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. <sup>3</sup>Departamento de Investigación y Desarrollo, Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2020;18(1): 33-39

### RESUMEN

**Objetivo:** Reportar un caso de tumor carcinoide de ovario con compromiso cardiaco.

**Caso Clínico:** Mujer de 60 años quien consultó por presentar disnea de esfuerzo, edema de miembros inferiores, dolor abdominal, rubor facial violáceo, ortopnea y congestión de las venas del cuello. La auscultación demostró ruidos cardíacos rítmicos con presencia de soplo holosistólico paraesternal izquierdo inferior. El abdomen presentaba tumoración palpable, dura e irregular en el área suprapúbica. La ecocardiografía bidimensional mostró que las cámaras cardíacas derechas estaban aumentadas de tamaño y dilatadas con función sistólica alterada. La resonancia magnética de abdomen mostró una tumoración de 12 centímetros en el ovario derecho. La determinación de las concentraciones de ácido 5-hidroxiindolacético urinario, serotonina y cromogranina A aumentadas sugerían el diagnóstico de tumor neuroendocrino. El tumor fue extirpado por laparotomía confirmando el diagnóstico de tumor carcinoide de acuerdo a los resultados del estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico.

**Conclusión:** El síndrome carcinoide es poco frecuente, y se asocia con cardiopatía carcinoide en más del 50% de los casos. El compromiso cardiaco es una forma rara de cardiopatía valvular y sintomatología carcinoide. Generalmente produce síntomas de disfunción valvular del lado derecho, con válvulas tricúspides y pulmonares engrosadas, inmóviles y retraídas, que conduce a insuficiencia cardíaca derecha. Los tumores carcinoides de ovario pueden manifestarse como un síndrome carcinoide, y ocasionar compromiso cardiaco.

**Palabras Clave:** Síndrome carcinoide; cardiopatía carcinoide; neoplasia carcinoide ovárica; insuficiencia cardíaca derecha; tumor neuroendocrino; tumor carcinoide.

## OVARIAN CARCINOID TUMOR WITH HEART INVOLVEMENT

### ABSTRACT

**Objective:** To report a case of ovarian carcinoid tumor with cardiac involvement.

**Clinical case:** A 60-year-old woman who consulted for presenting dyspnea on exertion, lower limb edema, abdominal pain, purplish facial flushing, orthopnea and congestion of the veins in the neck. Auscultation showed rhythmic heart sounds with the presence of lower left parasternal holosystolic murmur. The abdomen presented palpable, hard and irregular tumor in the suprapubic area. Two-dimensional echocardiography showed right heart chambers enlarged and dilated with impaired systolic function. Magnetic resonance imaging of the abdomen showed a tumor of 12 centimeters in the right ovary. The determination high concentrations of urinary 5-hydroxyindolacetic acid, serotonin and chromogranin A, suggest the diagnosis of neuroendocrine tumor. The tumor was removed by laparotomy confirming the diagnosis of carcinoid tumor according to the results of the pathological and immunohistochemical study.

---

Artículo recibido en: Septiembre 2019. Aceptado para publicación en: Enero 2020  
Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. E-mail: sippenbauch@gmail.com

**Conclusion:** Carcinoid syndrome is rare, and it is associated with carcinoid heart disease in more than 50% of cases. Heart disease is a rare form of valvular heart disease and carcinoid symptoms. Generally, it produces symptoms of valvular dysfunction on the right side, with thickened pulmonary and tricuspid valves, immobile and retracted, leading to right heart failure. Carcinoid ovarian tumors can manifest as a carcinoid syndrome, and cause cardiac compromise.

**Keywords:** Carcinoid syndrome; carcinoid heart disease; ovarian carcinoid neoplasia; right heart failure; neuroendocrine tumor; carcinoid tumor.

## INTRODUCCIÓN

El compromiso cardiaco en pacientes con síndrome carcinoide es una causa poco común de enfermedad valvular cardiaca. En la mayoría de los casos, el tumor primario está en tracto gastrointestinal y es necesaria la presencia de metástasis hepáticas para que ocurran las alteraciones cardiacas, ya que las sustancias vasoactivas son inactivadas por su paso hepático<sup>1</sup>. Los tumores carcinoides neuroendocrinos ováricos como causa de síndrome y cardiopatía carcinoide son aún más raros y generalmente surgen en quistes o teratomas ováricos<sup>2</sup>.

