

CASO CLÍNICO

1. Servicio de Endocrinología, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España
2. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España
3. Departamento de Investigación y Desarrollo, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela

Declaración de aspectos éticos

Reconocimiento de autoría. Todos los autores declaramos que hemos realizado aportes a la idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación final del manuscrito que estamos enviando.

Responsabilidades éticas. Protección de personas. Los autores declaramos que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaramos que hemos seguido los protocolos del Hospital Central "Dr. Urquinaona" sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores hemos obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento. Los autores certificamos que no hemos recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio.

Recibido: 11 setiembre 2019

Aceptado: 26 enero 2020

Publicación anticipada:

Correspondencia:

Dr. Eduardo Reyna-Villasmil

📍 Hospital Central "Dr. Urquinaona" Final Av. El Milagro, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

☎ 58162605233.

✉ sippenbauch@gmail.com

Citar como: Valencia-West A, Gericke-Brumm P, Reyna-Villasmil E. Tumor carcinoide primario de ovario. Reporte de caso. Rev Peru Ginecol Obstet. 2020;66(3). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgov66i2264>

Tumor carcinoide primario de ovario. Reporte de caso Primary ovarian carcinoid tumor. Case report

Angela Valencia-West¹, Peter Gericke-Brumm², Eduardo Reyna-Villasmil³

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgov66i2264>

RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos primarios del ovario son raros y consisten en un grupo de neoplasias heterogéneas que expresan marcadores inmunohistoquímicos similares. Los tumores carcinoideos son las neoplasias neuroendocrinas más comunes, la mayoría surgen en el tracto gastrointestinal y broncopulmonar. Los tumores carcinoideos primarios del ovario son entidades raras que representan aproximadamente 0,3% de todos los tumores carcinoideos y menos del 0,1% de todas las neoplasias ováricas, con buen pronóstico y generalmente limitados al parénquima ovárico. Estos tumores surgen del sistema de células neuroendocrinas del estroma, epitelio superficial y teratomas ováricos. Las manifestaciones clínicas, en la mayoría de los casos, están asociadas con liberación de sustancias vasoactivas que causan síntomas, como enrojecimiento cutáneo, diarrea y broncoespasmo. Para realizar el diagnóstico es necesario el uso de imágenes radiológicas multimodales y análisis bioquímicos de marcadores tumorales neuroendocrinos. El tratamiento de primera línea es la resección del tumor siempre que sea posible. El pronóstico es generalmente favorable, excepto en algunos casos con metástasis. Se presenta un caso de tumor carcinoide primario de ovario.

Palabras clave. Tumor carcinoide primario, Tumor neuroendocrino, Ovario, Carcinoide.

ABSTRACT

Primary neuroendocrine tumors are rare. They belong to a group of heterogeneous neoplasms that express similar immunohistochemical markers. Carcinoid tumors are the most common neuroendocrine neoplasms. Most of them arise in the gastrointestinal and bronchopulmonary tract. Primary carcinoid tumors of the ovary are rare entities that represent approximately 0.3% of all carcinoid tumors and less than 0.1% of all ovarian neoplasms, with good prognosis and generally limited to the ovarian parenchyma. These tumors arise from the ovarian stromal neuroendocrine cell system, superficial epithelium, and teratomas. In most cases, clinical manifestations are associated with the release of vasoactive substances that cause symptoms such as skin redness, diarrhea, and bronchospasm. For diagnosis it is necessary to use multimodal radiological images and biochemical analysis of neuroendocrine tumor markers. First-line treatment is tumor resection whenever possible. Prognosis is generally favorable, except in some cases with metastases. A case of primary ovarian carcinoid tumor is presented.

Key words: Primary carcinoid tumor, Neuroendocrine tumor, Ovary, Carcinoid.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos son neoplasias epiteliales con diferenciación predominante de células neuroendocrinas, de los cuales los tumores carcinoideos comprenden el subtipo principal. Los tumores carcinoideos primarios del ovario son poco frecuentes, representan 0,3% de todos los tumores carcinoideos y menos del 0,1% de los tumores malignos de ovario. Se originan con mayor frecuencia en el sistema gastrointestinal y broncopulmonar. Aquellos que aparecen en el ovario pueden ser primarios o metastásicos⁽¹⁾.

