

Síndrome carcinoide. Relato de caso*

Carcinoid syndrome. Case report

Aquila Rebello Nascimento Tose¹, Beatriz Baptista da Cunha Lopes², Luciene Lage da Motta³, Natália Rezende Aarão², Nilo Fernando Rezende Vieira¹

*Recebido do Serviço de Clínica Médica da Santa Casa de Misericórdia de Vitória. Vitória, ES.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O tumor carcinoide é uma neoplasia rara, com prevalência de apenas 2,47 a 4,48 casos para cada 100.000 habitantes/ano, sendo a síndrome carcinoide ainda mais rara, estando presente em apenas 5% a 7% dessas neoplasias. Na imensa maioria das vezes, só se detecta o tumor quando o paciente já apresenta sintomas da síndrome, tais como: *flushing*, diarreia, dor abdominal, telangiectasia, alterações cardíacas, broncoespasmo e pelagra. O objetivo deste estudo foi o de alertar para se incluir a suspeita de síndrome carcinoide como diagnóstico diferencial com outras condições que podem se apresentar com sintomas similares, como climatério, feocromocitoma, anafilaxia, uso de certos medicamentos, ingestão alcoólica e até mesmo a febre.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo feminino, 42 anos, apresenta há seis anos quadro de *flushing* na face, pescoço, tronco e membros superiores, evoluindo com eritema telangiectásico e há um ano diarreia. Suspeitou-se de síndrome carcinoide, que se confirmou por meio da dosagem do ácido 5-hidroxiindolacético na urina de 24h. A investigação prosseguiu com colonoscopia em que se encontrou lesão tumoral em íleo terminal, cuja histopatologia confirmou tumor carcinoide. Foi realizado tratamento com doses mensais de análogos da somatostatina de ação prolongada e programada cirurgia de ressecção tumoral.

CONCLUSÃO: A síndrome carcinoide é uma manifestação rara e tardia do tumor, mas é fundamental que o clínico saiba identificá-la, pois apesar do prognóstico já ser desfavorável nessa fase, é possível ainda proporcionar melhor qualidade de vida ao paciente, com bom controle dos sintomas.

Descritores: Diarreia, Rubor, Síndrome carcinoide maligno, Tumor carcinoide.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Carcinoid tumors are rare with a prevalence of only 2.47 to 4.48 cases per 100.000 inhabitants /year and the carcinoid syndrome is even rarer, present in 5% to 7% of the cases. In most patients, the neoplasm is detected only when the syndrome symptoms turn evident – flushing, diarrhea, abdominal pain, telangiectasia, cardiac manifestations, bronchospasm and pellagra. This case report objective was to alert for the importance of including carcinoid syndrome as a differential diagnosis of other conditions that could present similar symptoms like climacterium, pheochromocytoma, anaphylaxis, use of some medications, alcohol ingestion and also fever.

CASE REPORT: Female patient, 42 years, has been presenting for six years flushing episodes on face, neck, trunk and arms. Lately, could be observed telangiectasia and diarrhea. Carcinoid syndrome was suspected and the measurement of 24 hour urine 5-hydroxyindoleacetic acid confirmed the diagnosis. The investigation proceeded with a colonoscopy which evidenced a tumoral lesion on the terminal ileum and the histopathology confirmed carcinoid tumor. Treatment was based on mensal doses of long-acting somatostatin analogue for posterior tumor resection.

CONCLUSION: Carcinoid syndrome is a rare and late tumor manifestation but it is fundamental for the clinician to know how to identify the symptoms because although the prognosis is already disfavorable at this stage, it is still possible to provide quality of life and good symptoms control.

Keywords: Carcinoid tumor, Diarrhea, Flushing, Malignant carcinoid syndrome.

INTRODUÇÃO

Os tumores carcinoides são neoplasias neuroendócrinas raras, com prevalência de apenas 2,47 a 4,48 casos para cada 100.000 habitantes/ano¹. São mais encontrados no trato gastrointestinal (54,5%), preferencialmente no intestino delgado (44,7%), e derivam das células enterocromafins, responsáveis pela produção de grande variedade de mediadores neuroendócrinos, incluindo a serotonina^{2,3}.

