

Tumor e síndrome carcinoide. Relato de caso

Carcinoid tumor and syndrome. Case report

Cindi Guimarães Marinho¹, Joyce Freitas dos Santos¹, Fernando Every Belo Xavier¹, Karina Oliveira Ferreira¹, Alex Franca¹

Recebido da Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil.

RESUMO

As neoplasias neuroendócrinas são tumores raros, cuja prevalência varia de 0,7 a 4,48 casos em 100 mil habitantes. Menos de um quinto dos pacientes tem a síndrome carcinoide, que pode ser marcada por *flushing*, diarreia, dor abdominal, alterações cardíacas, pulmonares e pelagra. A dosagem do ácido 5-hidroxi-indolacético urinário e da cromogranina A sérica, exames de imagem e o estudo anatomopatológico da lesão auxiliam no diagnóstico. Neste estudo, relata-se o caso de paciente do sexo masculino, 47 anos, que apresentava diarreia intermitente com evolução de 5 anos e, 2 anos após, dor abdominal e empaçamento, bem como percepção de *flushing* em face, tronco e partes proximais de membros superiores, inicialmente episódico e que, posteriormente, tornou-se fixo, com momentos de exacerbação. Marcadores ácido 5-hidroxi-indolacético urinário e cromogranina A foram positivos. Exame de imagem e estudo anatomopatológico/imuno-histoquímica de lesões focais hepáticas demonstraram tratar-se de tumor neuroendócrino. A cintilografia com octreotida marcado demonstrou lesões hepáticas já conhecidas. Trata-se, portanto, de um tumor neuroendócrino associado à síndrome carcinoide. Foi proposto tratamento com análogo de somatostatina. A síndrome carcinoide é uma manifestação rara dos tumores neuroendócrinos, mas sua identificação precoce é de suma importância para que possa ser oferecido tratamento com intuito curativo e melhor qualidade de vida.

Descritores: Síndrome do carcinoide maligno; Tumores neuroendócrinos; Eritema; Diarreia; Ácido hidroxi-indolacético

ABSTRACT

Neuroendocrine tumors are rare. Their prevalence ranges from 0.7 to 4.48 cases per 100,000 inhabitants. Less than

1/5 of the patients have carcinoid syndrome, which can be marked by flushing, diarrhea, abdominal pain, cardiac and pulmonary disorders, pellagra. The measurement of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid, the serum chromogranin A, imaging studies, and pathological study of the lesion support the diagnosis. In this study we report the case of a 47-year-old male patient, with five years of intermittent diarrhea and three years of abdominal pain and bloating, as well as perception of flushing in the face, trunk and proximal portions of the upper limbs, initially episodic but that became fixed with moments of exacerbation. The 5-hydroxy-indoleacetic acid and chromogranin A markers were positive. Imaging studies and the histopathological study/immunohistochemistry of the focal hepatic lesions demonstrated that these lesions were neuroendocrine tumors. The marked octreotide scintigraphy showed known liver lesions. It is, therefore, a neuroendocrine tumor associated with carcinoid syndrome. Treatment with a somatostatin analog was proposed. Carcinoid syndrome is a rare manifestation of neuroendocrine tumors, but its early detection is of paramount importance, so that clinicians can offer treatment with curative intent and better quality of life.

Keywords: Malignant carcinoid syndrome; Neuroendocrine tumors; Erythema; Diarrhea; Hydroxyindoleacetic acid

INTRODUÇÃO

As neoplasias neuroendócrinas são tumores raros com prevalência de 0,7 a 4,48 casos para cada 100 mil habitantes,⁽¹⁻³⁾ perfazendo pouco menos de 0,5% de todas as malignidades. Os sítios de maior incidência são o trato gastrointestinal (67,5%) e o sistema broncopulmonar (25,3%). Dentre os tumores do trato gastrointestinal, a maioria ocorre no intestino delgado, apêndice e reto.^(1,4) A taxa de sobrevida global em 5 anos para tumores carcinoide, independente do local, é de 67,2%, demonstrando quão indolente é o tumor.⁽¹⁾

Os tumores carcinoide são derivados das células entero-cromafínicas com capacidade de produzir os mais diversos mediadores neuroendócrinos, incluindo a serotonina. Quando a metabolização hepática plena destes mediadores não é possível, eles circulam na corrente sanguínea, desencadeando a síndrome carcinoide. Trata-se de um quadro muito mais raro, estando presente em 5 a 7% dos tumores descritos acima.⁽³⁾ O diagnóstico da síndrome é clínico, em virtude de um conjunto de sinais e sintomas característicos, como *flushing*, diarreia, dor abdominal, telangiectasia, broncospasma, pelagra e valvopatias – sendo

1. Hospital Universitário, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil.

Data de submissão: 17/12/2015 – Data de aceite: 21/12/2015

Fonte de financiamento: não há.

