

Diagnóstico y clínica de los carcinoides intestinales. El síndrome carcinoide

SONIA GAZTAMBIDE SÁENZ

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Cruces.
Barakaldo. Vizcaya. España.*

DIAGNOSIS AND CHARACTERISTICS OF INTESTINAL CARCINOID TUMORS. CARCINOID SYNDROME

Carcinoid tumors are neuroendocrine tumors arising from enterochromaffin cells able to secrete different classes of peptides and serotonin. The most common localization is the gastrointestinal tract and the bronchia. These tumors can be classified according to their embryologic origin (foregut, midgut and hindgut), but the current classification includes size, histological features, local invasion, and metastases. Symptoms depend on primary tumor localization and hormone secretion. Carcinoid syndrome is characterized by flushing of the face and trunk, diarrhea, bronchial spasm, and dyspnea. This syndrome frequently occurs in small bowel tumors and in patients with metastases. Diagnosis is based on 5-HIAA, serotonin and chromogranin A plasma analysis. Localization techniques include computed tomography, magnetic resonance imaging, somatostatin receptor scintigraphy, and endoscopic techniques. Treatment of carcinoid tumors includes surgery, somatostatin analogs, interferon-alpha, ablative therapy, chemotherapy, and radionuclides. Metastatic disease reduces 5-year survival by 40-60%.

Key words: Carcinoid syndrome. Ki-67. Serotonin. Chromogranin A. Somatostatin analogs scintigraphy. TGF- β .

Los tumores carcinoides son tumores neuroendocrinos que derivan de células enterocromafines, capaces de producir serotonina y diversos polipéptidos. Se localizan sobre todo en el tracto gastrointestinal y los bronquios. Se pueden clasificar según su origen embrionario (intestino superior, medio y posterior), pero actualmente se clasifican en función del tamaño, las características histológicas, la invasión local y las metástasis. Los síntomas dependen de la localización del tumor primario y la secreción hormonal. El síndrome carcinoide se caracteriza por rubefacción de la cara y el tronco, diarrea, broncoespasmo y disnea. Se produce, sobre todo, en tumores localizados en el intestino delgado y en presencia de metástasis. El diagnóstico se basa en las determinaciones de ácido 5-hidroxiindolacético, serotonina y cromogranina A. Las técnicas de localización incluyen la tomografía computarizada, la resonancia magnética, la gammagrafía con análogos de somatostatina y diversas técnicas endoscópicas.

El tratamiento incluye la cirugía, los análogos de somatostatina, el interferón alfa, la terapia ablativa, la quimioterapia y los radiofármacos. La presencia de metástasis reduce la supervivencia a 5 años al 40-60%.

Palabras clave: Síndrome carcinoide. Ki-67. Serotonina. Cromogranina A. Gammagrafía con análogos de somatostatina. TGF- β .

INTRODUCCIÓN

Los tumores carcinoides, aunque raros, son los más frecuentes de los tumores gastroenteropancreáticos de origen neuroendocrino. Su incidencia se estima en 2,5/100.000 habitantes según datos publicados por el National Cancer Institute, basados en los 13.715 casos de tumores carcinoides registrados en los últimos 50 años¹. La incidencia en Europa, con origen en el registro sueco de 5.184 pacientes en los últimos 40 años, es similar². Se ha descrito un pico entre los 15 y los 25 años y otro entre los 65 y los 75 años. Por debajo de los 50 años es 2 veces más frecuente en mujeres, y en edades superiores la proporción se invierte. La media de supervivencia a 5 años, sin valorar la localización o el estadio, oscila entre un 70 y un 80%, mayor en los localizados (93%) y peor en los que tienen metástasis a distancia³.

Las localizaciones más frecuentes son el tracto gastrointestinal (65%) y broncopulmonar (25%); un 10% queda sin localización conocida. De los carcinoides del tracto gastrointestinal, los de intestino delgado, y más

Correspondencia: Dra. S. Gaztambide.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Cruces.
Plaza de Cruces, s/n. 48903 Cruces/Barakaldo. Vizcaya. España.
Correo electrónico: sgaztambide@hcru.osakidetza.net

concretamente los de íleon, son los más frecuentes (45%), seguidos de los de recto (20%), apéndice (16%), colon (11%) y estómago (7%)¹.

