

Doença de Crohn associada a tumor carcinoide gástrico: Relato de Caso e Revisão de Literatura

Crohn's Disease associated with Gastric Carcinoid Tumor: a Case Report and Literature Review

CRISTIANE TIBURTINO DE OLIVEIRA GOMES,¹ PATRICIA FERREIRA NEVES DA LUZ,² GABRIELLE DINIZ DE FRANCA COSTA,³ JÉSSICA SALES GRANGEIRO,⁴ HUGO LEONARDO CARVALHO JERONIMO,⁵ LEILA MARIA MOREIRA BELTRÃO PEREIRA,⁶ GRACIANA BANDEIRA SALGADO DE VASCONCELOS,⁷ ROBERTO MAGALHAES DE MELLO FILHO⁸
(2º Colocado do Prêmio Jovem Gastro 2015 - SBAD - Curitiba)

RESUMO

Os tumores carcinoides gástricos são neoplasias raras, derivadas das células enterocromafins e podem associar-se a doenças inflamatórias intestinais, como a doença de Crohn. Atualmente, há aumento da incidência devido a maior realização de endoscopia digestiva alta. A abordagem depende do tipo, tamanho e número de lesões, além da presença de metástases. Este é o relato de caso de um paciente com doença de Crohn associada a tumor carcinoide gástrico.

Unitermos: Doença de Crohn, Tumor Carcinoide, Tumores Gástricos.

SUMMARY

The gastric carcinoid tumors are rare, derived from the enterochromaffin cells and may be associated with inflammatory bowel diseases such as Crohn's disease. Currently, there is increased incidence due to higher performing endoscopy. The approach depends on the type, size, number of lesions and the presence of me-

tastases. This is a case report of a patient with Crohn's disease associated with gastric carcinoid tumor.

Keywords: Crohn's Disease, Carcinoid Tumors, Gastric Tumors.

INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos (TNE), também conhecidos como tumores carcinoides, são neoplasias raras, de crescimento lento, derivadas das células enterocromafins (ECL) que se encontram difusamente distribuídas pelo corpo.^{1,2}

Em 1907, Oberndorfer descreveu, pela primeira vez, um grupo de tumores do trato gastrointestinal cujo curso clínico era indolente, apresentando um comportamento intermediário entre o adenoma e o adenocarcinoma, os quais denominou carcinoide.^{2,3,4,5}

A incidência dos TNE é bastante variável na literatura mundial, ocorrendo 1 caso novo por 1 milhão de habitantes até 1% em autópsias.¹ A localização gástrica varia entre 7% e 30%, a depender da fonte utilizada. Alguns

1-4. Médicas Residentes do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade Pernambuco (UPE). **5.** Médico Gastroenterologista pela UPE e Membro titular da FBG. **6.** Professora Titular de Gastroenterologia da UPE e Presidente do Instituto do Fígado e Transplante de Pernambuco (IFP). **7.** Médica Gastroenterologista pelo Hospital das Clínicas de São Paulo (HC- USP) e Membro titular da FBG. **8.** Médico Gastroenterologista pelo Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP), Membro titular da FBG e da SOBED e Chefe do Ambulatório de Intestino do IFP. **Endereço para correspondência:** Rua Dr. José Maria, 792 - Rosarinho - Recife - PE - CEP: 52041-065/ **e-mail:** cristianetiburtino@yahoo.com.br
Recebido em: 23/10/2015. **Aprovado (Prêmio) em:** 23/10/2015.

autores afirmam que sua incidência aumentou após o uso crescente de rastreamento por endoscopia digestiva alta (EDA) associado a biópsias de retina.^{1,2}

Origina-se através da proliferação das ECL do fundo gástrico. Estas representam 35% das células endócrinas gástricas, sendo encontradas na mucosa oxíntica. As células G do antro gástrico, ao aumentarem sua produção de gastrina, estimulam as ECL a produzirem histamina; sendo assim, patologias que cursam com hipergastrinemia são os principais fatores de risco para o surgimento de TNE gástricos.⁴

