



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

TUMORES CARCINOIDES  
GASTROINTESTINALES

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE,  
**ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL**  
P R E S E N T A:  
**DR. GUILLERMO RICARDO SCHEUFLE VAZQUEZ**  
Hospital de Especialidades Centro Medico la Raza

*Asesor: Jesús Arenas Ozuna*



México, D. F.



1987

11209  
1 ej 86



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# I N D I C E.

INTRODUCCION .....	1
EPIDEMIOLOGIA .....	3
a) Frecuencia .....	3
b) Edad y Sexo .....	4
CLASIFICACION .....	6
PATOLOGIA .....	7
a) Histología .....	8
b) Localización .....	9
c) Metástasis y condiciones asociadas .....	10
FISIOPATOLOGIA .....	13
CUADRO CLINICO .....	17
SINDROME CARCINOIDE .....	18
a) Manifestaciones mayores .....	18
b) Manifestaciones cardiovasculares .....	20
c) Manifestaciones menores .....	21
d) Variantes del síndrome .....	22
DIAGNOSTICO .....	24
a) Tumores no funcionantes .....	24
b) Síndrome carcinoide .....	26
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL .....	29

TRATAMIENTO MEDICO .....	30
a) Tumores no funcionantes .....	30
b) Síndrome carcinoide .....	32
TRATAMIENTO QUIRURGICO .....	35
a) Estómago .....	35
b) Duodeno .....	35
c) Intestino delgado .....	35
d) Intestino grueso y apéndice cecal .....	38
e) Oclusión de la arteria hepática .....	39
QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA .....	40
SOBREVIDA .....	42
TUMORES CARCINOIDES DEL TUBO DIGESTIVO. EXPERIENCIA EN EL CENTRO- MEDICO LA RAZA .....	44
a) Material y métodos .....	44
b) Resultados .....	45
c) Tablas .....	46
d) Conclusiones .....	56
BIBLIOGRAFIA .....	63

## INTRODUCCION

Desde la primera descripción hecha por Lubarsch en 1888, y tras la revisión realizada por Oberndorfer en 1907, cuando se acuñó el término carcinoide, estas neoplasias han despertado interés, tanto para el clínico como para el cirujano, - por su peculiar comportamiento biológico.

Reconocidas como neoplasias con potencial maligno en 1944 (1), el tumor carcinoide es una neoplasia única, no completamente maligna, no completamente benigna. Ha sido caracterizada como una "neoplasia maligna de crecimiento lento" y como "un eslabon entre las neoplasias benignas y los carcinomas"(2).

La mayoría de los carcinoides originados en el intestino anterior y medio, - exhiben la habilidad histoquímica de impregnarse con sales de plata, de ahí que - también se les llame argentafinomas (2).

Se han descrito además de los tumores carcinoides del tubo digestivo, tumores en el ovario, testículo pulmón, vesícula biliar, laringe, páncreas, uretra y timo (2,3).

Con frecuencia, el carcinoide del tubo digestivo se presenta como hallazgo incidental en autopsias o laparotomías(1). Es un tumor poco común, proveniente -- de las células argentafines o de Kulchitsky (descritas por él mismo), que se encuentran en la mucosa cerca de la base de las criptas de Lieberkühn. Forman parte del sistema endócrino intestinal con la característica de ser pluripotenciales. - Embriológicamente provienen de las células neuroectodérmicas de la cresta neural. Las células argentafines están incluidas en el concepto de células APUD de Pearce; por esto es la designación adicional de los tumores carcinoides como "Apudomas Carcinoides". Las células APUD (Descarboxilación de Precursores Amínicos), -- son capaces de producir múltiples hormonas polipeptídicas y bioaminas.

Por lo tanto los tumores carcinoides funcionantes pueden elaborar una o diversas substancias, siendo la serotonina la más comunmente producida. Desde 1954-cuando el síndrome clínico de rubor, diarrea disnea y enfermedad cardiaca que resulta a consecuencia de los productos humorales de algunos tumores carcinoides -- fué primeramente descrito por Thorson y colaboradores, un número creciente de este tipo de neoplasias se ha reportado, observándose que su punto de origen son células semejantes a las enterocromafines pero de diversa localización extraintestinal con rasgos histológicos, histoquímicos y endócrinos semejantes a los carcinoides intestinales.

La mayoría de los tumores carcinoides, independientemente de su sitio de origen, no producen manifestaciones clínicas, y cuando estas se presentan se deben al funcionamiento endócrino ; la mayoría son de crecimiento lento incluyendo aquellos asociados con el síndrome carcinóide.

Los rasgos clínicos y químicos frecuentemente dramáticos y bizarros del raro síndrome carcinóide, los síndromes variantes y los síndromes incompletos, constituyen el "espectro carcinóide" (2).

## EPIDEMIOLOGIA

### FRECUENCIA

En la literatura mundial se han reportado más de 4000 casos de tumores carcinoides, como podemos apreciar en la tabla número uno (página 9).

La frecuencia en los estudios de necropsia varía del 0.08% al 1.1%. En un estudio efectuado en el Hospital General de Malmo Suiza, con un porcentaje de autopsias del 98%, solo el 1.1% correspondió a tumores carcinoides, de los cuales ninguno fue de localización apendicular (en contraposición a lo reportado en otras publicaciones y a la experiencia del Centro Médico "La Raza" como veremos más adelante).

El apéndice es el sitio más frecuente de tumor carcinóide (46%) encontrándose en una de cada 200 a 300 apendicectomías. Anderson y colaboradores (4) en un estudio que comprendió 147 pacientes con tumor carcinóide apendicular, encontrados en 26 877 apendicectomías (durante un período de 12 años), reporta una incidencia del 0.5%. El carcinóide es el tumor más común del apéndice (77%)

El íleon le sigue en frecuencia (28%). Johnson y colaboradores (5) estudiaron cincuenta y cinco pacientes con neoplasias malignas primarias del intestino delgado e informan que en 22 pacientes (49%) presentaron tumores carcinoides, 16 (29%) adenocarcinomas, y 12 (22%) tuvieron leiomiomas. En cuanto a la localización se refiere, el íleon representó 25 casos, duodeno 2 casos; además reporta la revisión de 29 series en donde de 746 casos de carcinoides, 624 (83.6%) tuvieron una localización en íleon, 62 (8%) en duodeno y 60 (8.3%) en yeyuno.

El recto comprende el 17%. Rosenberg y colaboradores (6) estudiaron 72 pacientes con tumores carcinoides de cólon excluyendo aquellos con neoplasias en apéndice y recto; sus resultados fueron los siguientes: 49 casos originados en--

la mitad derecha del c6lon, 36(50%) en el ciego, 10(13%) en el c6lon ascendente - y 3(5%) en la flexura hep6tica. El resto 23casos se distribuyeron en el lado izq. entre el c6lon transversal (8 casos) y el sigmoides (10 casos).

## EDAD Y SEXO

Se presentan en cualquier etapa de la vida, desde la infancia hasta la novena d6cada. Sin embargo, son m6s frecuentes en el grupo de edad de 50 a 60 a6os - para los tumores no apendiculares y de 30 a 40 a6os para los tumores apendicular-- res.

No obstante existen otros reportes con una rango de edad de 27 a 82 a6os en pacientes con carcinoides del intestino delgado(5).

Asi mismo se reporta un rango de 12 a 82 a6os para las neoplasias apendicular-- res (edad media de 30 a6os) (4).

Para las neoplasias de colon el rango varfa igualmente entre 31 a 89 a6os -- con una edad media de 65.7a6os y un pico en la incidencia de la s6ptima d6cada.

En cuanto a la preponderancia de alg6n sexo, esta parece no existir, pero -- se ha observado que los carcinoides apendiculares son m6s frecuentes en mujeres - explicado por la incidencia elevada de apendicectomfa incidental en la cirugfa ginecol6gica y de la vescula biliar (2,4). De una manera semejante existe una mayor incidencia de carcinoides colonicos en hombres.

No existe predominancia en cuanto a la raza y/o herencia familiar.



TABLA 1. DISTRIBUCION DE LOS CARCINOIDES GASTROINTESTINALES:  
INCIDENCIA DE METASTASIS Y SINDROME CARCINOIDE.

SITIO	CASOS	% DE METASTASIS	CASOS DE SINDROME CARCINOIDE
ESOFAGO	1	...	0
ESTOMAGO	93	23	8
DUODENO	135	20	4
YEUÑO-ILEON	1032	34	91
DIVERTICULO			
DE MECKEL	42	19	3
APENDICE	1686	2	6
COLON	91	60	5
RECTO	592	18	1
OVARIO	34	6	17
TRACTO BILIAR	10	30	0
PANCREAS	2	...	1
	3718		136

FUENTE: WILSON, H., CHEEK, R.C., SHERMAN, R.T. AND STORER, E.H.: CARCINOID TUMORS IN "CURRENT PROBLEMS IN SURGERY", THE YEAR BOOK MEDICAL PUBLISHERS, INC., CHICAGO, 1970.

## CLASIFICACION

Los tumores carcinoides del tubo digestivo, dependiendo de su localización-- se han clasificado como provenientes del intestino anterior (estómago, duodeno y páncreas), intestino medio (yeyuno, colon ascendente y transversal) y del intestino posterior (recto y sigmoides). Los del intestino anterior, tienen células que muestran gránulos neurosecretores, pequeños, redondos y regulares, que se tiñen con nitrato de plata. Los del intestino medio muestran gránulos grandes, pleomórficos y en los que se han demostrado por inmunofluorescencia o por otras técnicas precursores de serotonina, sustancia P, histamina, dopamina, norepinefrina, kali creina, gastrina, glucagon, encefalina y betaendorfina; solos o combinados. Aquellos del intestino posterior, contienen gránulos grandes y redondos y se ha demostrado que contienen en algunos casos serotonina, sustancia P, entero-glucagón, polipéptido pancreático, encefalina y betaendorfina. Aunque su comportamiento biológico es distinto, en general en cualquier localización puede secretar las sustancias enunciadas, excepto probablemente en el apéndice, en donde su comportamiento es diferente. Existe mayor frecuencia de metástasis en los tumores del intestino medio, que en los del intestino anterior o posterior (1).

Esta clasificación, sin embargo, explica poco acerca de los síntomas, grado de malignidad y la estimación del pronóstico. En consecuencia, diversos autores sugieren una nueva clasificación basada en modernas técnicas de histofluorescencia e inmunocitoquímica. Esas técnicas demuestran diferencias en el contenido amino y peptídico de los tumores de las diferentes partes del tracto gastrointestinal (7).

## PATOLOGIA

Los carcinoides en el intestino delgado parecen gruesamente como nódulos submucosos variando desde el tamaño de la cabeza de un alfiler hasta diversos centímetros en diámetro, pero raramente tienen más de 5 cm. La mayoría son muy pequeños y son hallazgos incidentales; un número menor se asocian con síntomas de larga evolución. En el 90% de los casos sintomáticos, son frecuentes las metástasis.

Moertel y colaboradores observaron que las metástasis se presentaban sólo en el 2% de las lesiones menores de un centímetro de diámetro, 50% en las lesiones de uno a dos centímetros y en el 80% cuando son mayores de dos centímetros de diámetro.

Las lesiones ocasionalmente son umbilicadas o más claramente pueden ser polipoides. Infrecuentemente la mucosa que los recubre se encuentra ulcerada: Cuando son seccionados, muestran una coloración que va del amarillo al gris/blanco y -- ordinariamente no exhiben necrosis, la cual se observa frecuentemente en los adenocarcinomas.

Un tumor carcinóide primario raramente crece lo suficiente como para producir obstrucción del lumen. Sin embargo cuando el tumor ha invadido la capa muscular y se extiende a través de la pared intestinal, esto ocasiona una marcada -- reacción desmoplástica e hipertrofia muscular local, con la formación de adherencias peritoneales que ensortijan al intestino hasta ocluir total o parcialmente su luz.

Microscópicamente se encuentran compuestos de células uniformes epiteliales separadas por una delicada armadura de tejido conectivo, núcleos marcadamente uniformes; pocas veces muestran mitosis e hiperchromatismo. La anaplasia es excepcional, las células siempre tienen abundantes gránulos eosinofílicos citoplasmáticos que son los responsables de la llamada reacción argentáffica, al ponerse en con-

tacto con las sales de plata.

