

CASO CLÍNICO

Síndrome de Hedinger secundario a Tumor neuroendocrino bronquial. Presentación de un caso.

- Hedinger syndrome secondary to a bronchial neuroendocrine tumor. A case report.
- Síndrome de Hedinger secundário a tumor neuroendócrino bronquial. Relato de caso.

Luca Quiroz¹

ORCID: 0000-0002-0958-2508

Alejandra Amodio²

ORCID: 0000-0002-6746-0496

Matías Pallas³

ORCID: 0009-0002-5783-0761

Verónica Torres Esteche⁴

ORCID: 0000-0003-0847-0122

Resumen

El síndrome carcinoide es un síndrome paraneoplásico que se presenta en tumores neuroendocrinos. Aunque es una entidad infrecuente suele ser la primera manifestación de la enfermedad. La baja incidencia junto a la presentación inespecífica genera retrasos diagnósticos importantes. Se presenta el caso de una paciente con síntomas digestivos y tuforadas que posteriormente agrega insuficiencia cardíaca, logrando mediante un ecocardiograma típico y marcadores analíticos el diagnóstico de síndrome carcinoide. Posteriormente se evidencia que su origen en un tumor neuroendocrino bronquial. Conocer las características de este síndrome es fundamental para mantener una alta sospecha clínica en pacientes con síntomas sugestivos logrando un diagnóstico precoz y adecuado.

Palabras clave: Síndrome carcinoide, Hedinger, tumor neuroendocrino**Abstract**

Carcinoid syndrome is a paraneoplastic syndrome that occurs in neuroendocrine tumors. Although it is an uncommon entity, it is usually the first manifestation of the disease. The low incidence besides the non-specific presentation generates important diagnostic delays. We present the case of a patient presenting digestive symptoms and flushing that subsequently adds heart failure, achieving through a typical echocardiogram and analytical markers the diagnosis of carcinoid syndrome. Later it is discovered its origin in a bronchial neuroendocrine tumor. Knowing the characteristics of this syndrome is essential to maintain a high clinical suspicion in patients with suggestive symptoms, in order to achieve an early and adequate diagnosis.

Key words: Carcinoid syndrome, Hedinger, Neuroendocrine tumor**Resumo**

El síndrome carcinoide é um síndrome paraneoplásico que ocorre em tumores neuroendócrinos. Embora seja uma entidade rara, geralmente é a primeira manifestação da doença. A baixa incidência, juntamente com a apresentação inespecífica, resulta em atrasos importantes no diagnóstico. Apresentamos o caso de uma paciente com sintomas digestivos e ruborização cutânea, que posteriormente desenvolve insuficiência cardíaca. O diagnóstico de síndrome carcinoide foi estabelecido por meio de um ecocardiograma característico e marcadores analíticos. Posteriormente, foi evidenciada a origem em um tumor neuroendócrino brônquico. Conhecer as características deste síndrome é fundamental para manter uma alta suspeita clínica em pacientes com sintomas sugestivos, permitindo um diagnóstico precoce e adequado.

Palavras-chave: Síndrome carcinoide, Hedinger, tumor neuroendócrino**Recibido:** 21/06/2023 - **Aceptado:** 05/09/2023

Institución Médica Uruguaya Corporación de Asistencia Mutua. Uruguay.

Correspondencia. E-mail: lucaquirozo@gmail.com

Introducción

El síndrome carcinoide es un síndrome paraneoplásico que se presenta en tumores neuroendocrinos. Es una entidad infrecuente, se da en entre el 10 y el 30% de los tumores neuroendocrinos que a su vez se presentan en una incidencia muy baja en la población general: en torno a 2.7 casos por cada 100.000 personas. ^(1,2,3)

Los tumores neuroendocrinos pueden aparecer en cualquier edad, los bronquio-pulmonares como el caso presentado suelen ser más frecuentes en la quinta década de vida. ⁽²⁾

Su localización más frecuente es en el intestino (predominantemente delgado) y en páncreas aunque también se pueden presentar en otros órganos como bronquios y pulmones, gónadas, timo o hasta mama. ⁽²⁾

El síndrome carcinoide suele ser la primera manifestación de la enfermedad ^(1,2) y consta de varios signos y síntomas generados por la producción de serotonina y otras sustancias por parte de estos tumores, como la bradiquinina y prostaglandinas. ^(3,4)

