

Síndrome carcinóide - Relato de caso^{*}

Carcinoid syndrome - Case report^{}*

Ane Beatriz Mautari Niwa¹

Marcello Menta Simonsen Nico²

Resumo: Os tumores carcinóides são raros, com incidência aproximada de um a dois casos por 100.000 habitantes. Estima-se que a síndrome carcinóide – que se caracteriza por flushing, diarreia, dor abdominal e, em menor frequência, pelagra, broncoespasmo e doença valvar cardíaca – ocorra em menos de 10% dos doentes. Entretanto, nos casos avançados a incidência varia de 40 a 50%. Estudos retrospectivos e de série de casos mostram que as manifestações cutâneas são freqüentes nessa entidade, embora sejam raramente relatadas. Apresenta-se um caso de síndrome carcinóide diagnosticado a partir das manifestações dermatológicas.

Palavras-chave: Diarreia; Rubor; Síndrome do carcinóide maligno; Tumor carcinóide

Abstract: *Carcinoid tumors are rare neoplasms with an estimated incidence of 1 to 2 cases per 100,000 inhabitants. The malignant carcinoid syndrome, characterized by flushing, diarrhea, abdominal pain and, less frequently, pellagra, bronchospasm and valvular disease, occurs in less than 10% of patients. Nevertheless, in advanced stages of the disease, the incidence is about 40 to 50%. Retrospective studies and descriptive case series have shown that cutaneous involvement is relatively common but has rarely been reported. We present a case of carcinoid syndrome diagnosed with basis on skin findings on clinical examination.*

Keywords: *Carcinoid tumor; Diarrhea; Flushing; Malignant carcinoid syndrome*

INTRODUÇÃO

Os tumores carcinóides foram inicialmente descritos por Lubarsh em 1888.¹ termo *karzinoid* foi criado por Oberndorfer em 1907 para designar tumores semelhantes aos adenocarcinomas, porém de comportamento indolente.²

Os tumores carcinóides são derivados das células enterocromafínicas capazes de produzir grande variedade de mediadores neuroendócrinos incluindo a serotonina. A síndrome carcinóide ocorre quando esses mediadores, que são normalmente metabolizados pelo fígado, estão presentes na circulação sistêmica. Isso se deve à ocorrência de metástases hepáticas ou tumores extra-abdominais, ou quando são tumores grandes e/ou múltiplos que produzem um nível de mediadores que ultrapassa a capacidade de metabolização hepática.³ Os tumores carcinóides são mais pre-

valentes na quinta ou sexta décadas de vida, acometendo mais as mulheres (55%) do que os homens.⁴ O local de origem mais freqüente é o trato gastrointestinal (cerca de 74%) seguido do trato broncopulmonar (25%).⁴ Estima-se que cerca de 75% dos doentes com tumor carcinóide desenvolvam metástases hepáticas, independentemente do local de origem. O prognóstico é reservado nesses casos, com sobrevida de cinco anos que varia de 20 a 30% dos doentes.⁵ O diagnóstico clínico é baseado nos sintomas de flushing e diarreia. As manifestações cutâneas relatadas são: *flushing*, pelagra, quadro esclerodermiforme, telangectasias e metástases cutâneas. O flushing ocorre em quase todos os casos (90%) e geralmente é restrito às regiões de face, pescoço e tronco superior.³ Atualmente, a remoção cirúrgica do tumor consiste na primeira escolha terapêutica, tanto com finalidade curativa

Recebido em 09.11.2005.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 21.02.2007.

^{*} Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro: Nenhum / Financial funding: None

¹ Médica residente de dermatologia – São Paulo (SP), Brasil.

² Médico supervisor da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

como paliativa. O tratamento clínico com análogos da somatostatina, por sua vez, representou um avanço no cuidado paliativo desses doentes.