El compromiso cardiaco carcinoide está caracterizado por depósitos de tejido fibroso similares a placas en la superficie endocárdica, generalmente en las válvulas cardíacas derechas (90% de los casos). El primer caso de síndrome carcinoide con compromiso cardiaco causado por un tumor carcinoide de ovario se informó hace más de 60 años<sup>3</sup>. Se presenta un caso de tumor carcinoide de ovario con compromiso cardiaco.

## CASO CLÍNICO

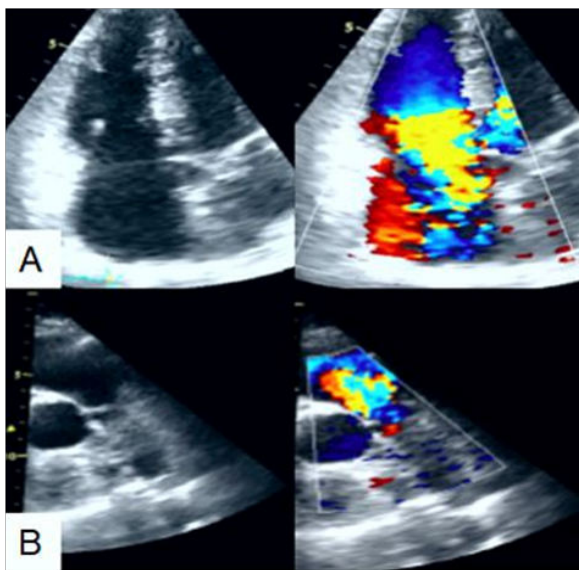
Se trata de mujer de 60 años, quien consultó por presentar disnea de esfuerzo, edema de miembros inferiores y dolor abdominal que aumentaron progresivamente en los 6 meses previos, enrojecimiento facial abrupto que empeoró progresivamente (alrededor 15 episodios por día), diarrea (4-5 episodios por día), anorexia, sudoración nocturna y distensión

del abdomen en los últimos 5 años. Refería antecedente de hipertensión arterial crónica tratada con bloqueadores de los canales de calcio. Negaba dolor torácico, palpitaciones, disnea nocturna paroxística y otros antecedentes médicos, quirúrgicos o familiares de importancia.

Al examen físico la temperatura era 37,7°C, frecuencia cardiaca de 100 latidos/minuto, frecuencia respiratoria de 16 respiraciones/minuto y presión arterial de 145/95 mm de Hg. Se observó rubor facial violáceo, ojos rojos, ortopnea en clase funcional grado II/III, edema malar y congestión de las venas del cuello grado III/IV. Fue evidente la presencia de eritema palmar, telangiectasia en cara y miembros inferiores y edema en extremidades inferiores hasta la rodilla. La auscultación cardiaca demostró ruidos cardiacos rítmicos con presencia de soplo holosistólico paraesternal izquierdo inferior, de grado II/IV, que aumentaba con la inspiración, tercer ruido cardiaco y latido ventricular derecho palpable. El murmullo vesicular estaba audible en ambos campos pulmonares sin agregados. Abdomen globoso, evidencia de hepatomegalia, matidez cambiante y signo de onda positivo, palpándose en la región suprapúbica tumoración dura e irregular. Otros elementos del examen físico indicaron signos evidentes de insuficiencia cardiaca derecha, incluyendo presión yugular elevada y ascitis.

Exámenes complementarios: Electrocardiografía reveló ritmo sinusal con bloqueo incompleto de la rama derecha y la radiografía simple de tórax mostró cardiomegalia leve sin signos de calcificación pericárdica y campos pulmonares claros.

Ecocardiografía transtorácica bidimensional en tiempo real mostró cámaras cardíacas derechas aumentadas de tamaño y dilatadas con función sistólica alterada. Las valvas tanto de la válvula tricúspide como pulmonar estaban engrosadas, rígidas, limitadas en movilidad y retraídas llevando a deficiencia de la coaptación sistólica valvular con insuficiencia de ambas válvulas, causante de insuficiencia cardíaca derecha severa (figura 1). La función ventricular izquierda estaba normal y conservada. El ecocardiograma tridimensional confirmó el engrosamiento y la fusión de las valvas de la válvula tricúspide, en posición semi abierta, produciendo un área de falta de coaptación valvular. Las concentraciones de péptido natriurético cerebral N-terminal (940 pg/mL) y péptido natriurético cerebral (405 pg/mL) estaban elevadas con valores de troponina I normales. El resto de los resultados de laboratorio (hematología, pruebas de funcionalismo renal, electrolitos y perfil de coagulación) estaban normales.



