

División de Enfermedades  
Cardiovasculares, Pontificia  
Universidad Católica de Chile.

Recibido el 18 de noviembre de  
2013, aceptado el 14 de abril  
de 2014.

Correspondencia a:  
Dr. Ricardo Zalaquett S  
Departamento de Enfermedades  
Cardiovasculares.  
Hospital Pontificia Universidad  
Católica de Chile.  
Marcoleta #367, 8° piso.  
Teléfono: (+56 02) 23543231  
rzalaque@med.puc.cl

## Síndrome carcinoide y compromiso valvular cardiaco, a propósito de 2 casos

ALEJANDRO PAREDES, MARTÍN VALDEBENITO, LUIGI GABRIELLI,  
PABLO CASTRO, RICARDO ZALAQUETT

### Tricuspid and pulmonary valve involvement in carcinoid syndrome. Report of two cases

*Carcinoid is a rare neuroendocrine tumor typically arising in the gastrointestinal tract that can cause heart valve involvement. We report two patients with carcinoid syndrome and tricuspid/pulmonary valve lesions. A 33-year-old male presenting with fatigue and weight loss: A tumor in the tail of the pancreas was found on an abdominal CAT scan. The percutaneous biopsy was informed as a carcinoid tumor. A trans-esophageal echocardiogram showed a tricuspid and pulmonary valve involvement, which was replaced surgically. The biopsy informed an extensive fibrous and myxoid degeneration of the valves. A 35-year-old male with a carcinoid syndrome and cardiac failure: An echocardiogram showed a severe tricuspid stenosis and severe pulmonary regurgitation. The patient was subjected to a double surgical valve replacement. The pathology report of the excised valve showed a deforming fibrous and myxoid valvulopathy.*

(Rev Med Chile 2014; 142: 662-666)

**Key words:** Carcinoid tumor; Malignant carcinoid syndrome; Pulmonary valve; Tricuspid valve.

Carcinoide es un tumor neuroendocrino raro que se origina típicamente en intestino delgado distal y colon proximal, pudiendo resultar en un amplio espectro de síntomas mediado por sustancias vasoactivas, constituyendo el síndrome carcinoide<sup>1</sup>. Presenta una incidencia entre 1,2 a 2,1 por 100 mil personas por año<sup>2</sup>.

La enfermedad carcinoide cardiaca ocurre en alrededor de 50%<sup>3</sup> de los pacientes con síndrome carcinoide y puede ser la presentación inicial en alrededor de 20% de los pacientes<sup>4</sup>.

El pronóstico ha mejorado en las últimas décadas de la mano de los avances en el manejo médico y tratamiento quirúrgico oportuno, recomendándose un enfoque multidisciplinario en centros de experiencia.

#### Caso clínico

##### Caso 1

Hombre de 33 años, sin antecedentes mórbidos. Presenta cuadro de 4 años de fatigabilidad

progresiva y baja de peso. Aparición ocasional de "flushing" con alcohol, cólicos abdominales y deposiciones semiformadas. Además disnea progresiva hasta hacerse de mínimos esfuerzos y edema de extremidades inferiores.

Examen físico: Yugulares ingurgitadas a 45°, soplo de insuficiencia tricuspídea III/VI. Hígado palpable indurado 4 cm bajo reborde costal, extremidades inferiores con edema bilateral.

a) ECG ritmo sinusal y hemibloqueo izquierdo anterior.

b) TAC tórax-abdomen y pelvis (TAP): lesión hipervascular de 3,6 x 2,8 cm en cola del páncreas asociado a múltiples localizaciones secundarias hepáticas.

d) Ácido indolacético en orina de 24 h → 1.687 umol (< 34).

Serotonina intraplaquetaria → 3.886 ng/10<sup>9</sup> plaquetas (400-800).

Punción percutánea de lesión focal hepática bajo TAC, con biopsia compatible con tumor carcinoide.

e) PET-CT: compatible con tumor carcinoide en cola de páncreas, además nódulos peritoneales y múltiples implantes hepáticos, consistente con compromiso secundario.

f) Ecocardiograma transesofágico: ventrículo izquierdo (VI) con tamaño y función normales. Aurícula izquierda no dilatada. Ventrículo derecho (VD) dilatado con función sistólica normal. Aurícula derecha dilatada. Válvula tricúspide engrosada y rígida, con insuficiencia y estenosis severa. Válvula pulmonar con insuficiencia y estenosis severa. Válvula aórtica y mitral normofuncionantes. Sin hipertensión pulmonar (Figura 1).