A síndrome carcinoide é ainda mais rara, estando presente em apenas 5% a 7% dos tumores^{4,5}. Consiste num conjunto de sinais e sintomas característicos gerados pela liberação desses mediadores neuroendócrinos na circulação sistêmica⁶, tais como *flushing* (90%), diarreia (70%), dor abdominal (40%), telangiectasia (25%) e, em menor frequência, alterações cardíacas (10%-30%), broncoespasmo (15%) e pelagra (5%)^{7,9}.

1. Professor de Clínica Médica da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Vitória, ES, Brasil

2. Graduanda de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Vitória, ES, Brasil

3. Médica Patologista do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória. Vitória, ES, Brasil

Apresentado em 13 de agosto de 2010

Aceito para publicação em 03 de novembro de 2010

Endereço para correspondência:

Beatriz Baptista da Cunha Lopes

Rua Almirante Soeiro, 70/901 – Praia Santa Helena

29055-020 Vitória, ES.

E-mail: bbclopes@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

O diagnóstico baseia-se nas manifestações clínicas sugestivas, marcadores bioquímicos e exames de imagem para a localização tumoral⁵.

Os análogos da somatostatina constituem a melhor terapia para o controle dos sintomas da síndrome¹⁰. Contudo, a cirurgia é a única terapia potencialmente curativa, sendo o tratamento de escolha para tumores primários isolados¹¹.

O objetivo deste estudo foi alertar para se incluir a suspeita de síndrome carcinoide como diagnóstico diferencial com outras condições que podem se apresentar com sintomas similares, como climatério, feocromocitoma, anafilaxia, uso de certos medicamentos, ingestão alcoólica e até mesmo a febre¹².

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 42 anos, parda, dona de casa, foi admitida na enfermaria de Clínica Médica por apresentar há seis anos episódios frequentes de *flushing* na face, região cervical, tronco e membros superiores (Figura 1), com duração de 2-30 minutos, acompanhados de taquicardia e desencadeados, principalmente, por estresse emocional e exercício físico. Há um ano com episódios diários de diarreia, cerca de 20 dejeções por dia, com fezes pastosas sem elementos anormais. Nega história de emagrecimento. Ao exame físico, eritema telangectásico na face, colo e membros superiores, turgência jugular bilateral, sopro sistólico em focos pulmonar e tricúspide, hepatomegalia dolorosa (Figura 2) e edema nos membros inferiores (+/4+ em pernas e 2+/4+ em coxas, com cacifo positivo). O ecocardiograma transtorácico mostrou aumento moderado de ventrículo direito, insuficiência tricúspide moderada e hipertensão pulmonar moderada (pressão sistólica estimada da artéria pulmonar = 49,7 mmHg). A radiografia e a tomografia computadorizada (TC) de tórax foram normais. Na ultrassonografia (US) de abdômen evidenciou-se fígado multinodular aumentado de volume e contornos bocelados, o que sugeria presença de metástases. Esses achados foram confirmados pela TC de abdômen total que demonstrou hepatomegalia, múltiplos nódulos hepáticos captantes de contraste, os maiores com necrose central, compatíveis com lesões metastá-

ticas (Figura 3), além de linfonodomegalias para-aórticas intra-abdominais. A investigação prosseguiu com colonoscopia e foi encontrada lesão polipoide volumosa em íleo terminal, medindo cerca de 8 cm de diâmetro, superfície irregular e enantemática, onde foram realizadas biópsias. O exame histopatológico da lesão em íleo terminal mostrou quadro compatível com tumor carcinoide típico, classificado pela *World Health Organization* (WHO) como carcinoma neuroendócrino bem diferenciado (Figura 4). A dosagem do ácido 5-hidroxiindolacético na urina de 24h foi de 302 mg (valor de referência: 2 a 8 mg). Foi iniciado tratamento com doses mensais de análogo da somatostatina de ação prolongada (sandostatin LAR 30 mg) durante quatro meses, com programação de cirurgia para ressecção do tumor