Há três tipos de TNE gástricos, a saber: o tipo I, associado à gastrite crônica atrófica (GCA) e anemia perniciosa; o tipo II, associado à síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) e a neoplasia endócrina múltipla tipo I (MEN-1), e o III, que não apresenta associação com hipergastrinemia.^{4,5,6} Há relevância nessa distinção, pois os tumores que são associados à GCA, MEN-1 e SZE possuem um prognóstico mais favorável.⁵

O diagnóstico é possível através de exames séricos, tais como o nível de cromogranina A e a dosagem de gastrina, a depender do tipo histológico. Por painel positivo de imunohistoquímica para cromogranina A e sinaptofisina e, mais comumente, por EDA com múltiplas biópsias.⁴ Seu tratamento varia, desde ressecções endoscópicas até procedimentos cirúrgicos, de acordo com a classificação e o tamanho das lesões.²

A associação entre doença de Crohn (DC) e câncer ainda não está bem estabelecida; no entanto, alguns estudos sugerem que pacientes com DC apresentam maior risco para desenvolvimento de neoplasias intestinais.⁷ Este risco não depende da extensão da doença, mas da sua localização, sendo maior em intestino delgado, cólon e reto.^{7,8,9}

A associação entre DC e tumores carcinoides é rara, sendo a maioria dos casos relatados na literatura associados com tumores carcinoides de intestino delgado.^{8,9,10} Tem-se por objetivo o relato de caso de um paciente com DC associada à TNE gástrico.

RELATO DE CASO

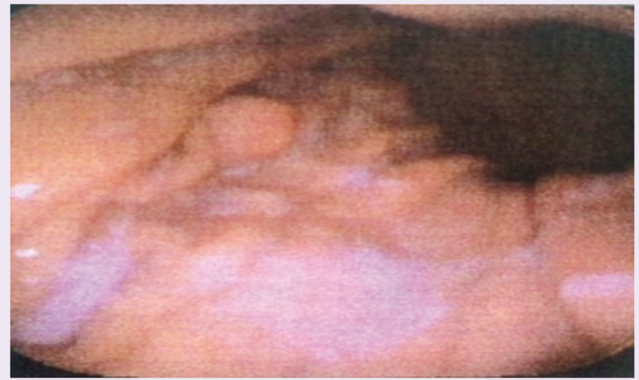
FSR, sexo masculino, 42 anos, paraibano, atendido no Ambulatório do Instituto do Fígado de Pernambuco (IFP) em 2013, com história de diarreia há 3 meses, apresentando em média

três episódios de evacuação ao dia, sem sangue ou muco, associada à perda ponderal de 6 kg no período.

Trazia colonoscopia de 2012, realizada em outro Serviço, que evidenciava ileíte ulcerada com histopatológico compatível com DC e enterotomografia com evidência de acometimento inflamatório e estenosante de delgado terminal.

A endoscopia do mesmo período, solicitada devido à perda de peso, mostrava lesão elevada em parede posterior de corpo gástrico (imagem 1), medindo cerca de 10 mm, com área de erosão em ápice, a qual foi visualizada também por eco-endoscopia, como lesão hipoeecóica na camada muscular da mucosa. A lesão foi ressecada por endoscopia em 16.01.13, sendo compatível com tumor neuroendócrino gástrico, de padrões trabecular e acinar, ocupando mucosa e submucosa, medindo 1,2 cm com margens livres.

Imagem 1: Endoscopia em 2012, evidenciando tumor carcinóide em corpo gástrico.



Após ressecção do tumor gástrico, foi iniciado tratamento para atividade da doença inflamatória intestinal com prednisona 40 mg ao dia em associação com azatioprina até dose de 2,5 mg/kg ao dia. Paciente permaneceu em atividade endoscópica após 6 meses do início do imunossupressor, sendo associado infliximabe 5 mg/kg/dose.