La mayoría de los tumores carcinoideos primarios ováricos son unilaterales y se clasifican en cuatro tipos: insular (el más común), trabecular, mucinoso y mixto⁽²⁾. Los tumores neuroendocrinos vierten gran cantidad de serotonina a la circulación sistémica y causan manifestaciones del síndrome carcinoide en ausencia de metástasis⁽³⁾. Su rareza dentro del tracto genital puede provocar un diagnóstico tardío, a menos que



se reconozca que los síntomas sistémicos del paciente están relacionados con la patología pélvica. Los otros tipos generalmente no están asociados con el síndrome carcinoide. Se presenta un caso de tumor carcinoide primario de ovario.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 60 años, quien consultó por presentar disnea de esfuerzo luego de caminar unos metros, edema de miembros inferiores y dolor abdominal, que aumentaron progresivamente en los seis meses previos, acompañado de enrojecimiento facial abrupto que empeoró progresivamente (alrededor de 15 episodios por día), y luego diarrea (4 a 5 episodios por día), anorexia, sudoración nocturna y distensión del abdomen, en los últimos 5 años. Refería antecedente de hipertensión arterial crónica tratada con bloqueadores de los canales de calcio. Negaba dolor torácico, palpitations, disnea nocturna paroxística y otros antecedentes médicos, quirúrgicos o familiares de importancia.

Al examen físico, la temperatura era 37,7°C, frecuencia cardíaca 100 latidos/minuto, frecuencia respiratoria 16 respiraciones/minuto y presión arterial 145/95 mmHg. Los ruidos cardíacos estaban rítmicos, sin soplos, y el murmullo vesicular estaba audible en ambos campos pulmonares, sin agregados. El abdomen se hallaba globoso, con evidencia de hepatomegalia, matidez cambiante y signo de onda positivo, con tumoración palpable, dura e irregular en el área suprapúbica.

El electrocardiograma reveló ritmo sinusal con bloqueo incompleto de la rama derecha, y la radiografía simple de tórax mostró cardiomegalia leve sin signos de calcificación pericárdica, con los campos pulmonares claros. La ecografía abdominopélvica denotó presencia de tumoración en el ovario derecho de 11 x 8 x 6 centímetros con vascularización periférica dominante, ondas arteriales y venosas. Las imágenes de resonancia magnética mostraron tumoración pélvica de aspecto solido-quística de aproximadamente 12 centímetros, que aparentemente surgía del ovario derecho, con escasa cantidad de líquido libre en cavidad abdominal (figura 1). No se observó lesiones intestinales, hepáticas o vesicales. La endoscopia superior e inferior no denotaron evidencias de patologías gastrointestinales y la tomografía de tórax no mostró presencia de tumoraciones.

FIGURA 1. IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA CUAL SE OBSERVA LA TUMORACIÓN PÉLVICA.



