
Tumor carcinoide del ileon: descripción de caso y revisión bibliográfica

Ileal Carcinoid tumor: case report and bibliographical review

Jaysoom W. Abarca Ruiz *
Vicente Peñaherrera Ocampo *
Luis Carrillo Mancero **

Resumen

Los carcinoides gastrointestinales son tumores neuroendócrinos. Cerca del 75% se localizan en tracto digestivo y son capaces de producir varios péptidos. Su curso clínico es a menudo indoloro, pero pueden ser agresivos y resistentes a la terapia. La incidencia de estos tumores es aproximadamente de 2,5 por 100000 personas al año. La clasificación antigua de carcinoides del intestino anterior, medio y posterior, aún se sigue usando.

La determinación de la histopatología de este tumor es de importancia y comprende el uso de inmunohistoquímica para cromogranina A, sinaptofisina, serotonina y gastrina. Los procedimientos para su localización incluyen la TAC, ultrasonido, resonancia magnética, cintigrafía del receptor de somatostatina y tomografía de emisión de positrones.

La cirugía se mantiene como el procedimiento ideal con capacidad curativa. Procedimientos citoreductivos incluyen la ablación por radiofrecuencia, tratamiento por láser y quimioembolización. Nuevas terapias, como los análogos de somatostatina de larga duración, junto con tratamientos dirigidos al tumor, se usarán en un futuro cercano.

Describimos un caso de obstrucción intestinal asociada con tumor carcinoide del íleon en paciente de 78 años, que presentó dolor abdominal, vómito y una masa tumoral en cuadrante inferior derecho.

Palabras clave: Carcinoide gastrointestinal. Tumores neuroendócrino. Síndrome carcinoide.

Summary

Gastrointestinal (GI) carcinoids are neuroendocrine tumors. About 75% of such tumors are located within the gastrointestinal tract and are capable of producing various peptides. Their clinical course is often indolent but can also be aggressive and resistant to therapy. The incidence of these tumors is approximately 2.5 in 100,000 people per year. The former classification system of foregut, midgut and hindgut tumors is still used.

Determination of the histopathology of these tumors is of great importance and involves specific immunohistochemical staining for chromogranin A, synaptophysin, serotonin and gastrin. Localization procedures include computerized tomography, ultrasound, magnetic resonance imaging, somatostatin receptor scintigraphy and positron emission tomography scan.

Surgery remains the cornerstone of treatment and provides the only chance of a cure. Other cytoreductive procedures include radiofrequency ablation, laser treatment and chemoembolization. New therapies, such as long-acting somatostatin analogs, together with further development of tumor-targeted treatments, will come into clinical use in the near future.

We describe a case of small bowel obstruction associated with an ileal carcinoid tumor in a 78 year old man who presented with abdominal pain, vomiting, and a mass in right lower quadrant.

Key words: Gastrointestinal carcinoids. Neuroendocrine tumors. Carcinoid syndrome.

Introducción

El término **Carcinoide** fue descrito y aplicado la primera vez por Lubarsch y Oberndorfer en 1888 y 1907 respectivamente. Se trata de un tumor de

origen neuroendócrino, por lo que puede secretar una variedad de péptidos y aminas bioactivas. Uno de los principales productos es la 5 hidroxitriptamina o serotonina; otros productos son la ACTH, histamina, dopamina ⁶.

* Médicos R4, Posgrado de Gastroenterología, Universidad San Francisco de Quito, hospital Carlos Andrade Marín, Quito - Ecuador

** Jefe del servicio de Gastroenterología, hospital Carlos Andrade Marín, Quito - Ecuador

La localización anatómica más frecuente es en el tracto gastrointestinal 74%, sistema broncopulmonar (25%) y el restante 1% en diversas estructuras: ovario, vesícula, vías biliares extrahepáticas, timo, testículo, hígado, cervix, bazo, mama, laringe^{16, 17, 26, 29}.