Los síntomas más frecuentes son los sofocos o tuforadas (flushing), la diarrea crónica intermitente y el broncoespasmo ^(1,2,3). La afectación cardíaca del síndrome carcinoide es infrecuente, se conoce como síndrome de Hedinger y se caracteriza por la presencia de depósitos de tejido fibroso predominantemente en válvulas de corazón derecho, aunque también puede presentarse en corazón izquierdo. ^(5,6)

El diagnóstico del síndrome carcinoide se basa en la clínica y se confirma con marcadores analíticos como el 5 hidroxindolacético en orina, ^(1,2) la afectación cardíaca se suele evidenciar mediante ecocardiografía en el que es muy frecuente la afectación trivalvar de la tricuspídea, visualizándose engrosadas. ⁽⁶⁾

Una vez diagnosticado el síndrome carcinoide es fundamental encontrar el tumor primario mediante estudios de imagen y posteriormente lograr un diagnóstico anatómico patológico mediante biopsias. ^(1,2,3)

Dependiendo de la localización, la estadificación, la clínica y el terreno del paciente se va a definir un tratamiento, el mismo por su complejidad debe ser guiado por un equipo multidisciplinario. El tratamiento definitivo es la resección quirúrgica completa, existiendo además otros tratamientos que deben ser individualizados según el paciente. Para el manejo sintomático del síndrome carcinoide se utilizan los análogos de la somatostatina como el octreotida.

El pronóstico es muy heterogéneo y depende de múltiples variables, en un tumor de crecimiento lento, la supervivencia puede superar los 10 años, aunque en caso de tener compromiso cardíaco la misma se ve considerablemente disminuida. ⁽¹⁾

Es fundamental la alta sospecha clínica para reconocer las características de este síndrome en vistas a realizar un diagnóstico precoz y adecuado. A continuación, presentamos el caso de una paciente con un tumor neuroendocrino bronquio pulmonar que se presentó con un síndrome carcinoide con afectación cardíaca.

Caso clínico

Sexo femenino, de 42 años. Hermana de 26 años con diagnóstico de neoplasia de páncreas de estirpe endocrina en estudio. Comenzó tres años previos a la consulta, con episodios de diarrea y dolor abdominal. Concomitante algunos episodios de sofocos con rubor y calor facial intermitentes de corta duración, sin fiebre. No presentó síntomas respiratorios ni repercusión general. De la valoración en dicha oportunidad se destaca examen físico normal y tomografía computada (TC) de abdomen sin alteraciones.

Consultó porque en el último año presentaba edemas de miembros inferiores, disnea de esfuerzo, disnea de decúbito y palpitations. Persistía con diarreas y episodios de rubor facial.

Al examen físico se destacaba un buen estado general y la presencia de un soplo sistólico en foco mitral con edemas de miembros inferiores que dejaban Godet.

Analítica sanguínea básica normal.

Electrocardiograma (ECG): Ritmo sinusal de 90 cpm. Onda P normal. PR 0,16 seg. BIRD. Repolarización normal.

Registro Holter: Extrasistoles supraventriculares frecuentes.

Dosificación de Pro BNP: 1.133 pg/ml

Ecocardiograma transtorácico (ETT): FEVI 65%, estenosis mitral de grado moderado (área 1,2 cm², gradiente máximo 7 mmHg, gradiente pulmonar 14 mmHg), válvulas tricuspídeas engrosadas con insuficiencia severa, PSAP 47 mmHg. Cavidades derechas dilatadas.

Con planteo inicial de valvulopatía por enfermedad reumática, se comenzó tratamiento fisiopatológico. Presentó mala evolución, con peoría sintomática.

A los 6 meses se realizó Ecocardiograma transesofágico (ETE): FEVI 60%. Válvula mitral de aspecto reumático con estenosis severa (0,9 cm²). Válvula tricúspide con velos engrosados, retraídos e hipomóviles IT masiva. Figura 1.