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Cindi Guimarães Marinho

Hospital Universitário

Rua Cláudio Batista, s/n – Cidade Nova

CEP: 49060-108 – Aracaju, SE, Brasil

Tel.: (79) 2105-1700 – E-mail: cindigm@yahoo.com.br

esses três últimos mais raros, em menos de 10% dos casos da síndrome.

Somados às manifestações clínicas sugestivas, são também indicados marcadores bioquímicos. Dentre os marcadores, podem ser utilizadas a dosagem urinária do ácido 5 hidróxi-indolacético – metabólito da serotonina – com sensibilidade modesta (70%) e especificidade alta (90%),⁽⁵⁾ e a cromogranina A sérica, que apresenta excelentes sensibilidade (85,3%) e especificidade (95,8%).⁽⁶⁾ Além da tomografia computadorizada e da ressonância magnética, a cintilografia do corpo inteiro com octreotida marcado (octreoscan) possibilita localizar o tumor primário e avaliar a extensão da doença.⁽⁷⁾

As possibilidades terapêuticas incluem tratamento cirúrgico curativo sempre que possível. Caso ocorram metástases hepáticas, deve-se avaliar se a ressecção curativa é possível. Em caso de extenso acometimento do fígado, pode ser indicada a embolização hepática. A sobrevida média em 5 anos pós-embolização é de 50 a 60%. Vale frisar que a resposta na redução de sintomas a este tratamento varia de 40 a 80%, e a resposta bioquímica, de 50 a 60%.⁽⁷⁾ Um destaque na atualidade se dá aos derivados da somatostatina, que permitem o controle da sintomatologia da síndrome carcinoide, com pouca ação sobre progressão do tumor. O transplante hepático pode ser aventado quando as metástases estão restritas ao fígado e há perspectiva de cura.⁽⁴⁾

O presente trabalho teve como intuito descrever um paciente com metástases hepáticas de tumor carcinoide associado à síndrome carcinoide, cujo valor se encontra justamente na raridade do caso, objetivando alertar sobre os sinais e sintomas para um diagnóstico mais efetivo de tal condição, frequentemente subdiagnosticada.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 47 anos, natural de Itaporanga (SE) e procedente de São Cristóvão (SE), foi encaminhado em meados do ano de 2015 ao Serviço de Hepatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS) para elucidação diagnóstica de nódulos hepáticos visualizados em exames de imagem, sendo posteriormente internado para melhor avaliação complementar no HU-UFS. Todos os dados informados neste relato de caso foram autorizados pelo paciente e foi assinado um Termo de Consentimento, estando o paciente informado de todos seus direitos e deveres.

Paciente relatava diarreia intermitente, chegando a 14 evacuações diárias, associadas com período de melhora com evolução de 5 anos. Após 2 anos, evoluiu com dor abdominal em hipocôndrio direito e epigástrio, com queixa de empachamento associada com piora progressiva ao longo dos anos. Relatou no mesmo período o surgimento de hiperemia intensa em região malar, que progrediu para tórax e porção proximal de membros superiores, associada a episódios diários de *flushing*, de duração de 20 a 30 minutos, acompanhados de sensação de calor local, desencadeados principalmente por estresse emocional e exercício físico. Negava história de emagrecimento e queixas respiratórias.

Ao exame físico, apresentava eritema em face, pescoço, tronco e dorso, que desaparecia à digitopressão, retomando ao aspec-

to inicial em poucos segundos (Figura 1). Havia hipofonese de bulhas, sopro sistólico em foco tricúspide (+2/+6), diminuição global do murmúrio vesicular em ambos hemitórax, hepatomegalia dolorosa (palpável a 5cm do rebordo costal direito) e edema em membros inferiores com cacifo (+2/+4).

À ultrassonografia de abdome total, foi evidenciada hepatomegalia com múltiplos nódulos (o maior medindo 3,6cm), assim como massa heterogênea em lobo direito, que media 9,6x7,6cm. Os achados se confirmaram na tomografia de abdome, que demonstrou nódulos hepáticos coalescentes, heterogêneos com realce irregular pós-contraste, sugerindo necrose/liquefação, a maior delas ocupando VII, VIII e IV – todo o segmento superior do lobo direito – medindo o conjunto 18,1x10,5cm em seus maiores eixos axiais, com captação precoce do contraste (Figura 2). Ainda durante a investigação, foi submetido à colonoscopia, que não evidenciou alterações, e à endoscopia, que mostrou gastrite enantematosa acentuada de antro e corpo.