Por su baja incidencia, de 1 a 2 por 100.000 personas al año, es un diagnóstico que no se lo efectúa en la evaluación clínica inicial, a menos que se tenga indicadores del mismo, como un síndrome carcinoide. Su crecimiento es muy lento y los síntomas en el tracto digestivo dependen mucho de la localización^{12, 18, 20, 24}.

Caso clínico

Se trata de un paciente masculino de 78 años de edad, con antecedentes de úlcera duodenal, infección por H. pylori, prostatectomía hace 5 años, colocación de prótesis en rodilla derecha hace 15 años, hernia inguinal indirecta derecha desde hace 4 años. Tabaquismo y alcoholismo importante en la juventud. Una hermana falleció por leucemia.

Dos meses antes del ingreso el paciente refiere que hay cambios en el hábito intestinal (diarrea y estreñimiento), junto con dolor abdominal tipo cólico, de intensidad leve a moderada en flanco y fosa iliaca derecha. Además, distensión abdominal y náusea con vómito ocasional, pérdida de peso de unas 15lb en estos últimos meses, acompañado de hiporexia. Acudió por dos ocasiones al servicio de emergencias del hospital.

La primera vez fue tratado por parasitosis, la segunda fue claro un cuadro obstructivo, en el que incluso se decidió operarlo; pero por problemas cardíacos, se desistió de hacerlo. Se lo manejó clínicamente y el cuadro cedió. Se ordenó control radiológico consistente en tránsito gastrointestinal, pero el paciente no se realizó.

Regresa por tercera ocasión a emergencia, esta vez por dolor y distensión abdominal; en el examen físico se le encuentra una masa móvil en flanco derecho que se iba a mesogastrio, de consistencia dura, de unos 6cm de diámetro, dolorosa a la palpación. Fue manejado por el servicio de Gastroenterología y se decidió su ingreso.

Laboratorio:

Leucocitos: 4000 S. 66% Hcto. 43% Plaquetas 320000 Creatinina 0,93 Na 144 K 4,3 TP 13,1" 75%

Imágenes:

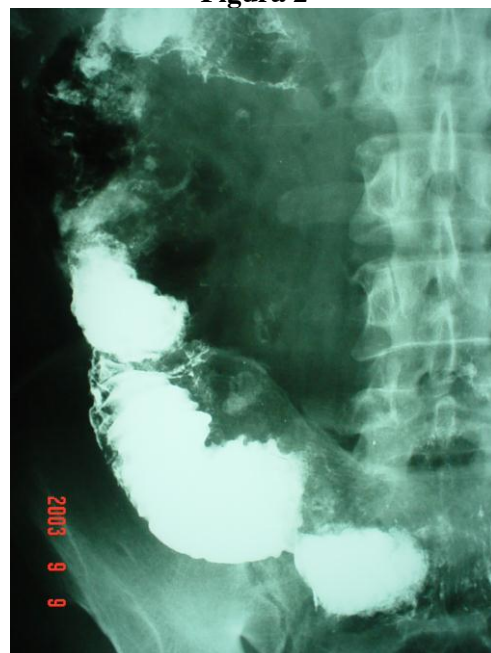
Rx abdomen: niveles hidroaéreos (figura 1).

Figura 1



Eco abdominal: imagen hipoecogénica en hígado.
Colon por enema: imagen de estrechamiento en colon ascendente (figura 2).

Figura 2



TAC S/C abdomen: realizada a los 6 meses, muestra una lesión hipodensa en hígado y varios nódulos linfáticos en región paraórtica (figura 3).