Los tumores carcinoides son tumores neuroendocrinos derivados de las células enterocromafines ampliamente distribuidas por el organismo, con capacidad de producir aminas, como la serotonina, y polipéptidos, como la neurocinina A y la sustancia P. También a partir de las células ECL gástricas (enterocromafines-like) o de los bronquios, estas células son capaces de producir una amplia variedad de hormonas: gastrina, calcitonina, polipéptido pancreático, corticotropina (ACTH), hormona liberadora de corticotropina (CRH), hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH), somatostatina y glucagón. Todos los tipos son capaces de producir una glucoproteína, la cromogranina A, que se ha convertido en un marcador tumoral de primera línea (tabla 1)⁴.

CLASIFICACIÓN

A medida que se ha profundizado en el conocimiento de los diferentes tipos celulares, la clasificación inicial de Williams y Sandler, basada en su origen embrionario (intestino superior, medio e inferior), se ha ido cambiando a otra clasificación, más clinicopatológica, que contempla el tamaño

TABLA 1. Productos de secreción de los tumores carcinoides

Aminas
Dopamina, serotonina
Histamina
Norepinefrina
5-hidroxitriptófano
Polipéptidos
ACTH
Bradicinina
Betaendorfina
Calicreína
Cromogranina A
Gastrina
GH
Glucagón
Motilina
Neurocinina A, B
Neuropéptido K
Neurotensina
Péptido intestinal vasoactivo
Péptido YY
Polipéptido pancreático
Somatostatina
Sustancia P
Prostaglandinas

del tumor, su localización, sus características histológicas y la presencia de metástasis, y permite establecer un pronóstico (tabla 2)^{5,6}.

Esta nueva clasificación valora las características inmunohistoquímicas de producción hormonal y los diferentes síndromes clínicos derivados de la hiperproducción hormonal.

Si bien la presencia de metástasis influye en el pronóstico, el grado de desdiferenciación celular, junto al grado de invasión de la pared del órgano, lo perfilan mejor. El marcador histoquímico de proliferación celular, Ki-67, se contempla, en esta clasificación, como elemento diferenciador entre los 3 tipos de tumores. La sobreexpresión de la proteína de supresión tumoral, p53, no es frecuente en los tumores carcinoides. La presencia de una inmunohistoquímica positiva para p53 indica generalmente una proteína mutada; esto ocurre en menos del 20%, si bien su presencia se ha relacionado con un peor pronóstico. Existen otros posibles candidatos, como marcadores de proliferación celular, con resultados variables⁷.

Se distinguen 3 tipos de carcinoides gástricos: a) tipo 1, asociados a gastritis crónica y que suponen el 79%, con hipergastrinemia, a menudo multifocales y en un 40% con anemia perniciosa; b) tipo 2, asociados de forma casual a gastrinomas y adenomatosis endocrina múltiple tipo 1, que suponen un 10% de todos los casos; c) tipo 3, el 11% restante: son esporádicos y los de peor pronóstico^{7,8}.

CLÍNICA

La forma de presentación clínica depende de la localización del tumor, de su extensión y de la producción hormonal. El producto hormonal clásico es la serotonina y sus metabolitos, y su exceso será el causante del síndrome carcinoide, por lo que es conveniente recordar su metabolismo (fig. 1).

La mayoría de los tumores carcinoides son asintomáticos y se diagnostican de forma casual al realizar pruebas de imagen o en autopsia. Los síntomas iniciales pueden ser inespecíficos, lo que retrasa el diagnóstico en 2 a 3 años.

La obstrucción intestinal y/o el dolor abdominal son las manifestaciones más frecuentes en los carcinoides intestinales. El carcinoide pulmonar puede diagnosticarse de forma casual a partir de una radiografía de tórax o por un síndrome carcinoide, por la producción de serotonina, 5-hidroxitriptófano o histamina o un síndrome de Cushing debido a la secreción de CRH o ACTH por el tumor⁴.