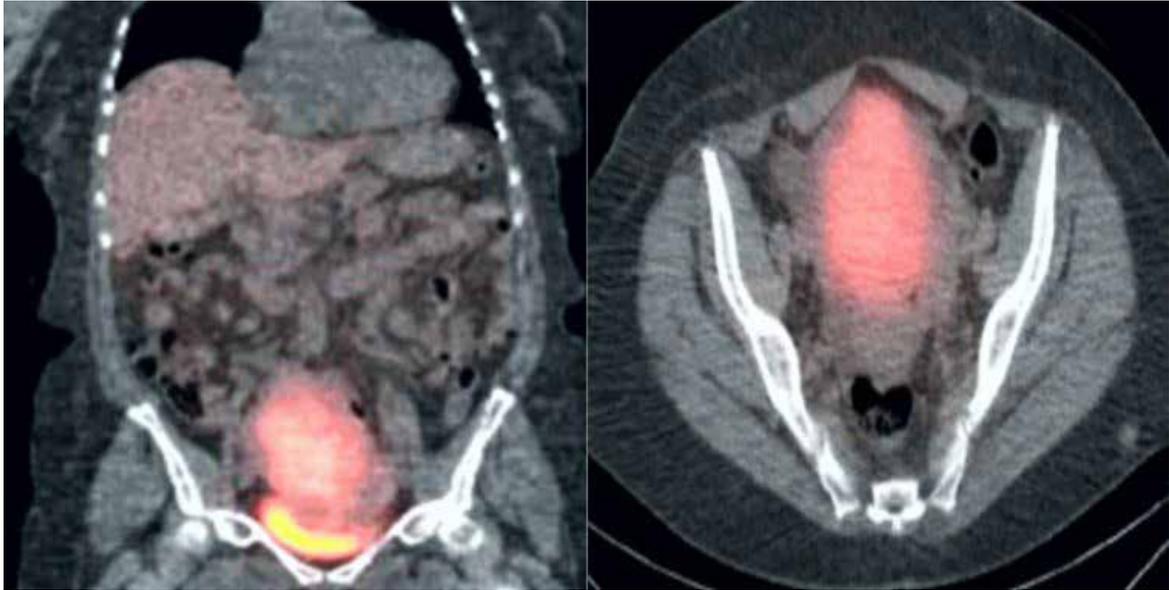
En vista de la posibilidad de un tumor neuroendocrino, se solicitaron las siguientes pruebas: ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) urinario 65 mg/24 horas (valor normal (VN) 2 a 6 mg/24 horas), serotonina 1 318 mcg/L (VN 80-400 mcg/L) y cromogranina A 1 130 mcg/L (VL 27 a 94 mcg/L). Los valores de gastrina, péptido vasoactivo intestinal, glucagón y calcitonina estaban dentro de límites normales. Las pruebas de hematología, funcionalismo renal, electrolitos, perfil de coagulación, función hepática y los valores de los marcadores tumorales alfafetoproteína, gonadotropina coriónica humana, antígeno carcinoembriogénico y CA-125 estaban dentro de límites normales.

La tomografía de emisión de positrones mostró una tumoración pélvica que presentaba captación moderada a intensa de octreotida marcada con galio, sin evidencia de enfermedad metastásica intestinal, lo cual sugería la posibilidad de tumor carcinoide primario de ovario.

La paciente fue sometida a laparotomía, mientras era tratada con octreotida (50 mcg/h 24 horas antes de la cirugía). Se encontró tumoración ovoide, sólida, multinodular e irregular de aproximadamente 12 centímetros que se originaba del ovario derecho, firmemente adherida al fondo de saco de Douglas, sin infiltración aparente a estructuras adyacentes. Se hizo biopsia por congelación de la tumoración, en la que se observó epitelio escamoso, respiratorio maduro y tejido óseo, cartilaginoso, muscular liso, adiposo y cerebral (tejido glial y coroideo).



FIGURA 2. IMAGEN DE LA TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES QUE MUESTRA LA TUMORACIÓN PÉLVICA QUE PRESENTABA CAPTACIÓN MODERADA A INTENSA DE OCTREOTIDA MARCADA CON GALIO.



En vista de los hallazgos, se realizó histerectomía total más ooforosalingectomía bilateral, lavado peritoneal, omentectomía, linfadenectomía pélvica y paraaórtica. No se presentaron complicaciones durante la cirugía y fue dada de alta al cuarto día. Los valores de cromogranina A (17 mcg/L) y 5-HIAA urinario (2,8 mg/24 horas) estaban dentro de límites normales 6 semanas después de la cirugía. Además, los síntomas desaparecieron. La paciente no regresó a las consultas de seguimiento postoperatorio.