Figura 3



3. Meso con infiltración tumoral.
4. Resección de 2,20 metros de intestino delgado, linfadenectomía regional.

Figura 4

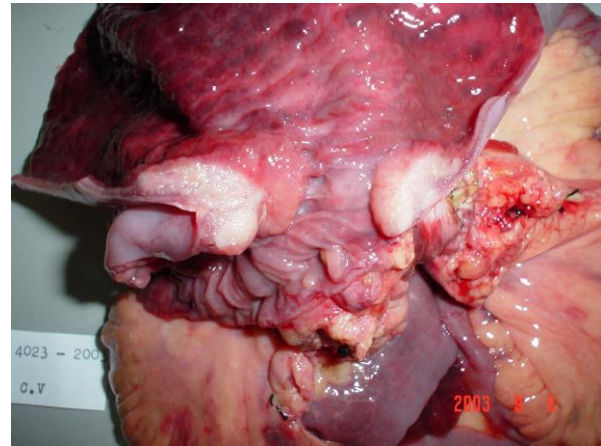


Figura 5

Record quirúrgico

1. Íleon isquémico, presencia de dos anillos que obstruyen parcialmente la luz.
2. Presencia de un tumor infiltrante que invade la raíz del mesenterio, íleon terminal en un segmento de 80cm que inicia a 40cm de válvula íleocecál.
3. Adenopatías múltiples en mesenterio y preaórticos.
4. Metástasis hepáticas bilaterales (lóbulo derecho de 1cm de diámetro y lóbulo izquierdo de 0,5cm de diámetro).
5. Colon normal



Informe anatómo-patológico

1. Tumor carcinoide de intestino delgado, multifocal, que en algunos sitios compromete hasta la serosa. Se acompaña de una reacción desmoplásica marcada que provoca algunos focos de estenosis, en ciertos puntos de hasta el 100%. El tumor se localiza a 30cm del borde proximal y a 80cm del borde distal, comprometiendo una zona de 50cm de longitud (figura 4-5).
2. Ganglios linfáticos del meso positivo, cinco de ocho (5/8).

Discusión

Los tumores carcinoides son raros, pero son los neuroendócrinos más comunes del tracto digestivo^{8,11}. Se los llamó así porque morfológicamente son similares al adenocarcinoma, pero con un comportamiento menos agresivo^{6,21}.

Tradicionalmente se han clasificado por la división embrionaria del tracto gastrointestinal en intestino anterior, medio y posterior²⁶ *(**tabla 1** tomado del UptoDate 2002).

Características de los tumores carcinoides

	Intestino anterior	Intestino medio	Intestino posterior
localización	Estómago, duodeno, páncreas, bronquios	yeyuno, ileon, apéndice, colon ascendente	Transverso, descendente, sigma, recto
Histología	Trabecular	Masa sólida de células	mixta
Tinción de plata	Argirófila	Argentafine	variable
Productos de secreción	5 hidroxitriptófano, serotonina, histamina,	Serotonina, prostaglandina, polipéptidos	ninguno
Metástasis hepáticas	Estómago 20-25%	Intestino delgado 35%, colon ascendente 60%, apéndice 2%	Menos de 10% en tumores mayores de 2cm
Síndrome carcinoide	atípico	Clásico	raro

Otra clasificación de los carcinoides se basa en las características histológicas: típico y atípico (anaplásico). El tumor típico es bien diferenciado, contiene células pequeñas regulares con núcleo redondeado. Se distinguen cinco patrones: insular, trabecular, glandular, indiferenciado, mixto. El carcinoide atípico contiene una atipia nuclear incrementada, mayor actividad mitótica y áreas de necrosis¹⁹.

Muchas veces son descubiertos incidentalmente durante una cirugía, procedimientos endoscópicos o estudios de imágenes^{6,28}.

Cuando dan síntomas se debe al efecto de masa o por los productos de secreción.

El efecto de masa causa obstrucción luminal frecuentemente, y se debe al crecimiento tumoral o a la intensa reacción desmoplásica asociada. Hay reportes anecdóticos de obstrucción por fitobezoar. También puede producirse oclusión vascular secundaria a la disrupción anatómica^{6,26}.