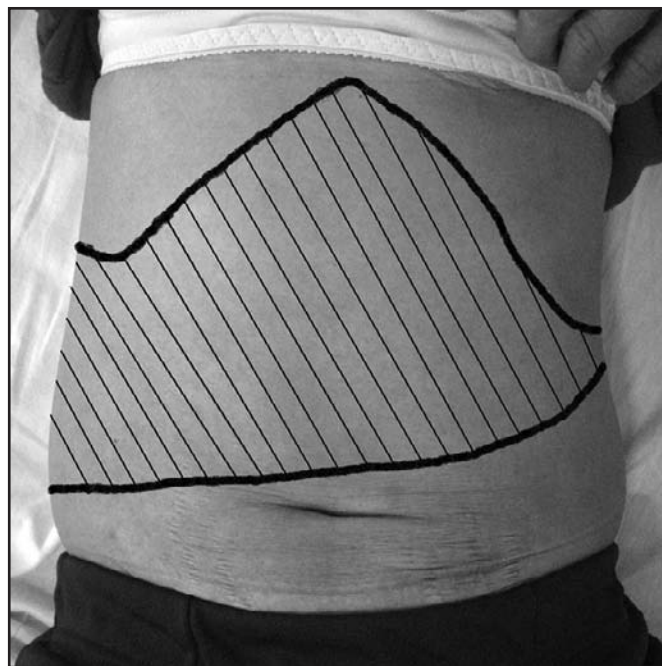


Figura 2 – Hepatomegalia

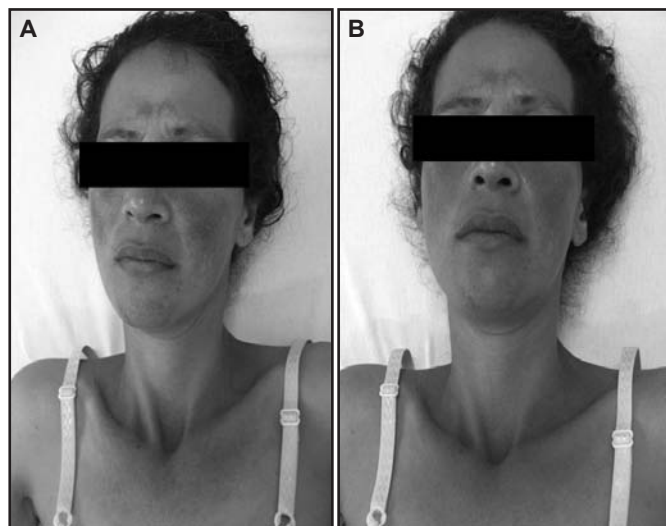


Figura 1 – Eritema telangectásico na face e colo (A); episódio de *flushing* (B).



Figura 3 – Tomografia computadorizada de abdômen demonstra hepatomegalia e múltiplos nódulos hepáticos captantes de contraste, os maiores com necrose central.