En algunas ocasiones, cuando las sales de plata no se han precipitado y ante la presencia de un agente reductor exógeno se produce la reacción argirofilica. - Todas las células argentafinico-positivo son argirofilico-positivo, pero lo inverso puede no ser verdadero. En general, los carcinoides del intestino anterior se encuentran entre los argirofilicos o no reaccionantes, los del intestino medio -- son argentafin-positivo y los del posterior tienden a reaccionar con menor frecuencia a este tipo de tinciones. En suma con respecto al patrón histológico clásico, los tumores carcinoides pueden exhibir diversos rasgos histológicos característicos de su sitio de origen. Aun cuando la apariencia histológica de un tumor-carcinoide es fácilmente identificable, puede ser difícil determinar su benignidad o malignidad (2)

Histológicamente, la lesión consiste en pequeños nidos, franjas o masa de -- células epiteliales, regulares, cúbicas o poliédricas, que solo ocasionalmente adoptan distribución glandular. Las células guardan notable semejanza entre sí, y no hay variaciones de tamaño ni forma de las células y los núcleos. Los núcleos -- son redondos a ovalados, se tiñen intensamente y presentan punteado fino difuso. - En el citoplasma se descubren gránulos amarillentos de lipocromo, de los cuales depende el color macroscópico. Las técnicas de impregnación argéntica revelan aspecto granular negro en todo el citoplasma. Casi no hay células gigantes, anaplasia ni mitosis. Sin embargo, a pesar del aspecto benigno, el tumor tiende a invadir la submucosa y la muscular, y en localizaciones extraapendiculares a menudo -- invade la pared del intestino y se extiende al mesenterio y tejido fibroadiposo -- vecino. El cuadro histológico se repite de manera idéntica en las metástasis (8).

Se acepta generalmente que los estándares citológicos usuales de malignidad-tales como mitosis a anaplasia, no son aplicables al carcinoide. El diagnóstico -- de malignidad debe ser basado en los hallazgos macro y microscópicos de invasivi-

dad.

En cuanto a su localización, el sitio más frecuente es el apéndice cecal y - el intestino delgado, de este último el íleon es más comunmente afectado(89%), seguido por el yeyuno (7%) y el duodeno (2%). De los tumores encontrados en el divertículo de Meckel, el 2% corresponde a carcinoide(2).

En 144 casos publicados por Moertel y col. 71% estaban localizados en la punta del apéndice cecal, 22% en el cuerpo y el 7% en la base. El 70% de estas lesiones eran menores de 1 cm de diámetro.

Al examen microscópico , la mayoría de los tumores carcinoides del apéndice pueden dividirse "groseramente" en tres categorías:

- a) El Tipo "Clásico" que se caracteriza porque las mitosis son extremadamente raras; algunas de las células se encuentran dentro de los nervios intraapendiculares; las reacciones argentafines son positivas; la invasión a músculo liso y vasos linfáticos es la regla y no es rara la extensión a la superficie peritoneal.
- b) Tipo Adenocarcinoide Tubular (Warke1 y col.), a menudo es diagnosticado erroneamente como carcinoma primario o metastásico. Se caracteriza por la presencia de mucina; la reacción argentafínica es positiva en el 75% de los casos y la reacción argirofílica es positiva en el 89%. La falta de mitosis y atipias, la disposición ordenada y el origen en la base de las glándulas, con una mucosa por otra parte normal, sugiere el diagnóstico.
- c) El tercer Tipo se designa diversamente como Tumor Carcinoide Mucinoso, Carcinoide de células Caliciformes, Adenocarcinoma del tipo de células caliciformes y Carcinoma Microglandular. Puede encontrarse en cualquier porción del apéndice cecal; de crecimiento preponderantemente submucoso. Comúnmente se extiende a músculo y serosa, pero lo característico es que la mucosa está respetada. Las coloraciones para mucicarmin son positivas y las argirofílicas muestran --

gránulos citoplasmáticos en el 88% de los casos.

El comportamiento de este tumor es más agresivo que el de los otros dos tipos de carcinóide; las metástasis se han documentado en el 8-20% de los casos.

La diseminación metastásica de los tipos Clásico y Tubular es algo inusual y a menudo limitada a los ganglios linfáticos regionales (9).

El potencial metastásico de los tumores carcinoides varía de acuerdo a diversos factores. A pesar de que el patrón histológico no ayuda en la determinación de este potencial, la invasión profunda de la pared intestinal ha mostrado ser -- pronosticamente importante. La enfermedad metastásica se reporta que ocurre en el 69% de los tumores con penetración transmural. Los tumores múltiples se han visto asociados con un incremento de la incidencia de enfermedad metastásica.

La incidencia de metástasis se relaciona con el tamaño del tumor. Los tumores mayores de dos centímetros tienen una incidencia alta de metástasis mientras que los tumores de un centímetro o menos, rara vez metastatizan (3). Porcentajes ya mencionados en la tabla 1 (página 5).

Otros sitios menos frecuentes de localizaciones de tumores carcinoides son: rectosigmoides, pulmón y bronquios; esófago y estómago, páncreas, vesícula biliar, ovario y testículos; colon derecho.

Se mencionan sitios extraintestinales tales como el timo, uretra, próstata, vejiga urinaria, glándulas productoras de cerumen en el oído, glándulas mamarias, cervix y parótida, hacia donde emigran las células primitivas de la cresta neural (2).

El hígado es el sitio más frecuente de metástasis a distancia; y en orden de creciente están: el mesenterio y peritoneo, hueso, pulmón, páncreas, piel, epiploon, cerebro, bazo, mediastino, adrenales, corazón, riñón, tiroides, testículos y vesícula biliar. A pesar de que lesiones líticas pueden ocurrir, las metástasis óseas usualmente son osteoblásticas.

Los carcinoides del intestino tienden a ser multicéntricos en un 16 a 34%, con diversos tumores primarios que aparecen al mismo tiempo. Esto ocurre particularmente en el intestino delgado, en donde un segundo primario está presente en un tercio de los casos y en ocasiones incluso, ocurren docenas de primarios. La tendencia de multiplicidad, sin embargo, es rara en el apéndice.

Los tumores carcinoides ocurren como parte del síndrome de Neoplasia Endócrina Múltiple (MEN), más usualmente del tipo I, no obstante también pueden presentarse en el tipo II.

Existe un incremento en la incidencia de un carcinoma segundo primario de origen no-endócrino en pacientes con tumores carcinoides (17 a 53%) gastrointestinales (2).

La concurrencia de un carcinóide típico en unión a un adenocarcinoma del tracto gastrointestinal es bien conocida; siendo un fenómeno poco usual, reportado en el esófago, estómago, vesícula biliar, colon y apéndice.

La prevalencia de este fenómeno se estima en un rango de 3 a 13% en los tumores gástricos y del 2.5 al 20% en los tumores intestinales.

Estudios morfológicos, ultraestructurales e histoquímicos demuestran que existe un espectro amplio en las neoplasias epiteliales del tracto gastrointestinal que va desde el carcinóide hasta el adenocarcinoma.

El término utilizado para nombrar a este tipo de neoplasias es el de Carci--

noide compuesto.

Los hallazgos inmunocitoquímicos confirman la existencia de -- neoplasia gastrointestinal con rasgos de ambos,carcinoide y carcinoma. La íntima-relación de células con propiedades morfológicas e inmunocitoquímicas de los dos-tipos de neoplasias, sugiere fuertemente que esos tumores son derivados de una línea celular multipotencial la cual demuestra una diferenciación bidireccional. -- Por otra parte cuando se aprecian líneas celulares con una diferenciación no relacionada entre sí, se habla del tumor de "Colisión" (10).

Ultimamente se ha reportado la asociación de hipergastrinemia, aclorhidria - (generalmente presente Anemia Perniciosa) y múltiples carcinoides del estómago. - Aproximadamente el 2% de todos los tumores carcinoides se encuentran en el estómago mientras que sólo tres de cada 1000 tumores gastricos son carcinoides.

El mecanismo fisiopatológico es incierto, pero se ha visto que existe hiper-gastrinemia secundariamente a la aclorhidria que presentan los pacientes con ane-mia perniciosa, lo cual condiciona una hiperplasia de las células enterocromafi--nes con el consiguiente desarrollo de tumores carcinoides múltiples (11).



## FISIOPATOLOGIA

Parece probable que todos los tumores carcinoides secretan una o varias sustancias (sobre todo hormonas peptídicas). Además, algunos de ellos, particularmente los que se encuentran localizados en la porción distal del ileon, secretan serotonina, la cual es identificada en la sangre y en la orina de los pacientes. -

El mayor metabolito de la serotonina es el ácido 5-hidroxiindolacético --- (5-HIAA). En un adulto normal, la excreción urinaria de 5-HIAA durante un período de 24 horas es de 2 a 9 mg (rango normal). Diversos alimentos, drogas y enfermedades pueden alterar los niveles sanguíneos de serotonina y la excreción urinaria de 5-HIAA o interferir con el análisis urinario. Los alimentos que incrementan el 5-HIAA, contienen grandes cantidades de serotonina (plátano, piña, ciruela roja, berenjena, aguacate, nueces y tomate). Así mismo, el guayacolato de glicerol, acetanilida, mefenesina, metocarbamol y fenotiacinas pueden causar mediciones anómalas de 5-HIAA.

Los estados patológicos que inducen elevación de los niveles sanguíneos de serotonina, 5-HIAA urinario y ácido indol acético (IAA), se caracterizan por alteración en el tránsito y la absorción intestinal (enfermedad celíaca, esprue tropical, enfermedad de Whipple, síndrome de estasis, fibrosis quística y obstrucción intestinal crónica. En estas enfermedades el incremento de la excreción urinaria de los metabolitos del triptofano no es de la magnitud usualmente vista en el --- síndrome carcinóide y además, es rápidamente corregida por la administración de - antibióticos que alteran la flora intestinal.

Existen rutas alternativas para el metabolismo de la serotonina dejando a -- un lado el 5-HIAA lo cual explicaría los casos raros de síndrome carcinóide que - cursan con niveles elevados de serotonina y normales de 5-HIAA (ver Figura 1).

La serotonina es la responsable en mayor medida de la diarrea observada en--

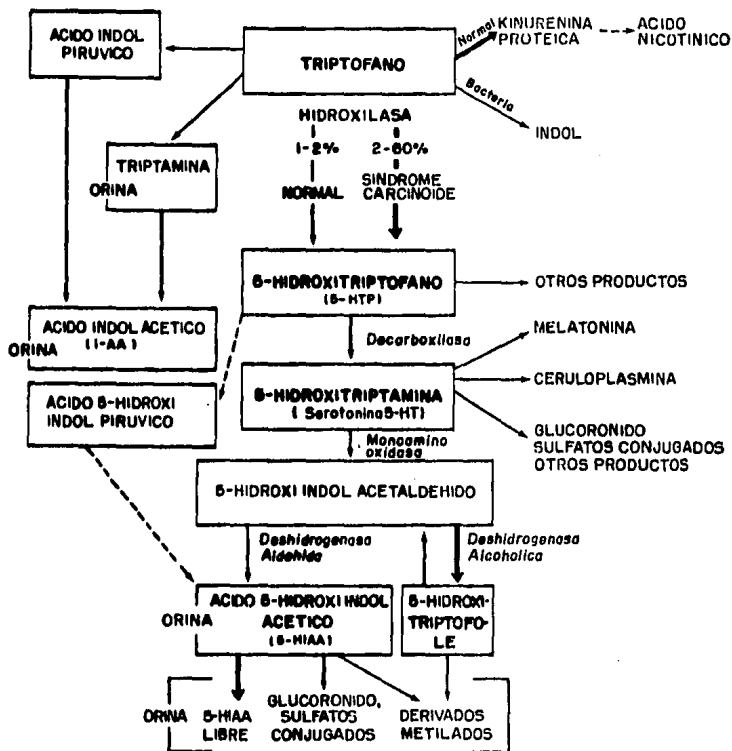


Figura 1

Principales vías metabólicas del triptófano y serotonina.

el síndrome carcinoide y tal vez unida a otros factores metabólicos, causa las lesiones endocárdicas; y en menor escala, en la producción del rubor y del broncoespasmo. No existe una correlación entre la severidad clínica del síndrome carcinoide y los niveles sanguíneos de serotonina y la excreción urinaria de 5-HIAA; sin embargo la medición seriada de estos parámetros durante un período mayor de tiempo puede reflejar la progresión de la enfermedad. Inicialmente el incremento de estas sustancias no se correlaciona con el síndrome clínico; no obstante, conforme la enfermedad progresa, los niveles de serotonina y sus metabolitos se incrementan paulatinamente.