El estudio macroscópico de la tumoración sólida, de superficie lisa, congestiva que medía 9 × 6 × 5 centímetros, estaba confinado al ovario derecho, con cápsula intacta y peso de 152 gramos (figura 3). Al corte se observó un área de color grisáceo, nodular, sin evidencia de cambios quísticos. La evaluación microscópica mostró células poligonales uniformes con citoplasma granular eosinófilo y núcleos regulares con poca actividad mitótica, dispuestas en láminas sólidas con un patrón trabecular e insular. Estos patrones estaban revestidos con capas de células con núcleos centrales, homogéneos y redondos con pequeños nucléolos sin mitosis ni atipias (figura 4). La cantidad de citoplasma de las células era grande y fuertemente acidófilo. La inmunotinción tuvo fuerte positividad de CK19 junto con inmunotinción difusa de CD56 e inmunopositividad localizada para CK7, NSE, CDX2 y sinaptofisina y negativas para CK20, CEA, CA125, TTF-1, HNF1 beta y MiB con Ki67 disperso en la tinción

celular individual menor de 1%. El estudio ultraestructural de las células reveló numerosos gránulos neurosecretorios intracitoplasmáticos. La conclusión diagnóstica final fue tumor carcinoide neuroendocrino primario de ovario.

DISCUSIÓN

Los tumores carcinoides son tumores neuroendocrinos bien diferenciados que surgen de células enterocromafines y secretan serotonina y otras sustancias vasoactivas. La mayoría de los tumores carcinoides se encuentran en el tracto gastrointestinal (55%) y región broncopulmo-

FIGURA 3. SECCIÓN TRANSVERSAL DEL TUMOR CARCINOIDE DE OVARIO.

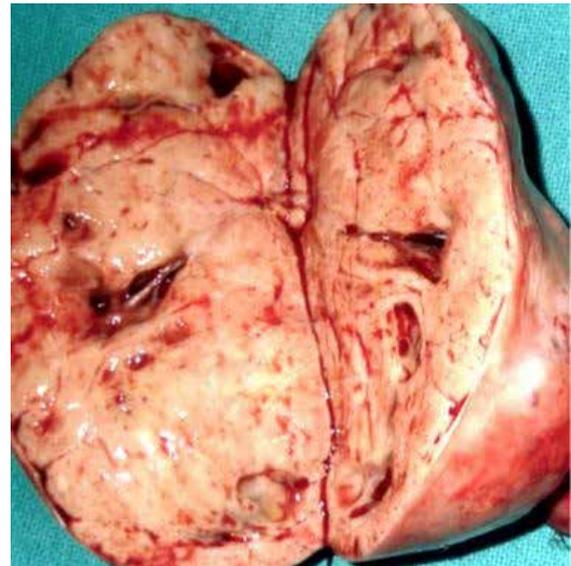
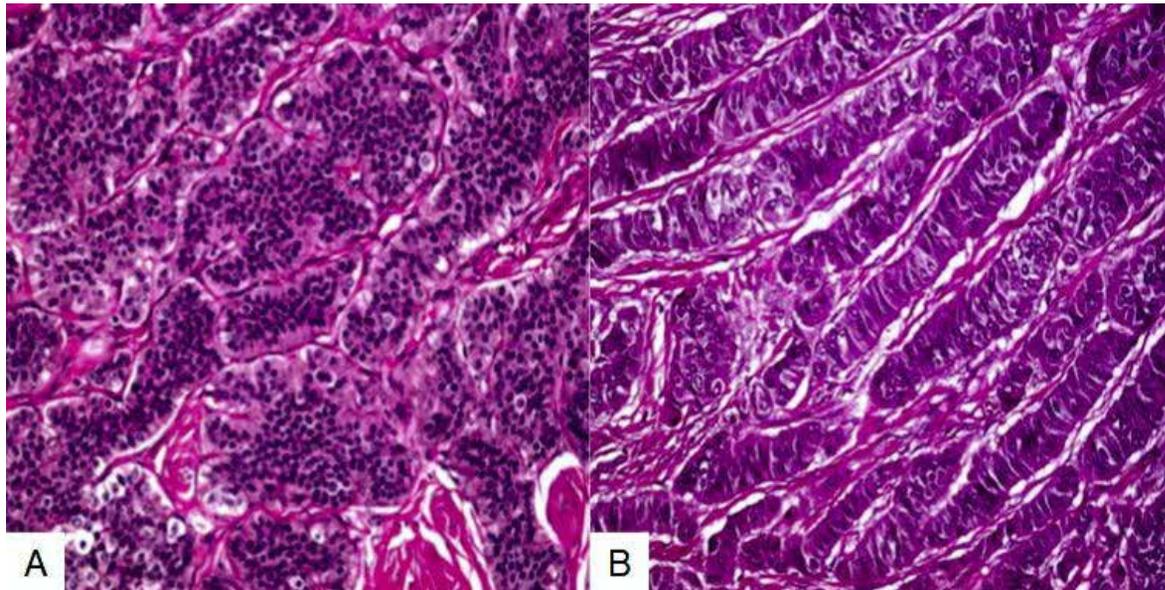