**Figura 1.** Imágenes del ecocardiograma bidimensional. A) Visión de las 4 cámaras. B) Visión del eje corto paraesternal con evidencia de cámaras cardíacas derechas dilatadas.

En vista de la evidencia de compromiso del sistema valvular derecho, secundario a tumor neuroendocrino, la paciente fue referida al servicio de oncología. Las imágenes de resonancia magnética mostraron tumoración pélvica de

aspecto solido-quística y aproximadamente 12 centímetros que aparentemente surgía del ovario derecho con escasa cantidad de líquido libre en cavidad abdominal. No se observaron lesiones intestinales, hepáticas o vesicales. Las pruebas de función hepática estaban normales. La endoscopia superior e inferior no revelaron lesiones. Los resultados de las pruebas bioquímicas que sustentaron el diagnóstico de tumor neuroendocrino fueron: ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) urinario 65 mg/24 horas (vn: 2-6 mg/24 horas), serotonina 1318 mcg/L (vn: 80-400 mcg/L) y cromogranina A 1130 mcg/L (vn: 27-94 mcg/L). Los valores de gastrina, péptido vasoactivo intestinal, glucagón, calcitonina, alfafetoproteína, antígeno carcinoembriogénico y CA-125 estaban dentro de límites normales. Estos hallazgos permitieron confirmar el diagnóstico de síndrome carcinoide con compromiso cardíaco sin metástasis hepáticas.

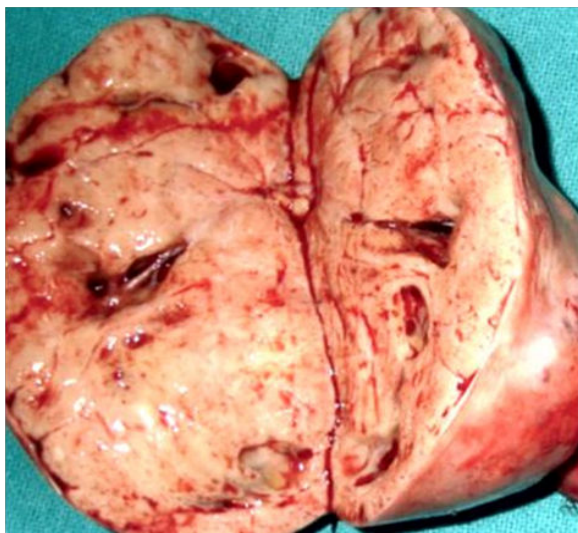
Con el propósito de mejorar su estado general, la paciente fue tratada con análogos de somatostatina (octreotida 50 mg subcutáneo tres veces al día más lanreotida 120 mg subcutánea mensual), mientras que la insuficiencia cardíaca fue tratada con bumetanida digoxina, y espironolactona. Ambos tratamientos fueron utilizados para mejorar la disnea de esfuerzo y reducir temporalmente la ascitis. Además, esto fue realizado antes de la cirugía reductora del tumor para disminuir el riesgo quirúrgico asociado a la insuficiencia cardíaca derecha.

La paciente fue sometida a laparotomía mientras era tratada con octreotida transoperatoria (50 mcg/h 24 horas antes de la cirugía), encontrándose tumoración ovoide, sólida, multinodular e irregular de aproximadamente 12 centímetros que se originaba del ovario derecho, sin infiltración aparente a estructuras adyacentes, realizándose histerectomía total más ooforosalingectomía bilateral, lavado peritoneal, omentectomía, linfadenectomía pélvica y paraaórtica. La paciente no presentó complicaciones durante la cirugía y fue dada de alta al 4 día. Los valores de cromogranina A (17 mcg/L) y 5-HIAA (2,8 mg/24 horas) estaban dentro de límites normales 6 semanas después de la cirugía. Además, los

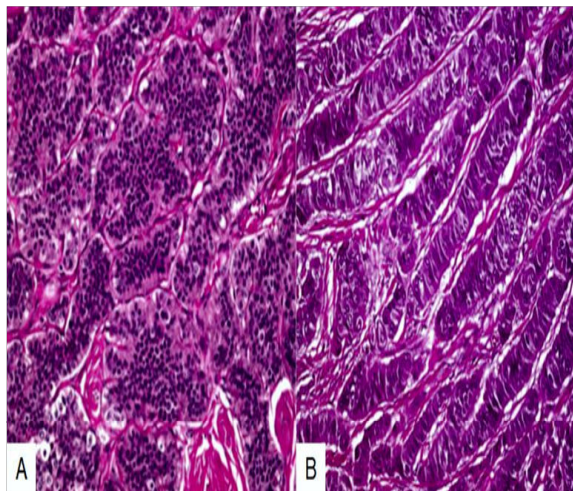


síntomas desaparecieron. La paciente se negó a la cirugía de reemplazo valvular y no regresó a las consultas de seguimiento postoperatorio.