Sólo un 7,7% de los pacientes presenta un síndrome carcinoide, según se deduce de la revisión de los 11.842 casos estudiados en los últimos 50 años⁹. Si se consideran tumores carcinoides con metástasis, esta prevalencia asciende a un 19%. Los carcinoides del intestino delgado son los que

TABLA 2. Clasificación de los tumores carcinoides

Tumores neuroendocrinos bien diferenciados	Positividad celular de Ki-67 < 2%	Comportamiento benigno Confinado a la mucosa-submucosa, no angioinvasivo ≤ 1 para los tumores del intestino delgado ≤ 2 cm para los tumores de colon-recto y apéndice
Carcinoma neuroendocrino bien diferenciado	Positividad celular de Ki-67 2-15%	Comportamiento incierto Confinado a la mucosa-submucosa, no angioinvasivo > 1 para los tumores del intestino delgado > 2 cm para los tumores de colon-recto y apéndice
Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado	Positividad celular de Ki-67 > 15%	Maligno Invasión de la muscular propia o más profunda o con metástasis, con o sin síndrome carcinoide Alto grado de malignidad Carcinoma de células pequeñas

tienen un riesgo mayor, un 35%, en contraposición a los del apéndice o el recto, en que el síndrome carcinoide es muy raro. Los carcinoides de otras localizaciones tienen riesgos intermedios. El 90% de los pacientes con síndrome carcinoide tienen metástasis que producen grandes cantidades de sus productos de secreción, que sobrepasan el metabolismo hepático y entran en la circulación general⁷.

Síndrome carcinoide

La rubefacción ocurre en el 85% de los pacientes con síndrome carcinoide. Se caracteriza por un enrojecimiento súbito de la cara, el cuello y el tórax superior, con sensación de calor y con una duración de unos segundos a varios minutos, con taquicardia y caída de la presión arterial (fig. 2). En ocasiones, puede prolongarse y durar varias horas, y la taquicardia y la caída de la presión arterial son muy intensas, con lagrimeo y edema facial. Puede aparecer de forma espontánea, o provocada por el estrés físico y/o psíquico, alcohol, comidas o fármacos. Si la enfermedad avanza, estos episodios pueden ser cada vez más frecuentes e intensos y, debido a la vasodilatación prolongada, el paciente adquiere una coloración rojo-violácea permanente, con telangiectasias, y deja de percibir la sensación de calor (fig. 3). La fisiopatología de la rubefacción se desconoce, pero parece estar relacionada con la producción de bradicininas, taquicinas o histamina, todas ellas conocidas como vasodilatadoras⁴.

La diarrea ocurre hasta en un 80% de los pacientes y puede, en algunos casos, ser invalidante; no necesariamente coincide con episodios de rubefacción. Aunque se considera que la serotonina es la responsable, por su acción en la motilidad y la secreción intestinal, también pueden contribuir otros factores, como linfangiectasia, resecciones intestinales o fibrosis mesentérica⁴.

El broncoespasmo y la disnea se manifiestan con una menor frecuencia (15%) y suelen coincidir con los episodios de rubefacción. Se ha señalado que las bradicininas y las taquicinas son las causantes, por su capacidad de actuar en la contracción del músculo liso bronquial y producir edema local de las vías aéreas⁴.

La aparición de lesiones fibróticas, con forma de placas en el endocardio, las válvulas cardíacas, las aurículas y los ventrículos, es muy característica del síndrome carcinoide, y su frecuencia de aparición depende del criterio

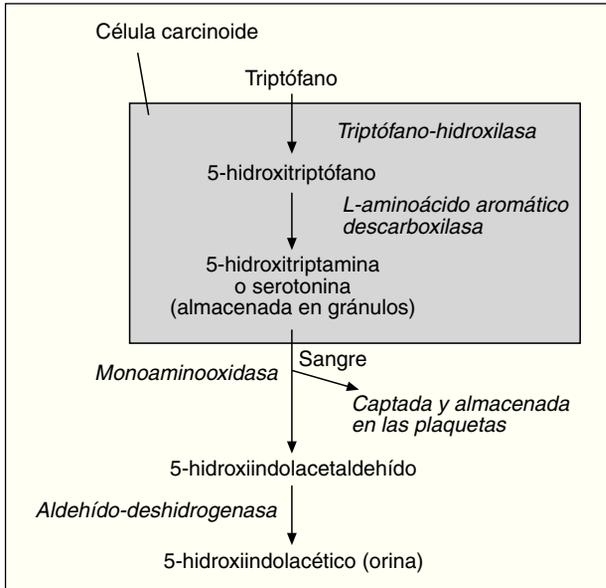


Fig. 1. Metabolismo de la serotonina.

