

## Síndrome carcinoide cardiaco: un problema que merece ser reconocido. Reporte de caso

Carlos J. Zuloaga-Fernández del Valle<sup>1</sup>, Ana K. Martínez-Espinoza<sup>1</sup>, Eduardo Peña-Gutiérrez<sup>1</sup>, Ana O. Cortés-Flores<sup>1</sup>, Benigno Ferreira-Piña<sup>2</sup>, Ricardo García-González<sup>2</sup>, Óscar S. Lomeli-Sánchez<sup>2</sup>, Héctor R. Díaz-García<sup>2</sup>, Aldo Bernal-Hernández<sup>1</sup> y Alejandro González-Ojeda<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Oncología, Onkimia; <sup>2</sup>Servicio de Cardiología Intervencionista, Instituto Cardiovascular de Mínima Invasión; <sup>3</sup>Unidad de Investigación Biomédica 02, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jal., México

### Resumen

En abril de 2016, durante un ultrasonido de rutina, se encontraron masas hepáticas en una mujer de 54 años. La biopsia reveló carcinoma neuroendocrino metastásico (sinaptofisina y cromogranina positivos). Cromogranina sérica elevada y tomografía computarizada con octreótida reveló reforzamiento de las lesiones hepáticas. En septiembre de 2016 inicia terapia sistémica, posteriormente presenta síntomas de insuficiencia cardíaca. Elevación de transaminasas, amonio, péptido natriurético de tipo B y ácido-5-hidroxiindolacético. Un ecocardiograma transtorácico reportó regurgitación severa de válvulas pulmonar y tricuspídea. El diagnóstico fue síndrome carcinoide cardiaco. Se hizo abordaje multidisciplinario y reemplazo de válvula tricuspídea. Reinicia terapia sistémica y posteriormente quimioembolización de metástasis hepáticas. Actualmente se encuentra libre de progresión.

**Palabras clave:** Síndrome carcinoide cardiaco. Enfermedad de Hedinger. Tumor neuroendocrino. Cirugía cardíaca mínimamente invasiva.

### Carcinoid heart syndrome: a worthy concern to look for. Case report

#### Abstract

In April 2016, during a routine check, liver masses were found in a 54-year-old woman. Biopsy revealed a low grade neuroendocrine metastatic carcinoma (both synaptophysin and chromogranin positive). Elevated serum chromogranin and an octreotide scan showed liver lesions reinforcement. In September 2016, after starting systemic therapy, she developed progressive heart failure. Elevated transaminases, ammonium, B-type natriuretic peptide, and 5-hydroxy-indole acetic acid. A transthoracic echocardiogram showed severe tricuspid and pulmonary valve regurgitation. Diagnosis was carcinoid heart syndrome. Multidisciplinary approach and tricuspid valve replacement was performed. She restarted systemic therapy and later chemoembolization of liver metastasis. The patient was progression free until February 2022.

**Keywords:** Carcinoid heart syndrome. Hedinger disease. Neuroendocrine tumor. Minimally invasive cardiac surgery.

#### \*Correspondencia:

Alejandro González-Ojeda  
E-mail: avygail5@gmail.com

Fecha de recepción: 14-10-2022

Fecha de aceptación: 23-12-2022

DOI: 10.24875/j.gamo.22000129

Disponible en internet: 19-07-2023

Gac Mex Oncol. 2023;22(Supl):109-115

www.gamo-smeo.com

2565-005X/© 2022 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Los tumores neuroendocrinos son neoplasias poco frecuentes, cuya incidencia ha ido en aumento (6.98 casos por 100,000 habitantes). La localización más frecuente del tumor primario es en tracto gastrointestinal, seguido del tracto bronquioalveolar<sup>1,2</sup>.

De los tumores carcinoides, solo el 40% presenta síntomas clásicos de síndrome carcinoide como rubor (84%), diarrea (70%), disnea (33%), dolor abdominal (7%), miopatía (6%), broncoespasmo y dermatopatías (6%)<sup>3</sup>.

En cambio, el síndrome carcinoide cardíaco (SCC), o síndrome de Hedinger, ocurre cuando se forma una lesión tipo «placa» con fibrosis endocárdica, afectando principalmente las válvulas cardíacas, asociado a niveles altos de 5-hidroxitriptamina (5-HT). Esta es una complicación de mal pronóstico, ya que los pacientes terminan desarrollando insuficiencia cardíaca<sup>4</sup>.