FIGURA 4. IMAGEN MICROSCÓPICA DE LA TUMORACIÓN, EN LA QUE SE OBSERVA DISPOSICIÓN A) INSULAR Y B) TRABECULAR DE LAS CÉLULAS TUMORALES.



nar (30%). El intestino delgado es el sitio más común (45%), seguido del recto (20%), apéndice (17%), colon (11%) y estómago (7%). Los tumores primarios de ovario son aún más raros, ya que representan menos de 0,1% de las neoplasias malignas de ovario y 1% de todos los tumores carcinoides⁽⁴⁾.

La mayoría de los tumores carcinoides son de crecimiento relativamente lento, pero a menudo hacen metástasis y algunos pueden comportarse agresivamente. Aproximadamente 19% de los tumores carcinoides se presentan con enfermedad metastásica; el sitio más común es el hígado, independientemente de su origen primario. Incluso con hepatomegalia significativa causada por la infiltración del parénquima hepático por lesiones metastásicas, la bioquímica hepática puede estar dentro de los límites normales⁽⁵⁾. La afección ovárica puede ser de naturaleza primaria o metastásica. Los tumores carcinoides primarios de ovario son generalmente unilaterales y están compuestos por elementos epiteliales de origen gastrointestinal o respiratorio. A menudo surgen dentro de un teratoma quístico o tumor dermoide, y hasta en 60% coexiste con estos tumores⁽⁶⁾.

Los tumores carcinoides ováricos primarios, en la mayoría de las mujeres son descubiertos accidentalmente por imágenes ecográficas⁽⁷⁾. Las pacientes rara vez presentan dolor abdominal, estreñimiento, hirsutismo o tumoración pélvica. La entidad clínica es probablemente multifactorial

y mediada por hormonas vasoactivas, como serotonina, taquiquininas, calcitriol y prostaglandinas. Todas estas sustancias son metabolizadas e inactivadas por las monoaminoxidasas hepáticas. No obstante, en algunos casos no se requiere la presencia de metástasis hepáticas para el desarrollo del síndrome, ya que estas sustancias pueden llegar directamente a la circulación sistémica cuando el tumor primario se encuentra en pulmón u ovario. En este último caso, las sustancias vasoactivas alcanzan la circulación sistémica por la vena cava inferior (ovario derecho) o la vena renal (ovario izquierdo)⁽⁸⁾.

El diagnóstico de los tumores carcinoides necesita de múltiples modalidades de imágenes y pruebas bioquímicas si existen síntomas del síndrome carcinoide. La tomografía computada (76% de sensibilidad, 96% de especificidad) y la ecografía (93% de sensibilidad, 95% de especificidad) son útiles para ubicar al tumor, aunque no pueden identificar si la lesión es de tipo carcinoide⁽⁹⁾. Las imágenes funcionales o tomografía por emisión de fotones pueden confirmar el diagnóstico, identificar metástasis y estadificar la enfermedad. Esta exploración necesita de la administración de octreotida radiomarcada, un análogo sintético de la somatostatina que es absorbido por los tumores carcinoides. Estas pruebas tienen una sensibilidad de 94%⁽¹⁰⁾.

