

## Mujer con diarrea crónica, flushing y disnea de esfuerzo: síndrome de Hedinger

Woman with chronic diarrhea, flushing and exertional dyspnea: Hedinger's syndrome

Hugo Michael García-Ramos<sup>1,a</sup>,  
Joanice Mariel Begazo-Bellido<sup>2,a,b</sup>,  
Gustavo Rodolfo Liendo-Caro<sup>2,a,c</sup>

García-Ramos H, Begazo-Bellido J, Liendo-Caro G. Mujer con diarrea crónica, flushing y disnea de esfuerzo: síndrome de Hedinger. Rev Soc Peru Med Interna. 2023;36(1): 16 - 21. <https://doi.org/10.36393/spmi.v36i1.723>

### RESUMEN

Mujer de 58 años con diarrea crónica secretora, edema de miembros inferiores, disnea a leves esfuerzos con flushing intermitente, con imágenes y estudios auxiliares compatible con un tumor carcinoide primario de ciego asociado a síndrome de corazón carcinoide: síndrome Hedinger. Fue tratado con análogos de somatostatina y operada de recambio valvular tricuspídeo, con buena evolución clínica; sin embargo, posteriormente falleció de muerte súbita. Este sería el primer caso reportado en nuestro país.

Palabras clave: Tumor carcinoide. Cardiopatía carcinoide. Síndrome carcinoide maligno. (DeCS-BIREME)

### ABSTRACT

A 58-year-old woman with chronic secretory diarrhea, lower limb edema, dyspnea on slight exertion with intermittent flushing, with imaging and ancillary studies compatible with a primary carcinoid tumor of the cecum associated with carcinoid heart syndrome: Hedinger syndrome. She was treated with somatostatin analogues and underwent tricuspid valve replacement surgery, with good clinical evolution; however, she later died of sudden death. This would be the first case reported in our country.

Keywords: Carcinoid tumor. Carcinoid heart disease. Malignant carcinoid syndrome. (MeSH)

### INTRODUCCIÓN

Es común en la práctica clínica enfrentarnos a neoplasias de origen desconocido. Los tumores neuroendocrinos (TNE) representan menos del 5% de las neoplasias.<sup>1</sup> Son neoplasias epiteliales que tienen diferenciación endocrina predominante y pueden crecer virtualmente en cualquier órgano. Esta heterogeneidad hace que presenten distinta histología, comportamiento (forma de presentación, grado de severidad, rapidez de crecimiento, etc.) y respuesta al tratamiento.<sup>2</sup>

Los tumores carcinoides son neoplasias neuroendocrinas raras que surgen a partir de células enterocromafines (células de Kulchitsky) que aparecen en el tracto gastrointestinal, pulmones y sistema urinario, siendo los primeros los que tienen mayor incidencia (55%).<sup>3</sup> Estos tumores secretan distintos tipos de sustancias vasoactivas que condicionan la aparición de múltiples síntomas, como el enrojecimiento facial o “flushing”, diarrea secretora, broncoespasmo, entre otros, y que es el cuadro clínico conocido como síndrome carcinoide (SC). La afectación cardíaca carcinoide o síndrome de Hedinger (SH) es una complicación seria de la enfermedad que eleva considerablemente la morbilidad y la mortalidad.<sup>4</sup>

Presentamos el caso de una paciente con tumor carcinoide cecal asociado a síndrome de Hedinger, siendo el primero reportado en el Perú.

<sup>1</sup> Médico internista.

<sup>2</sup> Médico residente.