## Presentación del caso

Mujer de 54 años, asintomática, sin antecedentes familiares, cirugías ni consumo de tabaco o alcohol, trabaja como psicoterapeuta familiar y lleva hábitos saludables. Durante una revisión ginecológica ordinaria en abril de 2016 se encontraron, como hallazgo incidental, múltiples masas heterogéneas en hígado al momento de realizar ultrasonido abdominal.

En estudios subsecuentes (tomografía toracoabdominal y panendoscopia) no se pudo localizar el sitio de tumor primario (mayo de 2016). Se realizó una biopsia percutánea de las lesiones hepáticas, resultando en un carcinoma neuroendocrino bien diferenciado (G2) con presencia de cromogranina (+++), sinaptofisina (+) y Ki67 del 5%. Se presentaron niveles de cromogranina en 353 ng/ml y octreoscan (Fig. 1) con reforzamiento de lesiones hepáticas (Fig. 1B). Se integra diagnóstico de tumor neuroendocrino grado 2 (bien diferenciado) con primario desconocido.

En septiembre de 2016 se inicia tratamiento con octreótida LAR (30 mg cada 28 días) y everolimús (10 mg/día), sin embargo se suspende al mes por neumonitis G2. Para un mejor control local se planeó realizar quimioembolización de lesiones hepáticas, pero la paciente presenta disnea, ortopnea progresiva y disnea paroxística nocturna. A la exploración física demuestra ingurgitación yugular y hepatomegalia (4 cm debajo del borde costal), sin evidencia de edema ni hallazgos adicionales.

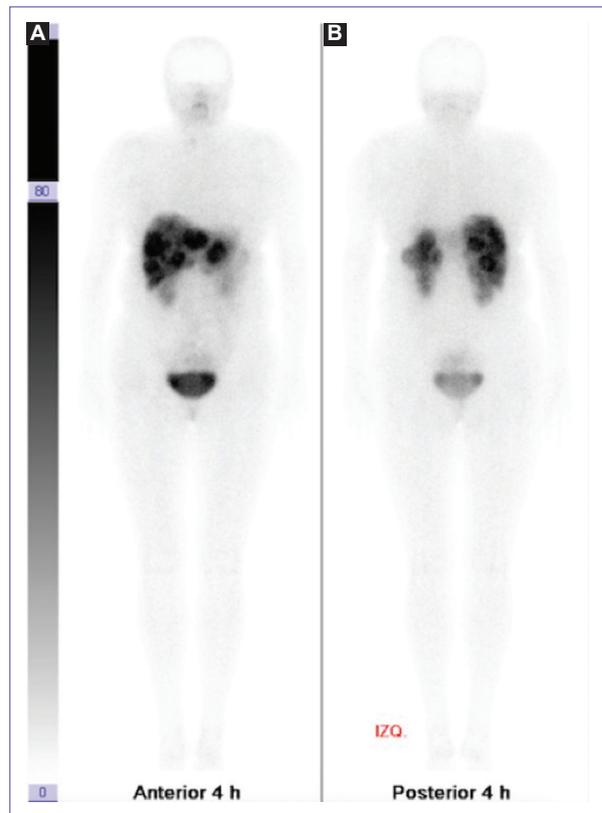


Figura 1. A y B: Octreoscan basal de agosto de 2016.

## Estudios diagnósticos

Biometría hemática normal, enzimas hepáticas elevadas alanina aminotransferasa 345 U/l, lactato deshidrogenasa 1,743, aspartato amino transferasa 345 U/l con valores normales de bilirrubina y amonio 4.1 g/dl. Dímero D en 387 ng/ml, valores ligeramente elevados de péptido natriurético de tipo B 150 pg/ml. Niveles urinarios de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) 137 mg/24 h. El ecocardiograma transtorácico reportó válvula tricuspídea con ausencia de las cúspides de la válvula tricúspide posterior y septal con movimiento limitado de la válvula posterior e insuficiencia severa. La válvula pulmonar con insuficiencia severa presentando fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada (65%), sin disfunción diastólica y adecuada expansión del ventrículo derecho. El cateterismo cardíaco prequirúrgico reveló una onda V prominente debido a insuficiencia cardíaca derecha.