El síndrome carcinoide es una presentación inusual, debido a que los productos de su secreción (bioaminas, serotonina e histamina) son clarificados por el hígado antes que entren a la circulación sistémica. Otros productos como la ACTH y hormonas dan síntomas, aún cuando el tumor es pequeño^{6,11}.

Microscópicamente las lesiones son sólidas, amarillas, usualmente solitarias a excepción de los localizados en estómago e ileon (multicéntricos). Son submucosos y pueden causar ulceraciones. Una de las características es la intensa reacción desmoplásica que rodea al tumor⁴.

Para su diagnóstico se usan tinciones de plata que identifican las células neuroendócrinas (reacciones argirófilas y argentafines). La inmunohistoquímica permite, mediante las cromografías A, B y C, sinaptofisina y enolasa neuronal específica, la diferenciación de los marcadores neuroendócrinos. El uso de cintigrafía para receptores de somatostatina se emplea últimamente, inclusive con aplicaciones terapéuticas^{1,3,15,24,27}.

Encontrar lesiones en el esófago es extremadamente raro y usualmente se localizan en la parte distal¹³. Las lesiones en el estómago son las más frecuentes del intestino anterior y el 3% del total de los tumores. Hay 3 tipos de carcinoides gástricos: el tipo I está asociado con gastritis atrófica crónica; el tipo II se presenta en pacientes con MEN I (neoplasia endócrina múltiple) combinado con Zollinger Ellison; y el tipo III, que es esporádico y de peor pronóstico^{2,16}. En el duodeno raramente secretan serotonina por lo que el síndrome carcinoide casi no se presenta. Más del 50% produce gastrina y podrían estar relacionados con un Zollinger Ellison. Cuando se ubican en la papila de Vater, producen cuadros de ictericia obstructiva^{6,32}.

El ileon es el sitio más común de los tumores carcinoides (30%) y constituyen entre el 28 al 38% de los tumores malignos del intestino delgado. La edad media es entre los 62 y 65 años. El 86% secretan serotonina^{2,16,25,28}.

El síntoma más frecuente es la obstrucción intestinal intermitente 46%. El dolor abdominal vago es común. También, por la reacción fibrosante pueden obstruir el flujo vascular de los segmentos envueltos⁶.

La presencia de un síndrome carcinoide usualmente indica metástasis hepáticas o retroperitoneales, y es un indicador ominoso de un resultado desfavorable¹⁸.

La prevalencia de metástasis a distancia se incrementa con el tamaño del tumor primario. En una serie de Moertel de 1961, la tasa de metástasis de tumores menores de 1cm fue del 2%, entre 1 a 2cm es de 50%, y de tumores de más de 2cm es del 80%¹⁹.

Sin embargo, en otra serie (Burke) los tumores mayores a 2cm tenían solamente un 33% de probabilidad de metástasis distantes⁶.

El apéndice es el segundo sitio más común en el tracto gastrointestinal con un 20%. Se diagnostican a edades más tempranas, con una media de 42 años. Las metástasis dependen del tamaño. El tratamiento en carcinoide de menos de 2cm es una apendicectomía simple y con un tamaño de más de 2cm hemicolectomía derecha. El pronóstico es más favorable por su tendencia a provocar síntomas más tempranos^{10, 14, 30}.

En el colon constituyen el 10% de todos los carcinoides. La edad promedio es 65 años. Son más comunes en lado derecho, producen lesiones más grandes que en otros sitios, los síntomas se deben al efecto de masa^{2, 5, 16, 17, 19}.

En el recto cerca del 85% están todavía in situ al momento del diagnóstico. Se debe realizar una resección radical cuando el tumor es más de 2cm^{1, 6, 11}.

El síndrome carcinoide típico incluye un "flushig", diarrea, dolor abdominal no específico, broncoespasmo. Además hay daño de válvulas derechas con el desarrollo de una insuficiencia cardíaca derecha. En la piel se puede producir una reacción cutánea similar a la pelagra debido al consumo del aminoácido triptófano y consecuentemente un déficit de ácido nicotínico^{6, 17, 18}.