**Anatomía patológica:** El estudio macroscópico del tumor demostró que era sólido, de superficie lisa, congestiva, medía  $9 \times 6 \times 5$  centímetros, confinado al ovario derecho con cápsula intacta y peso de 152 gramos (figura 2). Al corte se observó un área de color grisáceo, nodular, sin evidencia de cambios quísticos. El estudio microscópico mostró células poligonales uniformes con núcleos regulares y poca actividad mitótica dispuestas en láminas sólidas con un patrón trabecular e insular. Estos patrones estaban revestidos con capas de células con núcleos centrales, homogéneos y redondos sin mitosis ni atipias (figura 3). La cantidad de citoplasma de las células era grande y fuertemente acidófilo. La inmunotinción demostró fuerte positividad de CK19 junto con inmunotinción difusa de CD56 e inmunopositividad localizada para CK7, NSE, CDX2 y sinaptofisina y negativas para CK20, CEA, CA125, TTF-1, HNF1 beta y MiB con Ki67 disperso en la tinción celular individual menor de 1%. El estudio ultraestructural de las células reveló numerosos gránulos neurosecretorios intracitoplasmáticos. La conclusión diagnóstica final fue de tumor carcinoide primario de ovario de acuerdo al estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico.



**Figura 2.** Sección transversal del tumor carcinoide de ovario.



**Figura 3.** Imagen microscópica de la tumoración en la que se observa disposición A) insular y B) trabecular de las células tumorales.

## DISCUSIÓN

Los tumores carcinoides son neoplasias neuroendocrinas raras con incidencia aproximada de 1 - 2 / 100.000 pacientes por año. La mayoría se originan en células enterocromafínicas del intestino delgado (41%), sistema bronco-pulmonar (25%), recto (27%) y estómago (8%)<sup>2</sup>. Aquellos tumores primarios de ovario son más raros, ya que representan menos del 0,1% de las neoplasias malignas de ovario y 1% de todos los tumores carcinoides<sup>4</sup>. Estos se dividen desde el punto de vista histológico en cuatro tipos principales: insular (más común y el tipo más comúnmente asociado al síndrome carcinoide), trabecular, mucinoso y mixto. Son más comunes en mujeres perimenopáusicas / menopáusicas, generalmente son unilaterales y compuestos de un nódulo sólido dentro de un teratoma quístico maduro (60% de los casos) o simplemente como un nódulo hiper-vascular sólido puro (40% de los casos)<sup>2</sup>. El síndrome carcinoide está compuesto por manifestaciones como enrojecimiento facial, broncoespasmo, edema, diarrea y dolor abdominal, todos relacionados con neoplasias carcinoides<sup>1</sup>. Existen alrededor de 100 informes de casos de tumores carcinoides primarios de ovario, de los cuales solo existen alrededor de 20 casos con compromiso cardiaco<sup>2,3</sup>.

El compromiso cardiaco del lado derecho aparece en 50% - 60% de los pacientes con tumores carcinoides, generalmente 18-24 meses después del diagnóstico y, en ocasiones, puede ser la manifestación inicial de la enfermedad<sup>5</sup>. Los pacientes con cardiopatía carcinoide presentan síntomas de insuficiencia cardiaca derecha (hepatomegalia, edema, ascitis y fatiga) asociadas a disminución del gasto cardíaco. Cuando estos síntomas son severos (clase III o IV), el pronóstico es malo<sup>6</sup>.