Se concluyó síndrome carcinoide cardíaco (SCC) asociado a tumor neuroendocrino metastásico. Se realizó un abordaje multidisciplinario para discutir el manejo adecuado y ético (cirujano cardiorácico, cardiólogo,

oncólogo, fisioterapeuta cardiopulmonar, psicooncólogo). El riesgo de mortalidad quirúrgica según EUROS-CORE-II para este paciente fue del 0.87%. Con consentimiento del paciente se realizó cirugía en junio de 2017, se infundió octreótida 12 horas antes y durante la cirugía, y bajo anestesia general se realizó cirugía cardíaca mínimamente invasiva con reemplazo total de válvula tricúspide (Biológico #29) en tiempo anestésico de 5 horas, y 108 minutos de tiempo de circulación extracorpórea. Sin complicaciones transoperatorias, la paciente fue trasladada a una unidad de cuidados intermedios con soporte de oxígeno, tubo endopleural y rehabilitación pulmonar. A las 72 horas es dada de alta a domicilio con notable mejoría clínica.

Posteriormente continuó con octreótida LAR 30 mg IM cada 14 días (doble dosis) durante tres meses, sometida después a quimioembolización de metástasis hepáticas con lipiodol sin complicaciones. Luego se cambió a octreótida LAR 30 mg a cada 28 días y se reinició dosis baja de everolimús 2.5 mg/día, que se aumentó a 5 mg/día dos meses después. Se obtuvo respuesta parcial por imagen y marcadores séricos (cromogranina A sérica [CgA] y 5-HIAA). A los cinco años de la cirugía, la paciente se encuentra viva, con excelente calidad de vida, continúa en tratamiento con octreótida LAR 30 mg IM cada 28 días y everolimús 5 mg/día hasta abril de 2022, cuando se documenta progresión hepática y ósea; se inicia luteccio en agosto de 2022, se han aplicado tres dosis hasta la fecha, con lo que ha respondido favorablemente. Su última visita fue en noviembre de 2022.

## Epidemiología

El SCC se ha descrito en el 50 a 60% de todos los pacientes con síndrome carcinoide. aunque recientemente su prevalencia ha disminuido al 20% debido a la disponibilidad y uso de análogos de somatostatina. El tracto gastrointestinal y broncoalveolar son los tumores primarios más frecuentes relacionados con el SCC (51 y 21% específicamente), sin embargo, en aproximadamente el 12% de los casos, el sitio primario permanece desconocido (Tabla 1). La relación hombre: mujer es de 1.6:1. Con una edad media de 59 años ( $\pm 11$ )<sup>5</sup>.

Sin tratamiento, el SCC tiene un mal pronóstico, con una supervivencia global a los tres años del 31%. Sin embargo, su pronóstico ha mejorado debido a tecnologías de imagen para la detección y también a opciones terapéuticas más nuevas<sup>6</sup>.

**Tabla 1.** Localización primaria de los tumores neuroendocrinos

Localización del tumor	Incidencia
Gastropancreática	51.00%
– Intestino delgado	15.04%
– Recto	14.89%
– Páncreas	6.87%
Pulmones	21.34%
Origen indeterminado	12.03%

## Fisiopatología

La fisiopatología de la enfermedad se da primordialmente debido a la interacción de 5-HT<sup>2</sup>, en la formación de lesiones en forma de placa sobre las válvulas cardíacas y se describe de forma más específica en la figura 2.

## Manifestaciones clínicas

La mayoría de los tumores carcinoideos son de crecimiento lento y pueden tardar alrededor de 20 años o más en desarrollar síntomas, por lo tanto, se estima que aproximadamente 1/3 de los pacientes (37%) podrían no ser diagnosticados. Sin embargo, cuando el corazón está involucrado en SCC, podría tomar de dos a cinco años desarrollar los síntomas. Las principales manifestaciones del SCC se enlistan en la tabla 2<sup>5-8</sup>.