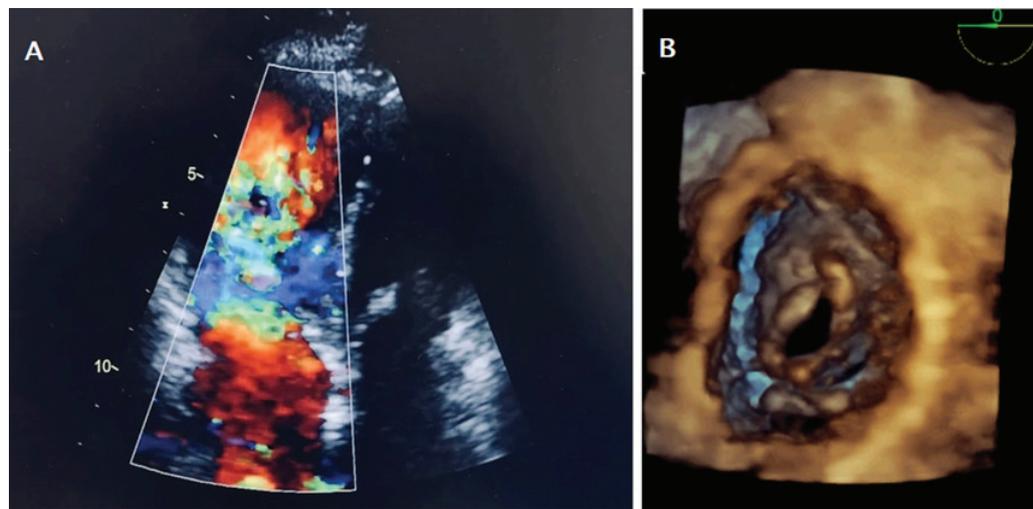


Figura 1: A) Ecocardiograma Transesofágico. Insuficiencia tricúspide masiva. B) Planimetría 3D de Válvula mitral.

Por las características ecográficas e historia clínica previa, se plantea Cardiopatía Carcinoide.

Para confirmar el planteo de síndrome carcinoide, se realizó dosificación de ácido 5 hidroxindolacético (5-HIAA) en orina: 22,3 mg/24 hs (valores normales entre 2 y 10 mg/24horas) y Serotonina en sangre 1.530 ng/ml (normal menor a 230 ng/ml).

Para el estudio etiológico, se solicitó radiografía de tórax que mostró arteria pulmonar prominente, fondo de saco costo diafragmático izquierdo borrado, doble contorno con sospecha de atelectasia lobar inferior izquierda. Figura 2.

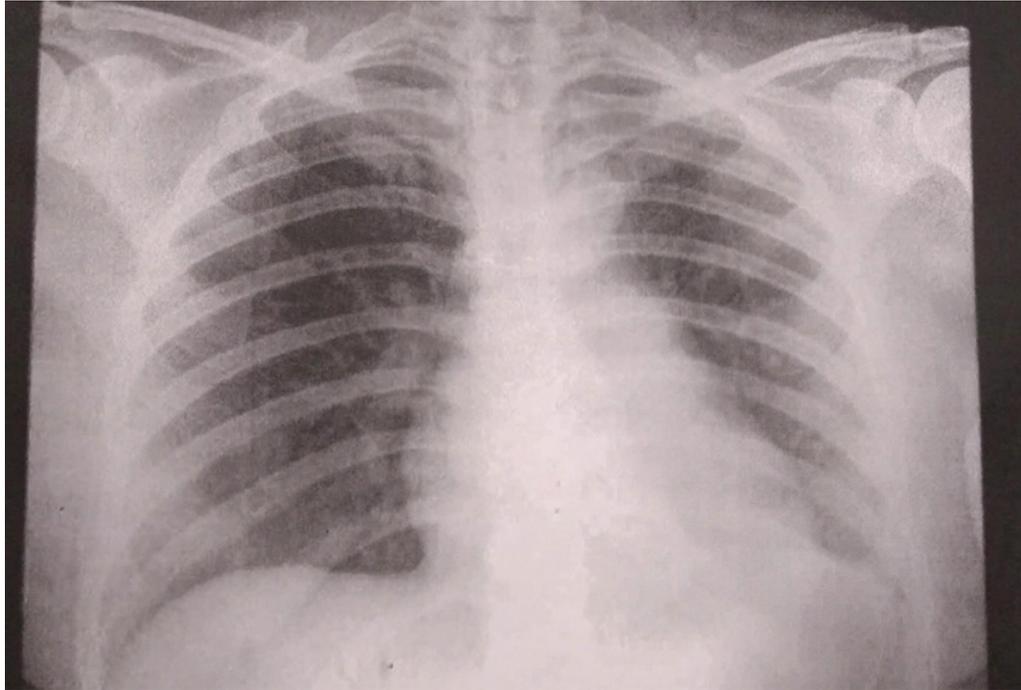


Figura 2: Radiografía de Tórax: Arteria pulmonar prominente, doble contorno inferior izquierdo.