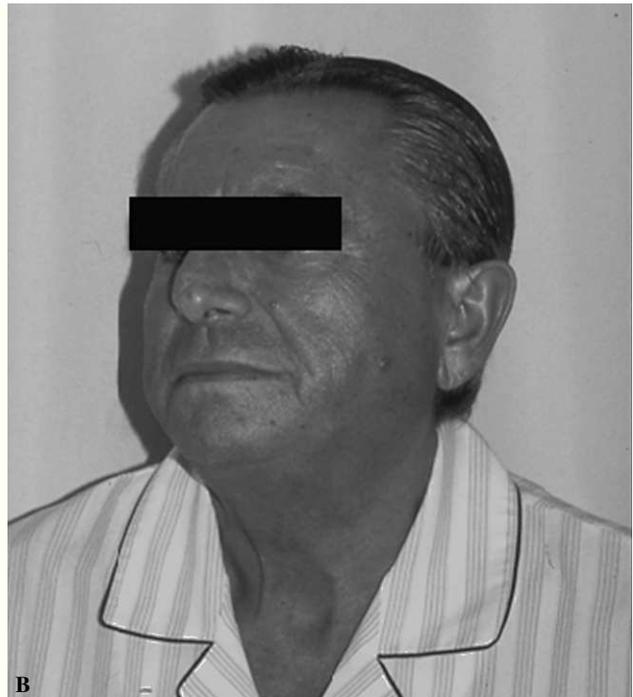


Fig. 2. Rubefacción facial en paciente con síndrome carcinoide.