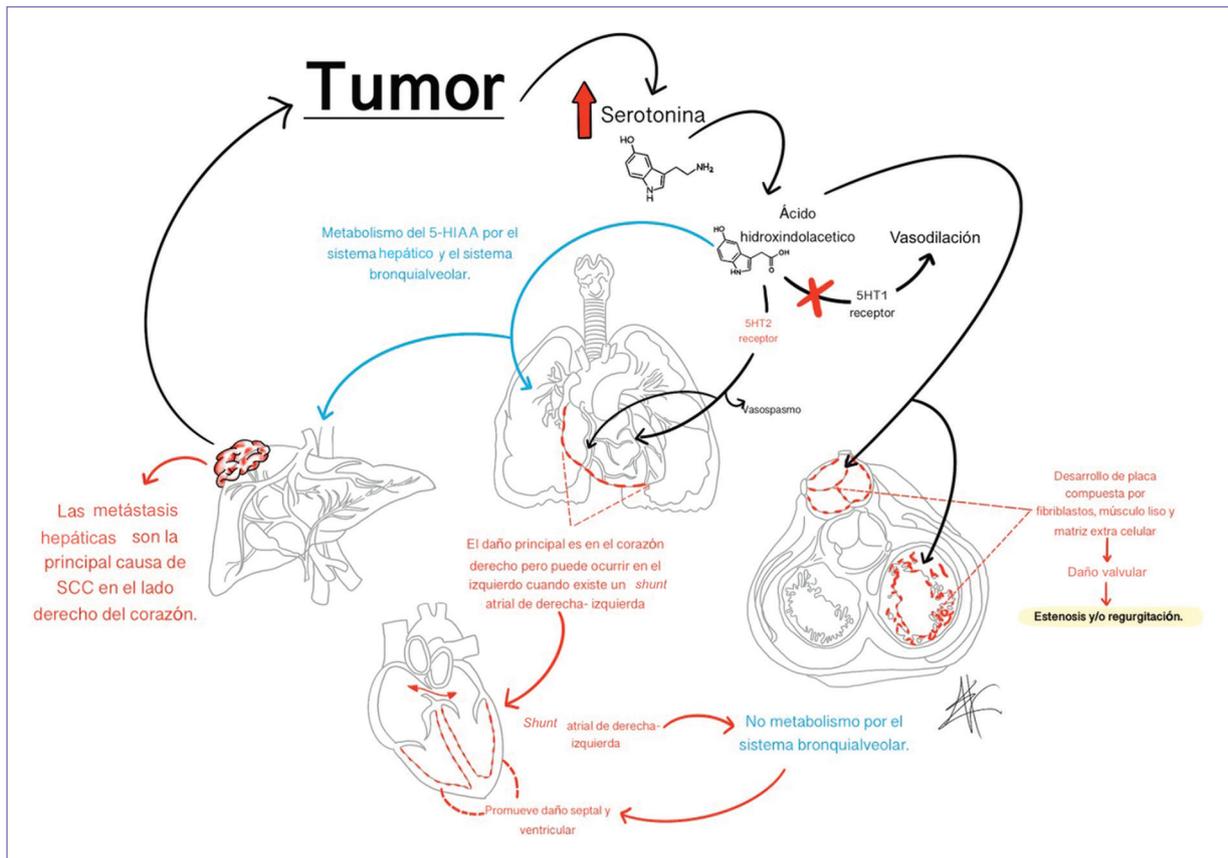
## Diagnóstico

La identificación temprana de marcadores bioquímicos puede predecir la presencia y el grado de compromiso cardíaco en el SCC. En la tabla 3 se describen los principales métodos diagnósticos actualmente utilizados para identificar el SCC y para evaluar el estado actual de la enfermedad<sup>5,7-9</sup>.

## Tratamiento

### Prevención

La resección quirúrgica del tumor primario puede prevenir el desarrollo del SCC en pacientes con enfermedad temprana. En el entorno metastásico, la mejoría de los síntomas del síndrome carcinoide también se puede lograr con cirugía (metastasesectomía, cirugía citorreductora), embolización o ligadura de la arteria hepática (tratamiento locorregional), que también puede



**Figura 2.** Fisiopatología del síndrome carcinoide cardíaco (SCC). El daño típico del SCC es causado por péptidos vasoactivos secretados por el tumor, cuyo metabolismo hepático alcanza la circulación cardíaca derecha. La 5-hidroxitriptamina (5-HT) en combinación con prostaglandinas, bradichina e histamina participan en la proliferación de fibroblastos, activando a receptores 5-HT 1B, 1D, 2A y 2B (dentro de las válvulas cardíacas), produciendo efectos vasoconstrictores, desarrollando la lesión tipo placa del SCC. Esto produce estenosis y/o insuficiencia de las válvulas tricúspide y pulmonar. La afectación del lado izquierdo es rara (15%), ya que la circulación pulmonar inactiva estos péptidos vasoactivos, pero sucede cuando un cortocircuito auricular de derecha a izquierda (como en el foramen oval permeable o los defectos del *septum*) permite que estos péptidos vasoactivos lleguen a las estructuras izquierdas, evitando su inactivación desde la circulación pulmonar<sup>2,4,7</sup>. 5-HIAA: ácido-5-hidroxiindolacético, serotonina.

