

# Cuore carcinoide e tumore primitivo dell'ovaio

Lucio Targa, Giovanni Conti, Alessandro Gabellini, Sante Bergamo\*, Alessi Rossetto\*, Federico Corbara

Dipartimento Medico, U.O. Cardiovascolare, \*U.O. di Medicina, Ospedale Civile, Este (PD)

**Key words:**  
Carcinoid syndrome;  
Heart failure;  
Tricuspid stenosis.

Carcinoid heart disease occurs in about one third of patients with carcinoid syndrome, especially in those with ileal carcinoid and hepatic metastases. Patients with primary ovarian carcinoid tumor are extremely rare. In these circumstances, typical carcinoid cardiac lesions may develop unassociated with hepatic metastases, due to the venous drainage from the ovaries into the inferior vena cava of vasoactive released substances such as serotonin.

The present report describes a woman with unrecognized primary ovarian carcinoid tumor, unexpectedly exhibiting heart failure. Diagnosis was performed on the basis of echocardiographic findings, occurrence of diarrhea and increased levels of 5-hydroxy-indoleacetic acid (5-HIAA). After complete surgical removal of the tumor, the patient was maintained under therapy with ACE-inhibitors and diuretics. Levels of 5-HIAA are still within normal range, there is regression of heart failure and echocardiographic findings are stabilized. These data confirm the importance of prompt diagnosis for a favorable prognosis of carcinoid heart disease.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (4): 450-453)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto l'8 novembre 2001; accettato il 9 gennaio 2002.

Per la corrispondenza:

Dr. Lucio Targa

U.O. Cardiovascolare  
Ospedale Civile  
ASL 17  
Via San Fermo  
35042 Este (PD)  
E-mail:  
luciotarga@yahoo.it

## Introduzione

I tumori carcinoidi interessano, più frequentemente, il piccolo intestino, i polmoni ed i bronchi<sup>1-4</sup>. In circa l'8% dei pazienti con tumore carcinoide compaiono segni e sintomi riferibili alla sindrome da carcinoide<sup>2</sup>. Tale sindrome compare, quasi esclusivamente, nei carcinoidi gastrointestinali, tributari del sistema portale, solo dopo aver dato origine a metastasi epatiche<sup>1-3</sup>. Le manifestazioni più frequenti sono "flushing", diarrea e dolori addominali<sup>2,3</sup>. Disturbi cardiovascolari sono presenti in circa un terzo dei pazienti con sindrome da carcinoide, mentre lesioni tipiche da cuore carcinoide sono state evidenziate nel 17% dei pazienti<sup>2</sup>. In questi ultimi, l'insufficienza della tricuspide è presente nella quasi totalità dei casi, al contrario, stenosi della tricuspide, stenosi e insufficienza della valvola polmonare sono riscontrabili con diversa frequenza e gravità<sup>5-9</sup>.

Il carcinoide ovarico è estremamente raro e rappresenta meno dello 0.3-0.5% di tutti i carcinoidi<sup>1,4</sup> e meno dello 0.1% dei carcinomi ovarici<sup>4</sup>. Segni e sintomi di sindrome da carcinoide sono descritti in circa un terzo dei casi<sup>10,11</sup>. A nostra conoscenza, solo 16 casi di cuore carcinoide da neoplasia primaria dell'ovaio sono stati descritti in letteratura<sup>10-25</sup>.

Caratteristicamente, il tumore ovarico può dare origine a sindrome da carcinoide e a impegno cardiaco, prima di sviluppare lesioni metastatiche, poiché rilascia le sue sostanze direttamente nel sistema cavale. La rimozione chirurgica della neoplasia ovarica può essere radicale; in alcuni casi può prevenire la progressione delle lesioni cardiache<sup>12,23</sup>, in altri casi, la cardiopatia continua a progredire<sup>18,21</sup>.

## Caso clinico

Una donna di 54 anni giungeva alla nostra osservazione lamentando da 10 giorni incremento dei valori pressori, intensa astenia, dispnea al minimo sforzo (classe funzionale NYHA II-III). Inoltre, da circa 1 mese lamentava dolori addominali, sporadici episodi di diarrea, insonnia e facile irritabilità. Nell'anamnesi si evidenziava ipertensione arteriosa da circa 10 anni, ben controllata con metoprololo 100 mg/die, pregressa safenectomia.