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Nacional EsSalud Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

<sup>b</sup> Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

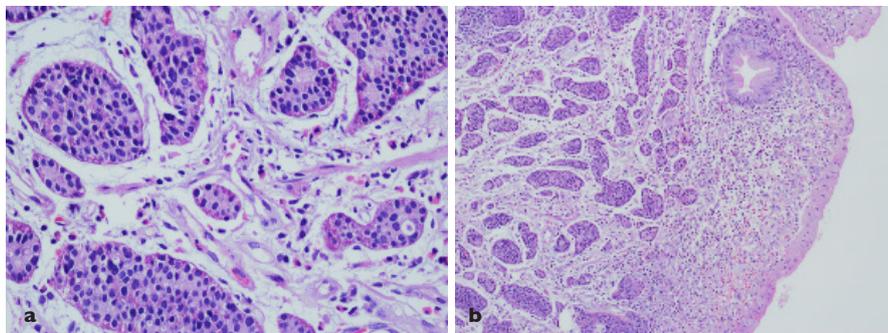
<sup>c</sup> Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

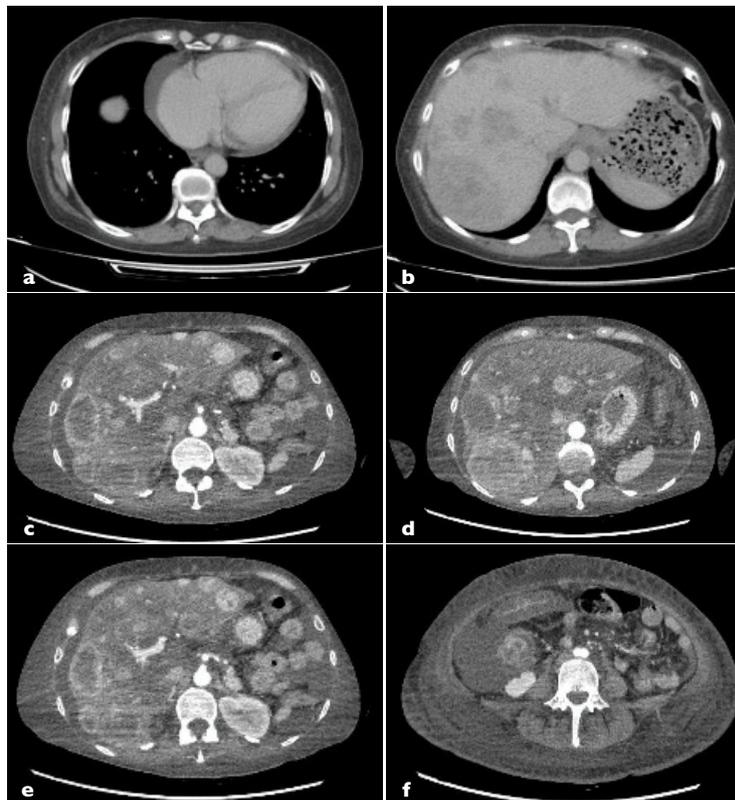
Paciente mujer de 58 años, natural de Huancayo, región centroandina de Perú. Sin antecedentes patológicos ni familiares relevantes, tampoco hábitos nocivos. Con un tiempo de enfermedad de un año, caracterizado por epigastralgia, pirosis y dispepsia asociado a diarrea sin moco sin sangre intermitente y que no cedía con ayuno. Un mes antes de la atención, se agregó tos seca esporádica, palpitaciones y disnea de esfuerzo que fue progresando conforme pasaron los días; concomitantemente, presentó baja de peso de 8 kilos en 6 meses. Por exacerbación de sus síntomas decidió acudir al Servicio de Emergencia y fue hospitalizada en el servicio de medicina interna.

Al ingreso, se encontraba leve taquicardia y taquipnea sin desaturación; y, al examen físico, se evidenció *flushing*

facial e ingurgitación yugular. A la auscultación, el murmullo vesicular estaba abolido en ambas bases y había frote pericárdico leve, así como reflujo hepatoyugular. El abdomen estaba levemente distendido, asociado a edema de pared y con matidez desplazable. A nivel de los miembros inferiores se palpaba un edema blando y frío hasta las rodillas, con fóvea. El resto del examen no fue significativo. Los exámenes de hemograma y perfil bioquímico estuvieron dentro de rangos normales. En el perfil hepático tenía hipoalbuminemia moderada, resto sin alteraciones. En la gasometría arterial se encontró leve hipoxemia asociada a alcalosis respiratoria compensada. Para el abordaje de la diarrea crónica se solicitó coprocultivo, estudio coprofuncional y parasitológico seriado, serología para VIH, VDRL, hepatitis y TORCH, los cuales fueron negativos.