En la mayoría de los casos, el síndrome carcinoide está relacionado con la presencia de metástasis hepáticas de un tumor primario del intestino medio²².

Tratamiento:

La resección, ya sea endoscópica o quirúrgica tradicional, es lo indicado. Hay que tener en cuenta el tamaño y la localización del tumor carcinoide, ya que de ello depende la técnica propuesta. El

hecho de que haya metástasis hepáticas no contraindica una cirugía, ya que hay que tener en cuenta los problemas obstructivos que pueden dar estos tumores, además que al reducir la carga tumoral (cirugía citorreductiva), puede retardar la aparición de síntomas del síndrome carcinoide. Cuando no es posible una cirugía de las metástasis, queda la posibilidad de una embolización de la arteria hepática o quimioembolización con doxorubicina. Su indicación sería cuando el paciente con síndrome carcinoide que no controle sus síntomas con fármacos, metástasis menos del 50% del área hepática, una buena función renal y hepática^{2, 7, 9, 14, 15, 17, 20, 22, 25, 28}.

El control farmacológico básicamente se centra en fármacos que bloqueen a la serotonina, entre ellos están: la metildopa y la paraclorofenilalanina. Otros bloqueadores específicos de los receptores de serotonina son la metisergida, la ciproheptadina, ketanserina, ondasetron. Estos agentes son más efectivos para el control de los síntomas gastrointestinales que del "flushing"⁶.

El octreotide, análogo de la somatostatina, es por hoy uno de los tratamientos más efectivos para el síndrome carcinoide. Controla ambos síntomas, diarrea y flushing en un 50 a 87%. Sobre los efectos menos comunes como broncoconstricción y dolor abdominal difuso, no se sabe exactamente su efecto, y sobre los síntomas a largo plazo, como la cardiopatía carcinoide y la fibrosis retroperitoneal, no se dispone aún de reportes. Las dosis usadas van desde los 100 a 1000 ug. SC TID. Se ha encontrado un efecto citostático en los análogos de somatostatina, en especial hay reportes de eliminación de carcinoides gástricos, por lo que terapias que usan radiofármacos como el I¹²⁵, I¹³⁰ o In¹¹¹ ligados con los análogos de somatostatina, se han propuesto. El mecanismo consiste en la unión con los receptores de la superficie celular, posterior introducción hacia el interior de la célula, luego se produce daño por radiación del DNA celular y muerte subsiguiente. Actualmente hay octreotide de depósito que evita la frecuencia de las inyecciones con una acción similar al de uso diario, medicación aún no disponible en nuestro país^{15, 23, 31}.

La inmunoterapia en carcinoide se emplea con el fin de reducir la masa tumoral y controlar los síntomas de carcinoide. El mecanismo exacto no se

conoce, pero se aduce que el interferón estimula a las células "natural killer"^{6,11}.

El tratamiento con análogos de somatostatina, desarterialización hepática o ambos, no previene la progresión o desarrollo de la cardiopatía carcinoide. El uso de quimioterapia se asocia con un riesgo elevado de enfermedad cardíaca progresiva¹⁸.

La quimioterapia y radioterapia no tiene valor al momento^{6,18}.

Evolución:

El paciente a 7 meses de la cirugía ha tenido una buena evolución. No se ha presentado un nuevo cuadro obstructivo. Su estado general ha mejorado, aunque en dos ocasiones ha tenido cuadro diarreico, pero sin flushing o broncoespasmo. La TAC de control muestra la misma metástasis hepática previamente identificada. Por los niveles urinarios de 5 HIAA son de 14,3 al azar y en orina de 24 h, de 32,1, con un valor normal alto de 8,0 se usó por 2 ocasiones inmunoterapia con interferón, sin mayores efectos secundarios; queda la posibilidad de una quimioembolización de las metástasis hepáticas, o el uso a largo plazo de octreotide de depósito, en especial con el advenimiento de un síndrome carcinoide.