TC cuello, tórax, abdomen y pelvis: Atelectasia del lóbulo inferior izquierdo con obstrucción del bronquio lobar inferior próximo a su origen. Sin adenopatías. Figura 3.

Fibrobroncoscopía: mostró obstrucción del bronquio lobar inferior izquierdo, se realizó biopsia transbrónquica. Anatomía patológica confirmó una neoplasia neuroendocrina con inmunohistoquímica positiva para cromogranina, sinaptofisina y CD56. Figura 4.

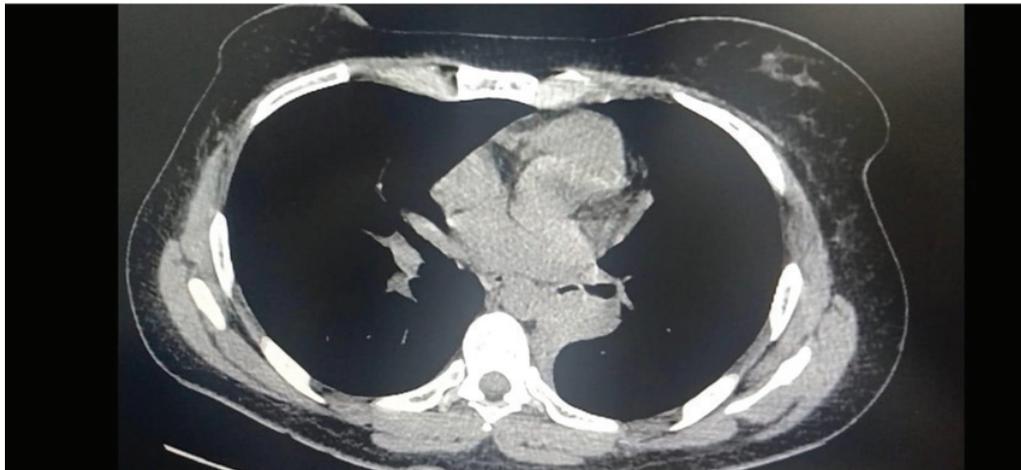


Figura 3: Tomografía de tórax. Atelectasia lobar inferior izquierda

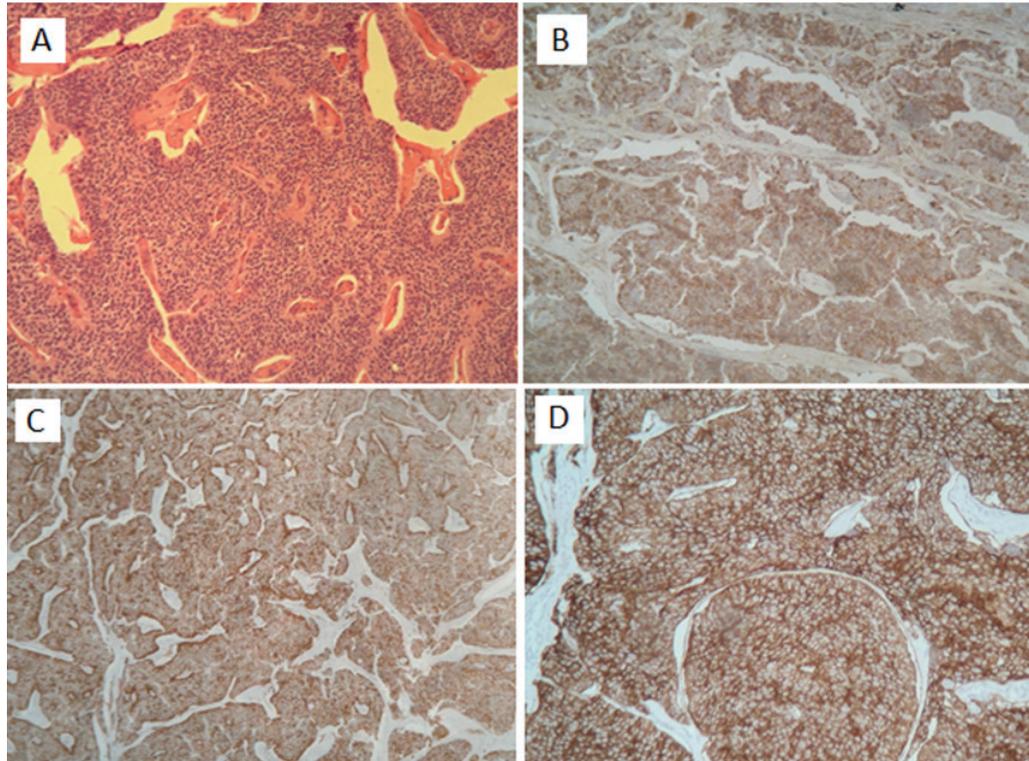


Figura 4: A Tinción de hematoxilina. Células en patrón insular, rodeadas por delicados tractos conuntivo-vasculares. B Cromogranina, C Sinaptofisina, D CD56. B,C y D Técnicas neuroendócrinas.

Se realizó tratamiento con octreotide con mejoría clínica, mejorando los sofocos y la diarrea, se normalizaron los valores de 5-HIAA.

Con una estadificación pre quirúrgica IA se realizó con fines curativos una neumonectomía izquierda en primer tiempo buscando disminuir carga tumoral y riesgo de segunda cirugía. Posteriormente, una vez recuperada de la primera cirugía, a los 3 meses se realizó doble recambio valvular mitral y tricuspídea con prótesis biológicas, sin complicaciones. Como hallazgo intraoperatorio las válvulas afectadas estaban engrosadas y retraídas.

A los 6 meses se realizó Tomografía de Emisión de Positrones (PET) que evidenció adenopatía latero traqueal izquierda de 14x19 mm de diámetro, con receptores de somatostatina. Se comenzó tratamiento de radioterapia que está actualmente recibiendo.

La paciente se encuentra asintomática en lo cardiorrespiratorio con una buena capacidad funcional, ha presentado episodios de flutter auricular el cuál se manejó con amiodarona y se encuentra anticoagulada con rivaroxaban. Los valores de 5-HIAA se encuentran en valores normales.

Es fundamental destacar el seguimiento multidisciplinario en esta paciente, actualmente es controlada regularmente por parte de medicina interna, cardiología, oncología y psicología médica pero previamente también fue valorada por anestesia, cirugía cardíaca, cirugía de tórax y neumología.

Discusión