As dosagens do ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) na urina de 24 horas e da cromogranina A sérica foram de 62,8mg (valor de referência: 2 a 9mg) e 21,3mmol/L (valor de referência <3mmol/L), respectivamente. Paciente sem alterações laboratoriais em exames gerais, incluindo função hepática sempre preservada.



Figura 1. *Flushing* em face/tórax anterior (A) e em dorso, com regressão paulatina à digitopressão (B).



Figura 2. Tomografia computadorizada demonstrando lesões hepáticas heterogêneas e coalescentes.

O ecocardiograma transtorácico evidenciou disfunção diastólica moderada de ventrículo esquerdo, insuficiência tricúspide de grau importante, dilatação atrial direita. A tomografia de tórax visualizou enfisemas parasseptais e centrolobulares, comprometendo os lobos superiores.

O paciente foi submetido à biópsia hepática percutânea guiada por ultrassom, tendo o anatomopatológico demonstrado neoplasia epitelióide bem vascularizada, sugerindo metástase de tumor neuroendócrino. A imuno-histoquímica foi positiva para cromogranina A, citoqueratina AE1/AE3, sinaptofisina e para Ki-67, ratificando o diagnóstico de neoplasia neuroendócrina infiltrando o parênquima hepático, com baixo índice de proliferação (1%), conforme figura 3.

Por fim, foi realizada a cintilografia do corpo inteiro com análogo da somatostatina (octreoscan), demonstrando captação do radiofármaco em múltiplas áreas nodulares do parênquima hepático, conforme figura 4. Não foi identificada captação extra-hepática do radiofármaco, não sendo possível identificar o sítio primário da neoplasia.

Após o diagnóstico, foi iniciado tratamento com acetato de octreotida 20mg de liberação controlada. Após avaliação de resposta ao tratamento instituído, a modalidade de tratamento local deve ser discutida.

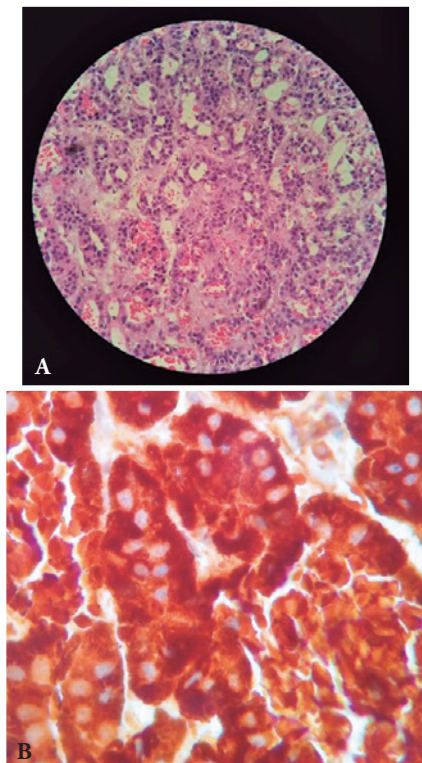


Figura 3. Estudo anatomopatológico. Microscopia demonstra neoplasia epitelióide bem vascularizada, em arranjos sólidos e trabeculares, constituída por poucas células de núcleo arredondado, sem atipias (A). Estudo imuno-histoquímico revela positividade para cromogranina A em padrão granular citoplasmático difuso e de forte intensidade (B).

DISCUSSÃO

Tumores neuroendócrinos são neoplasias incomuns, sendo mais rara ainda a associação com a síndrome carcinoide, que ocorre quando não há metabolização hepática adequada de mediadores neuroendócrinos. Ela é evidenciada quando há comprometimento hepático do tumor,^(3,8) como ocorreu com o paciente investigado.

O *flushing* é o sinal mais característico que se manifesta como episódios intermitentes de eritema em face, pescoço e porção superior do tórax, com duração de poucos minutos. No paciente atual, o eritema já persistia, com piora durante exercício físico e estresse, podendo demonstrar uma evolução mais prolongada e eritema telangiectásico persistente.⁽⁹⁾ Os sintomas do trato gastrointestinal também são bastante comuns, como também evidenciado no presente caso.

O acometimento cardíaco é raro e geralmente está associado à manifestação tardia da doença. Dentre os pacientes com alteração cardíaca, a valva tricúspide é a mais acometida, com regurgitação em 90% destes casos,⁽¹⁰⁾ o que condiz com o caso apresentado, levando inclusive a repercussões em câmaras direitas, demonstrando o estágio avançado da doença.