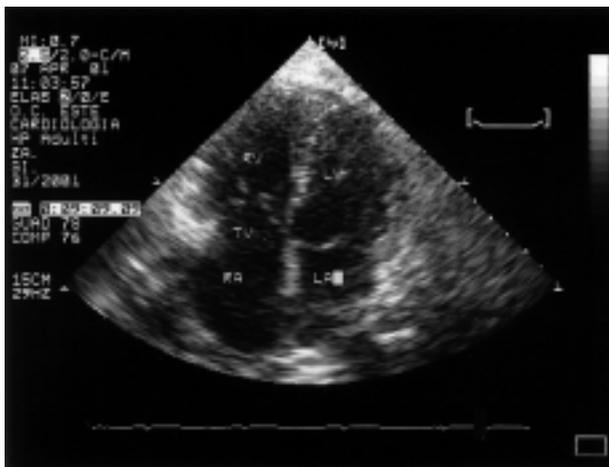
L'esame obiettivo mostrava edema ai piedi e alle caviglie, attività cardiaca ritmica, soffio sistolico di grado 2/6 puntale ed eiettivo, lieve soffio diastolico, meglio udibile al mesocardio, terzo tono. La pressione arteriosa era 160/120 mmHg. Non erano presenti segni di stasi polmonare. L'addo-

me era trattabile, lievemente meteorico, il margine inferiore epatico era palpabile.

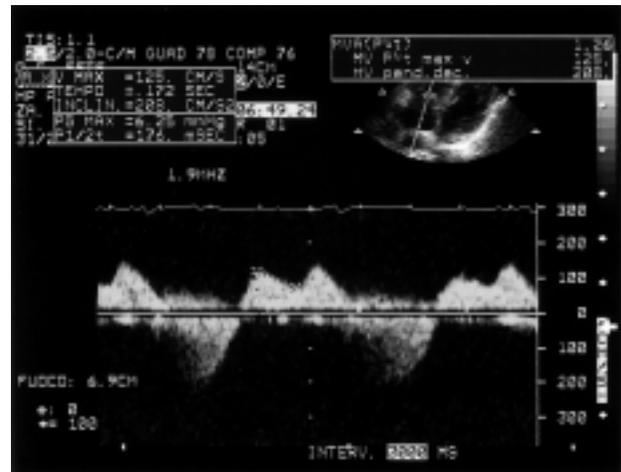
All'elettrocardiogramma era presente un ritmo sinusale (78 b/min), con deviazione assiale sinistra del QRS, bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche, alterazioni aspecifiche del recupero ventricolare nelle derivazioni inferiori.

La radiografia del torace dimostrava una lieve cardiomegalia e assenza di congestione polmonare. L'ecocardiogramma transtoracico dimostrava un ventricolo sinistro con normale volumetria e funzione contrattile, senza anomalie della cinesi regionale e con spessori parietali ai limiti superiori della norma. Erano presenti un piccolo jet da rigurgito mitralico ed aortico. Le camere cardiache destre apparivano lievemente dilatate, i lembi tricuspidalici apparivano ispessiti, retratti e moderatamente ipomobili (Fig. 1), era presente un rigurgito tricuspide di entità moderata, con stenosi di grado medio, ed un'area stimata dinamica al Doppler continuo, sulla base del tempo di dimezzamento della pressione, di circa 1.3 cm<sup>2</sup> (Fig. 2), e valori di pressione polmonare sistolica calcolata nei limiti (massimo 30 mmHg). La valvola polmonare appariva strutturalmente normale, era presente un lieve rigurgito e un gradiente di picco transvalvolare al Doppler continuo di 12 mmHg. La paziente veniva ricoverata per eseguire ulteriori approfondimenti diagnostici, ma rifiutava un ecocardiogramma transesofageo.