Após um ano do início do biológico, ainda havia persistência de atividade clínica e endoscópica, sendo indicado aumento de dose de infliximabe para 10 mg/kg/dose. Paciente evoluiu bem, sem sinais clínicos ou endoscópicos de recidiva tumoral, mantendo acompanhamento ambulatorial no IFP.

DISCUSSÃO

O tumor carcinoide é uma neoplasia do sistema celular neuroendócrino difuso. Em média, a faixa etária do diagnóstico é 50 anos e há predominância pelo sexo feminino na proporção de 2:1.^{4,6,11,12} A incidência desses tumores varia entre estudos.

Na maioria dos estudos, as localizações mais frequentes são o trato gastrointestinal (TGI) e o sistema respiratório. No TGI, responsável por até 73,7% dos casos, os principais órgãos afetados são intestino delgado (35,9%), apêndice cecal (25,6%) e reto (17%), sendo a prevalência no estômago apenas de 4,33%.⁶

Outros autores mencionam que, nesta topografia, a maioria dos TNE surge no intestino delgado (45%, mais comum no íleo), seguido do reto (20%), apêndice (16%), colo (11%) e estômago (7%).^{1,5,13,14}

Os carcinoides gástricos são subdivididos em três grupos distintos. Os tipos I e II têm, como fator predisponente, a hipergastrinemia. Os do tipo III não se relacionam com essa condição.^{1,4,15} O tipo I é o mais comum, responsável por 70 a 85% dos casos de tumores carcinoides gástricos e sua apresentação dar-se-á na forma de múltiplos e pequenos pólipos (< 1cm), limitando-se às camadas mucosa e submucosa.

São benignos e não apresentam invasão angiolinfática.^{1,4} Possuem a menor capacidade metastática com incidência de metástases linfonodais e hepáticas inferior a 2,5%.^{1,16} Além disso, os tumores do tipo I tendem a ser bem diferenciados e localizados nas regiões de fundo e corpo gástricos, sendo mais frequentes em mulheres e pacientes com hipotireoidismo na faixa etária dos 60 anos.^{1,4}

Tumores do tipo II apresentam-se como formações polipoides multifocais, em sua maioria, pequenas (< 1-2 cm), limitados à mucosa e submucosa do fundo gástrico. Possuem um curso mais agressivo e maior risco de metástases do que o tipo I, sendo 30% linfonodais e 10% hepáticas. A incidência não tem distinção apreciável entre os sexos, e representam de 5 a 10% dos casos.^{1,4,15,16}

Os carcinoides do tipo III, os quais correspondem de 15 a 25% dos casos, caracterizam-se como formações únicas, maiores (> 1-2 cm), com ulceração e penetração além da submucosa, atingindo vasos e, por consequência, com um comportamento mais agressivo em relação aos demais, havendo probabilidade de aproximadamente 70% para metás-

tases linfonodais e outros tecidos. São mais frequentes em pacientes do sexo masculino e mais comumente na faixa etária dos 50 aos 55 anos, como nos casos do tipo II.^{1,15,17}

No caso relatado, o paciente apresentou lesão em corpo gástrico, medindo 1,2 cm, ocupando mucosa e submucosa, sendo compatível histologicamente com tumor carcinoide gástrico do tipo II; no entanto, contrariamente à maioria dos casos tipo II, a apresentação foi na forma de lesão polipoide única. A sintomatologia varia de acordo com o perfil de produção endócrina e com a localização do tumor, o que gera dificuldades para que se efetue um diagnóstico baseado no quadro clínico. Nos TNE gástricos, os sintomas são inespecíficos, podendo cursar apenas com dispepsia. A elevação urinária do ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) constitui ainda método útil para o diagnóstico.^{1,6,18}

Vários exames de imagem podem ser usados no diagnóstico, localização e estadiamento destes tumores.²⁰ Exames mais específicos são baseados em cintilografia, com utilização de isótopos ligados ao derivado da somatostatina, alcançando acurácia superior a 80%. Nos exames anatomopatológicos inconclusivos, o emprego de marcadores imunohistoquímicos, tais como a cromogranina A e a sinaptofisina, possibilitam a definição do quadro.⁶