prevenir el desarrollo de SCC<sup>6,10</sup>. El manejo sistémico con análogos de somatostatina mejora la sintomatología reduciendo los niveles séricos de 5-HIAA y/o CgA. Estas opciones pueden usarse en combinación con otros agentes antineoplásicos. La terapia antineoplásica en tumores irresecables o metastásicos puede no funcionar para todos los pacientes, necesitando una evaluación especial, que depende básicamente del grado tumoral y/o la carga tumoral. La observación en situaciones de carga tumoral leve o de bajo grado podría ser suficiente. Actualmente, no hay datos para respaldar una secuencia especial de terapia regional o sistémica, y no hay datos para guiar la secuenciación de los tratamientos. Los tumores de grado intermedio-bajo

suelen tratarse con everolimús, y en los tumores de alto grado con agentes citotóxicos con esquemas basados en platino (carboplatino/cisplatino) y etopósido, o combinaciones recientes con capecitabina y temozolomida<sup>11</sup>. El control adecuado de la enfermedad previene el del SCC (Fig. 3).

### Manejo inicial, transoperatorio y postoperatorio

El manejo adecuado del SCC comienza con un enfoque multidisciplinario, que involucra a cardiólogos para el manejo de la insuficiencia cardíaca y la evaluación prequirúrgica, oncólogos para reducir los niveles

**Tabla 2.** Manifestaciones clínicas

Síntoma o afectación	Frecuencia
Soplo sistólico de insuficiencia tricuspídea	57%
Regurgitación tricuspídea	97%
Insuficiencia pulmonar	81%
Estenosis pulmonar	53%
Estenosis mitral	7%
Pelagra o dermatitis en zonas expuestas al sol (alto recambio de ac. nicotínico)	Presentación rara
Arritmias supraventriculares	Presentación rara
Síndrome coronario no oclusivo	Presentación rara
Metástasis a cavidades cardíacas	Presentación rara

**Tabla 3.** Diagnóstico

Estudio diagnóstico	Utilidad
NT-proBNP* > 260 pg/ml o 31 pmol/l	Sensibilidad 92% Especificidad 91%
CgA*	Sensibilidad 100% Especificidad 30%
5-HIAA* en orina 24 h	Sensibilidad 70% Especificidad 85%
Ecocardiograma transtorácico	Estándar de oro
TC tórax o RM cardíaca	Complementos
TC toraco-abdominal, PET-CT con FDG-18 o con octreótida (preferible), PET con DOTA-TOC, DOTANOC, DOTATATE <sup>10</sup>	Para evaluar la actividad tumoral a distancia, importante en la toma de decisiones

\*El NT-proBNP en combinación con CgA tiene un importante valor pronóstico en el SCC asociado a una menor supervivencia global a los cinco años (16%)<sup>8</sup>. Es importante tomar en cuenta que los niveles de ácido-5-hidroxiindolacético (5-HIAA) y cromogranina A sérica (CgA) se alteran fácilmente con el uso de ciertos medicamentos y alimentos, ya que están enriquecidos con triptófano. Para aumentar el valor predictivo de este marcador, se requiere una muestra de orina de 24 horas en ácido acético o clorhídrico.

FDG-18: 18 fluorodesoxiglucosa; NT-proBNP: propéptido natriurético de tipo B N-terminal; PET-CT: tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

de péptidos neuroendocrinos con la medicación adecuada y, por supuesto, cirujanos cardiorráquicos<sup>4,6</sup>. Así como médicos y enfermeros intensivistas para el manejo del cuidado transoperatorio y postoperatorio (Tabla 4).