Aquellos casos con síntomas sugestivos de síndrome carcinoide pueden tener concentraciones elevadas de 5-HIAA en orina de 24 horas



(producto principal de descomposición de la serotonina), como prueba de detección. Las concentraciones urinarias elevadas confirman la presencia del síndrome y guiarán el uso de imágenes para localizar y estadificar el tumor. La cromogranina A puede ser utilizada también como marcador, pero su especificidad es menor, debido a que también es secretada por los feocromocitomas⁽¹⁰⁾.

Los tumores carcinoideos se caracterizan por patrones de crecimiento que sugieren una diferenciación neuroendocrina, que incluye arreglos organoides, insulares, trabeculares, empalizados, en forma de cinta y roseta. Las células tumorales individuales tienen características citológicas uniformes con citoplasma eosinófilo moderado, finamente granular y núcleos con un patrón cromático finamente granular. No existen criterios histológicos establecidos para discriminar entre los tumores carcinoideos ováricos típicos y atípicos. Dado que la incidencia de carcinoide ovárico es muy baja, sin casos reportados de carcinoide ovárico con características histológicas agresivas, no había necesidad previa de establecer criterios para el tumor carcinoide atípico del ovario⁽¹¹⁾. Los tumores carcinoideos ováricos primarios compuestos de más de un patrón pueden clasificarse como tumores carcinoideos mixtos primarios, independientemente del patrón predominante⁽¹²⁾. Los gránulos neurosecretorios en los tumores carcinoideos trabeculares son redondos a ovales y muestran ligeras variaciones en el tamaño, por lo que difieren de las marcadas variaciones observadas en los tumores carcinoideos insulares. El análisis inmunocitoquímico de los tumores carcinoideos trabeculares demuestra una gama mucho más amplia de polipéptidos neurohormonales en comparación con los observados en los tumores carcinoideos insulares⁽¹³⁾.

Los tumores carcinoideos primarios de ovario deben diferenciarse de los tumores carcinoideos metastásicos o tumores de células de Sertoli-Leydig con patrón tipo cordón. Los tumores carcinoideos metastásicos son bilaterales, con metástasis peritoneales y mal pronóstico, y presencia de elementos teratomatosos que ayudan a excluir una lesión metastásica⁽¹³⁾. Los subtipos más comunes que hacen metástasis al ovario son los insulares y trabeculares⁽⁷⁾. El tumor de células de Sertoli-Leydig muestra patrones similar de cordones y, a diferencia de los carcinoideos

trabeculares, muestra formaciones tubulares con positividad a inhibina y ausencia de gránulos neurosecretorios⁽¹³⁾.

Las opciones de tratamiento son complejas. El tratamiento con análogos de somatostatina acompañada o no de reducción - resección tumoral puede mejorar la sintomatología, así como los cambios hemodinámicos negativos sobre la función cardíaca⁽⁸⁾. Los análogos de somatostatina inhiben la liberación de aminas y péptidos biogénicos, incluida serotonina, aliviando los síntomas. La cirugía es el tratamiento estándar para los casos con tumores resecables, aunque a menudo no es posible en pacientes con enfermedad metastásica. Con frecuencia es necesaria la cirugía citorreductora y quimioterapia, para prolongar la supervivencia. La octreotida es útil en las pacientes con síntomas del síndrome carcinoide para aliviar la sintomatología y prevención de la progresión de la cardiopatía⁽¹⁴⁾. El tratamiento perioperatorio debe incluir infusión intravenosa con octreotida para reducir el riesgo de crisis carcinoide. Los antihistamínicos y corticosteroides pueden ser útiles para controlar el enrojecimiento y el broncoespasmo. No existe evidencia que apoye el uso de tratamientos adyuvantes (hormonas, quimioterapia o radiación)⁽⁸⁾.