Inicia tratamiento con Sandostatin LAR® mensual y se deriva a cardiocirugía, realizándose reemplazo tricuspídeo con prótesis Saint Jude N° 27 y reemplazo valvular pulmonar con prótesis Saint Jude HP N° 19 (Figura 2). Biopsia de válvulas: degeneración fibromixioide extensa.

Es tratado con furosemida 20 mg/día, espirolactona 25 mg/día, Sandostatin LAR® mensual y acenocumarol.

A 3 años de seguimiento se mantiene en CF I.

Serotonina intraplaquetaria 4.306 ng/10<sup>9</sup> plaquetas. Control imagenológico muestra estabilidad de tumor pancreático y localizaciones secundarias. Ecocardiogramas muestran prótesis normofuncionantes, con persistencia de VD dilatado con función sistólica disminuida.

### Caso 2

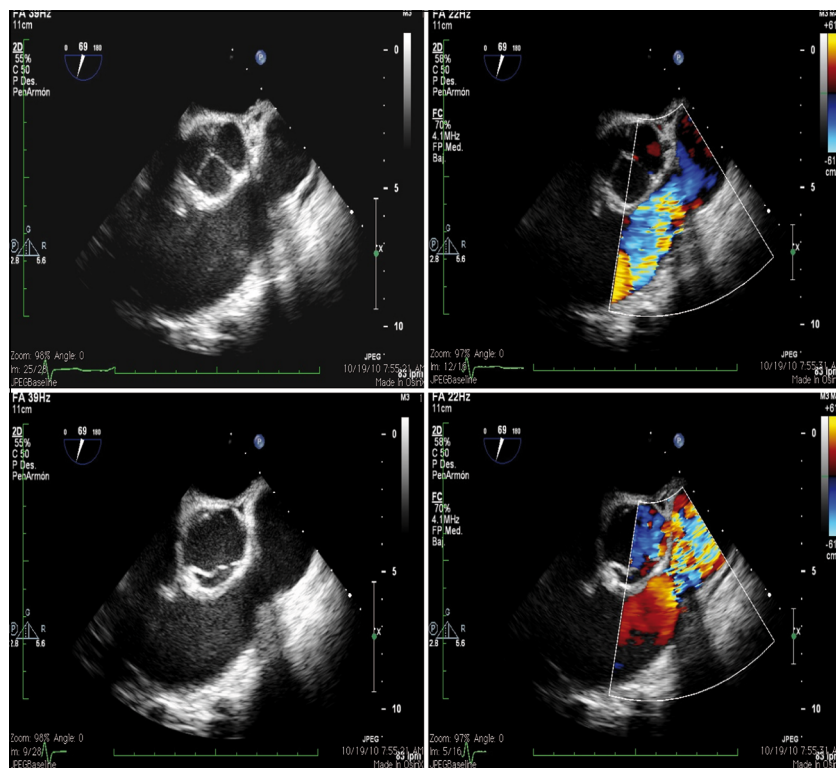
Hombre de 35 años, antecedentes de hipotiroidismo y síndrome carcinoide con primario en íleon proximal, diagnosticado en 1999 (por compromiso del estado general, baja de peso, diarrea y "flushing", con correlato imagenológico y anátomo-patológico).

a) Serotonina Intraplaquetaria: 4.658 ng/10<sup>9</sup> plaquetas (400-800).

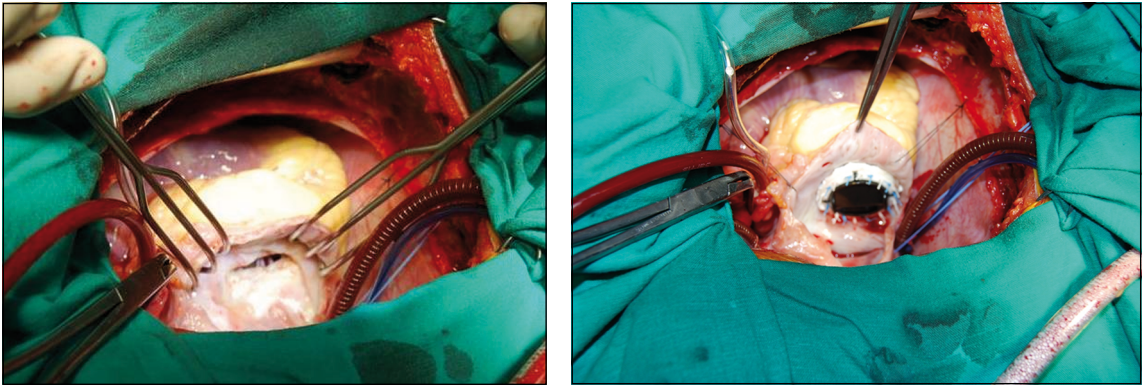
b) Ác. indolacético en orina de 24 h → 2.064 umol (< 34).