Ha sido demostrada la enzima calicreina en los tumores carcinoides; diversas catecolaminas, particularmente norepinefrina y epinefrina, etanol y otros estímulos que provocan el rubor del síndrome carcinoide. La calicreina convierte el cininógeno (alfa<sub>2</sub>-globulina) en el decapeptido lisil-bradicinina, la cual es rápidamente transformada en el nonapeptido bradicinina por la aminopeptidasa del plasma. Ambos, el decapeptido y el nonapeptido tienen fuertes propiedades de vasodilatación y estimulación del músculo liso.

La Prostaglandina E (PGE) se encuentra elevada en la sangre de la mayoría de los pacientes con síndrome carcinoide, se desconoce su mecanismo de acción, se ha observado que los niveles sanguíneos, no se correlacionan con los signos y síntomas del síndrome carcinoide; ni con los niveles sanguíneos de serotonina y la excreción urinaria de 5-HIAA. Así mismo se desconoce el papel que juegan la sustancia P y la neurotensina los cuales son producidos en algunos tumores carcinoides.

Las hormonas peptídicas son responsables de la formación del síndrome endocrino secundario, superimpuesto al síndrome carcinoide. De ellas se han descrito las siguientes: hormona adrenocorticotropica (ACTH), insulina, gastrina, polipéptido vasoactivo intestinal (VIP), hormona antidiurética (ADH) y calcitonina.

El concepto prevalente es que un carcinóide que descarga sus productos únicamente en el sistema venoso portal, no induciría el síndrome, debido a que el hígado inactiva rápidamente a la serotonina y a otros productos farmacológicamente activos de los tumores carcinoides. Para que un síndrome carcinóide ocurra, deben estar presentes tumores carcinoides funcionantes en el hígado (metástasis), en donde su crecimiento excesivo los lleva hasta una producción humoral significativa; con un drenaje directo de esas sustancias dentro de la circulación hepática y por ende hacia el sistema de la vena cava. Ocurren excepciones poco frecuentes como es el caso de un carcinóide funcionante que se desarrolla en una localización extraintestinal (bronquio, ovario, testículo y raramente metástasis de nódulos mesentéricos), con un drenaje en forma directa hacia el sistema cava.

En un 75 a 80% de los casos, el tumor carcinóide que produce síndrome carcinóide, crece a partir del intestino delgado (usualmente íleon distal).

Los carcinoides apendiculares rara vez metastatizan y casi nunca producen el síndrome funcionante.

Los carcinoides rectales casi nunca causan el síndrome funcionante. Aproximadamente el 10% de los casos de síndrome funcional, se debe a tumores colonícos. Otro 10% a partir de carcinóide bronquial (2).

## CUADRO CLINICO

El 25% de todos los casos de carcinoides del intestino delgado son sintomáticos, la obstrucción intermitente es el signo más común.

El dolor abdominal no específico se presenta en el 41% de los casos; menos frecuentemente se mencionan melena, pérdida de peso, cambio en los hábitos intestinales, infarto del intestino delgado (producido por invasión de la arteria mesentérica superior o sus ramas distales secundariamente a las metástasis o por la fibrosis asociada). Así mismo un contribuyente a este proceso isquémico, es el efecto vasoespástico de la serotonina.

En los casos de carcinoides duodenal, se pueden encontrar síntomas de obstrucción duodenal, ulceración, sangrado, ictericia en forma ocasional. El síndrome carcinoide funcional, es difícil que se desarrolle a partir de un carcinoides duodenal (2).

En el carcinoides apendicular tenemos el reporte de Anderson y colaboradores (4) en donde de 147 pacientes con este tipo de tumor, 129 presentaban datos de inflamación apendicular aguda (87.7%).

## SINDROME CARCINOIDE

Se piensa que los pacientes con tumores carcinoides de bronquio y ovario pueden cursar con síndrome carcinoide en ausencia de metástasis hepáticas, mientras que los pacientes con tumores del tracto gastrointestinal, desarrollan metástasis hepáticas antes que manifiesten el síndrome carcinoide. La explicación de este fenómeno es que los tumores extraintestinales drenan sus productos directamente a la circulación sistémica, mientras que los gastrointestinales vacían su contenido hacia la circulación portal (directamente hacia el hígado), en donde la actividad de la monoaminoxidasa inactiva a la serotonina (12). No obstante se han reportado casos de pacientes con síndrome carcinoide sin metástasis hepáticas (12). La explicación a esta circunstancia es que un tumor carcinoide pueda drenar su contenido hacia la circulación sistémica evitando el circuito enterohepático (hablando de carcinoides gastrointestinales); todo esto a consecuencia de metástasis locales (nódulos linfáticos regionales, mesenterio) (12).

### MANIFESTACIONES MAYORES

- A) RUBOR CUTANEO. Ocurre en el 75% de los casos, con la característica de ser episódico y paroxístico, típicamente consiste en un eritema súbito de color rojo-intenso a violáceo o púrpura que involucra difusamente la cara y el cuello; menos frecuentemente es en forma de "parche". En la etapa temprana es fugaz, con una duración de uno a cinco minutos, pero posteriormente puede durar horas y extenderse hasta involucrar el tronco y las extremidades. Se acompaña de hipotensión transitoria, pudiendo llegar al estado de choque.
- B) DIARREA. Es el síntoma más frecuente e incapacitante del síndrome carcinoide; ocurre en más del 80% de los casos. La hipermotilidad crónica del intestino --

con borborismos y evacuaciones acuosas, ocasionalmente explosivas, acompañadas de dolor cólico, es el patrón típico.

No se instala al mismo tiempo que el rubor; las evacuaciones pueden variar desde unas cuantas hasta más de 30 al día, no contienen sangre; y cuando se presenta puede deberse a una úlcera péptica, ulceración del tumor primario, infarto intestinal o defecto de coagulación. La esteatorrea y el síndrome de mala absorción ocurren en una minoría de pacientes.

El tránsito intestinal puede ser extremadamente corto tanto que un estudio radiológico del tracto gastrointestinal alto sea de poca utilidad.

C) TELANGIECTASIA VENOSA. Son lesiones purpúricas que se asemejan al acné rosáceo, de aparición tardía, en el 50% de los pacientes. Predominan en la cara y el cuello; particularmente en la nariz, labio superior y región malar.

D) BRONCOESPASMO. Los episodios de broncoespasmo ocurren únicamente en el 10 a 20% de los casos y son usualmente asociados con el rubor paroxístico. Es importante diferenciarlos del cuadro clínico del asma bronquial ya que el manejo de estos con agentes adrenérgicos pueden precipitar un ataque broncoespástico y vasoespástico en pacientes con síndrome carcinoide e incluso causar la muerte.

## MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

- A) LESIONES VALVULARES. Se manifiestan tardíamente por depósitos patognomónicos - de tejido fibroso en forma de placas; se desarrollan en el 25 a 50% de los pacientes con síndrome carcinoide; ocurren en el endocardio de las cúspides valvulares de las cámaras cardíacas, raramente en la íntima de los grandes vasos arteriales y venosos. Vemos que afecta predominantemente la válvula pulmonar y tricúspide propiciando una insuficiencia tricuspídea y estenosis pulmonar. Menos frecuente es la afectación del lado izquierdo del corazón y en estos casos casi siempre existe un cortocircuito atrial de derecha a izquierda o bien un tumor carcinoide grande primario a bronquio funcional. Las arritmias cardíacas ocurren frecuentemente y eventualmente desarrollan --- falla cardíaca. Los pacientes con estas lesiones, tienden a presentar un tumor carcinoide alta mente funcional. Que se descubre por niveles elevados en sangre de serotonina, excreción elevada de 5-HIAA en orina y excepcionalmente, niveles sanguíneos - subnormales de triptofano.
- B) HIPERDINAMIA. Algunos pacientes, ya sea que tengan o no lesión valvular cardíaca, cursan con falla cardíaca producida por un excesivo gasto cardíaco. Esto - presumiblemente resulta de la estimulación continua y crónica por las sustancias vasodilatadoras liberadas por el tumor.
- C) CARCINOIDE METASTÁSICO. La invasión del pericardio o miocardio por carcinoides poco usual pero de importancia clínica.
- D) HEPATOMEGALIA. El aumento de la glándula hepática resulta a consecuencia de -- las metástasis del tumor carcinoide hacia ese órgano.



## MANIFESTACIONES MENORES

Existe un marcado incremento en la frecuencia de úlcera péptica en los casos de tumor carcinoide metastásico, ya sea con o sin el síndrome funcionante. Puesto que el triptofano en la dieta es esencial como precursor de la biosíntesis de proteínas y de ácido nicotínico, su desviación metabólica por un tumor altamente funcional para formar grandes cantidades de serotonina, puede resultar en el desarrollo de hipoalbuminemia y pelagra. La pobre ingesta alimentaria y la diarrea o la mala absorción intestinal, pueden aumentar este fenómeno.

Haciendo a un lado el debilitamiento y el edema que se observan en estos pacientes, puede ocurrir un desgaste muscular profundo como reflejo de la pobre síntesis proteica.

Las lesiones dermatológicas de la Pelagra, pueden presentarse solas o acompañadas de las manifestaciones mentales de esta enfermedad.

La artropatía ocurre en un número pequeño de pacientes, los cuales manifiestan dolor y rigidez de las articulaciones de sus manos. Se ha descrito como una artropatía específica con hallazgos radiológicos característicos

Se reporta una miopatía con manifestaciones distintivas. Se piensa que sea producida por el efecto de la serotonina circulante sobre las fibras musculares. Existe un número variable de causas de debilidad muscular y atrofia en el síndrome carcinoide, pero la miopatía puede ser una alteración no bien estudiada.

En suma, a la reacción local de fibrosis asociada con los tumores carcinoides, una fibrosis extensa puede ocurrir en el retroperitoneo, mesenterio y otros sitios, afectando y estenosando los ureteres o bien, cursar con otras manifestaciones bizarras tal como sería la enfermedad de Peyronie (induración plástica del

pene a consecuencia de la fibrosis.

Un edema severo de cara y en menor intensidad de las extremidades, aparece - como una manifestación avanzada del síndrome carcinoide en algunos pacientes con ataques severos de rubor. Esto es particularmente verdadero en aquellos pacientes que tienen un tumor carcinoide primario, originado en el intestino posterior.

Una hiperglucemia moderada producida por el efecto diabetogénico de la serotonina puede observarse en una minoría de pacientes sin tratamiento, sin embargo, la intolerancia a la glucosa suele ser moderada y rara vez de significancia ---- clínica.

## VARIANTES DEL SINDROME

En algunos carcinoides gástricos y bronquiales funcionales, ocurren ciertas variaciones clínicas y bioquímicas del síndrome clásico.

A) VARIACIONES DEL SINDROME CARCINOIDE GASTRICO. El rubor en este raro tipo de -- carcinoide gástrico es en forma de placa, agudamente demarcado, serpiginoso y de color rojo cereza más bien que púrpura. Los tumores en esta instancia no se asocian ordinariamente con diarrea o lesiones cardíacas. Usualmente tienen deficiencia en la 5-HTP descarboxilasa y a consecuencia, secretan largas cantidades de 5-HTP (Hidroxitriptofano) más que 5-HT (Hidroxitriptamina) (ver figura 1 página 14). Algunas veces forman histamina, lo cual puede explicar el particular rubor exhibido así como también el incremento de la prevalencia de úlcera péptica. Los pacientes con este tipo de tumores, al igual que aquellos se cretores de 5-HTP proveniente de otros sitios, algunas veces obtienen un beneficio significativo al utilizar metildopa como parte de su tratamiento. Por el contrario, este inhibidor de la descarboxilasa no es de ayuda en los casos tí-

picos de los tumores secretores de serotonina.