**Figuras 1a y 1b.** Biopsia de colon (H-E). Células epiteliales dispuestas predominantemente en nidos y algunas trabéculas, atipia celular moderada, sin invasión linfovascular ni necrosis.



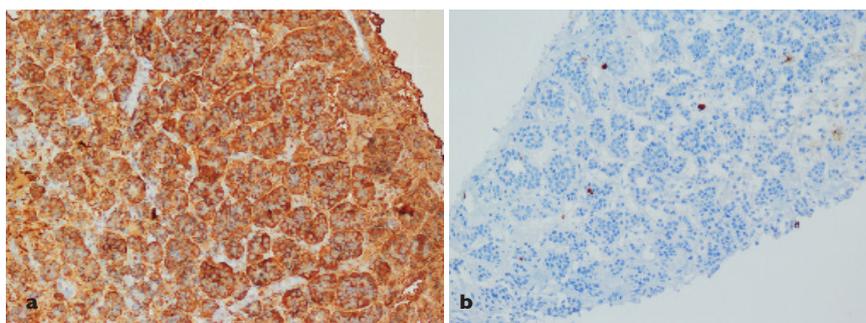
**Figuras 2a:** derrame pericárdico y **2 (b-f):** metástasis hepáticas.



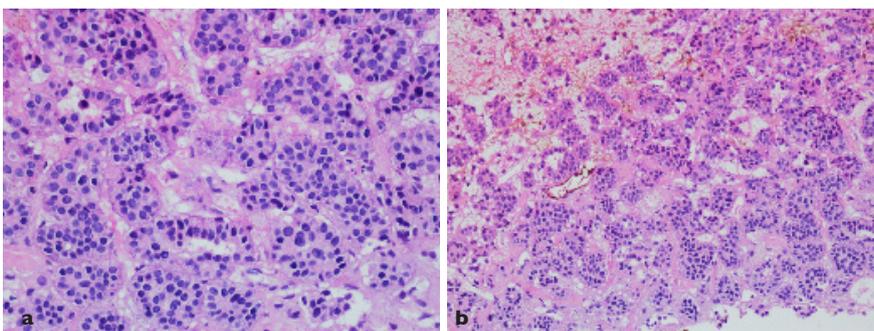
Siendo catalogada como una diarrea de patrón secretor, se indicó una colonoscopia en la cual se evidenció una lesión de aspecto polipoide en el ciego que estenosaba parcialmente la luz. La biopsia informó la presencia de una neoplasia maligna epitelial dispuesta predominantemente en nidos y algunas trabéculas, atipia celular moderada sin invasión linfovascular ni necrosis; inmunohistoquímica: cromogranina positivo, sinaptofisina positivo, Ki-67 o índice proliferativo de 1 %. (Figuras 1 y 3). Por el antecedente de epigastralgia crónica se completó el estudio con endoscopia digestiva alta donde se halló una gastropatía corporoantral con biopsia compatible con gastritis crónica de grado moderado, metaplasia intestinal incompleta de grado leve con atrofia glandular leve y *H. pylori* positivo +/+++. En los estudios de imágenes, la tomografía contrastada mostró la presencia de congestión pulmonar, efusión pleural bilateral asociada a leve cardiomegalia y efusión pericárdica leve; a nivel abdominal, se objetivó una intususcepción del íleon distal, no obstructiva y asociada a engrosamiento mural de pared cecal, múltiples adenopatías infiltrantes locales y retroperitoneales, múltiples nódulos hipovasculares en el parénquima hepático y líquido ascítico abdominopélvico (Figuras 2a-2f). Se tomó una biopsia hepática que resultó con similares características histopatológicas a las de colon (Figuras 4a y 4b). Finalmente, se completó el estudio pidiendo cromogranina A sérica con resultado de 1 193,4 ng/mL (VN: 0 - 100,0 ng/mL) y serotonina-5 hidroxitriptamina en sangre con dosaje de 999,5 ng/mL (VN: 100 - 225 ng/mL). Por todo lo anterior, se hizo el diagnóstico de tumor neuroendocrino primario de ciego G1 con metástasis hepática.