El único tratamiento definitivo del SCC es la cirugía, ya que la principal causa de muerte en estos pacientes es la insuficiencia cardíaca. El reemplazo valvular mecánico o bioprotésico es el estándar. La bioprótesis

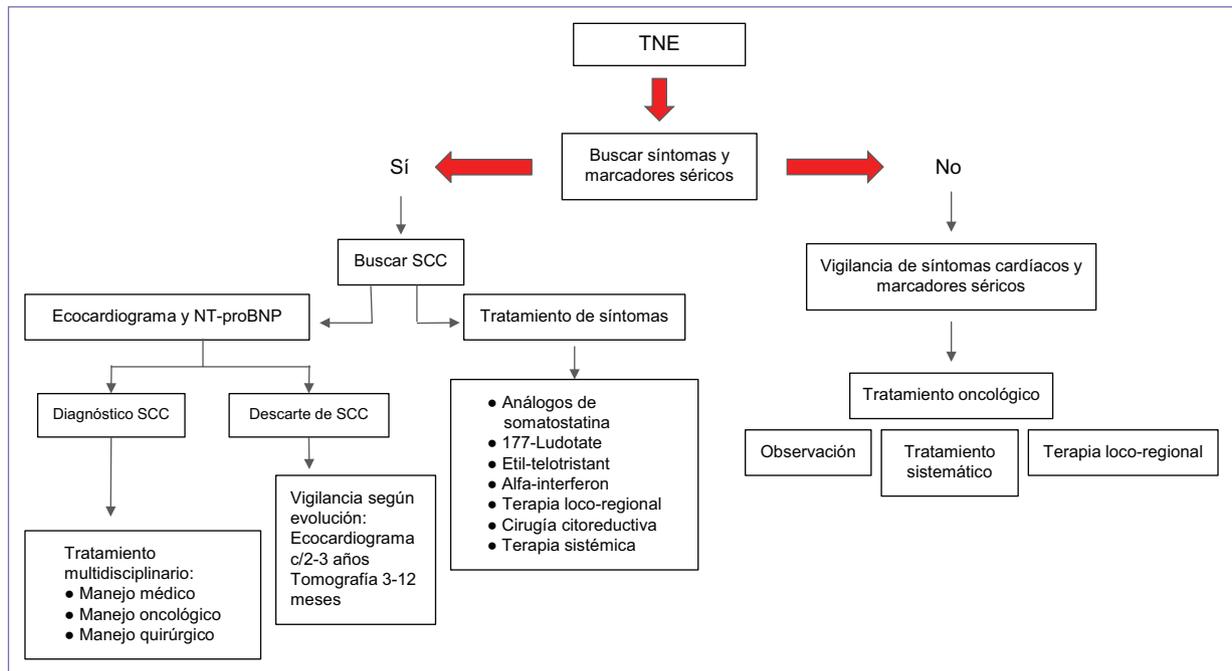
puede desarrollar una degeneración temprana por falla del injerto y fibrosis guiada por sustancias carcinoides, pero esto puede evitarse mediante el control postoperatorio de los niveles de péptidos neuroendocrinos. A pesar del riesgo de trombosis causado por las válvulas bioprotésicas, la terapia anticoagulante rara vez está indicada. Las válvulas mecánicas, por el contrario, son más duraderas pero requieren terapia anticoagulante a largo plazo, lo que aumenta el riesgo de sangrado y la reintervención quirúrgica por disfunción valvular<sup>5,7,12</sup>.

Anteriormente, las afecciones de la válvula pulmonar se trataban con valvulectomía y agrandamiento del tracto de salida, ya que la mayoría de los pacientes toleran algún grado de regurgitación pulmonar. Sin embargo, la regurgitación pulmonar, provocada por la valvulectomía, produce remodelación del ventrículo derecho. Así, el reemplazo valvular también es preferible en la valvulopatía pulmonar por SCC. Otros procedimientos quirúrgicos que pueden incluirse son el cierre del foramen oval y la resección de metástasis intracardiacas. La cirugía cardíaca mínimamente invasiva permite lograr esto con un abordaje paraesternal<sup>12-14</sup>.

Los pacientes con SCC mejorarán drásticamente después de la cirugía, porque el reemplazo valvular restaura completamente el flujo de sangre. Se necesitan algunos días o semanas para que se restablezca la remodelación ventricular<sup>13</sup>. La mortalidad postoperatoria (5-10%, sin importar el número de válvulas intervenidas) se debe principalmente a la gravedad de la enfermedad de base<sup>12</sup>.