RELATO DE CASO

Doente do sexo feminino, 18 anos, branca, natural e procedente do Ceará, apresenta há quatro anos eritema telangiectásico em face, colo, tronco e abdômen, associado a surtos esporádicos de diarreia e flushing (Figura 1). Ao exame físico, hepatomegalia indolor à palpação abdominal. A dosagem de ácido 5-hidróxindolacético (5-HIAA) na urina de 24 horas foi de 93mg (normal -2 a 6mg). O exame ultra-sonográfico de abdômen evidenciou lesões hepáticas múltiplas e linfonodomegalias múltiplas intra-abdominais; a tomografia computadorizada de abdômen e pelve mostrou massa sólida hipervascularizada mesentérica em continuidade com jejuno associada a múltiplas lesões hepáticas compatíveis com lesões secundárias (Figura 2). Feito o diagnóstico de tumor carcinóide intestinal metastático, a doente iniciou tratamento sintomático com octreotida e foi submetida à ressecção do tumor primário intestinal associada à linfadenectomia local (Figura 3) e biópsia da lesão hepática. O exame histopatológico da peça cirúrgica e da biópsia hepática demonstrou neoplasia neuroendócrina bem diferenciada (Figura 4) com comprometimento linfonodal e hepático. O exame de imuno-histoquímica do tumor intestinal foi positivo para cromogranina.



FIGURA 1: Eritema telangiectásico na face (A); episódio de *flushing* (B)

DISCUSSÃO

Os tumores carcinóides são neoplasias neuroendócrinas raras de crescimento lento, cuja incidência varia conforme a idade, o gênero e o local de origem. A incidência estimada nos Estados Unidos é de dois casos por 100.000 habitantes.⁴ Acredita-se, entretanto, que a incidência real seja maior devido ao comportamento indolente do tumor. Um estudo sueco sobre a frequência do tumor carcinóide nos espécimes cirúrgicos e autópsias mostrou incidência de 8,4 casos por 100.000 habitantes no local em estudo.⁶ Os tumores carcinóides geralmente são diagnosticados entre a quinta e sexta décadas de vida e ligeiramente mais comuns em mulheres (55% dos casos).⁷

As células neoplásicas neuroendócrinas caracterizam-se histologicamente por reações positivas à coloração por prata e aos marcadores de tecido neuroendócrino, como enolase neurônio específica, sinaptofisina e cromogranina, que foram demonstradas no exame imuno-histoquímico do tumor da doente aqui apresentada. Dessa forma, as células tumorais sintetizam uma diversidade de aminas e peptídeos, sendo as principais substâncias encontradas: serotonina, corticotropina, histamina, dopamina, substância P, neurotensina, prostaglandinas, taquicinas e calcitreína.⁸

Tradicionalmente os tumores carcinóides são classificados de acordo com a localização embrionária que deu origem aos diferentes segmentos do sistema digestório:⁹ tumores do intestino anterior, que incluem o trato respiratório, estômago, pâncreas, duodeno; tumores do intestino médio que incluem o jejuno, íleo, apêndice, ceco, cólon ascendente e tumores do intestino posterior, que incluem o cólon e reto. Em 1994, Kloppel e Capela propuseram um

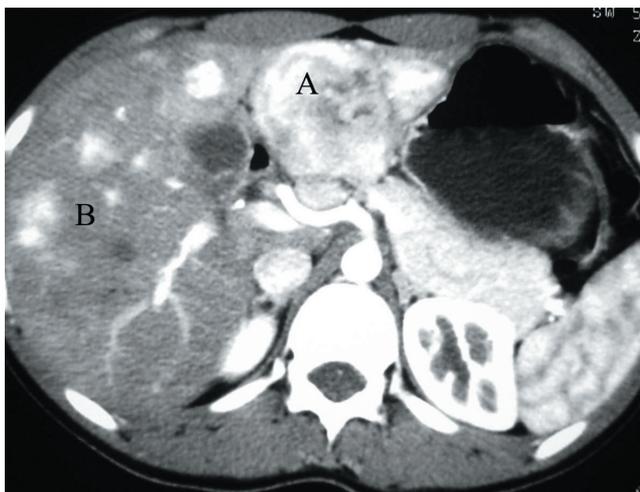


FIGURA 2: Tomografia computadorizada de abdômen e pelve demonstra massa hipercaptante no mesentério jejunal (A); múltiplos nódulos hipercaptantes no parênquima hepático (B)