La presenza di un quadro clinico caratterizzato da scompenso cardiaco destro, con interessamento della valvola tricuspide e da disturbi addominali, aveva fin da subito suggerito una possibile diagnosi di sindrome da carcinoide, con impegno cardiaco. La paziente non aveva mai assunto farmaci anoressizzanti. È stata trattata, efficacemente, con furosemide, nitrati, ACE-inibitori e amlodipina. Gli esami ematochimici di routine erano



**Figura 1.** L'ecocardiogramma bidimensionale, apicale 4 camere, documenta le tipiche alterazioni del cuore carcinoide. È presente una dilatazione delle camere destre, la valvola tricuspide appare ispessita e ipomobile, con assenza di coaptazione dei lembi in sistole, responsabile dell'insufficienza tricuspide. LA = atrio sinistro; LV = ventricolo sinistro; RA = atrio destro; RV = ventricolo destro; TV = valvola tricuspide.



**Figura 2.** La presenza di una stenosi moderata della tricuspide è confermata all'ecocardiogramma Doppler ad onda continua, che dimostra un tempo di dimezzamento della pressione prolungato, con un'area valvolare dinamica stimata di circa 1.3 cm<sup>2</sup>.

nella norma, eccetto che per una transitoria ipokaliemia (3.2 mmol/l). Il dosaggio dell'acido 5-idrossindolacetico (5-HIAA) urinario è risultato particolarmente elevato (376 μmol/l, v.n. 10-31 μmol/l), e aumentate erano anche le normetanefrine urinarie (2.7 μmol/l, v.n. 0.57-1.9 μmol/l). Normali invece sono risultati il dosaggio di catecolamine urinarie, acido vanilmandelico e dei più comuni marker neoplastici (antigene carcinoembrionario, antigene carboidratico 19.9). All'ecografia addominale fegato, pancreas, reni, surreni e milza sono risultati nella norma. In sede pelvica, in regione annessiale destra, veniva segnalata una formazione espansiva rotondeggiante, disomogenea, a margini netti, che si confermava alla tomografia assiale computerizzata addominale delle dimensioni di circa 92 × 87 mm. Una scintigrafia globale corporea con iniezione e.v. di tracciante 111In-pentetreotide (122 MBq), a 4 e 24 ore, ha dimostrato in regione pelvica, in regione sovraescivale, una vasta area grossolanamente ovalare di nettissima ipercaptazione, discretamente disomogenea nella porzione inferiore destra. La paziente è stata sottoposta ad intervento chirurgico di annessiectomia destra. Durante l'intervento è stata eseguita anche estemporanea biopsia di nodulo epatico, risultato negativo per neoplasia all'esame istologico. L'ovaio misurava 10.5 × 7.2 cm, presentava una parte di circa 2 cm di aspetto cistico, la superficie esterna appariva ben demarcata. All'esame istologico si trattava di carcinoide a pattern prevalentemente tubulare, con aree di tipo insulare e cistico, con focale invasione vascolare, senza evidenti atipie e con rare mitosi, non superante la capsula. Una forte reazione immunohistochimica per la cromogranina confermava la natura endocrina della neoplasia. Il decorso postoperatorio è risultato regolare. Dopo l'intervento, il dosaggio di 5-HIAA si è prontamente normalizzato. A distanza di 6 mesi, la paziente sta bene (classe funzionale NYHA I), i segni di scompenso sono regrediti ed i dati ecocardiografici appaiono stabili. È in

terapia con ACE-inibitori e diuretici. Non sono stati prescritti analoghi della somatostatina.