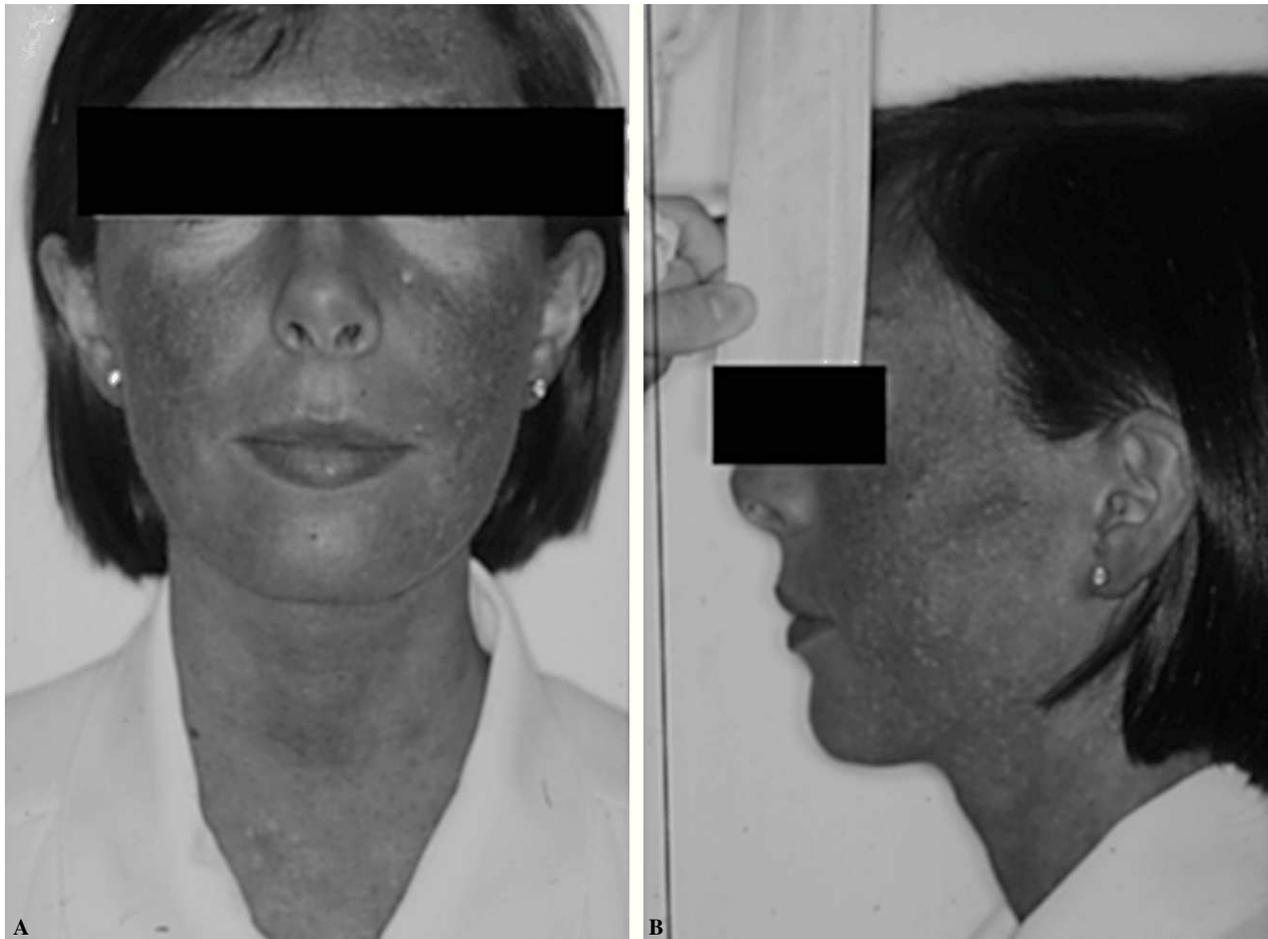


Fig. 3. Vasodilatación cutánea y telangiectasias en paciente con síndrome carcinoide.

diagnóstico utilizado. Siguiendo criterios ecocardiográficos, puede llegar hasta un 70%, y con criterios clínicos, hasta un 33%, y con la posibilidad de tratamiento farmacológico esta frecuencia ha descendido hasta un 10-15%. Estas lesiones aparecen en pacientes con metástasis hepáticas, y su mecanismo se desconoce. El hecho de que las lesiones ocurran principalmente en el corazón derecho induce a pensar que las sustancias con capacidad de producir fibrosis se liberan directamente al corazón derecho y son inactivadas en la circulación pulmonar, ya que, exceptuando a los pacientes con carcinoides pulmonares, la afección del corazón izquierdo es excepcional. La serotonina y las taquicininas pueden inducir localmente la formación de las placas fibróticas mediante la producción local de TGF- β (factor de transformación del crecimiento β) o factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1). Estas placas contienen miofibroblastos y fibroblastos, además de colágeno y mucopolisacáridos. La fibrosis cardíaca no es única, sino que puede desarrollarse en las zonas intraabdominal, retroperitoneal o mesentérica, o en otras áreas.

Otras manifestaciones incluyen lesiones cutáneas (pela-gra) secundarias al consumo y posterior deficiencia de triptófano, así como debilidad y atrofia muscular, como consecuencia de una síntesis proteínica disminuida⁴.

Los carcinoides gástricos producen con mayor frecuencia histamina y los episodios de rubefacción se acompañan de

picor. Se ha observado, también, una prevalencia más elevada de úlcera péptica.

Ocasionalmente pueden producir otras sustancias polipeptídicas, como en el caso expuesto en la figura 4. Se puede observar además de la rubefacción rasgos acromegaloides. Los valores de hormona de crecimiento (GH) e IGF-1 fueron indetectables, y existe la sospecha, nunca comprobada, de producción de IGF-2.

Pronóstico

La presencia de clínica, síndrome carcinoide, enfermedad cardíaca y metástasis se ha asociado a una menor supervivencia. El 90% de los pacientes que tienen un síndrome carcinoide presentan metástasis en el diagnóstico, lo que limita la supervivencia a 5 años a un 67%, y es aún peor en los casos con enfermedad cardíaca^{7,10}.