método de classificação baseado na localização, tamanho, invasão tecidual, invasão vascular, diferenciação, metástase e apresentação clínica.¹⁰ Outros autores adotaram o sistema de classificação que considera as características histológicas do tumor, entre as quais se destacam os graus de diferenciação da célula neoplásica, padrão de crescimento, presença de necrose e índice de mitoses.¹¹

O quadro clínico na síndrome carcinóide resulta da interação das diversas substâncias secretadas e de seus respectivos metabólitos na circulação sistêmica. O flushing é atribuído por alguns autores a tauciclininas, embora não existam até o momento evidências diretas dessa relação causal. A diarreia, por sua vez, parece estar relacionada à presença de serotonina.⁷

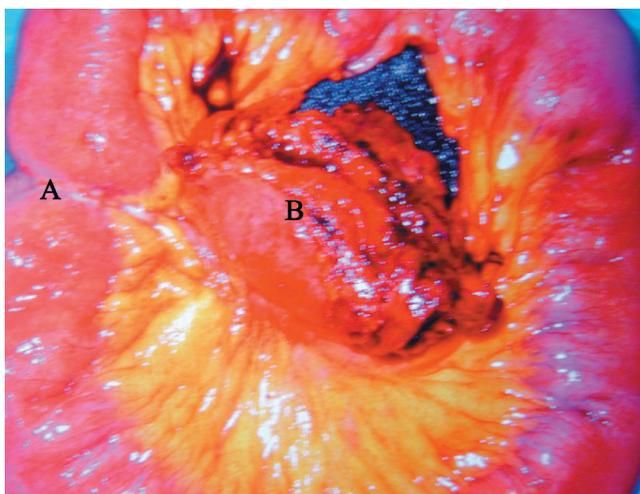


FIGURA 3: Peça cirúrgica – estenose intestinal pelo tumor primário (A); massa correspondente à metástase linfonodal (B)