La entidad clínica es probablemente multifactorial y mediada por hormonas vasoactivas como serotonina, taquiquininas, caliceína y prostaglandinas. Las manifestaciones del síndrome carcinoide se deben a los efectos de la serotonina a través de receptores en las válvulas cardíacas. La enfermedad valvular es producto del efecto directo de serotonina y otras sustancias vasoactivas en el endocardio y dependerá de la capacidad de llegar al miocardio. Todas las sustancias son metabolizadas e inactivadas por las monoaminoxidasas hepáticas. No obstante, en algunos casos no se requiere la presencia de metástasis hepáticas para el desarrollo del síndrome, ya que estas sustancias pueden llegar directamente a la circulación sistémica cuando el tumor primario se encuentra en pulmón u ovario. En este último caso, las sustancias vasoactivas alcanzan la circulación sistémica por la vena cava inferior (ovario derecho) o la vena renal (ovario izquierdo)<sup>7</sup>. La sobre-estimulación persistente de los receptores de serotonina aumenta la síntesis y regulación positiva del factor de crecimiento transformante  $\beta 1$ , lo que lleva a depósitos fibrosos en forma de placas en el aparato valvular, produciendo disfunción concomitante de las válvulas pulmonar y tricúspide. Esto provoca adhesión de las valvas pulmonares al endocardio, resultando en estenosis - regurgitación valvular, mientras que en la válvula tricúspide las placas afectan el aparato sub-valvular, llevando a regurgitación<sup>8</sup>. La alteración valvular no se produce en el lado izquierdo debido a las bajas concentraciones locales de serotonina, ya que produce la inactivación por las monoaminoxidasas en pulmones. El compromiso solo se desarrolla en

presencia de altas concentraciones de serotonina que no pueden ser inactivadas o persistencia de foramen oval que permita el flujo de sangre de la cavidad derecha hacia la cavidad izquierda<sup>9</sup>.

El diagnóstico de la cardiopatía carcinoide está basado en la determinación de marcadores bioquímicos e imágenes<sup>10</sup>. Las concentraciones plasmáticas elevadas de péptidos natriuréticos y 5-HIAA en orina de 24 horas son los hallazgos más comunes. Además, existe fuerte correlación entre las concentraciones de serotonina y 5-HIAA con la aparición de la cardiopatía<sup>11</sup>. La ecocardiografía puede revelar retracción y/o fijación valvular, hallazgos patognomónicos de la condición. La ecocardiografía tridimensional puede establecer la severidad de la lesión valvular y evaluar el ventrículo derecho<sup>12</sup>. Las imágenes de resonancia magnética cardiaca proporcionan información anatómica y funcional precisa, tanto de las cámaras como de las válvulas cardíacas<sup>13</sup>. Además, puede evaluar y cuantificar la disfunción del movimiento de la válvula tricúspide. No obstante, el uso de imágenes multimodales es la estrategia diagnóstica más adecuada<sup>14</sup>.

Los diagnósticos diferenciales de la cardiopatía carcinoide incluyen infarto del ventrículo derecho, infarto del miocardio inferior, insuficiencia ventricular izquierda y enfermedad cardiaca coronaria. También deben considerarse las derivaciones cardíacas de izquierda a derecha (comunicación interauricular / interventricular), embolia pulmonar, hipertensión pulmonar (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, apnea obstructiva del sueño, medicamentos) y enfermedades que afectan directamente la válvula tricúspide (displasia congénita, endocarditis infecciosa, síndrome carcinoide)<sup>8</sup>.

Las opciones de tratamiento son complejas. El tratamiento con análogos de somatostatina acompañada o no de reducción - resección tumoral puede mejorar la sintomatología, así como los cambios hemodinámicos negativos sobre la función cardiaca<sup>9</sup>. Los análogos de somatostatina inhiben la liberación de aminas y péptidos biogénicos, incluida serotonina,

llevando a alivio de los síntomas. Sin embargo, no revierte la disfunción valvular establecida<sup>10</sup>. La resección quirúrgica del tumor ovárico es la base del tratamiento para el síndrome carcinoide. La cirugía de reemplazo valvular debe considerarse temprano y es una opción terapéutica efectiva si está indicada (para síntomas de insuficiencia cardíaca con fatiga progresiva, capacidad de ejercicio significativamente disminuida, dilatación progresiva del ventrículo derecho o disminución de la función sistólica del ventrículo derecho)<sup>10,15</sup>. El tratamiento perioperatorio debe incluir infusión intravenosa con octreotida para reducir el riesgo de crisis carcinoide. Los antihistamínicos y corticosteroides pueden ser útiles para controlar el enrojecimiento y el broncoespasmo. No existe evidencia que apoye el uso de tratamientos adyuvantes (hormonas, quimioterapia o radiación). Las opciones de tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca relacionada con la cardiopatía carcinoide son limitadas (principalmente con diuréticos)<sup>8</sup>.