Pierde controles, pues se va a vivir al extranjero. Desde el año 2010 con progresivo deterioro del estado general y edema progresivo hasta la anasarca.

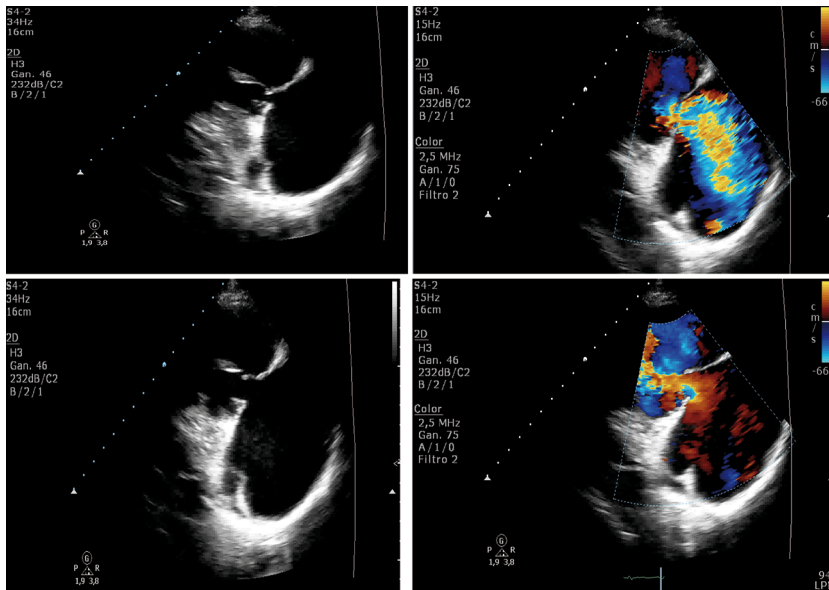
Examen físico sin ingurgitación yugular. So-



**Figura 1.** Ecocardiograma Transesofágico a 69°, donde se observan los velos engrosados y rígidos de la válvula pulmonar, con escasa movilidad y apertura. Al Doppler de observa aceleración de flujo en sístole (arriba) y jet de insuficiencia en diástole (abajo), correspondiendo a una estenosis e insuficiencia severa respectivamente.



**Figura 2.** Visión de la válvula tricúspide desde la aurícula derecha. Se observaretracción de los velos y a nivel de la comisura anteroseptal existe un severo compromiso retráctil del aparato subvalvular (imagen superior). En la imagen inferior se puede apreciar el reemplazo tricúspideo con prótesis mecánica.



**Figura 3.** Ecocardiograma de Superficie. Ventana de tracto de entrada de VD. Se observan los velos rígidos y engrosados con escasa movilidad y apertura de la válvula tricúspide. Al doppler se observa jet de insuficiencia severa en sístole (arriba) y aceleración de flujo en diástole correspondiendo a una estenosis severa.

plo holosistólico de insuficiencia tricuspídea IV/VI. Ascitis moderada y edema de extremidades inferiores.

a) ECG: reacción auricular derecha.

b) Ecocardiograma de superficie: VI de tamaño y función conservados. Aurícula y VD dilatados, con función sistólica conservada. Valvulopatía tricuspídea con estenosis e insuficiencia severa. Valvulopatía pulmonar con estenosis moderada e insuficiencia severa. Sin hipertensión pulmonar (Figura 3).

c) TAC TAP: Adenopatías hipervasculares en

la raíz del mesenterio y lesiones focales hepáticas hipervasculares.

d) PET-CT: Sobreexpresión de receptores de somatostatina en íleon proximal, con extenso compromiso hepático, adenopatías mesentéricas y retroperitoneales.

Requiere múltiples paracentesis por ascitis refractaria a tratamiento diurético, con mejoría parcial. Inicia tratamiento con Sandostatín LAR® mensual, con menos eritema y compromiso del estado general.