No caso descrito, não havia queixa dispéptica, sendo realizada EDA para investigação de perda ponderal, apresentada pelo paciente. Durante o exame, encontrou-se elevação da submucosa em corpo gástrico, sendo biopsiada e o diagnóstico baseado no histopatológico da lesão polipoide. Apesar dos TNE gástricos do tipo II associarem-se à SZE e NEM – 1, não houve presença dessas síndromes no nosso caso.

O tratamento proposto por via endoscópica com remoção de lesões polipoides constitui opção adequada. Por vezes, os carcinoides do estômago podem ser sésseis e de base larga, ocasiões para as quais tem sido descrita a ressecção mucosa endoscópica para o tratamento local, em lesões de diâmetro inferior a 1 cm, com remota possibilidade de metastatização linfonodal.

Para pacientes com tumores maiores que 2 cm de diâmetro e produção de gastrina, ressecção cirúrgica com linfadenectomia regional é a estratégia de adequação.^{6,12} Pacientes com tumores de diâmetros superiores a 1 cm sem hipergastrinemia (Tipo III) devem ser submetidos à gastrectomia total com linfadenectomia regional.²⁰ A associação entre DC e tumores carcinoides não está bem estabelecida na literatura; há

poucos relatos descrevendo a relação entre DC e tumores carcinoides do TGI.⁸ A fisiopatologia baseia-se no encontro de grande número de células neuroendócrinas inflamadas na mucosa intestinal, sugerindo que um longo processo de inflamação pode predispor a neoplasias.^{2,8,9,19}

Acredita-se que a agressão crônica causada por citocinas pró-inflamatórias levam à hiperplasia e transformação carcinóide das células enteroendócrinas ao longo de um período de dez anos.⁷

A descoberta do tumor em áreas não acometidas pode ser explicada por um efeito de cura que a terapia imunomoduladora tem sobre a mucosa, ou devido ao efeito de mediadores pró-inflamatórios distantes ao invés do efeito inflamatório local a partir da DC. Porém, alguns autores não acreditam que a DC seja um fator causal para tumor carcinóide já que, na maioria dos casos relatados, esta neoplasia foi encontrada acidentalmente após cirurgia de DII.^{6,9}

CONCLUSÃO

A incidência dos TNE é bastante variável na literatura, sendo a localização gástrica, relatada neste trabalho, uma das mais raras.

A associação entre DC e neoplasias colorretais é bem estabelecida, sendo o adenocarcinoma o tipo mais comum, enquanto é infrequente a associação entre tumores carcinoides e doenças inflamatórias intestinais. A mais relatada é a entre DC e os tumores carcinoides intestinais. Ainda há dúvidas, se a DC seria um fator causal para o desenvolvimento de tumores carcinoides, sendo necessário mais estudos para se estabelecer uma real associação entre estas duas patologias.

Vale salientar que definir tal relação e a real taxa de incidência dos tumores carcinoides, nesta população específica de pacientes com DC, pode ser de grande importância para orientar os gastroenterologistas para uma investigação mais direcionada aos tumores carcinoides quando diante destes pacientes, além de suscitar interesse por aquisição de novas técnicas diagnósticas para os TNE em centros especializados, visto o potencial poder metastático de alguns deles, assim como possibilitar ressecção dessas lesões numa fase mais inicial, com técnicas menos invasivas como a endoscópica, conforme citado anteriormente.