El origen del tumor, su tamaño y su capacidad de producir metástasis marcan el pronóstico. Los de apéndice y recto tienen una mayor supervivencia que los de estómago, colon e intestino delgado. Estos últimos dan metástasis con más frecuencia que los de apéndice, colon y recto, incluso con un tamaño ≤ 1 cm (un 12% de adenopatías locales y un 5% de metástasis a distancia); los de apéndice y recto precisan, en general, un tamaño ≥ 2 cm; los de colon ≥ 2 cm en el momento del diagnóstico tienen ya un 55% de adenopatías locoregionales y un 40% de metástasis a distancia. La pre-

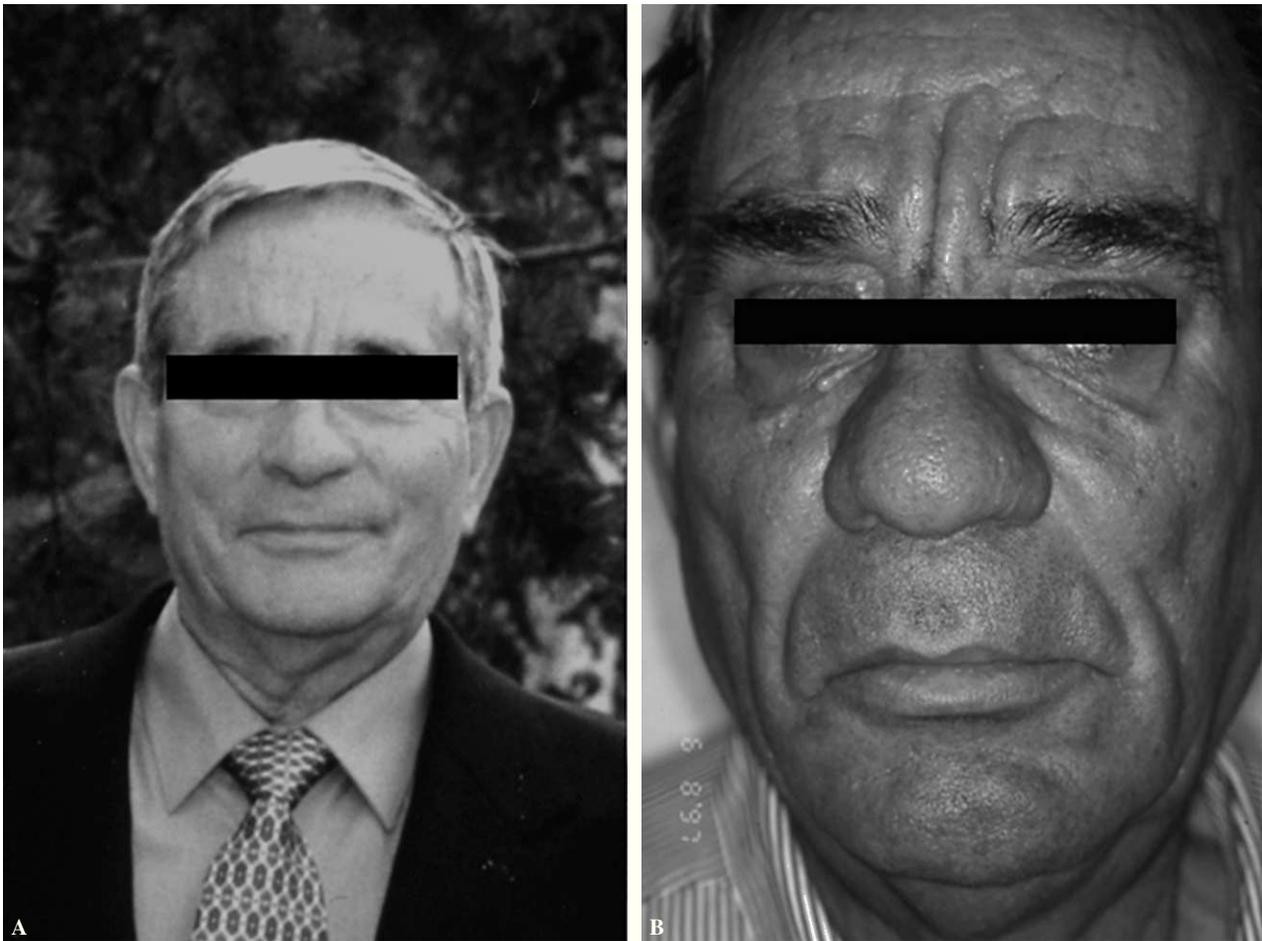


Fig. 4. Rasgos acromegaloides en paciente con síndrome carcinoide.

sencia de metástasis reduce la supervivencia a 5 años a un 39-60%, que es aún menor si éstas son a distancia. Cuando el número de metástasis hepáticas es ≥ 5 el pronóstico es peor que si el número es inferior o si sólo hay adenopatías locorreionales^{7,11}.