Evoluciona con IC de predominio derecho,

disminución de CF de III a IV. Dada persistencia de síntomas pese a tratamiento óptimo, se decide realizar reemplazo valvular tricuspídeo con prótesis Saint Jude N° 29 + reemplazo valvular pulmonar con prótesis Saint Jude N° 21 HP. Biopsia de válvulas: valvulopatía fibromixóide deformante.

Es manejado con espirolactona 25 mg/día, furosemida 20 mg/día, acenocumarol y Sandostatín LAR® mensual. Dentro del seguimiento imagenológico, tomografía muestra estabilidad de las lesiones hepáticas y adenopáticas mesentérico-retroperitoneales.

Ecocardiografía: VD con función sistólica levemente disminuida. Prótesis mecánicas en posición tricuspídea y pulmonar normofuncionantes.

Actualmente, asintomático cardiovascular con episodios aislados de "flushing". Serotonina intraplaquetaria: 3.072 ng/10<sup>9</sup> plaquetas.

## Discusión

La enfermedad carcinoide con compromiso cardíaco y valvular se caracteriza por la formación de placas y depósito de tejido fibroso endocárdico principalmente en el corazón derecho<sup>5</sup>. Se cree que el compromiso ocurre cuando la serotonina y otras sustancias activas son liberadas a partir de metástasis hepáticas o tumores carcinoides primarios, saltándose el metabolismo hepático. El hígado es capaz de inactivar las sustancias vasoactivas secretadas a la circulación portal; sin embargo, el síndrome carcinoide puede desarrollarse cuando las metástasis hepáticas están presentes y resultan en la secreción a la circulación sistémica. Los carcinoides extraintestinales, incluyendo los bronquiales, tienen la habilidad de secretar vasoactivos directamente a la circulación sistémica resultando en un síndrome carcinoide en ausencia de enfermedad metastásica<sup>6</sup>.

Enfermedad valvular carcinoide no es infrecuente y aumenta de manera considerable la morbimortalidad. Típicamente compromete las válvulas tricuspídea (insuficiencia) y pulmonar (estenosis e insuficiencia), causando falla cardíaca derecha. Aunque la morfología de los velos valvulares típicamente no se encuentra alterada, la disfunción valvular se produce a través de la retracción y fijación de los velos.

El compromiso valvular izquierdo es menos frecuente (< 10%), pudiendo ocurrir en portado-

res de comunicación interauricular, foramen oval permeable, presencia de carcinoide broncopulmonar o niveles elevados de serotonina circulante.

La ecocardiografía transtorácica se mantiene como la herramienta imagenológica más importante para evaluar la enfermedad valvular y debe ser realizada en todos los pacientes con diagnóstico de carcinoide.

Los objetivos terapéuticos son la reducción de síntomas, mejoría en la calidad de vida y sobrevida por inhibición hormonal o reducción de la carga tumoral.

Los agentes más efectivos para el alivio de los síntomas son los análogos de la somatostatina, que inhiben la secreción de aminas biológicamente activas mediante la unión a receptores de somatostatina en las células carcinoide<sup>7</sup>, aunque, no mejoran la sobrevida de ésta<sup>8,9</sup>.

El reemplazo valvular es la opción de tratamiento más efectiva para la enfermedad valvular carcinoide, con marcada mejoría sintomática posterior > 1 clase funcional<sup>10</sup>. Cuando existe compromiso cardíaco la sobrevida a tres años es de 31% comparada a 68% sin la afección en cuestión. Se ha descrito aumento en la sobrevida de 1,5 a 4,4 años en las últimas dos décadas con los avances en el manejo<sup>4</sup>, principalmente al uso más frecuente de cirugía valvular, citorreducción quirúrgica del tumor primario, terapia ablativa de las metástasis hepáticas y uso de análogos de somatostatina.

La mortalidad perioperatoria fue reducida de 25% en la década de 1980 a 9% en los últimos años<sup>11</sup>. El riesgo quirúrgico aunque en disminución, sigue siendo mayor que el de la valvulopatía reumática o degenerativa. Un hecho constante es que la progresión de la insuficiencia cardíaca aumenta aún más la mortalidad perioperatoria<sup>12</sup>.

Se sugiere el reemplazo valvular pulmonar asociado al reemplazo tricuspídeo, lo que ha demostrado reducir el tamaño VD después de la cirugía, comparado con el reemplazo tricuspídeo aislado<sup>13</sup>.

Como criterios de derivación para cirugía se señalan: 1) tumor carcinoide estable; 2) disfunción valvular severa; 3) sintomáticos y 4) ausencia de comorbilidades significativas<sup>14</sup>. Hay quienes la consideran ante valvulopatía que determina falla cardíaca derecha sintomática o dilatación/disfunción sistólica VD progresiva asintomática<sup>1,13</sup>.