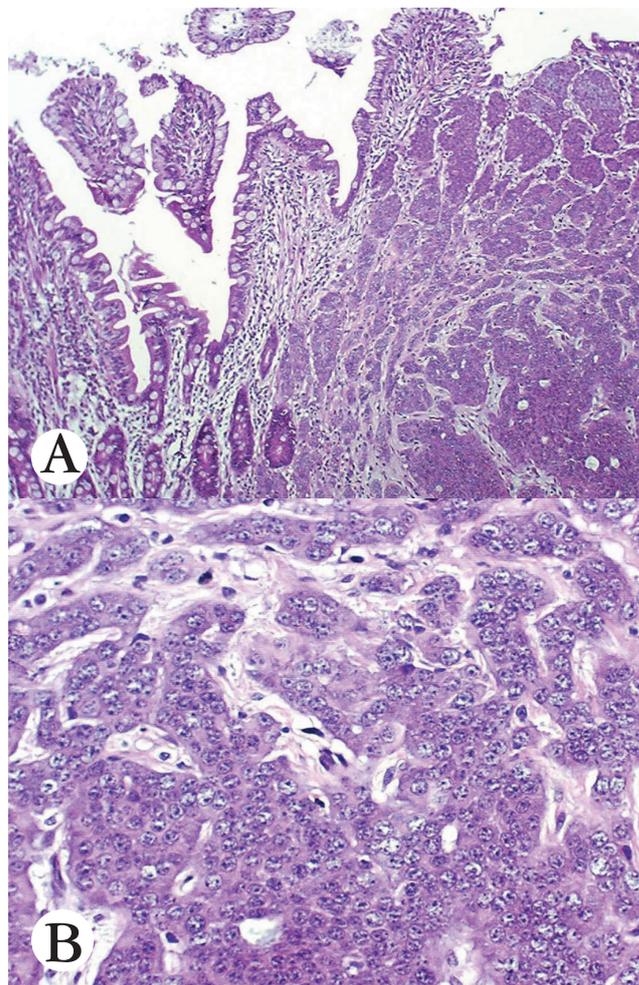


FIGURA 4: Histopatologia do tumor jejunal demonstra neoplasia neuroendócrina bem diferenciada (A) (Hematoxilina e Eosina 100 x); detalhe maior das células neoplásicas (B) (Hematoxilina e Eosina 400 x)

A síndrome carcinóide classicamente acomete o trato gastrointestinal, trato respiratório, sistema cardiovascular e a pele. A manifestação da síndrome clássica varia conforme a extensão da doença (localizada ou metastática) e o local de origem do tumor primário. A síndrome clínica é infreqüente nos tumores de intestino anterior e posterior uma vez que raramente secretam serotonina.¹² Em contrapartida, os carcinóides de intestino médio freqüentemente secretam níveis elevados de serotonina e manifestam a síndrome carcinóide clássica.¹²

Um estudo de 8.305 casos de tumores carcinóides realizado por Modlin e cols.⁴ encontrou a presença de flushing e diarreia em 90% e 70% dos casos, respectivamente. Outros achados clínicos relevantes encontrados foram: dor abdominal, broncoespasmo, pelagra, telangiectasias e cardiopatia. Os fatores que desencadeiam o flushing fisiológico, como estresse

emocional e ingestão de álcool e alguns alimentos, também podem estar relacionados ao aparecimento do flushing carcinóide que, por sua vez, pode ser diferenciado do fisiológico pela presença de sintomas sistêmicos associados, como diarreia ou dispnéia, e tende a ocorrer precocemente na síndrome, enquanto as manifestações de pelagra e esclerodermia ocorrem nas fases avançadas da doença.³ Além disso, aspectos clínicos peculiares do flushing carcinóide podem sugerir o sítio primário do tumor, de intestino anterior é caracteristicamente cianótico, prolongado e acomete principalmente a face e o pescoço, enquanto no de intestino médio são características as máculas eritematosas, de curta duração.⁷ O quadro cutâneo pelagróide decorre da deficiência secundária de niacina em virtude da utilização de até 60% do triptofano da dieta pelo tumor para síntese de serotonina (5-HT) e de seu metabólito urinário, o 5-HIAA.³ Seu desenvolvimento geralmente implica atividade acelerada do tumor. Os casos de esclerodermia associados ao tumor carcinóide apresentavam acometimento acral e ausência do fenômeno de Raynaud.³ Acredita-se que a serotonina esteja envolvida na patogênese do quadro.³

O quadro clínico sugestivo somado aos achados laboratoriais e radiológicos possibilita o diagnóstico de síndrome carcinóide. O 5-HIAA na urina de 24 horas é marcador laboratorial importante com especificidade de 88%.⁷ Exames radiológicos tais como ultrasonografia de abdômen, tomografia computadorizada, ressonância magnética e cintilografia são utilizados no diagnóstico e estadiamento do tumor, uma vez que é freqüente o comprometimento hepático metastático na apresentação da síndrome carcinóide clássica.