Los tumores carcinoides son tumores neuroendocrinos derivados de células procedentes del intestino embrionario. Son de crecimiento lento y de baja incidencia, en torno a 2,7 casos por cada 100.000 personas. ⁽²⁾ Su forma de presentación es muy variada y en general insidiosa, se estima que desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico transcurren en promedio 5 años.

Se presentan de forma esporádica o asociados a síndromes hereditarios como MEN 1 y MEN 2, enfermedad de Von Hippel-Lindau, esclerosis tuberosa y neurofibromatosis. ⁽²⁾

En este caso se destaca el antecedente familiar de primer grado de una neoplasia neuroendocrina pancreática de inicio en el joven. Hasta la fecha no se ha encontrado una asociación con un síndrome hereditario en particular.

El síndrome carcinoide es un síndrome paraneoplásico generado por la producción de serotonina (5-hidroxitriptamina) y otras sustancias secretadas por parte de estos tumores. Se han descrito aproximadamente 40 distintas proteínas asociadas con el síndrome carcinoide como la 5 hidroxindolacético, cromogranina A, bradiquinina, prostaglandinas E y F, sustancia P, kalikreina. ^(3,4)

Se presenta entre el 10 y el 20% de los pacientes con tumores neuroendócrinos. ^(1,2,7)

Es un síndrome con un amplio espectro clínico, la forma de presentación depende de la localización y del tamaño del tumor, así como de las sustancias que éste produzca.

Dentro de los tumores neuroendócrinos los más asociados con el síndrome carcinoide son aquellos originados en los órganos que se desarrollan a partir del intestino medio embrionario (intestino del duodeno 3 al colon transversal), las gónadas o los pulmones. ⁽¹⁾ Los tumores del intestino proximal no presentan la enzima que metaboliza el 5 hidroxitriptofano en serotonina, los tumores del intestino distal no suelen secretar hormonas activas y si las producen suelen ser metabolizadas por el hígado al entrar en la circulación portal (excepto aquellos con hígado metastásico o cirrótico). ^(1,3,8) Los tumores gonadales o pulmonares secretan directamente a la circulación sistémica por lo que si bien tienen menor incidencia en la población general, suelen estar más frecuentemente acompañados del síndrome carcinoide. Tal es el caso de la paciente en el que las sustancias secretadas en el tumor bronquial llegaban directamente al corazón derecho y posteriormente a la circulación sistémica. ^(1,3)