- B) VARIACIONES DEL SINDROME CARCINOIDE BRONQUIAL. En estos casos el rubor tiene una duración de varias horas a días, así como su intensidad es mayor. Los ataques de rubor, tienden a ser precedidos por desorientación, ansiedad y trémulo. Asociado al rubor, se presentan el edema facial y periorbitario, epifora, sialorrea, hipotensión, taquicardia, diarrea, disnea, asma, oliguria y en ocasiones náusea y vómito. Las lesiones del lado izquierdo del corazón pueden -- estar presentes, y además puede presentarse un edema pulmonar fatal. Los corticoides y la clorpromacina son de mucha ayuda en esta variante del síndrome.

## DIAGNOSTICO

### TUMORES NO FUNCIONANTES

Los tumores carcinoides gastrointestinales, con o sin metástasis pero sin el síndrome funcional, son usualmente encontrados durante alguna exploración quirúrgica debido a una sintomatología vaga. Difícilmente se tiene un diagnóstico preoperatorio de certeza como veremos más adelante.

Una sospecha clínica de tumor carcinóide se documenta con estudios baritados del tracto gastrointestinal o mediante arteriografía selectiva. La involucración - metastásica del hígado puede ser descubierta por una variedad de estudios centelleográficos.

Como se ha mencionado en párrafos anteriores, no existe una correlación clínica entre la sintomatología y el incremento de la excreción urinaria de 5-HIAA. Sin embargo, se ha demostrado que la medición del contenido de serotonina en el tumor, así como su cuantificación cuidadosa en sangre y orina, en algunos pacientes con carcinoides que involucran nódulos linfáticos regionales, pero sin metástasis hepáticas, producen la suficiente cantidad de serotonina para que pueda ser detectada en sangre; inclusive se acompañan de un descenso en los niveles sanguíneos de triptofano y de un incremento pequeño en la excreción urinaria de 5-HIAA. Por lo tanto las determinaciones acuciosas de cada una de estas sustancias puede ocasionalmente ser de ayuda, sobre todo en ausencia del síndrome carcinóide. Puesto que estas anomalías bioquímicas pueden ser de mínima cuantía, se debe tener especial cuidado en evitar que alimentos y drogas alteren estas pruebas.

En adición, la interpretación de estos resultados, debiera tomar en consideración las diversas enfermedades que pueden causar alteraciones semejantes.

Siempre que sea posible, una porción de cualquier tumor removido quirúrgicamente y que sea sospechoso de ser un carcinóide debe ser conservado para estudios inmunohistoquímicos posteriores; de preferencia no se deben fijar en formalina -- sino que se congelan a  $-70^{\circ}\text{C}$  los especímenes (2).

De los estudios más complejos y que requieren una mayor capacidad tecnológica se encuentra el estudio de los fragmentos obtenidos mediante biopsia endoscópica los cuales son fijados en glutaraldehído o rápidamente congelados. Posteriormente se efectuara la determinación inmunohistoquímica de las hormonas peptídicas mediante el método de peroxidasa-antiperoxidasa. Así mismo se realiza el análisis cuantitativo hormonal del tejido tumoral, por radioinmunoensayo. Por otra parte se cuenta con los métodos de tinciones especiales como son el nitrato de plata y el colorante tricromo, para posteriormente ser observado el material en estudio - bajo el microscopio de luz y descubrirse alguno de los cinco patrones histológico de crecimiento de los carcinoides (insular, trabecular, glandular, indiferenciado y mixto) (13).

## SINDROME CARCINOIDE

El síndrome carcinoide es fácilmente reconocible cuando están presentes todas sus manifestaciones clínicas mayores. El diagnóstico es confirmado por el hallazgo (después de precauciones apropiadas en cuanto a dieta y drogas), de la excreción urinaria en 24 horas de más de 30mg (hasta 10mg cifra normal) de 5-HIAA.

Debe ser enfatizado que existe una pobre correlación entre la excreción de 5-HIAA y la severidad clínica del síndrome. No obstante muchos pacientes que cursan con el síndrome completo y además presentan un rubor de intensidad moderada a severa y diarrea, excretan en 24 horas de 100 a 1000mg de 5-HIAA. La excreción de este metabolito puede variar considerablemente durante el día tanto que, la seguridad de la determinación no debe basarse solo en un estudio. Cuando se sospecha el cuadro clínico y se obtiene un resultado normal o limítrofe, deberán repetirse las determinaciones en una forma seriada.

En vista de que la mayoría de los pacientes no presentan todas las manifestaciones del síndrome carcinoide, éste debe sospecharse en individuos con persistencia inexplicable de uno o dos de los criterios mayores; en tales casos, la prueba de estimulación con epinefrina puede ser de ayuda considerable en el diagnóstico.

La observación de que la epinefrina y muchos otros agentes adrenérgicos provocan rubor en el síndrome carcinoide, condujo al desarrollo de esta prueba. Una infusión lenta de dextrosa al 5% es iniciada, el pulso y la presión sanguínea son registrados cada 30 segundos con el paciente de pie, hasta que se obtenga una línea basal estable; la epinefrina es inyectada intravenosamente en forma de un bolo, con dosis que se incrementan progresivamente a intervalos de cinco minutos. La dosis inicial es de 1  $\mu$ g y la dosis total es de 10  $\mu$ g. Se vigila la presentación de rubor, hipotensión, taquicardia o algún otro síntoma de síndrome carcinoide.

de. La aparición de rubor únicamente o hipotensión significativa dentro de los -- 45 a 120 segundos posterior a la inyección y que dure cuando menos un minuto, es considerada como positiva. Una respuesta positiva casi siempre se presenta en pacientes que tienen rubor espontáneo. Curiosamente los mismos efectos se observan ocasionalmente, en pacientes con síndrome carcinoide pero que todavía no han presentado rubor espontáneo. En pacientes con rubor ocasionado por otras causas, la prueba da resultados negativos. Cuando existe positividad, la inyección no debe -- ser repetida con grandes dosis de epinefrina en vista de que algunos carcinoides -- muy activos, responden intensamente aún con dosis pequeñas de epinefrina u otras catecolaminas con la precipitación de episodios severos de hipotensión, que son -- revertidos con la administración inmediata intravenosamente de fentolamina. Si es -- te antagonista alfa adrenérgico no produce incremento de la presión sanguínea, -- el único vasopresor generalmente disponible y que no exacerba el ataque agudo, es la metoxamina. La angiotensina tiene el inconveniente de no ser fácilmente asequi -- ble y fué usada antiguamente con un propósito semejante.

La determinación urinaria de 5-HIAA es la piedra angular en el diagnóstico -- del síndrome; tiene la ventaja de ser universalmente accesible. Tiene preferencia -- sobre la simple prueba semicuantitativa, la cual es positiva únicamente, cuando -- el 5-HIAA en la orina excedea 30mg/litro. En pacientes con elevación urinaria li -- mite de 5-HIAA, la prueba cuantitativa sanguínea de triptofano, serotonina y --- 5-HTP, así como la medición urinaria de triptamina y la excreción de IAA (ácido -- índol acético), pueden ser de ayuda en el diagnóstico de un síndrome moderado o -- alguna de sus variantes. Desgraciadamente estas pruebas no son disponibles en ge -- neral.

El hallazgo anormal más consistente que se encuentra en todos los casos de -- síndrome carcinoide, es la reducción en sangre de los niveles de triptofano. Este

aminoácido esencial, es el único precursor de todas las aminas indol, producidas por los tumores carcinoides; cantidades mayores de lo normal pueden ser metabolizadas por cualquier tumor que tenga una función metabólica indol; por lo tanto, - el hallazgo de una concentración subnormal en sangre de triptofano en asociación a niveles sericos o excreción urinaria elevada, de los productos carcinoides indolicos, apoya fuertemente el diagnóstico de síndrome carcinoides (2).

Otro método diagnóstico ultimamente desarrollado es la utilización de pentagastrina (PG) (0.6µg/Kg de peso intravenoso), la cual causa liberación de serotonina (5-hidroxitriptamina (5-HT) en exceso a la capacidad de metabolismo asociada en los pacientes con síntomas carcinoides y una falla moderada de la presión arterial sistémica en los pacientes con carcinoides del intestino medio y con metástasis hepáticas. Esto se ha visto que depende e indica la presencia de receptores adrenérgicos en las células de los tumores carcinoides. El modo de acción de la prueba de PG puede ser la activación de tales receptores adrenérgicos por las catecolaminas, liberadas por la médula adrenal, debido a la caída de la presión arterial a consecuencia de la provocación con PG. Gronstad K.O. y colaboradores - (14) efectuaron esta prueba de estimulación en 17 pacientes con carcinoides del intestino medio, obteniendo hipotensión moderada, rubor y síntomas gastrointestinales, dentro de los 3 minutos posteriores a la administración intravenosa de PG (0.6 µg/Kg), en 16 pacientes.

Diversos agentes han sido utilizados para provocar síntomas carcinoides, incluyendo alcohol, catecolaminas, calcio y otros. (14).



## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Un número variable de tumores no carcinoides se ha encontrado que producen serotonina, con o sin el síndrome carcinoide.

La lista comprende a él carcinoma medular de tiroides, carcinoma de células de avena, carcinoma broncogénico, hepatoma, algunos tumores de los islotes pancreáticos y feocromocitoma.

En lo que respecta al síndrome diarreico, debemos establecer la diferenciación con otras entidades patológicas que también lo producen como son: enfermedad sistémica de mastocitos, leucemia basofílica, síndrome de Verner-Morrison, síndrome de Zollinger Ellison, ganglioneuroblastoma y ganglioneuroma. Las determinaciones cuantitativas de insulina, somatostatina, glucágon, polipéptido pancreático (PP), gastrina, polipéptido vasoactivo intestinal (VIP), substancia P, neurotensina, encefalina, calcitonina, ACTH, histamina y catecolaminas, puede ayudar a la diferenciación de estas entidades con el síndrome carcinoide (2,7).

## TRATAMIENTO: MEDICO

### TUMORES NO FUNCIONANTES

Los factores nutricionales incluyen un suplemento dietético elevado en contenido proteico con niacina (50mg dos veces al día) y múltiples vitaminas. En algunos casos, el uso de dieta elemental con alto contenido en proteínas y triglicéridos de cadena media, son de beneficio.

Se deben evitar los antagonistas adrenérgicos, a excepción de la metoxamina y la angiotensina, que se emplean con precaución y únicamente en el tratamiento de la hipotensión severa o el choque. El uso de drogas simpaticomiméticas como fenilefrina y otros, debe ser estrictamente limitado; así mismo no se usara los --- inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) y el etanol. El paciente debe ser protegido contra la liberación abrupta de catecolaminas endógenas secundariamente a el estres físico y/o emocional.

La anestesia y la cirugía, incluso cuando es menor, posee gran riesgo para el paciente, y sobre todo en particular en el síndrome carcinoide, en donde sin la preparación ni las medidas de precaución específicas, se pueden presentar serias complicaciones del tipo cardiorrespiratorio. Es importante el uso preoperatorio de agentes antiserotonina y antiquinina y, además el acto anestésico debiera basarse en el uso de tiopental, pancuronio y oxido nitroso, como agentes anestésicos y de relajación muscular de primera instancia.

La diarrea puede ser controlada al utilizar preparaciones opiáceas, difenoxilato con atropina o loperamida. Ocasionalmente los anticolinérgicos orales y/o parenterales, son útiles.

Los concentrados de enzimas pancreáticas pueden mejorar la esteatorrea y la mala absorción, las cuales son secundarias a una insuficiencia pancreática relativa. La colestiramina ayuda a controlar la diarrea, cuando existe un componente -- de mala absorción de sales biliares; el potasio y el magnesio son frecuentemente necesarios, además de otros electrolitos y minerales, debido a la depleción que sufren en la diarrea crónica.

## SINDROME CARCINOIDE

Los bloqueadores alfa adrenérgicos son útiles en el control del rubor; aún cuando los competidores beta adrenérgicos pueden precipitar ataques de rubor, los betabloqueadores tienen un beneficio aparente. Los agentes bloqueadores alfa adrenérgicos más comunmente utilizados son, la Fentolamina (Regitine), a dosis de --- 25 a 50mg cada 8 horas por vía oral; fenoxibenzamina (Dibenzilina), 10 mg oralmente e incrementandose hasta 30 mg al día; la proclorperazina (Compazine), 5 a 10mg por vía oral o intramuscular cada cuatro horas; la clorpromazina (Thorazine), - 10 a 25 mg por vía oral o intramuscular cada seis horas.