Nos tumores carcinóides do intestino delgado, a exérese cirúrgica da lesão e do mesentério associado e a linfadenectomia loco-regional constituem a primeira opção terapêutica.⁸ Essa postura é adotada mesmo quando há evidência de comprometimento

metastático, como ocorreu no presente caso, com o intuito de prevenir complicações tais como obstrução, hemorragia e/ou perfuração intestinal e obter controle clínico nos casos refratários da síndrome carcinóide.⁷

O uso de análogos da somatostatina, como o octreotida, é muito eficaz no controle dos sintomas na síndrome carcinóide, especialmente de flushing e diarreia. A somatostatina inibe a liberação de diversos hormônios, como insulina, glucagon, gastrina, secretina e hormônio do crescimento. Além disso, regula secreção exócrina e glandular, neurotransmissão e contratilidade de músculo liso.⁷

Nos casos avançados da doença em que há comprometimento metastático, a conduta terapêutica é variável. Nos doentes com acometimento hepático unilobar, a ressecção cirúrgica das metástases hepáticas demonstrou maior sobrevida e melhor controle dos sintomas.⁸ Entretanto, as metástases hepáticas são na maioria das vezes bilobares ou difusas, impossibilitando essa opção terapêutica. As alternativas com finalidade paliativa compreendem: oclusão de artéria hepática ou embolização, criocirurgia e ablação térmica.¹³ Estudos recentes têm mostrado bons resultados do transplante hepático em pacientes selecionados,¹⁴ no entanto o número de doentes submetidos a esse procedimento é pequeno e não há consenso ainda quanto a seu papel no tratamento da síndrome carcinóide. A quimioterapia sistêmica tem demonstrado maior benefício nos doentes com variantes agressivas do tumor carcinóide.⁸ A doente aqui apresentada atualmente encontra-se em programação para futuro transplante hepático.

Dessa forma, apesar da raridade da síndrome carcinóide, as manifestações cutâneas são relativamente comuns. O presente caso ilustra todos os aspectos da síndrome carcinóide, ressaltando a importância de o dermatologista estar ciente dessa possibilidade diagnóstica. □

REFERÊNCIAS

1. Lubarsch O. Über den pimaeren krebs des ileum nebst Bemerkungen ueber das gleichzeitige Vorkommen von krebs und Tuberculos. Virchows Arch. 1888;11:280-317.
2. Obendorfer S. Karzinoide Tumoren des Dunndarms. Frankf Z Pathol. 1907;1:425-9.
3. Bell HK, Poston GJ, Vora J, Wilson NJE. Cutaneous manifestations of the malignant carcinoid syndrome. Br J Dermatol. 2005;152:71-5 4. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. Cancer. 1997;79:813-29.
5. Knox CD, Feurer ID, Wise PE, Lamps LW, Wright JK, Chari RS, et al. Survival and functional quality of life after resection for hepatic carcinoid metastasis. J Gastrointest Surg. 2004;8:653-9.
6. Berge T, Linell F. Carcinoid tumors: frequency in a defined population during a 12-year period. Acta Pathol Microbiol Scand. 1976;84:322-30.
7. Schnirer II, Yao JC, Ajani JA. Carcinoid. A comprehensive review. Acta Oncol (Stockholm). 2003;42:672-92.
8. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. N Engl J Med. 1999;340:858-68.
9. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumors. Lancet. 1963;1:238-9.
10. Capella C, Heitz PU, Hofler H, Solcia E, Kloppel G. Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut. Virchows Arch. 1995;425:547-60.
11. Soga J, Tazawa K. Pathologic analysis of carcinoids: histologic reevaluation of 62 cases. Cancer. 1971;28:990-8.
12. Jensen R, Norton J. Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg A. Principles and practice of oncology. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1996. p.1704-23.
13. Vries H, Verschuere RCJ, Willemse PHB, Kema IP, Vries EGE. Diagnostic, surgical and medical aspect of the midgut carcinoids. Cancer Treat Rev. 2002;28:11-25.
14. Le Treut YP, Delpero JR, Dousset B, Cherqui DM, Segol P, Mantion G, et al. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors : a 31-case French multicentric report. Ann Surg. 1997;225:355-64.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Ane Beatriz Mautari Niwa

Rua: Bartolomeu de Gusmão, 452, apto 32.

Vila Mariana.

04111 021. - São Paulo - SP.

Tel.: (011) 5575-0790; (011) 8383-7560

Fax: (011) 3088-9145

E-mail: aneniwa@gmail.com