Los análogos de somatostatina (octreótida, lanreótida) se deben continuar después de la cirugía, a dosis más altas inmediatamente después (octreótida LAR 30 mg cada 14 días) por unas pocas semanas, para reducir el 5-HIAA de manera más eficiente. Su uso está enfocado al control sintomático y estabilización de crisis carcinoides, ya que no detienen la progresión de la enfermedad ni prolongan la supervivencia<sup>5,8</sup>. La terapia sistémica antineoplásica (descrita anteriormente) y/o la intervención locorregional (embolización o ligadura de la arteria hepática) también serían necesarias después de la cirugía. El objetivo de estos tratamientos, además de mejorar el control de la enfermedad, es mantener niveles bajos de 5-HIAA y/o CgA, ya que su elevación se relaciona con el desarrollo de SCC<sup>15</sup>.

Para aquellos pacientes que desarrollan síntomas refractarios, hay pocas opciones para tratarlos, como etil-telotristat (diarrea refractaria del síndrome carcinoides), podría usarse junto con análogos de somatostatina,



**Figura 3.** Abordaje diagnóstico de síndrome carcinoide cardíaco (SCC) en tumores neuroendocrinos. Recomendaciones y manejo.

NT-proBNP: propéptido natriurético de tipo B N-terminal; TNE: tumor neuroendocrino.

**Tabla 4.** Objetivos a lograr durante todas las etapas quirúrgicas en el manejo del paciente con síndrome carcinoide

Prequirúrgico	Transoperatorio	Postoperatorio
Calcular riesgo cardíaco (EUROSCORE, STS)	Monitoreo del tiempo quirúrgico, presión arterial principalmente	Vigilancia cercana, buscar signos/síntomas agregados
Realizar ECG y evaluar la función cardíaca total.	Evitar hipotensión o hipovolemia	Adecuado manejo del dolor
Evaluación y tratamiento del desequilibrio hidroelectrolítico, hipovolemia e hiper/hipoglucemia	Monitoreo de presión pulmonar y evitar broncoespasmo	Continuar infusión de análogos de somatostatina (octreótida) por al menos 24-48 h
Medición sérica y urinaria de los niveles de 5-HIAA y de la cromogranina-A en suero	Administrar 50-100 mcg de análogos de octreótida en la inducción anestésica	Manejo sistémico del cáncer, mantener como meta niveles normales de 5-HIAA en orina de 24 h, para evitar recurrencia del daño valvular
Uso de benzodiazepinas para manejar el estado de estrés del paciente. Evitar uso de opioides, dopamina y epinefrina (excretan metabolitos del tumor)	En caso de crisis carcinoide: administrar 500 mcg de octreótida en <i>bolus</i> IV	Evitar uso de opioides, dopamina y epinefrina (excretan metabolitos del tumor)
Administración de octreótida (100-200 mg/h) 12 h antes de la cirugía	Mantener al paciente eutérmico durante todo el evento quirúrgico	Rehabilitación cardiopulmonar temprana
Ketanserina oral 7 días antes de la cirugía, vigilando el rango de QT y arritmias	Evitar uso de opioides, dopamina y epinefrina (excretan metabolitos del tumor)	
Administración de antihistamínicos y corticosteroides		

5-HIAA: ácido-5-hidroxiindolacético; ECG: electrocardiograma; QT: quimioterapia; STS: Society of Thoracic Surgeons.

que reducen significativamente la diarrea y 5-HIAA), interferón alfa (en la enfermedad refractaria a los análogos de la somatostatina, para reducir la carga

tumoral, aunque la toxicidad es limitante) y la terapia con radionúclidos de receptores peptídicos con 177 Lu-dotatato (lutecio, que hoy en día se considera como

parte del manejo sistémico y ha demostrado buen control de la enfermedad, con toxicidad manejable<sup>2,12,16</sup>.

## Discusión

El SCC es un escenario complejo, que merece un amplio reconocimiento en la práctica clínica y un abordaje multidisciplinario objetivo. Este caso describe la importancia de identificarlo. La paciente fue detectada con SCC y tratada oportunamente, lo que ha permitido que siga en tratamiento y con buena calidad de vida.