Es difícil separar el grado de exceso de producción hormonal del tamaño tumoral y/o de las metástasis. Se han asociado valores más elevados de 5-HIAA y de cromogranina A, con una mayor gravedad de la enfermedad y una menor supervivencia⁷.

Los carcinoides gástricos tienen diferente capacidad de metastatizar, según su tipo, y varían de un 4,5 a un 7,5% en el tipo 1, un 12% en el tipo 2 y un 56% en el tipo 3, que se corresponde con una mortalidad más elevada. Los carcinoides duodenales son muy poco frecuentes, menores de 2 cm, bien diferenciados, rara vez causan un síndrome carcinoide y se asocian con una mortalidad baja⁸.

Las características histológicas, aun en presencia de metástasis, marcan diferencias en el pronóstico. Así, conforme la nueva clasificación, una mayor desdiferenciación celular se asocia a una menor supervivencia a 5 años en relación con los mejor diferenciados (un 18 frente a un 61%). El marcador de proliferación celular, Ki-67, se ha correlacionado con el tamaño del tumor, la invasión linfática, las metástasis y la menor supervivencia. Aunque poco frecuente, la sobreexpresión de p53 generalmente confiere un peor pronóstico⁷.

DIAGNÓSTICO

En los tumores carcinoides, el producto secretado más frecuentemente es la serotonina. Ante la sospecha clínica de un síndrome carcinoide debe comprobarse la hipersecreción de serotonina o sus metabolitos, y posteriormente realizar un diagnóstico de localización del tumor.

En relación con el primer punto, la mejor prueba bioquímica es la medida del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en la orina de 24 h, como metabolito final de la serotonina, con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 100%; debe confirmarse y constatarse la exclusión de ciertos alimentos y fármacos, cuando la medida se hace por cromatografía en columna con detección por colorimetría o espectrofotometría (tabla 3). Sin embargo, estas interferencias desaparecen si el método utilizado es la cromatografía líquida de alta presión (HPLC), con detección electroquímica. En este caso no son necesarias restricciones alimentarias ni suspensión de fármacos en las 24 h previas a la recogida de la muestra. La medición de serotonina y 5-HIAA plaquetarios evita este problema de igual manera. Esta medición puede no ser útil en el carcinoide bronquial o gástrico, ya que carecen de la descarboxilasa que transforma el 5-hidroxitriptófano en serotonina, y lo que aumenta es el 5-hidroxitriptófano pero no la serotonina o 5-HIAA. A pesar de ello, en ocasiones pueden encontrarse valores discretamente elevados por descarboxilación del 5-hidroxitriptófano en el intestino⁴.

TABLA 3. Interferencias en la determinación de 5-HIAA urinario

Valores falsamente elevados
Alimentos
Aguacate
Berenjena
Café
Chocolate
Ciruela roja
Kiwi
Nueces
Piña
Plátano
Té
Tomate
Fármacos
Acetamilida
Cafeína
Fenmetrazina
Fluorouracilo
Guafenesina
L-dopa
Maleato de metisergrida
Mefenesina
Melfalán
Metanfetamina
Metocarbamol
Nicotina
Paracetamol
Reserpina
Salicilatos
Valores falsamente bajos
Fármacos
Corticotropina
p-clorofenilalanina
Clorpromazina
Etanol
Fenotiazina
Heparina
Imipramina
Inhibidores de la monoaminooxidasa
Isoniazida
Mandelato de metenamina
Metildopa
Prometacina
Salicilatos

La cromogranina A, como marcador sérico, ha mostrado una alta sensibilidad, y es una medición muy válida como marcador de tumor neuroendocrino, pero su especificidad para carcinoide es baja. Sin embargo, valores elevados de cromogranina A han demostrado tener valor pronóstico^{3,12}.