El uso de agentes antiserotonina del tipo de la metisergide (Sansert), a dosis de 2mg oralmente de una a tres veces al día; la ciproheptadina (Periactin), - de 2 a 8 mg cada seis horas por vía oral; y el inhibidor experimental de la hidroxilasa del triptofano, la p-clorofenil alanina (PCP). Sin embargo, a pesar de su efectividad en cuanto al bloqueo de la síntesis de serotonina y el mejoramiento de la diarrea, el PCP produce frecuentemente efectos colaterales severos, de tipo alérgicos y de afección al sistema nervioso central, lo cual limita su uso.

Otro agente antiserotonina que puede ser utilizado parenteralmente con fines de sedación y alivio del dolor, es la metotrimeprazina (Levoprome) a dosis de 5 - a 20 mg cada cuatro a seis horas (2).

La morfina, un liberador de la serotonina, debe ser evitado en los pacientes con síndrome carcinoide.

Para el tratamiento farmacológico inicial de un paciente con un síndrome carcinoide típico, se prefiere la ciproheptadina a dosis de 2 a 4 mg por vía oral -- tres veces al día, asociado a fentolamina a razón de 25 mg dos veces al día oral-

mente. La dosis debera ajustarse de acuerdo a la respuesta obtenida.

Se ha observado que el rubor puede ser desencadenado por la inyección de pentagastrina, así como también por diversos estimuladores de la misma (calcio, etanol y algunos alimentos), lo que orienta a pensar, que la gastrina puede ser una vía final común para el inicio del rubor carcinoide. En base a ello, se adminis--tro somatostatina, teniendo en cuenta que inhibe la liberación y acción de la gas--trina, observandose que inhibe la aparición del rubor espontáneo (2). Sin embar--go, la medición de los niveles plasmáticos de gastrina y de otros péptidos intestinales, antes, durante y después de los ataques de rubor, no ha proporcionado --evidencia de la involucración de estas substancias, en la producción del rubor.

La administración de glucágon en forma intravenosa durante un perfodo de --48 horas a dosis de 0.1 mg/hora, posteriormente a la oclusión de la arteria hepática, es efectivo en la supresión el rubor carcinoide y la diarrea.

En los tumores productores de histamina, el rubor puede ser inhibido por una combinación de antagonistas  $H_1$  y  $H_2$ , tales como la difenhidramina (Benadryl) y la cimetidina (Tagamet) a dosis habituales. Incluso, el rubor que se presenta en los tumores con deficiencia de la 5-HTP descarboxilasa, y que elaboran grandes cantidades de 5-HTP, pueden responder a la administración de alfa metildopa (Aldomet).

El broncoespasmo del síndrome carcinoide puede ser manejado con dosis bajas de isoproterenol en aerosol y, ocasionalmente con corticoides. La epinefrina y otros agentes adrenérgicos, deben evitarse.

Tal vez y mediante sus propiedades de antibradicnina y antiprostaglandinas, los corticoesteroides ejercen un efecto supresivo en los ataques del síndrome car--cinoide y son útiles en los periodos críticos (como sería la cirugía y la quimio--terapia).

No existe evidencia de que alguno de los medicamentos utilizados como inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, sea de utilidad en el síndrome carcinoide.

El inhibidor proteico aprotin (Trasylo), ha sido utilizado durante décadas en Europa con varios reportes de éxito, en el control de los ataques de síndrome carcinoide durante la anestesia.

Ultimamente se ha reportado el tratamiento a base de interferon leucocitario, el cual produce un mejoramiento significativo en los síntomas y las alteraciones bioquímicas de un pequeño grupo de pacientes con síndrome carcinoide (15).

## TRATAMIENTO QUIRURGICO

### ESTOMAGO

Como sabemos, los tumores carcinoides gástricos son muy raros (de 1000 tumores gástricos, tres son carcinoides) y aproximadamente el 2% de todos los tumores carcinoides son de localización gástrica. La mayoría de los carcinoides gástricos son únicos, no obstante se ha venido reportando tumores multifocales aunados a -- hipergastrinemia y aclorhidria (11). Por lo mismo deberán ser tratados quirúrgicamente en forma semejante a los parámetros establecidos para los tumores malignos de estómago, ya sea mediante antrectomía o bien gastrectomía total (debido a la ocurrencia elevada de "microcarcinoides"), con los métodos de reconstrucción habituales (gastroduodeno , gastroyeyuno o esofagoyeyuno anastomosis.

En muy pocas ocasiones sera posible la resección del carcinóide polipóide -- a través del endoscopio, teniendo una alta probabilidad de dejar tumor carcinóide residual.

### DUODENO

En vista de que el carcinóide duodenal es frecuentemente muy pequeño, submucoso y usualmente no produce algún síntoma característico, el diagnóstico puede ser difícil de obtener preoperatoriamente. Diversos reportes indican que el carcinóide menor de 2 cm tiene un curso más "benigno". El tratamiento dependera de su localización, diametro, grado de invasividad y metástasis a distancia. Basicamente, si es menor de 2 cm, confinado a la submucosa y de accesibilidad quirúrgica, se puede efectuar la escisión local. Por el contrario si es mayor de 2 cm e invadido la serosa y tiene o no metástasis regionales, el manejo se torna más agresivo y llegaría hasta una pancreatoduodenectomía (procedimiento de Whipple) (7).

### INTESTINO DELGADO

El carcinóide del intestino delgado siempre que sea descubierto ya sea sintó

mático o no, debe ser escindido; particularmente cuando el tumor tiene más de dos centímetros de diámetro. El bloque de resección, debe incluir 10 cm de margen de intestino sano, además de los nódulos linfáticos regionales. Una vez establecido el diagnóstico transoperatorio de carcinoide intestinal, se procedera a revizar - cuidadosamente toda la cavidad abdominal, en busca de otros tumores primarios o - bien, de sus metástasis.

En vista del comportamiento biológico de esta localización del carcinoide, - la cirugía resectiva puede ser conservadora, con excepción de la afectación del - ileon terminal, la cual puede comprometer ciego, válvula ileocecal, apéndice, lo - que obliga a efectuar un tipo de cirugía mucho más amplio (hemicolectomía dere - cha como ejemplo). Por otro lado, en ocasiones, un simple procedimiento derivati - vo en un paciente obstruido por un tumor intestinal primario no resecable, o con metástasis extensas, puede proporcionar paliación por años. Así mismo, la disminu - ción de masa tumoral puede ayudar en prolongar la sobrevida.

Como ya se menciona previamente, se debe obtener una muestra de tejido tumo - ral para estudios inmunohistoquímicos especiales.

A pesar de que no existan datos clínicos de síndrome carcinoide y si el caso es sospechoso de tumor carcinoide, debe cuantificarse el 5-HIAA urinario en el -- período pre y postoperatorio además de cada 6 meses (si se encontro que no habia - datos de invasividad). Esto es de suma utilidad sobre todo, si el tumor tiene al - guna cualidad funcional, con el fin de proveer un seguimiento adecuado del mismo.

En los tumores no funcionales, la quimioterapia citotóxica vigorosa no se -- aconseja, excepto en las situaciones en las cuales, las metástasis carcinoides -- causan sintomatología debido a su gran tamaño.

Debido a su crecimiento lento, este tipo de neoplasia tolera adecuadamente -



la quimioterapia, aunque existe pobre respuesta a la misma.

La tumorectomía de las metástasis hepáticas, brinda alguna ayuda a los pacientes sintomáticos (2).

El tratamiento quirúrgico curativo del síndrome carcinoide, ocasionalmente - puede ser llevado a cabo, en virtud de que su diagnóstico se efectúa tardíamente; habitualmente el tumor es mayor de 2 cm y existen metástasis locorregionales.

Por lo que impera la cirugía paliativa, no obstante, y cuando las manifestaciones del síndrome funcional son severas, pobremente controladas médicamente, la disminución de la masa tumoral puede aminorar los síntomas por largos períodos de tiempo; efectuándose para estos casos la tumorectomía de nódulos aislados en hígado o de conglomerados de ganglios linfáticos mesentéricos invadidos e inclusive - efectuar algún tipo de hepatectomía parcial.

En algunos casos se efectuará la ligadura de la arteria hepática (como veremos más adelante) y tal vez, la inserción de un cateter en la misma.

En pacientes cuidadosamente seleccionados con valvulopatía cardíaca, en reemplazo con una prótesis valvular, puede conducir hacia una considerable paliación - y posiblemente a la reversión de la falla cardíaca del lado derecho (2).

## INTESTINO GRUESO Y APENDICE CECAL

La terapia quirúrgica se base en los principios estándares para el cáncer co- lonico, por lo tanto el tipo y la extensión depende de diversos factores ya anali- zados. Usualmente y recordando el sitio más frecuente de localización colónica -- (ciego), el tratamiento de elección es la hemicolectomía derecha y así se conti- núa el tipo de procedimiento (transversectomía, hemicolectomía izquierda, resecc- ión anterior y resección abdominoperineal) (6).

En los casos de tumor rectal menor de 2 cm sin invasión a la muscular y au- sencia de ganglios metastásicos, puede ser tributaria de polipectomía mediante -- rectosigmoidoscopia y vigilancia posterior.

En lo que respecta al apéndice cecal podemos decir lo siguiente: el diagnos- tico de neoplasia debe ser considerado en cualquier masa apendicular que no tenga características de proceso inflamatorio, así mismo, todos los apéndice removidos- quirúrgicamente, deben ser sometidos a estudio histopatológico.

La apendicectomía es una terapia adecuada para los carcinoides apendiculares de menos de 2 cm de diámetro, sin metástasis regionales y localizados a el ter- cio distal (1, 4, 16).

Si el tumor es mayor de 2 cm y presenta metástasis a grasa del mesoapéndice, a ganglios linfáticos regionales o bien se reporta tumor residual en límites qui- rúrgicos, se debe efectuar una hemicolectomía derecha (1, 4, 16).

## OCCLUSION DE LA ARTERIA HEPATICA

La interrupción del flujo sanguíneo de la arteria hepática ya sea por ligadura quirúrgica, o bien, mediante embolización con Gelfoam y otros materiales a través de una cateterización percutánea, se ha reportado que causa remisión en algunos pacientes con síndrome carcinoide, los cuales tienen grandes depósitos de metástasis funcionantes en el hígado (2). La producción de varias sustancias humorales vasoactivas por los tumores carcinoides, parece decrecer en respuesta a la isquemia obtenida.

Después de un período inicial de exacerbación, el paciente manifiesta una -- marcada mejoría en el rubor y la diarrea.

Posteriormente a la oclusión de la arteria hepática, se forma rápidamente -- circulación colateral que revasculariza al tumor; con el fin de prevenirlo, algunos cirujanos efectúan una disección completa del hígado (todas sus inserciones-- ligamentosas y vasculares, excepto la vena porta), además de la ligadura de la arteria hepática. La exacerbación del síndrome carcinoide producida por esta ligadura (arteria hepática), en algunas ocasiones es muy severa, por lo que este procedimiento no deberá ser intentado sin una adecuada premedicación y con manejo anes-- tésico apropiado.

Por otra parte, existe el procedimiento de cateterización de la arteria he-- pática en forma percutánea, con la finalidad de administrar a través de la misma, medicamentos citotóxicos, los cuales se encaminan a la destrucción celular de las metástasis hepáticas y de esta forma, abolir o disminuir los síntomas del síndro-- me carcinoide.

## QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA

La naturaleza indolente de las metástasis de los tumores carcinoides no funcionales, ha limitado la necesidad de quimioterapia. De ahí, que la experiencia con dichos agentes es poca; además los reportes disponibles frecuentemente no distinguen bien entre los pacientes con carcinóide metastásico con o sin el síndrome funcional.