## Discussione

La sindrome da carcinoide è di gran lunga più frequente nei pazienti anziani, con neoplasia localizzata al piccolo intestino e con livelli di serotonina elevati<sup>1,2</sup>. La serotonina è sintetizzata a partire dal 5-idrossitriptofano, viene metabolizzata a 5-HIAA ed è escreta nelle urine<sup>1</sup>. Ha una potente azione vasoattiva ed è stato osservato che viene secreta in considerevoli quantità dai tumori carcinoidi, unitamente ad altre sostanze vasoattive (corticotropina, istamina, dopamina, noradrenalina, adrenalina, sostanza P, neurotensina, prostaglandine, callicreina)<sup>1,2</sup>. La sindrome da carcinoide è caratterizzata da disturbi cutanei ("flushing", teleangectasia, dermatite simil-pellagra), gastrointestinali (diarrea, dolore addominale, ostruzione intestinale), respiratori (dispnea, episodi asmatici), cardiovascolari (lesione del cuore destro con stenosi/insufficienza della tricuspide e polmonare, ipotensione e, più raramente, severa ipertensione), e neurologici (disturbi della personalità). La manifestazione più diffusa è il "flushing" (78%), ma frequenti sono anche la diarrea (67%) ed i dolori addominali (34%). I disturbi cardiovascolari sono presenti in circa un terzo dei casi, l'edema nel 21%, la dispnea nel 19% e lesioni tipiche da cuore carcinoide nel 17% dei casi<sup>2</sup>. Nell'ambito dei pazienti con sindrome da carcinoide, quelli con impegno cardiaco hanno, generalmente, tumori di durata più lunga e livelli di 5-HIAA più elevati<sup>2,8</sup>.

Le lesioni caratteristiche del cuore carcinoide consistono in placche di tessuto fibroso, prive di fibre elastiche, che coprono l'endocardio delle camere cardiache e le valvole del cuore destro. Il deposito di tessuto fibroso prevale sul lato ventricolare dei lembi della tricuspide, e sul versante arterioso della valvola polmonare. La valvola tricuspide è interessata nel 97% dei casi; più frequentemente si osserva insufficienza anche se non è raro riscontrare un certo grado di stenosi. La valvola polmonare è interessata nell'88% dei casi; in generale, prevale la stenosi, associata a gradi diversi di insufficienza<sup>3,6,9</sup>. Tale differente evoluzione deriva, principalmente, dalle dimensioni dell'orifizio della valvola polmonare, che è molto più piccolo dell'orifizio della tricuspide. Quando vi è l'impegno di entrambe le valvole del cuore destro, si hanno gravi conseguenze funzionali, poiché la stenosi polmonare aumenta l'entità del rigurgito tricuspidalico<sup>3</sup>. Lesioni valvolari, simili a quelle osservate nel cuore carcinoide, sono state riscontrate in pazienti che hanno assunto farmaci anoressizzanti, come fenfluramina e dexfenfluramina, sostanze che interferiscono con il normale metabolismo della serotonina<sup>1,26,27</sup>. L'impegno cardiaco del cuore sinistro è raro; è stato descritto in circa il 7% dei casi e generalmente è associato a carcinoide bronchiale o alla presenza di uno shunt destro-sinistro, come nel caso di fo-

rame ovale pervio<sup>6</sup>. Nel 10% dei casi è presente un lieve versamento pericardico<sup>9</sup>.

Il carcinoide ovarico è raro. Da una revisione della letteratura degli ultimi 50 anni sono stati descritti 316 pazienti con tumore ovarico primario e, di questi, solo per 157 esistono dettagliate informazioni<sup>4</sup>. Segni e sintomi di sindrome da carcinoide sono descritti in circa un terzo dei casi<sup>10,11</sup>. Nell'ampio registro della Mayo Clinic e del Colorado Tumor Registry (1956-1995) sono descritti 17 pazienti con carcinoide ovarico, 5 (29%) presentavano sindrome da carcinoide, solo 2 evidenziano impegno cardiaco<sup>11</sup>. Soga et al.<sup>2</sup> riportano 28 casi di sindrome da carcinoide su 149 pazienti con carcinoide ovarico primitivo (19%), di questi, solo una minoranza presentava anche impegno cardiaco. A nostra conoscenza, solo 16 casi di cuore carcinoide da neoplasia primaria dell'ovaio sono descritti in letteratura<sup>2,10-25</sup>. Tali neoplasie sono diagnosticate più spesso in seguito al riscontro di una massa pelvica o alla comparsa di disturbi come diarrea e "flushing", più raramente in seguito al riscontro di lesioni da cuore carcinoide.

Il caso descritto presenta alcune peculiarità: in particolare, la relativa breve durata dei sintomi come diarrea e dolori addominali, il rapido instaurarsi di segni e sintomi di scompenso cardiaco destro, e il significativo rialzo dei valori pressori, fino a pochi giorni prima efficacemente controllati dalla terapia con metoprololo.