Conclusiones y recomendaciones:

1. Un cuadro obstructivo intestinal no puede desestimarse, a pesar de una aparente resolución, debe ser investigado a fondo con tránsitos o enemas baritados.
2. Un dolor abdominal de etiología no conocida, recurrente, difuso, sin compromiso peritoneal, junto con síntomas constitucionales como pérdida de peso, cambios en los hábitos intestinales, son síntomas de alarma en patología colónica.
3. Nuestro diagnóstico prequirúrgico fue de un cáncer de colon derecho, pero no tomamos en cuenta que en el colon por enema la imagen sugestiva de neoplasia no se repetía en otras placas.
4. El pronóstico en este paciente está comprometido por las metástasis hepáticas y ganglionares. Sin embargo, aún no se ha presentado un franco síndrome carcinoide, probablemente por el uso de interferón.

5. La TAC abdominal no mostró claramente la otra metástasis hepática vista en la laparotomía, lo que nos indica que el mejor estudio de extensión, es la observación directa en el acto operatorio. TNMp.
6. Uso de la TAC abdominal en casos de dolor abdominal agudo de etiología no conocida.
7. Las imágenes deben por lo menos verse en dos placas para certificar el diagnóstico.
8. La mejor manera de evitar un síndrome carcinoide es eliminar el tumor primario cuando su tamaño aún sea menor a 2 cm. O en su defecto realizar una cirugía citorreductiva, con lo que se aplazaría el desarrollo de sus manifestaciones.
9. El uso de octreotide u otros análogos puede controlar farmacológicamente los síntomas de "flushing" o diarrea.

Referencias bibliográficas

1. Anagnostopoulos GK, Arvanitidis D, Sakorafas G, Pavlakis G, Kolilekas L, Arkoumani E, Stefanou D: Combined carcinoid-adenocarcinoma tumour of the anal canal. *Scand J Gastroenterol* 39 (2): 198-200, Feb 2004
2. Böttger T: Surgical therapy of carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *Zentralbl Chir* 126 (9): 676-81, 2001
3. Capella C, Heitz P, Hofler H, et al: Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut (review). *Digestion* 55 (suppl 3): 11-23, 1994
4. Cotran R, Kumar V: *Robbin's Pathologic Basis of Disease*. 5ª ed, Philadelphia, WB Saunders, 818-20, 1994
5. Connor S, Hanna G, Frizelle F: Appendiceal tumors: Retrospective clinicopathologic analysis of appendiceal tumors from 7970 appendectomies. *Dis Colon Rectum* 41: 75-80, 1998
6. Feldman M, Friedman L, Sleisenger M: *En Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology-Diagnosis-Management: Gastrointestinal Carcinoid Tumors and The Carcinoid Syndrome*. 7ª ed, Ed Saunders II: 2151-2159, 2002
7. Ganim RB, Norton JA: Recent advances in carcinoid pathogenesis, diagnosis and management *Surg Oncol. Dec*, 9 (4): 173-179, 2000