Con respecto al compromiso cardiovascular, se halló un pro BNP-NT de 980 pg/ml, y sumado a la clínica, se planteó un síndrome de falla cardíaca derecha descompensada, motivo por el cual la paciente recibió manejo inicial con terapia diurética. Con mejoría clínica y posterior estabilización se pudo realizar una ecocardiografía transtorácica (Figura 2), la cual describió dilatación de aurícula y ventrículo derechos, una función sistólica biventricular conservada con una fracción de eyección (FEVI) del 64% y una función de ventricular derecha con un TAPSE de 20 mm; además, doble lesión tricuspídea (estenosis leve e insuficiencia severa, secundaria a velos con movilidad restrictiva), insuficiencia pulmonar severa y efusión pericárdica leve. Se realizó un cateterismo cardíaco derecho e izquierdo (Figura 3), el cual definió la presencia de una hipertensión pulmonar severa con una PSAP de 95 mm Hg, PMAP 45 mm Hg, PDAP 20 mm Hg. Según lo mencionado se hizo el diagnóstico de un síndrome de corazón carcinoide o síndrome de Hedinger.

La paciente fue programada a cirugía de reemplazo valvular, se inició tratamiento con análogos de somatostatina de acción corta (octreotide) y previa a la operación recibió infusión del mismo para evitar crisis carcinoide. Los hallazgos quirúrgicos fueron la presencia de una válvula tricuspídea incompetente con ausencia de captación de velos y anillo dilatado, reemplazándola por una prótesis biológica número 25. La válvula pulmonar se encontró levemente engrosada y competente, y no hubo necesidad de recambio. La paciente pasó a unidad de cuidados críticos y estuvo en recuperación. Días después retornó al servicio de medicina, donde se le practicó un ecocardiograma de



**Figuras 3a y 3b.** Cromogranina A (+). Figura 3b. Ki-67 1%.



**Figuras 4a y 4b.** Biopsia de hígado (H-E). Células epiteliales dispuestas predominantemente en nidos y algunas trabéculas, atipia celular moderada, sin invasión linfovascular ni necrosis.

control, la cual mostró una prótesis biológica en posición tricuspídea normofuncionante (gradiente medio 4, gradiente máximo de 8, THP de 178 ms, AVT 1,2 cm<sup>2</sup>), sin insuficiencia valvular residual y presión pulmonar de 44 mm Hg. Posteriormente, continuó con octreotide, diuréticos y sildenafil, con mejoría clínica hasta incluso estar asintomática por lo que fue dada de alta para seguimiento ambulatorio. El caso clínico fue presentado en la Unidad Multidisciplinaria de Tumores Neuroendocrinos del HNERM, y se aprobó el trámite para recibir lutecio-177 en el exterior. Sin embargo, un mes posterior al egreso, la paciente presentó muerte súbita en su casa.

## DISCUSIÓN

La cardiopatía carcinoide o síndrome de Hedinger (SH) es la complicación más grave del síndrome carcinoide (SC), con tasas de mortalidad de 43%. Se manifiesta aproximadamente 1,5 años después del diagnóstico inicial del tumor primario, el cual usualmente es de origen gastrointestinal (íleon y colon), y cuando este presenta un tamaño que excede los 2 centímetros o se tiene metástasis hepáticas múltiples (30-40% de los casos). Sin embargo, puede presentarse en ausencia de estas características en el 5% de los casos.<sup>5</sup> Para el estadiaje se emplea el índice de proliferación o Ki-67, siendo clasificados en: G1 o bajo grado (menor a 3%), G2 o intermedio (de 3 a 20%) y G3 o alto grado (mayor a 20%).<sup>6</sup>

El SH fue reportado por primera vez en 1953 por el patólogo Christoph Hedinger, en Zúrich, luego de describir autopsias de dos pacientes que fallecieron con múltiples tumores en el intestino delgado asociados a hipertrofia cardíaca derecha con afectación valvular.<sup>7</sup>