La medición de otros productos hormonales, como la enolasa neuronal plasmática, la HCG- α o el neuropéptido-K, entre otros, no presentan ningún valor añadido, ya que su sensibilidad y su especificidad respectivas son menores.

Las pruebas de estimulación con adrenalina y pentagastrina pueden utilizarse cuando los marcadores bioquímicos no son determinantes.

Una vez realizado el diagnóstico bioquímico debe llevarse a cabo un diagnóstico de localización. La tomografía computarizada (TC) es la técnica más ampliamente utilizada, y puede complementarse con el octreoscán (gammagrafía utilizando octreótida marcado con indio-111). Otras técnicas de imagen, como el tránsito intestinal con bario, la endoscopia, la resonancia magnética, la enteroscopia, la cápsula endoscópica, la tomografía por emisión de positrones (PET) con 5-hidroxitriptófano, se realizan cuando han fallado las anteriores³.

TRATAMIENTO

El tratamiento es multidisciplinario, según la forma de presentación clínica y el estadio evolutivo, y requiere, a lo largo del proceso, cirugía, tratamiento farmacológico y radioterapia.

Cuando el paciente presenta un síndrome carcinoide, el objetivo es doble: controlar los síntomas y reducir el tumor. El control de los síntomas mejorará su calidad de vida y la reducción del tumor, si fuera posible, aumentará la supervivencia.

La primera medida a tomar es un cambio en el estilo de vida, evitando el estrés físico y psíquico, algunos alimentos o condimentos, o fármacos que pueden provocar la sintomatología.

Mientras que en condiciones normales el consumo de triptófano para la producción de serotonina no supera el 1%, en los tumores carcinoides este consumo puede elevarse hasta un 60%, con lo que se genera un déficit de triptófano y niacina, y las alteraciones cutáneas mencionadas previamente; por esta razón se ha recomendado la niacina como tratamiento. En los casos de resecciones de íleon terminal puede ser necesaria la administración de vitamina B₁₂.

Puede precisarse salbutamol como broncodilatador, que actúa sobre los receptores β -adrenérgicos y no induce rubefacción.

Si existe enfermedad cardíaca, se aplicará el tratamiento correspondiente sin valorar su causa.

En caso de diarrea, puede utilizarse loperamida. Los bloqueadores H1 y H2 pueden ser útiles en tumores con secreción de histamina. Los corticoides se han utilizado igualmente en el control de la diarrea o rubefacción.

El tratamiento quirúrgico del tumor primario o de las metástasis, el tratamiento farmacológico con análogos de somatostatina e interferón- α , la quimioterapia y/o la radioterapia externa o con radiofármacos, merecen mención aparte y se comentan en otro apartado. No obstante, quiero únicamente hacer mención a que el tratamiento con análogos de la somatostatina ha tenido una repercusión importante en la calidad de vida de los pacientes y hay datos preliminares de un alargamiento de la supervivencia^{3,4}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003;97:934-59.
2. Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors. *Cancer*. 2001;92:2004.
3. Zuetenhorst JM, Taal BG. Metastatic carcinoid tumors: a clinical review. *The Oncologist*. 2005;10:123-31.5.
4. Öberg K. Carcinoid tumors, carcinoid syndrome, and related disorders. En: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams textbook of endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier Science; 2003; p. 1857-76.
5. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1014:13-27.
6. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumours. WHO international histological classification of tumours. Berlin: Springer; 2000.
7. Rorstad Ö. Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *J Surg Oncol*. 2005;89:151-60.
8. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoid: small tumor or larger problem? *Am J Gastroenterol*. 2004;99:23-32.
9. Soga J. Carcinoids and their variant endocrinomas. An analysis of 11,842 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res*. 2003;22:517-30.
10. Van Gompel JJ, Sippel RS, Warner TF, Chen H. Gastrointestinal carcinoid tumors: Factors that predict outcome. *World J Surg*. 2004;28:387-92.
11. Soga J. Gastric carcinoids: a statistical evaluation of 1094 cases collected from the literature. *Surg Today*. 1997;27:892-901.
12. Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med*. 2003;348:1134-49.