La sustitución de válvulas lesionadas por pró-



tesis mecánicas fue recomendada inicialmente, en razón del temor de la degeneración prematura de la bioprótesis<sup>15</sup>.

Las prótesis mecánicas no tendrían el riesgo probable de degeneración inducida por la hormona carcinoide como se describió inicialmente. Sin embargo, la anticoagulación obligatoria representa un riesgo considerable de sangrado durante procedimientos adyuvantes como citorreducción o embolización tumoral<sup>16</sup>.

Las prótesis biológicas presentarían una serie de ventajas como la no necesidad de anticoagulación con menor riesgo de sangrado sobre todo en aquellos con disfunción hepática o que deben ser sometidos a procedimientos complementarios; falta de real evidencia que demuestra degeneración significativa producto de las hormonas con estas válvulas; diferencia entre la expectativa de vida del paciente v/s duración de la bioprótesis<sup>1,12</sup>.

Finalmente, las plastías aisladas no serían opción lógica por mantener tejido valvular enfermo.

La elección entre una prótesis mecánica o biológica debe ser individualizada en conjunto con el paciente y equipo tratante, considerando la historia natural de la enfermedad, durabilidad valvular, tamaño de la prótesis, reemplazo uni o multivalvular, riesgo de anticoagulación y futuras intervenciones.

Un análisis retrospectivo de 200 casos de la Clínica Mayo demostró que las terapias con somatostatina, embolización arterial y quimioterapia no confieren un significativo aumento en la sobrevida. Adicionalmente evidenció mejoría en el pronóstico los últimos años, con disminución en la mortalidad perioperatoria y favorables resultados a largo plazo después de la cirugía de reemplazo valvular<sup>11</sup>.

## Referencias

1. Askew JW, Connolly HM. Carcinoid valve disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2013; 15 (5): 544-55.
2. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79 (4): 813-29.
3. Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G, Caplin ME. Carcinoid heart disease. *Circulation* 2007; 116 (24): 2860-5.
4. Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, Seward JB, Callahan JA, Pitot HC, et al. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation* 1993; 87 (4): 1188-96.
5. Roberts WC. A unique heart disease associated with a unique cancer: carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 1997; 80 (2): 251-6.
6. Bernheim AM, Connolly HM, Pellikka PA. Carcinoid heart disease in patients without hepatic metastases. *Am J Cardiol* 2007; 99 (2): 292-4.
7. Kubota A, Yamada Y, Kagimoto S, Shimatsu A, Imamura M, Tsuda K, et al. Identification of somatostatin receptor subtypes and an implication for the efficacy of somatostatin analogue SMS 201-995 in treatment of human endocrine tumors. *J Clin Invest* 1994; 93 (3): 1321-5.
8. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27 (28): 4656-63.
9. Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB, Janssen-Heijnen ML, Taal BG. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Ann Oncol* 2001; 12 (9): 1295-300.
10. Connolly HM, Nishimura RA, Smith HC, Pellikka PA, Mullany CJ, Kvols LK. Outcome of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25 (2): 410-6.
11. Moller JE, Pellikka PA, Bernheim AM, Schaff HV, Rubin J, Connolly HM. Prognosis of carcinoid heart disease: analysis of 200 cases over two decades. *Circulation* 2005; 112 (21): 3320-7.
12. Gustafsson BI, Hauso O, Drozdov I, Kidd M, Modlin IM. Carcinoid heart disease. *Int J Cardiol* 2008; 129 (3): 318-24.
13. Connolly HM, Schaff HV, Mullany CJ, Abel MD, Pellikka PA. Carcinoid heart disease: impact of pulmonary valve replacement in right ventricular function and remodeling. *Circulation* 2002; 106 (12 Suppl 1): I51-I6.
14. Bhattacharyya S, Raja SG, Toumpanakis C, Caplin ME, Dreyfus GD, Davar J. Outcomes, risks and complications of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40 (1): 168-72.
15. Ridker PM, Chertow GM, Karlson EW, Neish AS, Schoen FJ. Bioprosthetic tricuspid valve stenosis associated with extensive plaque deposition in carcinoid heart disease. *Am Heart J* 1991; 121 (6 Pt 1): 1835-8.
16. Takahashi H, Okita Y. Cardiac surgery for carcinoid heart disease. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 59 (12): 777-9.