Típicamente, el SH afecta las cavidades cardíacas derechas comprometiendo principalmente la válvula tricuspídea y, en segundo lugar, la pulmonar; sin embargo, también puede afectar las válvulas del lado izquierdo en menos del 10% de los pacientes. Esto se puede observar comúnmente en pacientes con un cortocircuito de derecha a izquierda (por ejemplo, foramen oval persistente) y presiones elevadas del lado derecho del corazón en casos de TNE bronquiales.<sup>8</sup>

La fisiopatología de este síndrome se basa principalmente en la liberación de derivados de serotonina o 5 hidroxitriptamina en sangre, sustancias vasoactivas que actúan principalmente a nivel de receptores 5TH-2B, los cuales abundan en las células cardíacas. Esta interacción genera activación de cardiomiocitos y fibroblastos, lo que desencadena la expresión de citocinas proinflamatorias, factor de crecimiento transformador beta (TGFβ) y otras sustancias como las bradicininas, histamina y neuroquininas. Como consecuencia de esto, se forman depósitos y placas blanquecinas en la superficie de las válvulas afectadas y engrosamiento del aparato subvalvular (cuerdas tendinosas y músculos papilares), los cuales generan la incompetencia valvular.<sup>9,10</sup>

Los varones se ven ligeramente más afectados en una proporción de 3:2 con una edad media de diagnóstico en la quinta o sexta década de la vida.<sup>11</sup> Con respecto a la clínica,

inicialmente los pacientes pueden ser asintomáticos, lo que retrasa en el diagnóstico. Los síntomas más comunes del síndrome carcinoide son broncoespasmo, diarrea secretora, dolor abdominal y el *flushing*, todos los cuales presentó nuestra paciente. La pelagra o déficit de niacina es una manifestación rara y se produce debido a que el metabolismo de su sustrato se desvía a producir serotonina, esto provoca dermatitis, demencia e incluso la muerte. En la afectación cardíaca, la clínica es similar a la insuficiencia cardíaca derecha con edema de miembros inferiores, fatiga, disnea de esfuerzo y, al examen físico, resalta la ingurgitación yugular y reflujo hepatoyugular asociado a soplos derechos, los cuales presentó nuestra paciente. Estos últimos pueden estar ausentes hasta en un tercio de los pacientes.<sup>12</sup>

Entre los exámenes de imágenes, la ecocardiografía transtorácica (ETT) es la prueba inicial de elección y dentro de los hallazgos más comunes tenemos compromiso valvular tricuspídeo (engrosamiento de las valvas, cuerdas tendinosas fusionadas y acortadas y engrosamiento de músculos papilares), siendo la regurgitación o insuficiencia moderada a severa la afectación más frecuente; por otro lado, cuando afecta la válvula pulmonar puede haber insuficiencia o estenosis. Otro examen útil sería la angiotomografía coronaria y de grandes vasos para planificar la cirugía cardíaca, y la resonancia magnética cardíaca que permite reconocer las metástasis cardíacas y cuantifica de forma precisa el tamaño y función sistólica ventricular.<sup>13</sup>

Finalmente, para estudiar la extensión de enfermedad se emplea el uso del PET-Scan con octreotide-DOTATATE o galio-DOTATATE, los cuales captan el metabolismo incrementado de las áreas de metástasis, aunque este puede ser negativo si son de bajo grado, como fue el caso de nuestra paciente.<sup>14</sup>

Por otro lado, si hablamos de biomarcadores, Bhattacharyya et al revelaron que la mediana del valor de pro BNP-NT fue significativamente mayor en sujetos con SH (mediana: 1 149 pg/mL) en comparación con sujetos sin enfermedad cardíaca (mediana: 101 pg/mL; p<0,001), con una sensibilidad y especificidad del 92 y 91 %, respectivamente, y un valor predictivo positivo del 98%.<sup>15</sup> Así mismo, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina de 24 horas o en plasma (con valor >300 mmol) puede aumentar el riesgo de síndrome carcinoide cardíaco. Joish et al encontraron que por cada aumento de 10 unidades en el nivel de 5-HIAA, aumentó 11,8% la incidencia de mortalidad (IC del 95%: 8,9%-17,0%) a los 12 meses.<sup>16</sup> Es importante recalcar que este examen puede ser afectado por el consumo de algunos fármacos (fenobarbital, diazepam o aspirina), debido a que alteraciones en su excreción generan algunos falsos positivos. Finalmente, la cromogranina A presenta una sensibilidad de hasta el 100%, pero una especificidad de sólo el 30%, sirviendo solo como marcador en seguimiento y respuesta al tratamiento.<sup>17</sup>