En el carcinóide que no presenta el síndrome, el tratamiento con algún citotóxico y/o la combinación de los mismos, puede producir remisiones tumorales. La idea en general, es de que la quimioterapia es de más ayuda cuando se complementa con otras formas de tratamiento en el mejoramiento de los síntomas del síndrome carcinóide; que como paliación de los tumores carcinoides sin el síndrome. Dosis convencionales pueden usarse en los tumores no funcionales.

Los agentes que con mayor frecuencia se utilizan son: el 5-Fluoracilo, --- estreptozotocina, BCNU, CCNU, adriamicina, metotrexate, ciclofosfamida, melfalan y DTIC.

Desafortunadamente, la mayor sensibilidad del tumor a la quimioterapia, requiere dosis que en forma paradójica, conducen a una exacerbación de la sintomatología. Esto se debe a lesión de las células tumorales que liberan sus productos hormonales hacia la circulación. Por lo tanto, no se administrara agentes citotóxicos potentes (en dosis convencionales), en algún paciente que curse con síndrome carcinóide activo, debido a riesgo elevado, de provocar un cuadro severo e inclusive, fatal. El tratamiento en este tipo de casos, se debe individualizar y se iniciara el mismo, una vez que el paciente se encuentre controlado de su síndrome carcinóide, mediante el uso de antagonistas de la serotonina y bradicinina ya mencionados (2).

La dosis propuesta por Wilander y colaboradores (17) comprende la combinación de estreptozotocina y 5-Fluoracilo administradas de la siguiente forma: Estreptozotocina-  $0.5 \text{ g/m}^2$  de superficie corporal cada 24 horas por cinco días (inducción), seguido de una dosis de mantenimiento a razón de  $1 \text{ g/m}^2$  cada 4 semanas; 5-FU-  $400 \text{ mg/m}^2$  cada 24 horas por cinco días (inducción) seguido de  $400 \text{ mg/m}^2$  cada 4 semanas. Este esquema fue administrado a 14 pacientes con carcinoides intestinales y metástasis hepáticas, se obtuvieron biopsias percutáneas del tejido tumoral, todos los cuales presentaban un patrón histológico de crecimiento, del tipo insular y reacciones argirofílicas positivas. Los resultados finales manifiestan que el tratamiento citotóxico actúa sobre las diferentes fases del ciclo celular, provocando un incremento en el número de células tetraploides, al bloquear la progresión de la fase  $G_2$  a M. Esto proporciona un método relativamente sencillo de comprobación de efectividad, del tratamiento quimioterapéutico, en vista de que se efectúa in vivo y puede ser efectuado en repetidas ocasiones.

Un programa de tratamiento que ha sido utilizado con buenos resultados en 17 pacientes con síndrome carcinoide severo (2) es el siguiente: Quimioterapia por 3 a 9 meses, seguido de cateterización hepática percutánea, inyección de un bolo de quimioterapia y émbolos de Gelfoam. Los émbolos de Gelfoam, migran periféricamente y bloquean retrogradamente el flujo proveniente de las colaterales en el árbol arterial hepático; varias semanas después, se puede efectuar la ligadura de la arteria hepática y se reanuda la quimioterapia sistémica.

En cuanto a la radioterapia podemos decir que cuando es externa, es generalmente inefectiva, excepto en los casos de lesiones aisladas y de metástasis óseas dolorosas.

Solo un reporte existe, del uso de un emisor beta de itrium 90 fijado a microesferas plásticas inyectado en la arteria hepática con buenos resultados (18).

## SOBREVIDA

La sobrevida depende de diversos factores, entre ellos se encuentra el tipo de tumor carcinoide, patrón histológico, localización, cualidades hormonales, metástasis (regionales o a distancia) y la asociación de síndrome carcinoide. La mayoría de ellos, nunca se extienden más allá del sitio de origen primario y son hallazgos incidentales quirúrgicos o de necropsia. Por lo tanto los pacientes pueden vivir varios años o incluso décadas.

Para los carcinoides intestinales, la tasa de sobrevida a cinco años es de 75% en tumores sin diseminación, 59% en tumores con metástasis regionales, 9% con metástasis a distancia y del 54% en total.

En los tumores de colon, existen ciertas variaciones ya que se reporta una sobrevida del 20 al 52%. Rosenberg y colaboradores (6) en su estudio de 72 pacientes reporta la sobrevida a cinco, 10 y 15 años, del 25%, 10% y 7% respectivamente, solo dos pacientes presentaron recidiva tumoral después de 10 años.

En cuanto a las neoplasias carcinoides del apéndice cecal, la sobrevida reportada varía del 20 al 46% si es efectuada apendicectomía únicamente; y del 60 al 80% si es efectuada la hemicolectomía derecha (16). En otra publicación se menciona un porcentaje del 90% a cinco años (3).

El curso natural de la enfermedad es completamente diferente en aquellos pacientes que tienen síndrome carcinoide. La mayoría fallecen más rápido, usualmente a consecuencia de los efectos farmacológicos de los productos hormonales de la neoplasia.

A pesar de que solo el 25% de los pacientes con síndrome carcinoide desarrollan lesiones de válvulas cardíacas, las complicaciones del género de arritmias cardíacas y la consecuente falla cardíaca congestiva, acontecen el 50% como causa de fallecimiento. El resto sucumbe a causa de múltiples complicaciones de la carcinomatosis y de los efectos farmacológicos de las sustancias secretadas (caquexia, infección, falla hepática, choque, desequilibrio electrolítico, sangrado gastrointestinal, falla renal, infarto intestinal y obstrucción intestinal (2). -

Las complicaciones raras del tumor carcinoide implican a la gangrena del intestino delgado, secundaria a una esclerosis elástica obliterativa de los vasos mesentéricos y las lesiones pseudoesclerodérmicas que aparecen en la piel (19). -

## TUMORES CARCINOIDES DEL TUBO DIGESTIVO EXPERIENCIA EN EL CENTRO MEDICO LA RAZA. I. M. S. S. \*

Con frecuencia, el carcinoma del tubo digestivo se presenta como hallazgo incidental en autopsias o laparotomía. Es un tumor poco común, proveniente de las células argentafines o de Kulchitsky, que se encuentran distribuidas a todo lo largo del aparato digestivo. Con el desarrollo de nuevas técnicas de histoquímica, se ha demostrado secreción de numerosos péptidos por estas neoplasias, que son responsables de la aparición de fenómenos vasoactivos denominados síndrome carcinoide.

Con el objeto de actualizar nuestros conocimientos acerca de este tipo singular de neoplasia y de conocer su frecuencia en nuestro medio, se realizó una revisión de los casos que se han presentado en el Centro Médico La Raza.

### MATERIAL Y METODOS

Fueron revisados los estudios histopatológicos efectuados en el servicio de Anatomía Patológica del Centro Médico La Raza, con el diagnóstico de Tumor Carcinoide del tubo digestivo, del periodo comprendido entre 1980-1985.

Los casos reportados, reflejan la experiencia obtenida en siete hospitales (cinco hospitales generales de zona, el hospital general y el hospital de especialidades del Centro Médico La Raza).

Los casos fueron distribuidos de acuerdo a edad, sexo, localización del tumor, tamaño, frecuencia, presencia de metástasis y tipo de tratamiento. Otras con

\* Instituto Mexicano del Seguro Social.



sideraciones no se pudieron llevar al cabo (como por ejemplo: cuadro clínico y sobrevida), debido a la falta de información (expediente clínico) y un seguimiento-adeecuado de estos pacientes (solo se obtuvo la historia clínica incompleta de nueve casos), por lo que seran mencionados únicamente los datos más sobresalientes.-

## RESULTADOS

Se encontraron 29 casos con diagnóstico histológico de carcinoide del tubo digestivo. Correspondieron 13 pacientes al sexo masculino (44.8%) y 16 al sexo femenino (55.1%), con una relación de 1.2 a 1 (Figura 1). El promedio de edad en general fue de 34.8 años, con un rango de 11 a 71 años, con una mayor incidencia en la 2a y 3a década de vida (Figura 2). En cuanto a la localización, el sitio más frecuente correspondio al carcinoide apendicular con 22 casos (uno de ellos en forma sincrónica a un carcinoide intestinal), (75.8%); carcinoide de estómago cuatro casos (13.7%); carcinoide ileon terminal dos casos (6.8%); carcinoide de recto un caso (3.4%); y un carcinoide con primario desconocido (metástasico), un caso (3.4%). En cuanto a la incidencia de carcinoide apendicular se refiere, podemos decir que se efectuaron 10 581 apendicectomías y solo se descubrieron 22 casos lo que implica una incidencia del 0.2% (Tabla 1), lo cual se asemeja a la reportada a nivel mundial (4).

En cuanto al diámetro tumoral, se encontro que seis neoplasias midieron más de 2 cm (dato no completo, debido a la falta de medición en la mayoría de los carcinoides apendiculares), y cuatro, menos de 2 cm; la presencia de metástasis se demostró histológicamente, en ocho casos (27.5%); y la asociación de síndrome-carcinoide, en dos casos (6.8%) (Tabla 2).

La localización de las metástasis fue la siguiente: epiplón y peritoneo, ---

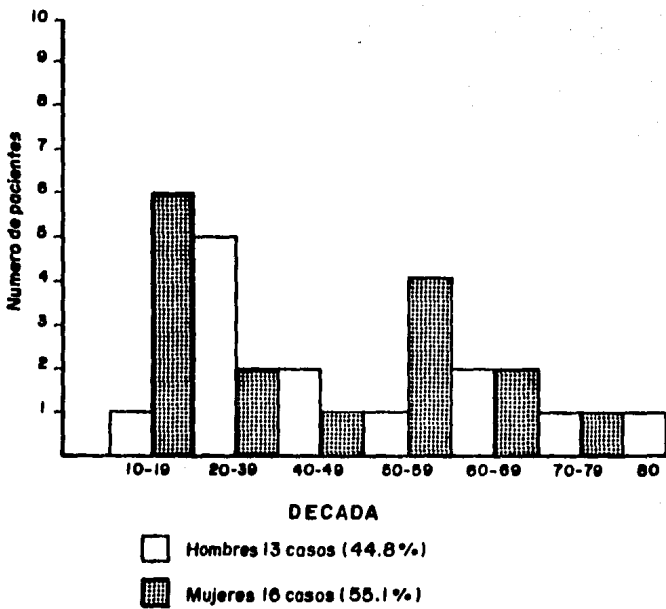


Fig. 1 Distribución de acuerdo a sexo y edad de los pacientes con tumores carcinoides.

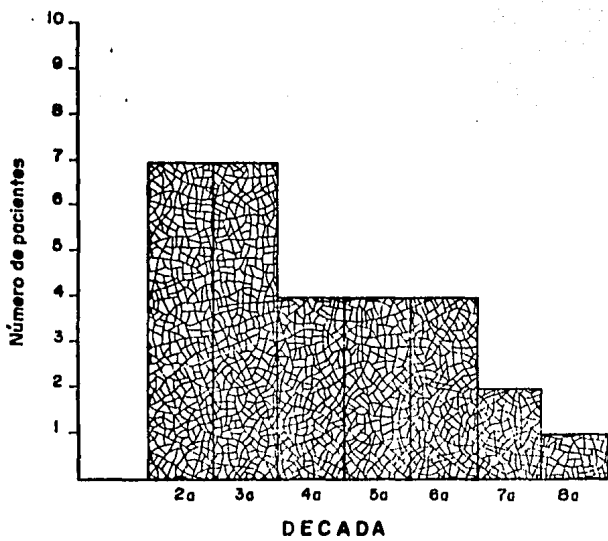


Fig. 2 Distribución por edades de los tumores carcinoides de tubo digestivo.

Tabla 1  
**FRECUENCIA DE TUMORES CARCINOMES  
 DE TUBO DIGESTIVO EN 29 CASOS.**

ORGANO	Número	%
APENDICE (10 581)+	21(1)*	75.8
ESTOMAGO	4	13.7
ILEON TERMINAL	2	6.8
RECTO	1	3.4
PRIMARIO DESCONOCIDO (METASTASICO)	1	3.4
<b>TOTAL</b>	<b>29</b>	<b>100</b>

\* Un caso de tumor sincrónico ( apendice e ileon )  
 + número total de apendicectomías.

Table 2

Localización, número, tamaño, metástasis y presencia de síndrome funcional, en tumores carcinoides de tubo digestivo.