Los síntomas más frecuentes son los sofocos o tuforadas (flushing) que se presentan en el 90% de los pacientes; son episodios autolimitados de rubor y calor predominantemente en cara y tronco que en general duran pocos minutos y pueden ser desencadenados por el ejercicio, el estrés o la ingesta de ciertos alimentos (sobre todo los ricos en tiramina) ^(1,9). La diarrea se presenta en cerca del 70%, ^(3,10,11) es esporádica y se acompaña de dolor abdominal leve por lo cual no suele motivar la consulta de los pacientes. Tanto la diarrea como las tuforadas fueron los síntomas iniciales presentados en éste caso. Otros elementos menos frecuentes son el broncoespasmo en paciente sin antecedente de enfermedad respiratoria ⁽³⁾ y la pelagra cuya fisiopatología deriva del consumo exacerbado de triptófano para la producción de serotonina por estos tumores, por lo que se disminuye la producción de niacina. ^(1,3)

La afectación cardíaca del síndrome carcinoide es infrecuente y se conoce como síndrome de Hedinger. ⁽⁶⁾ Se caracteriza por depósitos en placas de tejido fibroso predominantemente en estructuras del corazón derecho (válvula tricúspide, válvula pulmonar, arteria pulmonar, vena cava y seno coronario), ⁽⁶⁾ la afectación del corazón izquierdo es muy infrecuente y se relaciona con pacientes con shunts interauriculares, con enfermedad prolongada o con patología pulmonar, como en éste caso, probablemente debido a que las sustancias vasoactivas se inactivan en su paso a través de la circulación pulmonar. ⁽¹²⁾

La lesión valvular fibrosante se inicia en el endocardio de las cúspides valvulares, pero puede afectar al aparato subvalvular y los músculos papilares, produciendo estenosis y/o insuficiencia valvular. ⁽⁶⁾ En el 90% de los síndromes de Hedinger hay afectación de las tres válvulas de la tricúspide lo cual condiciona una posición permanente de "semiapertura" valvular, resultando en insuficiencia y/o estenosis, con posterior sobrecarga de ventrículo (90%) y aurícula derecha (100%). El rol del ecocardiografista en el diagnóstico de cardiopatía carcinoide fue fundamental en ésta paciente.

Otra manifestación que interesa destacar por su alta mortalidad son las crisis carcinoideas, que se manifiestan como episodios bruscos de hiperglicemia, rubefacción, hipertensión o hipotensión, taquiarritmias y broncoespasmo refractario que se producen sobre todo en el peri-operatorio al manipular el tumor tanto al biopsiar o resear. En los casos en los que se conoce previamente la naturaleza del tumor es importante intentar prevenirlo, lo cual se logra realizando tratamiento previo y peri-operatorio con análogos de somatostatina, como se indicó en ésta paciente previo a ambas cirugías. ^(1,13,14)

El diagnóstico de síndrome carcinoide se basa en la clínica y la analítica. Los principales marcadores son la 5 hidroxindolacético en orina (metabolito de la serotonina) el cual cuando es determinado en 24 horas tiene una sensibilidad del 73% y una especificidad del 100% ^(4,15) y la cromogranina A que tiene mayor sensibilidad y es útil para evaluar la respuesta al tratamiento. ^(1,16) Otros test como la concentración de serotonina o de 5 HIAA en sangre no suelen tener buen rendimiento. El octreoscan (estudio imagenológico con gammagrafía en el que se marcan receptores de somatostatina, expresados en tumores neuroendócrinos) y otros estudios imagenológicos como la tomografía computada son útiles para buscar el tumor que origina el síndrome carcinoide. ⁽¹⁷⁾ El diagnóstico definitivo del tumor neuroendócrino es anatómo patológico.