El pronóstico es excelente para los casos de tumores carcinoides de ovario en estadio I con una tasa de supervivencia de 90% a los 5 años. Los tumores carcinoides metastásicos (más comúnmente del intestino delgado) tienden a ser bilaterales, de tipo insular y con depósitos tumorales en ambos ovarios. En este grupo de pacientes el pronóstico es malo, ya que la tasa de supervivencia es menor de 50% a los 5 años. La tasa de mortalidad a los 3 años de las pacientes con síndrome carcinoide y compromiso cardiaco es de 31%, mientras que aquellos casos sin enfermedad cardíaca tienen aproximadamente el doble de la tasa de supervivencia<sup>10</sup>.

## CONCLUSIÓN

El síndrome carcinoide con compromiso cardiaco es raro en pacientes con tumor carcinoide primario de ovario. Afecta las cámaras cardíacas derechas, con engrosamiento y retracción de las válvulas tricúspide y pulmonar. Esta condición debe sospecharse en pacientes con insuficiencia cardíaca aislada y síndrome carcinoide. La ecocardiografía es la modalidad de elección para

la evaluación de esta entidad, ya que proporciona imágenes de las alteraciones del aparato valvular. Estos casos deben ser manejados por equipos multidisciplinarios que incluyen endocrinólogos, oncólogos, cardiólogos, patólogos y cirujanos cardiotorácicos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rubin de Celis Ferrari AC, Glasberg J, Riechelmann RP. Carcinoid syndrome: update on the pathophysiology and treatment. *Clinics (Sao Paulo)* 2018;73(suppl 1):e490s.
2. Chakraborty J, Chakraborty S, Roy A, Bhat S, Naga D, Chakraborty R, Mukherjee P. A case of primary ovarian insular carcinoid tumor presenting with carcinoid syndrome. *J Obstet Gynaecol India* 2019;69(Suppl 1):71-75.
3. Kumar M, Rajwanshi A, Dey P. Carcinoid of the ovary: diagnostic challenge on fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2014;42:612-614.
4. Simões-Pereira J, Wang LM, Kardos A, Grossman A. Carcinoid syndrome and carcinoid heart disease as manifestations of non-metastatic ovarian neuroendocrine tumour. *Acta Med Port* 2017;30:421-425.
5. Manoly I, McAnelly SL, Sriskandarajah S, McLaughlin KE. Prognosis of patients with carcinoid heart disease after valvular surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;19:302-305.
6. Mortelmans P, Herregods MC, Rega F, Timmermans P. The path to surgery in carcinoid heart disease: a retrospective study and a multidisciplinary proposal of a new algorithm. *Acta Cardiol* 2019;74:207-214.
7. Aznar Rodríguez S, Hernández López A, Lamas Oliveira C. Ovarian insular carcinoid tumor responsible for carcinoid heart disease. *Med Clin (Barc)* 2016;147:469-470.
8. Grozinsky-Glasberg S, Grossman AB, Gross DJ. Carcinoid heart disease: from pathophysiology to treatment--'something in the way it moves'. *Neuroendocrinology* 2015;101:263-273.
9. Matshela MR. Cases in a series of carcinoid syndrome and carcinoid heart disease. *Cardiovasc J Afr* 2018;29:e1-e7.
10. Yuan SM. Valvular disorders in carcinoid heart disease. *Braz J Cardiovasc Surg* 2016;31:400-405.
11. Miles LF, Leong T, McCall P, Weinberg L. Carcinoid heart disease: correlation of echocardiographic and histopathological findings. *BMJ Case Rep* 2014;2014. pii: bcr2014207732.

12. Shiota T. Role of modern 3D echocardiography in valvular heart disease. *Korean J Intern Med* 2014;29:685-702.
13. Ram P, Penalver JL, Lo KBU, Rangaswami J, Pressman GS. Carcinoid heart disease: Review of current knowledge. *Tex Heart Inst J* 2019;46:21-27.
14. Agha AM, Lopez-Mattei J, Donisan T, Balanescu D, Iliescu CA, Banchs J, Kim PY, Palaskas NL, Yusuf S, Gladish G, Hassan S. Multimodality imaging in carcinoid heart disease. *Open Heart* 2019;6:e001060.
15. Hayes AR, Davar J, Caplin ME. Carcinoid heart disease: A review. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;47:671-682.