Para el tratamiento, los análogos de la somatostatina son los de elección para control sintomático y detener el desarrollo



o progresión de la afectación cardíaca, con una eficacia del 60 a 70%. Idealmente se prefiere los de acción prolongada como el octreotide LAR (repetible de acción prolongada) o el lanreotide ya que es más tolerado por tener menores efectos adversos.<sup>18</sup> Otro fármaco recién aprobado es el telotristat, que es un inhibidor de la triptófano hidroxilasa, con buen resultado en el control sintomático.<sup>19</sup> En casos avanzados está indicado el uso de quimioterapia con temozolomida más capecitabina con la finalidad de reducir el tamaño tumoral.<sup>20</sup> También, el uso de lutecio-177 fue validado por el estudio NETTER-1 y ERASMUS MC, los cuales demostraron que presenta un perfil de seguridad aceptable y mejora la supervivencia de hasta 60 meses vs 12 meses con el tratamiento estándar.<sup>21</sup>

Con respecto al manejo de las metástasis hepáticas, la quimioembolización arterial transcatheter y la cirugía de citorreducción hepática son herramientas útiles con buenos resultados, mejorando la supervivencia global y calidad de vida.<sup>22</sup> En cuanto al recambio valvular, se prefiere las válvulas biológicas a las mecánicas por ser menos propensas a trombosis, y previo a la cirugía se recomienda agregar una infusión de octreotide de 50 a 100 mg/h por 12 horas antes y durante la misma con la finalidad de prevenir una crisis carcinóide. En un estudio de Nguyen et al, donde analizaron 240 operados por esta patología, con reemplazo tricuspídeo en 99% y pulmonar el 84%, obtuvieron una mortalidad del 9% a los 30 días en promedio, siendo el principal factor la edad avanzada y la clase funcional avanzada de la falla cardíaca. En cuanto a pronóstico, solo el 10 % de los pacientes con SH sobrevive a los dos años sin cirugía, y con esta puede aumentar la supervivencia hasta los 4,4 años.<sup>22,23</sup>