CARCINOIDE DE TUBO DIGESTIVO					
SITIO	N°	Tamaño		Mtos.	Sind. Carcinoide
		<2 cm	>2cm		
ESTOMAGO	4	4		3	1
ILEON	2	2		2	1
APENDICE	22	*	3	2	
RECTO	1		1		
PRIMARIO DESCONOCIDO (METASTASICO)	1	1		1	

\* no fue posible recabar el dato, debido a que la mayoría de los reportes histopatológicos, no mencionan los diámetros del tumor.

diez casos (34.4%); ganglios linfáticos, cuatro (13.7%); hígado, dos casos (6.8%); diafragma, un caso (3.4%); ligamento redondo, un caso (3.4%); y mesenterio, un caso (3.4%) (Tabla 3).

El tratamiento quirúrgico efectuado no fue bien documentado debido a lo ya mencionado, pero en general podemos decir que el 100% de los casos de carcinoides apendiculares, se realizó apendicectomía (todos los pacientes presentaban datos clínicos e histopatológicos de apendicitis aguda. Es importante mencionar, que -- existió un tumor compuesto (adenocarcinoide apendicular), el cual es sumamente raro como se menciona en la literatura (10, 16). La incidencia en 10 581 apendicectomías, fue del 0.009%.

Para los carcinoides de íleon terminal (dos casos), en uno de ellos (masculino de 60 años), el cual presentaba un cuadro clínico de 4 meses de evolución, caracterizado por evacuaciones diarreicas melénicas y con moco en número de 10 a 12 en 24 horas, dolor punzante en hipocondrio derecho, hipertermia de 38°C, cefalea, pérdida de peso (12 Kg. en cuatro meses) y ataque al estado general. El gammagrama hepato-esplénico demostró metástasis a hígado; la serie esofago-gastro-duodenal evidenció fistula del íleon al cólon en el ángulo hepático; y que presentaba datos clínicos de síndrome carcinoide (hipertensión, rubor, diaforesis, palpitaciones y diarrea), además de determinaciones del ácido 5-Hidroxiindolacético en orina de 24 horas de 293mg/24 horas (172.5mg/lt), constituyó el único paciente de esta serie (29 casos), con diagnóstico preoperatorio presuncional de tumor carcinoide. Fue intervenido quirúrgicamente el 25-I-85, teniendo como hallazgos carcinoide que afecta al apéndice cecal (.5 a .9 cm de diámetro), íleon terminal (de 3 por 2.5 cm de diámetro) y meso, con invasión a vasos perineurales y metástasis a hígado; efectuandosele Hemicolectomía derecha con biopsia hepática. Es reoperado siete días después (1-II-85) por trombosis mesentérica, procediendose a realizar-

**Tabla 3**

**Localización de Metástasis en tumores carcinoides de tubo digestivo.**

<b>METASTASIS</b>	<b>NUMERO</b>
EPIPLON Y PERITONEO	10 (34.4 %)
GANGLIOS LINFATICOS	4 (13.70 %)
HIGADO	2 (6.8 %)
DIAFRAGMA	1 (3.4 %)
LIGAMENTO REDONDO	1 (3.4 %)
MESENTERIO	1 (3.4 %)

resección intestinal con ileostomía y fístula mucosa. El paciente fallece veinticuatro horas después a causa de desequilibrio ácido base e insuficiencia cardiaca congestiva agua. Como podemos apreciar, el paciente no fue manejado preoperatoriamente adecuadamente, como se ha mencionado en el texto precedente, además de que muy probablemente presentó una de las complicaciones graves del tumor carcinoide, esclerosis elástica obliterativa de los vasos mesentéricos (19).

El otro paciente, masculino de 64 años con un padecimiento de 2 meses de evolución caracterizado por dolor tipo colico en fosa iliaca derecha con irradiaciones al marco cólico, evacuaciones melénicas intermitentes, pérdida de peso (11Kg) en dos meses y ataque al estado general. El cólon por enema mostró masa ocupativa de ciego, rectosigmoidoscopia normal, gammagrama hepato-esplénico, con lesión hepática difusa. Llevado a cirugía el 27-IX-85 con los siguientes hallazgos: carcinoide de válvula ileocecal y ciego, con invasión transmural y permeación linfática (Tipo Clásico), con metástasis a ganglios linfáticos (11 de 12), sin afectación de bordes quirúrgicos. Se le practica hemicolectomía derecha con ileotransverso--anastomosis. Se desconoce su estado de salud actual.

En los tumores gástricos tenemos a una paciente femenino de 67 años con un padecimiento de 6 meses de evolución constituido por dolor abdominal en cuadrante superior derecho de tipo transfixivo, náuseas ocasionalmente y aparición de eritema, ardor y ampúlas en piel con la exposición al sol (¿síndrome carcinoide?). La endoscopia reporto pólipo gástrico en curvatura mayor a nivel de cuerpo ligeramente sangrante en su superficie de 4 por 3 cm (las biopsias tomadas reportaron, gastritis crónica superficial y material insuficiente, con citología negativa a cáncer). La ultrasonografía de hígado reportada como normal. La SEG, esófago, --bulbo y arco duodenal, normales, estómago con imagen radiotransparente fija en --tercio proximal de cuerpo gástrico, se diagnóstico como pólipo o leiomioma.



Al parecer se le efectuó gastrectomía total. El reporte histopatológico: carcinoma gástrico con invasión vascular focal. Se desconoce evolución postoperatoria y estado de salud actual.

El otro paciente, masculino de 58 años con tumor carcinóide de curvatura menor, ulcerado que infiltra hasta la muscular propia, con uno de los 16 ganglios de la curvatura menor, con metástasis de carcinoma. Al parecer se le efectuó gastrectomía total. Se desconoce su evolución y estado de salud actual.

Un tercer paciente, femenino de 57 años, con antecedentes de madre fallecida por CA gástrico a los 65 años, tabaquismo + a razón de 20 cigarrillos al día desde los 35 años hasta los 56 años, alérgica a la penicilina y diabética de 2 años de evolución. Padecimiento de 8 meses de evolución caracterizado por odinofagia y sensación de asfixia al paso de los alimentos, dolor epigástrico y en marco cólico, acompañado de náuseas y vómitos gastroalimentarios, meteorismo y eructos -- continuos. La endoscopia reveló a 36 cm de la arcada dentaria, zona de estenosis infranqueable de 1/4 de centímetro, abundante reflujo, no esofagitis. Las biopsias reportaron esofagitis crónica inespecífica y adenocarcinoma que infiltra la túnica muscular. Operada el 3-VI-83 teniendo como hallazgos: gran tumoración gástrica que infiltra prácticamente todo el órgano y hasta la unión gastroesofágica, con implantes tumorales múltiples a peritoneo y diafragma, así como ligamento redondo; no metástasis hepáticas, líquido de ascitis de 200ml. Se le efectúa biopsia y colecistostomía (por vesícula dilatada). El reporte histopatológico: carcinoma metastásico.

El cuarto paciente, masculino de 54 años, con antecedentes de alcoholismo -- crónico durante 35 años llegando a la embriaguez cada ocho días; padecimiento de tres años de evolución manifestado por sangrado de tubo digestivo alto (hematemesis y melena) en dos ocasiones, pérdida de peso de 10 Kg. La SEG-D con imagen su-

gestiva de proceso ulceroso en la cara posterior cercana al cardias. La endoscopia: gran nicho ulceroso sobre cara posterior alta de cuerpo gástrico. Las biopsias: gastritis crónica superficial. Llevado a cirugía el 24-IX-84, efectuándosele, gastrectomía total, con esofago-yeyuno-anastomosis, el reporte transoperatorio fue: adenocarcinoma gástrico bien diferenciado con bordes libres de tumor, -- del tamaño aproximado de una lenteja. Úlcera gástrica no activa en proceso de cicatrización, no se descubren zonas de metástasis hepáticas, ni a ganglios mesentéricos. El reporte histopatológico definitivo: carcinoide multicéntrico de estómago que presenta nódulo es pared anterior de cuerpo y dos nódulos en pared posterior, infiltrante hasta serosa, con metástasis a dos ganglios, uno de curvatura menor y otro en la curvatura mayor. Congestión esplénica, epiplón sin alteraciones. Hasta el 19-VIII-86 ( un año 12 meses) se encontraba vivo.

Como podemos apreciar, existe dificultad diagnóstica, ya sea del índole clínico, radiológico, endoscópico e histológico; tal vez a causa de la rareza de este tipo de neoplasia. Por otra parte, sería de interés, saber si este paciente -- cursaba con hipergastrinemia y aclorhidria como se ha reportado en los tumores -- carcinoides multifocales (11) o bien con anemia perniciosa e hiperplasia de las células endócrinas gástricas (13). Además tenemos que el primer reporte histopatológico fue de adenocarcinoma, el cual puede presentarse como un segundo primario (Tumor de Colisión), dado que los carcinoides aumentan el riesgo de desarrollar una segunda enfermedad neoplásica, lo cual ocurre en el 17 a 53% de los pacientes. Solo se han reportado cuatro casos en la literatura mundial (20).

En cuanto al carcinoide rectal, se trato de un paciente masculino de 47 años de edad a quien le fue resecada la tumoración mediante rectosigmoidoscopia. El -- reporte histopatológico: carcinoide en pared de recto de 0.4 por 0.3 cm. Se desc<sup>o</sup>noce cuadro clínico, evolución y estado actual.

Por último, en el caso metastásico con primario desconocido, se trató de una paciente femenina de 46 años de edad, a quien y al parecer, se le efectuó colecistomía, biopsia de epiplón, mesenterio e hígado. El reporte histopatológico: -- No. 1-carcinoide metastásico en ganglio linfático; No.2-colestasis probablemente-extrahepática; No.3-carcinoide metastásico; NO.4-vesícula sin alteraciones.

Se desconoce la evolución, complicaciones y estado actual de la paciente.

## CONCLUSIONES

Los tumores carcinoides, comprenden un tipo de neoplasia con características muy peculiares. A pesar de haber sido descritos desde el año de 1888 por Lubarsch se ha requerido el desarrollo de técnicas complejas, con el fin de identificar, comprender, clasificar y manejar a este tipo de neoplasia.

Afortunadamente el carcinóide, es un tumor poco común con potencial bajo de malignidad. Debido a su origen (células enterocromafines o células de Kulchitsky) su distribución en el tubo digestivo es amplia. Sin embargo, existen otras localizaciones extraabdominales (pulmón, ovario, testículo, vesícula biliar, laringe, páncreas, uretra y timo).

Las células argentafines son incluidas en el concepto de células APUD de -- Pearce, por ello es la designación adicional de "Apudomas Carcinoides"; en consecuencia, los tumores carcinoides funcionales pueden elaborar una o diversas sustancias, siendo la serotonina la más comunmente producida.

El crecimiento del carcinóide es lento y frecuentemente son hallazgos incidentales en autopsias o laparotomías.

La mayoría, independientemente de su sitio de origen, no producen manifestaciones clínicas, y cuando estos se presentan, se deben al funcionamiento endócrino dando como resultado la entidad conocida como síndrome carcinóide.

Su localización más frecuente es el apéndice cecal, seguido del íleon terminal, recto y colon. En cuanto a la edad, se presenta en personas de 30 a 40 años (carcinoides apendiculares), y de 50 a 60 años (tumores no apendiculares), con -- una mayor incidencia.

En cuanto al sexo, no parece existir alguna preponderancia franca, a excep--

ción de los carcinoides apendiculares (más frecuentes en el sexo femenino).

Se clasifican de acuerdo a su procedencia: intestino anterior (estómago, duodeno y páncreas), intestino medio (yeyuno, cólon ascendente y transverso), y del intestino posterior (recto y sigmoides); lo que implica ciertas características biológicas adicionales.

A nivel macroscópico, exhiben variaciones en cuanto al tamaño, desde pocos milímetros, hasta varios centímetros (rara vez mayores de cinco centímetros). Los diámetros tumorales, se encuentran relacionados con la presencia de metástasis -- (80% en lesiones mayores de dos centímetros), o no (2% en lesiones menores de 1cm) Al ser seccionados, muestran una coloración que va del amarillo al gris/blanco.