Nel nostro caso, la presenza di questi disturbi e l'evidenza, all'ecocardiogramma, di camere destre dilatate, di una valvola tricuspide con lembi ispessiti, moderatamente ipomobili, determinanti una stenosi della tricuspide moderata e un rigurgito di entità moderata, ci avevano portato ad ipotizzare una possibile sindrome da carcinoide. L'interessamento precoce della valvola tricuspide, con steno-insufficienza di grado moderato, potrebbe essere legato ai valori di 5-HIAA particolarmente elevati, che sembrano giocare un ruolo importante nella comparsa e nella progressione del cuore carcinoide<sup>8,9</sup>. Anche per la nostra paziente, il tumore ovarico aveva dato origine a sindrome da carcinoide e a impegno cardiaco, in assenza di lesioni metastatiche. A differenza dei carcinoidi ileali, il carcinoide ovarico rilascia le sue sostanze direttamente nel sistema cavale (la vena ovarica destra nella vena cava inferiore, la vena ovarica sinistra nella vena renale). La prognosi del caso da noi descritto appare favorevole, poiché il carcinoide ovarico era, fortunatamente, limitato all'ovaio<sup>10</sup>. La rimozione chirurgica della neoplasia ovarica, quando è radicale, può prevenire la progressione delle lesioni cardiache<sup>12,23</sup>, anche se, in alcuni casi, la cardiopatia può comunque progredire<sup>18,21</sup>. In linea generale, la chirurgia cardiaca, in particolare a carico della valvola tricuspide, se pur gravata da una non trascurabile mortalità e morbilità perioperatoria, può migliorare significativamente la classe funzionale e prolungare la sopravvivenza<sup>5,21,24,28</sup>. Nei pazienti con sindrome da carcinoide, dove non è possibile una terapia chirurgica radicale, è risultato efficace il trattamento con analoghi della

somatostatina<sup>1,19</sup>. In questi casi, la riduzione o, meglio, la normalizzazione dei valori di 5-HIAA urinari, durante il trattamento, sembrano condizionare la comparsa e la progressione delle lesioni cardiache<sup>9</sup>. La completa e stabile normalizzazione dei livelli di 5-HIAA urinari, postintervento chirurgico, osservati nella nostra paziente, ci lasciano ben sperare riguardo all'arresto della progressione dell'impegno valvolare.

## Riassunto

Il cuore carcinoide compare in circa un terzo dei pazienti con sindrome da carcinoide, specie in quelli con tumore a sede ileale e metastasi epatiche. Le pazienti con carcinoide ovarico primitivo sono estremamente rare. In questi casi, le lesioni cardiache, tipiche del carcinoide, possono manifestarsi in assenza di metastasi epatiche, per il drenaggio venoso dalle ovaie alla vena cava inferiore di sostanze vasoattive, in particolare la serotonina.

Si descrive il caso di una donna con tumore carcinoide ovarico, misconosciuto, presentatasi per scompenso cardiaco. La diagnosi è stata posta in base agli aspetti ecocardiografici, la presenza di diarrea e di livelli elevati di acido 5-idrossindolacetico urinario. Dopo la completa rimozione chirurgica della neoplasia, i segni di scompenso sono regrediti, la paziente è in terapia con ACE-inibitori e diuretici, i livelli di acido 5-idrossindolacetico si sono normalizzati, ed i dati ecocardiografici appaiono stabili. Si conferma l'importanza di una diagnosi precoce per un decorso favorevole del cuore carcinoide.

*Parole chiave:* Scompenso cardiaco; Sindrome da carcinoide; Stenosi tricuspide.