8. Godwin, JD: Carcinoid tumors: An analysis of 2837 cases. *Cancer*; 36:560, 1975
9. Gunji N, Miyamoto H, Orii K, Kawamoto T, Fukao K: Pancreatic carcinoid: transcatheter arterial chemoembolization of liver metastases. *Hepatogastroenterology* 50 (54): 2166-8, Nov-Dec 2003
10. Koura A, Giacco G, Curley S, et al: Carcinoid tumors of the rectum: effect of size, histopathology, and surgical treatment on metastasis free survival. *Cancer* 79:1294-1298, 1997
11. Kulke M, Mayer R.: Carcinoid Tumors. *N Engl J Med* 340 11: 858-868, 1999
12. Kuwada S: Carcinoid tumors. *Semin Gastrointest Dis*; 11(3): 157-61, 2000
13. Lindberg G, Molberg K, Vuitch M, et al: Atypical carcinoide of the esophagus: A case report and review of the literature (review). *Cancer* 79:1476-81, 1997
14. Memon MA, Nelson H: Gastrointestinal carcinoid tumors: current management strategies. *Dis Colon Rectum*. 40 (9): 1101-18, Sep 1997
15. Meyers M, et al: High-Dose Indium-111 in Pentetretotide Radiotherapy for Metastatic Atypical Carcinoid Tumor *South Med J* 93 (8): 809-811, 2000
16. Modlin I, Sandor A: An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 79: 813-29, 1997
17. Mondragon Sánchez RJ, Castellero Pinilla C, Saldivar Moreno C, Onate Ocana LF, Ruiz Molina JM, Aiello Crocifoglio V: Management of digestive system carcinoid tumors and carcinoid syndrome. *Rev Gastroenterol Mex* 63 (4): 204-10, Oct-Dec 1998
18. Møller J, et al: Factors Associated with Progression of Carcinoid Heart Disease. *N Engl J Med* 348: 1005-15, 2003
19. Moertel C, Weiland L, Nagorney D, et al: Carcinoid tumor of the appendix: Treatment and prognosis. *N Engl J Med* 317: 1699-1701, 1987
20. Neary PC, Redmond PH, Houghton T, Watson GR, Bouchier-Hayes D: Carcinoid disease: review of the literature. *Dis Colon Rectum* 40 (3): 349-62, Mar 1997
21. Newton J, Swerdlow A, Dos SSI, et al: The epidemiology of carcinoide tumours in England and Scotland. *Br J Cancer* 70: 939-42, 1994
22. Norton JA, Warren RS, Kelly MG, Zuraek MB, Jensen RT: Aggressive surgery for metastatic liver neuroendocrine tumors. *Surgery* 134 (6): 1057-63; discussion 1063-5, Dec 2003
23. Oberg K: Carcinoid tumors: molecular genetics, tumor biology, and update of diagnosis and treatment. *Curr Opin Oncol* 14 (1): 38-45, Jan 2002
24. Oberg K: Diagnosis and treatment of carcinoid tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 3 (6): 863-77, Dec 2003
25. Onaitis M: Gastrointestinal carcinoids: characterization by site of origin and hormone production. *Ann Surg* 232 (4): 549-56, 2000
26. Pitiakoudis M, Koukourakis M, Giatromanolaki A, Tsaroucha AK, Polychronidis A, Simopoulos C: Phytobezoars as a cause of small bowel obstruction associated with a carcinoid tumor of the ileocecal area. *Acta Chir Iugosl* 50 (2): 131-3, 2003
27. Rudolph A: Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors. *Medscape*
28. Schnirer II, Yao JC, Ajani J: Carcinoid-a comprehensive review. *Acta Oncol* 42 (7): 672-92, 2003
29. Søreide J: Gastrointestinal carcinoid tumors: long-term prognosis for surgically treated patients *World J Surg* 24 (11): 1431-6, 2000
30. Syracuse DC, Perzin KH, Price JP, et al: Carcinoid tumors of the appendix: Mesoappendiceal extension and nodal metastases. *Ann Surg* 190: 58, 1979
31. Tomassetti P, et al: Treatment of type ii gastric carcinoid tumors with somatostatin analogues. *N Engl J Med* 343 551-4, 2000
32. Van Gompel J, Sippel R, Warner TF, Chen H: Gastrointestinal Carcinoid Tumors: Factors that Predict Outcome. *World J Surg* Mar 4, 2004

Dr. Jaysoom Abarca Ruiz

Teléfono: 593-04-2435725; 096078231

Correo: jaysoomabarca@hotmail.com

Fecha de presentación: 12 de marzo de 2004

Fecha de publicación: 30 de abril de 2005