Diante das manifestações clínicas bastantes sugestivas, os marcadores 5-HIAA e cromogranina A – bastante específicos^(5,6) – corroboraram a alta suspeição clínica de tumor neuroendócrino. Os exames de imagem sugeriram lesões metastáticas no fígado, mas foi o exame anatomopatológico e a imuno-histoquímica que selaram o diagnóstico de tumor neuroendócrino de baixo grau, bastante indolente. O Ki-67 é um marcador de prolifera-

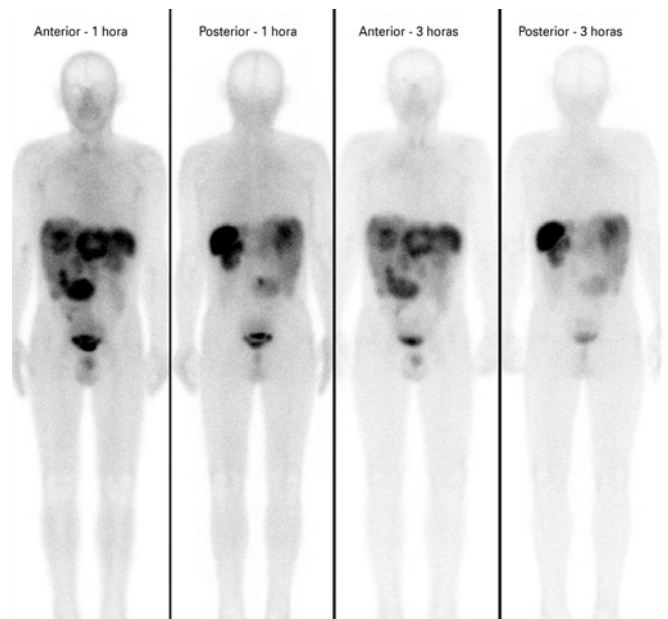


Figura 4. Cintilografia com octreotida marcado com tecnécio-99m demonstrando captação do radiofármaco em múltiplas áreas do fígado, algumas contendo imagens sugestivas de necrose central. Vale frisar que o paciente possuía o rim direito ectópico.

ção celular e atividade mitótica importante, sendo que tumores neuroendócrinos bem diferenciados, com baixa taxa de proliferação (Ki-67 $\leq 2\%$) apresentam prognóstico bastante favorável, como no caso do paciente apresentado.⁽¹⁾

O tratamento proposto foi a administração de análogos de somatostatina, uma vez que eles inibem a produção de metabólitos responsáveis pelas manifestações clínicas da síndrome, mantendo certo controle sobre o crescimento tumoral.⁽³⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da apresentação clínica exuberante e da raridade do caso apresentado, reforça-se a importância do presente artigo. É fundamental que o clínico saiba identificar pacientes com sinais e sintomas clássicos desta síndrome, bem como conheça as ferramentas de diagnóstico laboratorial e de imagem, e o papel do exame anatomopatológico. Diante de um adequado diagnóstico, pode-se proporcionar tratamento mais precoce e, consequentemente, mais efetivo, melhorando a qualidade de vida e aumentando a sobrevida dos pacientes.

AGRADECIMENTOS

Aos médicos patologistas Dr. Ivisson Xavier Duarte e Marcela Sampaio Lima, pelo fornecimento das valiosas imagens do estudo anatomopatológico e imuno-histoquímico.

A Kharylim Machado Sea, pelos ajustes nas figuras do presente trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003;97(4):934-59.
2. Newton JN, Swerdlow AJ, Santos Silva IM, Vessey MP, Grahame-Smith DG, Primates R, et al. The epidemiology of carcinoid tumors in England and Scotland. *Br J Cancer*. 1994;70:939-42.
3. Sippel RS, Chen H. Carcinoid tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2006;15(3):463-78.
4. Fernandes LC, Pucca L, Matos D. Diagnóstico e tratamento de tumores carcinoides do trato digestivo. *Rev Assoc Med Bras*. 2002;48(1):87-92.
5. Toole DO, Grossman A, Gross D, Fave GD, Barkmanova J, Connor JO, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology*. 2009;90:194-202.
6. Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli-Labate AM, Pezzilli R, Corinaldesi R, et al. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol*. 2007;25(15):1967.
7. Ramage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut*. 2005;54 (Suppl 4):iv1-16.
8. Tose AR, Lopes BB, Motta LL, Aarão NR, Vieira NF. Síndrome Carcinoide. Relato de Caso. *Rev Bras Clin Med*. São Paulo, 2011; 9(4):316-9.
9. Metcalfe DD. Differential diagnosis of the patient with unexplained lushing/anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc*. 2000;21(1):21-4.
10. Francischetti A, Stefani GV, Silveira LC, Sobrinho SH, Silva SE. Síndrome carcinoide: achados ecocardiográficos na evolução clínica de um caso de síndrome carcinoide. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc*. 2012;25(1):40-3.