La prevención del SCC podría ser nuestro próximo objetivo en pacientes con este tipo de tumores, reduciendo oportunamente los metabolitos de la serotonina en estos pacientes. Además, se debe identificar temprano durante la evolución de la enfermedad metastásica. Recientes guías de 2017<sup>2</sup> recomiendan la detección temprana del SCC, por medio de su algoritmo de tamizaje, el cual solo está enfocado a la detección y manejo cardíaco. Aquí sugerimos un algoritmo de detección temprana de SCC para pacientes ya diagnosticados con tumor neuroendocrino (TNE) metastásico, que incluye seguimiento, manejo cardíaco y oncológico. También sugerimos objetivos preoperatorios, transoperatorios y postoperatorios.

Posteriormente, los pacientes deben continuar con el tratamiento sistémico y/o locorregional del TNE metastásico para lograr una mejor supervivencia global, como describimos en nuestro caso, que ha sido tratada con éxito y aún se encuentra con buena calidad de vida a cinco años de la cirugía cardíaca.

El comportamiento de crecimiento lento de estos tumores, así como los recientes agentes sistémicos y procedimientos locorregionales, hace que el SCC sea digno de abordar de manera temprana y factible de tratar con procedimientos mínimamente invasivos con excelentes resultados, para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## Financiamiento

La presente investigación no recibió beca específica de agencias de los sectores público, comercial o con ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

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

## Bibliografía

1. 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.
2. La Salvia A, Brizzi MP, Trevisi E, Parisi F, Muratori L, Atzeni F, et al. Carcinoid heart failure in a duodenal neuroendocrine tumor: role of cardiac surgery in a challenging patient and brief review of the literature. *Acta Oncol (Madr).* 2020;59(3):315-9.
3. Daigeler A, Imoberdorf R, Haller A. Carcinoid tumor with carcinoid heart disease: The rare case of Hedinger syndrome without hepatic metastases [1]. *Int J Cardiol.* 2003;92(2-3):295-6.
4. El Gabry M, Shehada SE, Mourad F, Ruhparwar A, Lahner H, Dirkmann D, et al. Hedinger Syndrome: First experience and two-year follow-up in patients with carcinoid heart disease. *J Thorac Dis.* 2019;11(8):3234-40.
5. Hayes AR, Davar J, Caplin ME. Carcinoid heart disease: A review. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(3):671-82.
6. Fox DJ, Khattar RS. Carcinoid heart disease: Presentation, diagnosis, and management. *Heart.* 2004;90(10):1224-8.
7. Ram P, Penalver JL, Lo KBU. Carcinoid heart disease: Review of current knowledge. *Texas Hear Inst J.* 2019;46(1):21-7.
8. Binas D, Schubert AK, Wiese D. Perioperative management of patients with carcinoid syndrome/neuroendocrine neoplasm. *Anaesthesiol Intensiv Med.* 2020;61(1):16-24.
9. Figiel JH, Viniol SG, Görlach J. Update regarding imaging of neuroendocrine neoplasms. *RöFo.* 2019;192(02):171-82.
10. Zlate AC, Alexandrescu ST, Grigorie RT, Gramaticu IM, Kraft A, Dumitru R, et al. The role of surgery in a patient with carcinoid syndrome, complicated by carcinoid heart disease. *Acta Endocrinol (Copenh).* 2018;14(1):117-21.
11. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364(6):514-23.
12. Nguyen A, Schaff HV, Abel MD, Luis SA, Lahr BD, Halfdanarson TR, et al. Improving outcome of valve replacement for carcinoid heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;158(1):99-107.e2.
13. Bonou M, Kapelios CJ, Kaltsas G, Perreas K, Toutouzias K, Barbetseas J. Cardiac surgery for carcinoid heart disease: A weapon not to be misused. *Cardiol.* 2017;136(4):243-51.
14. Iribarne A, Easterwood R, Chan EYH, Yang J, Soni L, Russo MJ, et al. The golden age of minimally invasive cardiothoracic surgery: Current and future perspectives. *Future Cardiol.* 2011;7(3):333-46.
15. Buchanan-Hughes A, Pashley A, Feuilly M, Marteau F, Pritchard DM, Singh S. Carcinoid heart disease: Prognostic value of 5-hydroxyindoleacetic acid levels and impact on survival - A systematic literature review. *Neuroendocrinology.* 2021;111(1-2):1-15.
16. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, Anthony LB, Bergsland E, Öberg K, et al. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *J Clin Oncol.* 2017;35(1):14-23.