Histológicamente la lesión consiste en pequeños nidos, franjas o masas de células epiteliales, regulares, cúbicas o poliédricas, que solo ocasionalmente adoptan distribución glandular. Además exhiben la propiedad de teñirse con sales de plata, dando las reacciones argéntafínica o argirofílica. El patrón histológico se repite de manera idéntica en las metástasis. El diagnóstico de malignidad se basa en los hallazgos macro y microscópicos de invasividad.

Los carcinoides apendiculares presentan tres tipos histológicos (Tipo Clásico, adenocarcinoide tubular y tumor carcinoide mucinoso).

El hígado es el sitio más frecuente de metástasis a distancia; y en orden de creciente se encuentran: mesenterio, peritoneo, hueso, pulmón, páncreas, piel, epiploon, cerebro, bazo, mediastino, adrenales, corazón, riñón, tiroides, testículos y vesícula biliar.

Los carcinoides del intestino delgado, tienden a ser multicéntricos con diversos tumores primarios que aparecen al mismo tiempo.

Los tumores carcinoides ocurren como parte del síndrome de Neoplasia Endócrina Múltiple (MEN), más usualmente del tipo I, sin embargo también pueden presentarse en el tipo II.

Existe una asociación menos frecuente pero descrita, de un carcinoma segundo primario, en asociación al carcinoide, frecuentemente adenocarcinoma, lo cual pudimos constatar en un caso de los reportados en el estudio precedente, en este caso se habla de un tumor compuesto. Por otra parte, existe la evidencia de un subtipo de neoplasia gastrointestinal con rasgos de ambos (carcinoide y carcinoma), - proveniente de una línea celular multipotencial pero con una diferenciación bidireccional, y hablaríamos del tumor de "colisión".

En cuanto a la fisiopatología concluimos que los tumores carcinoides, secretan una o varias sustancias (sobre todo hormonas peptídicas y serotonina), las cuales van a estar en relación a la producción de las lesiones endocrínicas o bien al síndrome carcinoide. Existen diversas circunstancias que alteran la excreción urinaria de 5-HIAA (principal metabolito de la serotonina), entre ellas se encuentra a ciertos alimentos y enfermedades que cursan con alteraciones en el tránsito y la absorción intestinal. No todos los tumores carcinoides manifiestan el síndrome funcional (síndrome carcinoide), debido a que no existe una correlación clínica total, en cuanto a los niveles séricos de serotonina, excreción urinaria de sus metabolitos y las manifestaciones mayores y menores del síndrome.

El cuadro clínico dependiera del sitio afectado, y como observamos en la literatura y lo encontrado en el Centro Médico la Raza, el carcinoide apendicular casi siempre se relaciona con datos de apendicitis aguda. Otras manifestaciones -- comprenden melena, pérdida de peso, cambio en los hábitos intestinales, oclusión vascular mesentérica aguda, obstrucción duodenal, ulceración, sangrado e ictericia. Por otra parte tenemos la amplia gama de síntomas y signos descritos del sín

drome carcinoide, el cual cursa con manifestaciones mayores, manifestaciones menores y manifestaciones cardiovasculares. Dentro de las primeras y como características del mismo, se encuentra el rubor cutáneo y la diarrea. Las manifestaciones cardiovasculares comprenden a lesiones valvulares de cámaras cardíacas principalmente en la válvula pulmonar y tricúspide. Manifestaciones menores involucran a las alteraciones dermatológicas del tipo pelagra, miopatía, artropatía y graves deficiencias nutricionales, así como la fibrosis asociada del retroperitoneo, mesenterio o de otros sitios.

El diagnóstico de los tumores no funcionales es difícil y pocas veces llevado a cabo en forma preoperatoria, una sospecha clínica se documenta con estudios-baritados del tracto gastrointestinal o mediante arteriografía selectiva; la invasión al hígado se documenta por una variedad de estudios de centelleografía. ---

Por otra parte es de utilidad la medición tumoral, sérica y urinaria, de la serotonina y sus metabolitos, los estudios inmunohistoquímicos ya descritos, y la observación al microscopio electrónico con el fin de determinar los gránulos secretorios de hormonas peptídicas además de los patrones histológicos.

En cuanto al síndrome carcinoide se refiere, se encuentran los síntomas ya mencionados y la determinación cuantitativa urinaria, del 5-HIAA. Para aquellos pacientes con datos clínicos sugestivos y determinaciones urinarias normales, --- existen pruebas de estimulación (con epinefrina y ultimamente la pentagastrina; otros comprenden el calcio, alcohol y catecolaminas). De suma importancia será la determinación sérica de los niveles de triptofano, el cual se encuentra constantemente, reducido (debido a ser el único precursor de todas las aminas indol).

El diagnóstico diferencial se establece con aquellas patologías tumorales -- productoras de serotonina (con o sin el síndrome carcinoide) y las causas humora-

les de diarrea (mastocitosis, síndrome de Zollinger Ellison, ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma, etc.). Las determinaciones cuantitativas de hormonas peptídicas específicas, puede ayudar a la diferenciación de estas entidades.

El tratamiento médico se basa en la mejoría alimenticia y la terapéutica sintomática de las manifestaciones graves del síndrome carcinoide principalmente. -

Un capítulo sumamente importante es, la preparación preoperatoria, así como el manejo trans y postoperatorio de los pacientes sometidos a cirugía (probablemente la causa del fallecimiento en uno de los pacientes estudiados, fue la mala preparación antes descrita). El uso de antiserotonínicos y de anestésicos del orden del tiopental y óxido nítrico, además del pancuronio como relajante muscular, son parte de esta preparación y manejo, con la finalidad de evitar complicaciones graves e incluso fatales.

La farmacología específica para el síndrome carcinoide es amplia, e incluye básicamente, a bloqueadores alfa adrenérgicos, agentes antiserotonina, antagonistas de los receptores a la histamina y los corticoesteroides. Últimamente se ha reportado la administración del interferón.

El tratamiento quirúrgico, dependerá del sitio afectado, evidencia de metástasis locorregionales y/o a distancia y de si existe síndrome carcinoide o no. --

Básicamente, sigue los mismos principios que se utilizan en los casos de carcinomas gastrointestinales; además y sobre todo para los carcinoides apendiculares y rectales, puede ser suficiente la apendicectomía y la resección local con rectosigmoidoscopia (tumores menores de 2 cm sin invasión a pared intestinal ni ganglios metastásicos) o bien de requerir cirugía más radical (hemicolecotomía derecha, resección anterior o abdominoperineal). En lo que respecta a las metástasis hepáticas, pueden ser sujetas a resecciones hepáticas o bien a la instalación de un cateter en la arteria hepática para administrar quimioterapia.



De mención especial esta el procedimiento de oclusión de la arteria hepática ya se en forma quirúrgica o mediante embolización con gelfoam, sobre todo en aquellos pacientes que tienen grandes depósitos de metástasis en hígado.

Creo que la quimioterapia y la radioterapia se encuentran poco estudiadas y no existen parámetros específicos de manejo. La radioterapia, prácticamente nula.

En cuanto a la sobrevida, podemos decir que es elevada en contraposición a el resto de las neoplasias malignas gastrointestinales. Esto se debe a su crecimiento lento, comportamiento biológico y presencia o no de metástasis. El mayor número de pacientes vivos y tal vez curados, se encuentra en los carcinoides apendiculares, a consecuencia de las características ya mencionadas.

El trabajo de revisión efectuado en el Centro Médico la Raza, nos evidencia datos comparables a los descrito previamente a nivel mundial.

Nos pone de manifiesto que tenemos una experiencia comparable a las grandes series reportadas y además, que la incidencia y frecuencia son iguales.

Desafortunadamente, no fue posible realizar una correlación clínica, patológica, y radiológica adecuada, en vista de la ausencia de material informativo.

Sin embargo, el manejo establecido fue adecuado para la mayor parte de los pacientes afectados por carcinoides apendicular y relativo en aquellos pacientes con carcinoides gástrico e intestinal. Así mismo desconocemos estado de salud actual, en la mayoría de los pacientes.

Por otra parte nos hizo constatar la dificultad que estriba el diagnóstico histopatológico de este tipo de neoplasia, a pesar de contar con material suficiente para dicho estudio. Es de mencionar, que el servicio de anatomía patológica de este Centro Médico, debiera normar conducta en cuanto a la forma de repor---

tar al tumor carcinoide, en vista de que, y como hemos venido observando durante la revisión bibliográfica, es de suma importancia que el cirujano, cuente con datos de tipo y clasificación histológica, diámetros tumorales (solo unos cuantos casos se reporto este parámetro), grado de invasividad, presencia de metástasis - locorregionales y a distancia.

Finalmente, concluimos que el clínico y el cirujano o vicerversa, debemos -- tener en mente a este tipo de neoplasia, a pesar de que no sea tan frecuente aparentemente, y de crecimiento lento, así como de actualizar nuestro conocimiento - en cuanto a los diversos parámetros existentes y sobre todo, tendiendo a un manejo quirúrgico adecuado de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFIA

1. Carcinoid tumors of the digestive tract. Experience in the Instituto Nacional-de la Nutrición Salvador Zubirán. Mercado Díaz, et al.  
Rev Invest Clin (Méx) 1985 Jan-Mar; 37(1): 5-10
2. Carcinoid Tumor. Bockus H: Gastroenterology, 4d ed. WB Saunders Company,-----  
1985; 3: 1874-86
3. Carcinoids tumors of the gastrointestinal tract. Olney JR, et al.  
Am Surg 1985 Jan; 51 (1): 37-41
4. Carcinoid tumours of the appendix. Anderson JR, et al.  
Br J Surg 1985 Jul;72 (7): 545-6
5. Primary Small Bowel Malignancies. Johnson AM, et al.  
Am Surg 1985 Jan; 51 (1): 31-6
6. Carcinoid Tumors of the Colon. A study of 72 patients. Rosenberg JM, et al.  
Am J Surg 1985 Jun; 149 (6): 775-9
7. Endocrine tumors of the duodenum. Lasson A, et al.  
Ann Surg 1983 Apr; 197 (4): 393-98
8. Tumor carcinoide. Robbins SL: Patología Estructural y Funcional, 1a ed.  
Interamericana, 1975: 910-12
9. Carcinoid tumors of the appendix. Mesoapendiceal extensión and nodal metasta--  
sis. Tejeda R.. Ann Surg 1979; 190: 58-63
10. Composite carcinoma-carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. A morpholo  
gic, histochemical, and immunocytochemical study. Klappenbach RS, et al.  
Am J Clin Pathol 1985 Aug; 84 (2): 137-43
11. Multifocal gastric carcinoid tumours, achlorhydria, and hypergastrinaemia.  
Harvey RF, et al. Lancet 1985 Apr 27; 1 (8435): 951-4
12. Carcinoid syndrome from gastrointestinal carcinoids without liver metastasis.  
Feldman JM, et al. Ann Surg 1982 Jul; 196 (1): 33-7
13. Gastric endocrine cell hyperplasia and carcinoid tumors in pernicious anemia.  
Borch K, et al. Gastroenterology 1985 Mar; 88 (3): 638-48

14. On the mode of action of the pentagastrin test in the carcinoid syndrome. Gronstad KO, et al. Scand J Gastroenterol 1985 May; 20 (4): 508-11
15. Effects of leukocyte interferon on clinical symptoms and hormone levels in patients with mid-gut carcinoid tumor and carcinoid syndrome. Oberg K, et al. N Engl J Med 1983; 309: 129-33
16. Double tumours of the appendix: a rare entity. A case report. Sjovall S, et al. Acta Chir Scand 1985; 151 (3): 297-8
17. Nuclear DNA in intestinal carcinoid tumors. A study before and after cytotoxin (streptozotocin and 5-fluorouracil) treatment. Wilander E, et al. Cancer 1985 Aug 15; 56 (4): 793-6
18. Carcinoid tumor-cure by irradiation. Gaitan GA, et al. Int J Rad Oncol Biol Physic 1975; 1: 9-13
19. Carcinoid tumors, vascular elastosis and ischemic of the small intestine. Quizilbash AH. Dis Colon Rectum 1977; 20: 554-60
20. Concurrent occurrence of adenocarcinoma and carcinoid tumor in the stomach: a composite tumor or collision tumors?. Yamashina M, et al. Am J Clin Pathol 1985 Feb; 83 (2): 233-6