El tratamiento es complejo. Consta de dos grandes pilares: el tratamiento del síndrome carcinoide y el tratamiento de la enfermedad de base. Para el síndrome carcinoide y su manejo sintomático se utilizan análogos de la somatostatina como el octreotide, la sandostatina o lanreotide. También se ha visto que estos fármacos pueden tener actividad antitumoral.^(1, 14) Los tumores neuroendocrinos son de resolución quirúrgica, siendo el objetivo la resección completa. Incluso en ciertos pacientes con metástasis hepáticas o ganglionares se puede plantear un tratamiento quirúrgico pretendidamente curativo. Existen dependiendo de la localización y la estadificación del tumor diferentes quimioterapias o tratamientos médicos que pueden reducir el tumor, aunque raramente logran eliminarlo por sí solas. Las guías de la ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) recomiendan un tratamiento individualizado dado la heterogeneidad de los pacientes y las múltiples herramientas terapéuticas que están disponibles. Dentro de las mismas están los ya mencionados análogos de la somatostatina, el interferón alfa, algunas terapias dirigidas como el everolimus y el sunitinib y los quimioterápicos sistémicos. Los quimioterápicos se utilizan en general en tumores pancreáticos o enfermedades avanzadas o que progresan bajo ciertas condiciones y marcadores histopatológicos. Algunos de los que se utilizan son la doxorubicina, la capecitabina o el cisplatino.⁽¹⁴⁾

Los tumores bronquiales como el de nuestro paciente son especialmente poco sensibles a las quimioterapias. La radioterapia es otra herramienta que se puede plantear sobre todo en el post operatorio de tumores en los cuales no se logró resección completa, como en el caso de nuestra paciente, o de forma paliativa en algunos tumores óseos.⁽¹⁸⁾ La indicación de otros tratamientos depende del compromiso de la enfermedad, en éste caso la gravedad de su cardiopatía carcinoide requirió de cirugía de recambio valvular.

Dado la complejidad del tratamiento es imprescindible su planificación por parte de un equipo multidisciplinario integrado por oncología, cirugía y medicina interna. Dependiendo de cada paciente también suelen ser fundamentales cardiología, neumología, gastroenterología, psicología médica y en muchas ocasiones un equipo de cuidados paliativos, siendo muy importante su aporte desde etapas tempranas de la enfermedad.

En cuanto al pronóstico es muy heterogéneo. En general los tumores neuroendocrinos son de lento crecimiento, con una media de sobrevida de 10 años. En pacientes con la enfermedad carcinoide cardíaca se reduce a un promedio de 4 años.⁽¹⁹⁾ En nuestra paciente el pronóstico vital está supeditado a la evolución del ganglio residual y a la eventual aparición de otros tumores teniendo en cuenta la posible asociación con un síndrome genético.

Por la franca peoría del pronóstico en caso de enfermedad carcinoide cardíaca establecida, se justifica el cribado anual con biomarcadores como el NT-proBNP en todos los pacientes con tumores neuroendocrinos que tienen elementos de síndrome carcinoide, con o sin enfermedad metastásica aún en ausencia de síntomas cardiovasculares.⁽²⁰⁾ En casos de compromiso cardíaco confirmado o con valores elevados NT-proBNP el consenso europeo de tumores neuroendocrinos recomienda la realización anual de ecocardiograma.⁽²⁰⁾

Conclusiones

El síndrome carcinoide es una entidad infrecuente, cuya importancia radica en que suele ser inicialmente indolente y la única manifestación de una enfermedad oncológica, que diagnosticada en estadios precoces es potencialmente curable.

Es necesario tener un alto nivel de sospecha clínica ante la aparición de síntomas sugestivos para evitar el retraso diagnóstico. La cardiopatía carcinoide secundaria a tumores neuroendocrinos es poco frecuente, pero particularmente distintiva en los tumores bronquio pulmonares, y debe ser tenida en cuenta frente a patología valvular fundamentalmente de corazón derecho.

Bibliografía

- 1- Gade AK, Olariu E, Douthit NT. Carcinoid Syndrome: A Review. *Cureus*. 2020 Mar 5;12(3):e7186. doi: 10.7759/cureus.7186. PMID: 32257725; PMCID: PMC7124884.
- 2- National Organization for Rare Disorders. Carcinoid Syndrome [Internet]. Massachusetts: NORD; updated 2017 [cited: 12/12/2023] Available in: <https://rarediseases.org/rare-diseases/carcinoid-syndrome>
- 3- Rubin de Celis Ferrari AC, Glasberg J, Riechelmann RP. Carcinoid syndrome: update on the pathophysiology and treatment. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018 Aug 20;73(suppl 1):e490s. doi: 10.6061/clinics/2018/e490s.