REFERÊNCIAS

1. Araújo NAA, Pantaroto A, Oliveira CT. Tumores neuroendócrinos: revisão de literatura. *Perspectivas Médicas*, 2012 jan. /jun. 23(1): 35-41.
2. Teixeira UF, Gomes DA, Monteiro RS, Rhoden DB, Sampaio JA. Tratamento de tumor carcinóide gástrico solitário por polipectomia endoscópica. *Revista da AMRIGS, Porto Alegre*: 2014; out.-dez; 58 (4): 284-287.
3. Lazarte CR, Jaime Poniachik T, Gladys Smok S, Jorge Contreras B, Luis Gutierrez C, AttilaCsendes J. Tumores neuroendócrinos gástricos: presentación clínica, endoscópica y alternativas de tratamiento. Disponível em < <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872002000900004> >. Acesso em outubro. 2015.
4. Dal Pizzol AC, Linhares E, Gonçalves R, Ramos C. Tumores Neuroendócrinos do Estômago: Série de Casos. *Rev Bras de Cancerologia* 2010; 56 (4):453-461.
5. Alves JM, Souza HP, Toneto MC, Reinehr D, Reichel CL, Gabiatti G. Tumores neuroendócrinos do trato gastrointestinal. *Rev. Col. Bras. Cir.* 1999 Sept./Oct 26 (5): 305-311.
6. Fernandes LC, Pucca L, Matos D. Diagnóstico de Tratamento de Tumores carcinóides do trato digestivo. *Rev Assoc Med Bras* 2002; 48(1): 87-92.
7. Valério F, Cutait R, Sipahi A, Damião A; Leite K. Câncer em Doença de Crohn: Relato de Caso. *Rev Bras Coloproct* 2006 Outubro/Dezembro 26(4): 443-446.
8. Mogollón M, Conde R, Segura I, Huertas F, San-Miguel C, Ferrón A et al. Ileal carcinoid tumor within Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2014 106 (4): 298-299.
9. Hwang H, Doyle J, Chai B. Incidental malignant carcinoid within Crohn ileitis. *Can J Surg*. 2009; 52 (3), E 58-9.
10. West NE, Wise PE, Herline AJ, Muldoon RL, Chopp WV, Schwartz DA. Carcinoid tumors are 15 times more common in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Sep 13(9):1129-1134.
11. Woods HF, Bax ND, Ainsworth I. Abdominal carcinoid tumors in Sheffield. *Digestion* 1990; 45 (1):17-22.
12. Takami H, Miyoshi H, Makuuchi H. Strip biopsy for gastrointestinal carcinoid tumor. *J Surg Oncol*. 1998 May; 68 (1):60-61.
13. Pinchot SN, Holen K, Sippel RS, Chen H. Carcinoid Tumors. *The Oncologist* 2008; 13(12): 1255-1269.
14. Sitaraman SV and Goldfinger SE. Clinical characteristics of primary carcinoid tumors. UpToDate 2010, versão 18.2. Disponível em <<http://www.uptodate.com>>
15. Massironi S, Sciola V, Spampatti MP, Peracchi, Conte D. Gastric carcinoids: Between underestimation and overtreatment. *World J Gastroenterol* 2009 May; 15(18): 2177-2183.
16. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, Herder WW, Goldsmith SJ, Klimstra DS et al. NANETS Treatment Guidelines: Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Stomach and Pancreas. *Pancreas* 2010 August; 39 (6): 735 -752.
17. Kadikoylu G, Yavasoglu I, Yukselen V, Ozkara E, Bolaman Z. Treatment of solitary gastric carcinoid tumor by endoscopic polypectomy in a patient with pernicious anemia. *World J Gastroenterol* 2006 July; 12(26): 4267-4269.
18. Neary PC, Redmond PH, Houghton T, Watson GR, Bouchier-Hayes D. Carcinoid disease: review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1997; 40(3): 349-362.
19. Grassia R, Bodini P, Dizioli P, Staiano T, Iiritano E, Bianchi G, et al. Neuroendocrine carcinomas arising in ulcerative colitis: Coincidences or possible correlations? *World J Gastroenterol*. 2009; 15 (33): 4193-4195.
20. Modlin IM, Gilligan CJ, Lawton GP, Tang LH, West AB, Darr H. Gastric carcinoids: The Yale experience. *Arch Surg* 1995; 130(3): 250-256.