El pronóstico es excelente para los casos de tumores carcinoideos de ovario en estadio I con una tasa de supervivencia de 90% a los 5 años. Los tumores carcinoideos metastásicos (más comúnmente del intestino delgado) tienden a ser bilaterales, de tipo insular y con depósitos tumorales en ambos ovarios. En este grupo de pacientes el pronóstico es malo, ya que la tasa de supervivencia es menor de 50% a los 5 años. La tasa de mortalidad a los 3 años de las pacientes con síndrome carcinoide y afección cardíaca es de 31%, mientras que aquellos casos sin enfermedad cardíaca tienen aproximadamente el doble de la tasa de supervivencia⁽¹⁵⁾.

Concluyendo, el tumor carcinoide primario de ovario es una neoplasia neuroendocrina muy rara, que debe ser considerada en pacientes con sintomatología de síndrome carcinoide con localización diferente al tracto gastrointestinal o los pulmones. Las pacientes con estos tumores ováricos y síntomas sistémicos deben ser evaluadas desde el punto de vista endocrinológico - cardíaco y ser sometidas a cirugía temprana,



para evitar la progresión al síndrome cardiaco, con afección cardiaca. Se debe considerar los síntomas para facilitar el diagnóstico y el tratamiento oportunos de esta neoplasia maligna curable, con excelentes tasas de supervivencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chiu HC, Chen YL. Trabecular carcinoid tumor arising from a mature cystic teratoma. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2019;31(3):192-4. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_91_18
2. Saraf K, Tingi E, Brodison A, Sinha S. A rare case of primary ovarian carcinoid. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(10):766-9. doi: 10.1080/09513590.2017.1328049
3. Hsu WW, Mao TL, Chen CH. Primary ovarian mucinous carcinoid tumor: A case report and review of literature. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(4):570-3. doi: 10.1016/j.tjog.2019.05.025
4. Dettnerbeck FC. Management of carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(3):998-1005. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.07.097
5. Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, Gross D, Grossman A, Jensen RT, et al. ENETS Consensus guidelines for standard of care in neuroendocrine tumours: Biochemical markers. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):201-11. doi: 10.1159/000472254
6. Shehabeldin AN, Ro JY. Neuroendocrine tumors of genitourinary tract: Recent advances. *Ann Diagn Pathol*. 2019;42:48-58. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2019.06.009
7. Rouzbahman M, Clarke B. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: select topics. *Semin Diagn Pathol*. 2013;30(3):224-33. doi: 10.1053/j.semdp.2013.06.007
8. Lagoudianakis EE, Markogiannakis H, Karantzikos G, Papadima A, Alevizos L, Manouras A. Primary insular carcinoid of the ovary. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2008;29(5):554-5.
9. Kanakis G, Kaltsas G. Biochemical markers for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs). *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(6):791-802. doi: 10.1016/j.bpg.2012.12.006
10. Rubin de Celis Ferrari AC, Glasberg J, Riechelmann RP. Carcinoid syndrome: update on the pathophysiology and treatment. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73(suppl 1):e490s. doi: 10.6061/clinics/2018/e490s
11. Min KW. Two different types of carcinoid tumors of the lung: immunohistochemical and ultrastructural investigation and their histogenetic consideration. *Ultrastruct Pathol*. 2013;37(1):23-35. doi: 10.3109/01913123.2012.707962
12. Metwally IH, Elalfy AF, Awny S, Elzahaby IA, Abdelghani RM. Primary ovarian carcinoid: A report of two cases and a decade registry. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2016;28(4):267-75. doi: 10.1016/j.jnci.2016.06.003
13. Euscher ED. Germ cell tumors of the female genital tract. *Surg Pathol Clin*. 2019;12(2):621-49. doi: 10.1016/j.path.2019.01.005
14. Korda D, Doros A, Piros L, Gerlei Z, Haboub-Sandil A, Mándli T, et al. Liver transplant for metastatic neuroendocrine tumors: A single-center experience in Hungary. *Transplant Proc*. 2019;51(4):1251-3. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.04.010
15. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;3(10):1335-42. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589