- 4- Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology*. 2005 May;128(6):1717-51. doi: 10.1053/j.gastro.2005.03.038.
- 5- Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, Davar J. Analysis of 150 patients with carcinoid syndrome seen in a single year at one institution in the first decade of the twenty-first century. *Am J Cardiol*. 2008 Feb 1;101(3):378-81. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.08.045.
- 6- Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Burke M, Taylor AM, Caplin ME, Davar J. Features of carcinoid heart disease identified by 2 – and 3-dimensional echocardiography and cardiac MRI. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010 Jan;3(1):103-11. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.886846.
- 7- Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S, Shih YT, Yao JC. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2017 Apr;18(4):525-534. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30110-9.
- 8- Pinchot SN, Holen K, Sippel RS, Chen H. Carcinoid tumors. *Oncologist*. 2008 Dec;13(12):1255-69. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0207.
- 9- Gut P, Czarnywojtek A, Bczyk M, Ziemnicka K, Fischbach J, Wrotkowska E, Ruchała M. Clinical features of gastroenteropancreatic tumours. *Prz Gastroenterol*. 2015;10(3):127-34. doi: 10.5114/pg.2015.52346.
- 10- Hannah-Shmouni F, Stratakis CA, Koch CA. Flushing in (neuro)endocrinology. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016 Sep;17(3):373-380. doi: 10.1007/s11154-016-9394-8.
- 11- Boutzios G, Kaltsas G. Clinical Syndromes Related to Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms. *Front Horm Res*. 2015;44:40-57. doi: 10.1159/000382053.
- 12- Luis SA, Pellikka PA. Carcinoid heart disease: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jan;30(1):149-58. doi: 10.1016/j.beem.2015.09.005.
- 13- Condrón ME, Jameson NE, Limbach KE, Bingham AE, Sera VA, Anderson RB, et al. A prospective study of the pathophysiology of carcinoid crisis. *Surgery*. 2019 Jan;165(1):158-165. doi: 10.1016/j.surg.2018.04.093.
- 14- Kaltsas G, Caplin M, Davies P, Ferone D, Garcia-Carbonero R, Grozinsky-Glasberg S, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pre – and Perioperative Therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):245-254. doi: 10.1159/000461583.
- 15- Maroun J, Kocha W, Kvols L, Bjarnason G, Chen E, Germond C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of carcinoid tumours. Part 1: The gastrointestinal tract. A statement from a Canadian National Carcinoid Expert Group. *Curr Oncol*. 2006. PMID: 17576444
- 16- Gut P, Czarnywojtek A, Fischbach J, Bczyk M, Ziemnicka K, Wrotkowska E, Gryczyńska M, Ruchała M. Chromogranin A – unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. *Arch Med Sci*. 2016 Feb 1;12(1):1-9. doi: 10.5114/aoms.2016.57577.
- 17- Teunissen JJ, Kwkkeboom DJ, Valkema R, Krenning EP. Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2011 Oct 17;18 Suppl 1:S27-51. doi: 10.1530/ERC-10-0282.
- 18- Rodríguez Salas N, Castellano Gauna D, coords. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de tumores neuroendocrinos OncoSur: Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid [Internet]. Madrid: Oncosur; 2011 [acceso 20/11/2023]. Disponible en: <https://www.oncosur.org/images/guias/pdf/Guia-clinica-de-diagnostico-y-tratamiento-de-Tumores-Neuroendocrinos.pdf>
- 19- Møller JE, Pellikka PA, Bernheim AM, Schaff HV, Rubin J, Connolly HM. Prognosis of carcinoid heart disease: analysis of 200 cases over two decades. *Circulation*. 2005 Nov 22;112(21):3320-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553750.
- 20- Knigge U, Capdevila J, Bartsch DK, Baudin E, Falkerby J, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-Up and Documentation. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):310-319. doi: 10.1159/000458155.

Nota de contribución autoral

Luca Quiroz: Concepción y diseño del trabajo, recolección de datos, redacción del manuscrito.

Alejandra Amodio: Concepción y diseño del trabajo, recolección de datos, redacción del manuscrito.

Matías Pallas: Recolección de datos, redacción del manuscrito.

Verónica Torres Esteche: Redacción y revisión crítica del manuscrito.

Nota de disponibilidad de datos

Los autores declaran que el conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio no se encuentran disponibles.

Nota del editor

El editor responsable por la publicación del presente artículo es la Dra. Mercedes Perendones.