## Bibliografia

- Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999; 340: 858-68.
- Soga J, Yakuwa Y, Osaka M. Carcinoid syndrome: a statistical evaluation of 748 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* 1999; 18: 133-41.
- Roberts WC. A unique heart disease associated with a unique cancer: carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 1997; 80: 251-6.
- Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79: 813-29.
- Moyssakis IE, Rallidis LS, Guida GF, Nihoyannopoulos PI. Incidence and evolution of carcinoid syndrome in the heart. *J Heart Valve Dis* 1997; 6: 625-30.
- Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, et al. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation* 1993; 87: 1188-98.
- Robiolio PA, Rigolin VH, Harrison JK, et al. Predictors of outcome of tricuspid valve replacement in carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 1995; 75: 485-8.
- Robiolio PA, Rigolin VH, Wilson JS, et al. Carcinoid heart disease. Correlation of high serotonin levels with valvular abnormalities detected by cardiac catheterization and echocardiography. *Circulation* 1995; 92: 790-5.
- Denney WD, Kemp WE, Anthony LB, Oates JA, Byrd BF. Echocardiographic and biochemical evaluation of the development and progression of carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1017-22.
- Robboy SJ, Norris HJ, Scully RE. Insular carcinoid primary in the ovary. A clinicopathological analysis of 48 cases. *Cancer* 1975; 36: 404-18.
- Davis KP, Hartmann LK, Keeney GL, Shapiro H. Primary ovarian carcinoid tumors. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 259-65.
- Chatterjee K, Heather JC. Carcinoid heart disease from primary ovarian carcinoid tumors. A case report and review of the literature. *Am J Med* 1968; 45: 643-8.
- Stephan E, de Wit J. Carcinoid heart disease from primary carcinoid tumour of the ovary. Haemodynamic and cine coronary angiocardiographic study after operation. *Br Heart J* 1974; 36: 613-6.
- Herremann F, Vernant P, Cachera JP, Monier P. Severe tricuspid insufficiency and primary carcinoid tumor of the ovary. Long-term success after valve replacement. Apropos of a case. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1978; 71: 72-80.
- Sworn MJ, Edlin GP, McGill DAF, Mousley JS, Monro JL. Tricuspid valve replacement in carcinoid syndrome due to ovarian primary. *BMJ* 1980; 280: 85-6.
- Artaza A, Beiner JAN, Gonzalez M, Aranda I, de Teresa EG, Pulpon LA. Carcinoid heart disease: report of a case secondary to a pure carcinoid tumor of the ovary. *Eur Heart J* 1985; 6: 800-5.
- Hilton P, Tweddell A, Wright A. Primary insular argentaffin carcinoma of ovary. Case report and literature review. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 1324-31.
- Oei SG, Kloosterman MD, Verhoeven ATHM. Primary ovarian carcinoid tumor in combination with carcinoid heart disease: a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989; 31: 185-8.
- Watson JT, Badner NH, Ali MJ. The prophylactic use of octreotide in a patient with ovarian carcinoid and valvular heart disease. *Can J Anaesth* 1990; 37: 798-800.
- Ayhan A, Gul Yapar E, Selcuk Tuncer Z, Gedikoglu G, Ozyilmaz F, Kucukali T. Primary carcinoid tumor of the ovary. A case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 1993; 14: 40-3.
- Wilkowske MA, Hartmann LC, Mullany CJ, Behrenbeck T, Kvols LK. Progressive carcinoid heart disease after resection of primary ovarian carcinoid. *Cancer* 1994; 73: 1889-91.
- Kalinsky A, Cuillerier E, Lemann M, et al. Favorable outcome of a severe carcinoid cardiopathy after complete resection of the primary ovarian tumor. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22: 961-3.
- Vergani D, Massironi L, Lombardi F, Fiorentini C. Carcinoid heart disease from ovarian primary presenting with acute pericarditis and biventricular failure. *Heart* 1998; 80: 623-6.
- Franko DM, Berger M. Carcinoid heart disease in association with a primary ovarian tumor: diagnostic role of echocardiography. *Echocardiography* 2000; 17: 571-4.
- Sabatini T, Rozzini R, Morandi GB, Meriggi F, Zorzi F. Primary carcinoid tumor of the ovary: report of an unusual case. *Tumori* 2000; 86: 91-4.
- Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997; 337: 581-8.
- Weissman NJ, Tighe JF Jr, Gottdiener JS, Gwynne JT. An assessment of heart-valve abnormalities in obese patients taking dexfenfluramine, sustained-release dexfenfluramine, or placebo. Sustained-Release Dexfenfluramine Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 725-32.
- Connolly HM, Nishimura RA, Smith HC, Pellikka PA, Mullany CJ, Kvols LK. Outcome of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 410-6.