En conclusión, cuando tenemos un paciente con cuadro clínico de diarrea secretora y signos y síntomas de falla cardíaca derecha se debe plantear la presencia de un tumor carcinóide asociado a un síndrome de Hedinger. Esto es importante ya que el diagnóstico precoz puede mejorar la supervivencia y previene la progresión del daño cardíaco. El reemplazo valvular es el tratamiento ideal asociado al uso de análogos de somatostatina para el control de los síntomas y, en casos avanzados, la quimioterapia, citorreducción de metástasis hepáticas y uso de radiofármacos como el lutecio-177 son las alternativas de tratamiento con mejoría en la supervivencia libre de enfermedad. Este es el primer caso reportado en nuestro país, que creemos sirve de enseñanza a futuras generaciones de internistas a fin de ampliar el diagnóstico diferencial.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Spigel DR, Hainsworth JD, Greco FA. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. *Semin Oncol*. 2009;36(1):52.
2. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev*. 2004;25(3):458.
3. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg*. 2004;240(1):117.
4. Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G, Caplin ME. Carcinoid heart disease. *Circulation*. 2007;116(24):2860.
5. El Gabry M, Shehada S-E, Mourad F, Ruhparwar A, Lahner H, Dirkmann, et al. Hedinger syndrome: first experience and two-year follow-up in patients with carcinoid heart disease. *Journal of Thoracic Disease*. 2019; 11(8), 3234-3240.
6. Shah MH, Goldner WS, Benson AB, Bergsland E, Blaszkowsky LS, Brock P, et al. Neuroendocrine and adrenal tumors, version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2021;19 (7):839-68.
7. Isler P, Hedinger C. Metastatic carcinoid of the small intestine with severe valvular defects especially in the right part of the heart and with pulmonary stenosis; a peculiar symptom complex. *Schweiz Med Wochenschr*. 1953;83:4-7.
8. Hart EA, Meijs TA, Meijer RCA, Dreijerink KM, Tesselaar ME, de Groot CA, et al. Carcinoid heart disease: a guide for screening and timing of surgical intervention. *Neth Heart J* [Internet]. 2017 ; 25(9):471-8.
9. Grozinsky-Glasberg S, Grossman AB, Gross DJ. Carcinoid heart disease: from pathophysiology to treatment something in the way it moves'. *Neuroendocrinology*. 2015; 101:263-273.
10. Bober B, Saracyn M, Kołodziej M, Kowalski Ł, Deptuła-Krawczyk E, Kapusta W, Kamiński G, Mozenska O, Bil J. Carcinoid Heart Disease: How to Diagnose and Treat in 2020? *Clin Med Insights Cardiol*. 2020 Oct 27;14:1179546820968101. doi: 10.1177/1179546820968101. PMID: 33192110; PMCID: PMC7597558.
11. Rajamannan NM, Caplice N, Anthikad F, et al. Cell proliferation in carcinoid valve disease: a mechanism for serotonin effects. *J Heart Valve Dis*. 2001; 10:827-831.
12. Ghukasyan H. Hedinger syndrome: A rare cardiac manifestation of carcinoid syndrome. *Cureus* [Internet]. 2022 ;14(7): e26528. Available from:
13. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Burke M, et al. Features of carcinoid heart disease identified by 2- and 3-dimensional echocardiography and cardiac MRI. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3:103-111.
14. Teunissen JJM, Kwekkeboom DJ, Valkema R, Krenning E P. Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours. *Endocrine-Related Cancer*. 2011;18 S27-S51.
15. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, Davar J. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of the presence of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol*. 2008 Oct 1;102(7):938-42.
16. Joish VN, Shah S, Tierce JC, et al. Serotonin levels and 1-year mortality in patients with neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncol*. 2019; 15:1397-1406
17. Korse CM, Taal BG, de Groot CA, et al. Chromogranin-A and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an excellent pair of biomarkers for diagnostics in patients with neuroendocrine tumor. *J Clin Oncol*. 2009; 27:4293-4299.
18. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut*. 2012;61:6-32
19. Kulke MH, O'Dorisio T, Phan A, et al. Telotristat etiprate, a novel serotonin synthesis inhibitor, in patients with carcinoid syndrome and diarrhea not adequately controlled by octreotide. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21:705-714
20. De Mestier L, Walter T, Brixi H, et al. Comparison of temozolomide-capecitabine to 5-fluorouracil-dacarbazine in 247 patients with advanced digestive neuroendocrine tumors using propensity score analyses. *Neuroendocrinology*. 2019;108:343-353.
21. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 trial of 177Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2017; 376(2):125-35.
22. Toumpanakis C, Meyer T, Caplin ME. Cytotoxic treatment including embolization/chemoembolization for neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21:131-144.
23. Raja SG, Bhattacharyya S, Davar J, et al. Surgery for carcinoid heart disease: current outcomes, concerns and controversies. *Future Cardiol*. 2010;6:647-655.
24. Nguyen A, Schaff HV, Abel MD, et al. Improving outcome of valve replacement for carcinoid heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;158:99-107.

CORRESPONDENCIA

Hugo Michael García-Ramos  
HUGO.GARCIA.R@UPCH.PE

Fecha de recepción: 22-11-2022.  
Fecha de aceptación: 16-01-2023.

Financiamiento: por los autores.

Conflicto de interés: ninguno, según los autores.

Contribución de los autores: los autores refieren haber concebido la idea del reporte, de haber manejado a la paciente, lo documentaron, realizaron la búsqueda bibliográfica, redactaron y revisaron la versión final del texto.