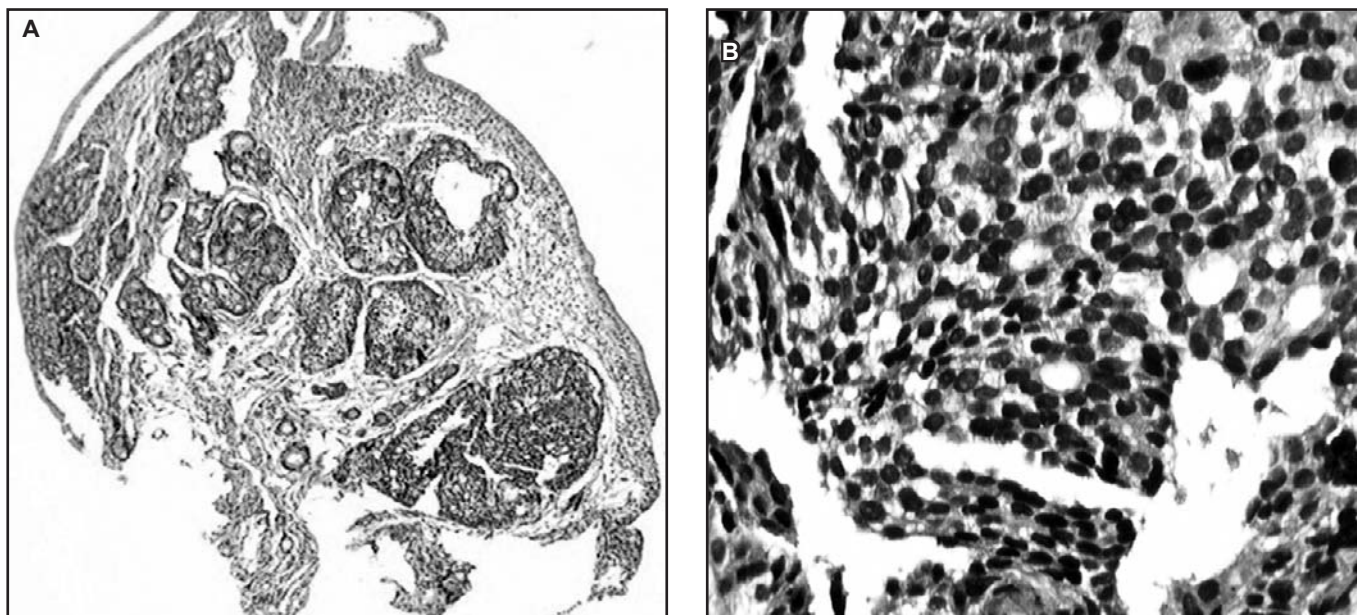


Figura 4 – Histopatologia da lesão ileal evidencia proliferação tumoral caracterizada por estruturas tubulares pequenas, formando blocos de tamanhos variados. (A) (Hematoxilina e Eosina 100 x); em detalhe a proliferação de células pequenas com núcleos redondos, sem atipias. (B) (Hematoxilina e Eosina 400 x). Fornecido pelo serviço de Patologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

em íleo terminal pelo alto risco de complicações, como obstrução, hemorragia e perfuração intestinal. O tratamento clínico foi realizado e a paciente apresentou melhora significativa da diarreia e episódios de *flushing* menos frequentes e com menor duração. A cirurgia foi programada.

DISCUSSÃO

Os tumores carcinoides são neoplasias raras, de crescimento lento, mas que podem ter comportamento agressivo e prognóstico reservado^{2,13}.

Os mediadores neuroendócrinos produzidos pelas células tumorais normalmente sofrem metabolização hepática antes de caírem na circulação sistêmica e, quando esse processo está prejudicado, como nos casos de metástases hepáticas, surge a síndrome carcinóide, um conjunto de sintomas característicos gerados pela grande quantidade dessas substâncias vasoativas na circulação sistêmica, principalmente a serotonina^{13,14}. A intensidade e a apresentação dos sintomas são variáveis entre os pacientes¹⁴.

Os locais mais comuns de metástase são linfonodos, fígado e, menos frequentemente, os ossos⁵. O envolvimento do fígado é frequente e, muitas vezes, é a única área comprometida, mesmo quando ele se encontra grosseiramente infiltrado¹⁵. No caso em questão, havia comprometimento hepático significativo.

O *flushing* é o sinal mais característico, e, na forma clássica, se manifesta com episódios paroxísticos de eritema na face, pescoço e porção superior do tórax, com duração de poucos minutos¹⁶. Muitas vezes, os episódios são precipitados por exercício físico, estresse emocional e certos tipos de alimentos, em especial os que possuem tiramina^{6,14,17,18}. A persistência das crises de *flushing* pode determinar a presença de eritema telangiectásico persistente¹⁶, sinal presente na paciente.

O acometimento cardíaco comumente se apresenta como uma

manifestação tardia da doença¹⁰. Caracteriza-se por acometimento valvar (estenose pulmonar e/ou insuficiência tricúspide, principalmente), que pode levar à insuficiência cardíaca direita^{10,16}. No presente caso, havia sinais de comprometimento cardíaco, demonstrando doença em estágio avançado.

O diagnóstico da síndrome baseia-se nas manifestações clínicas sugestivas, marcadores bioquímicos e exames de imagem para a localização tumoral. Diante de um paciente com sinais e sintomas característicos, deve-se solicitar a dosagem de 24 horas dos níveis urinários de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), um metabólito da serotonina¹⁶. Níveis elevados de 5-HIAA são altamente específicos (88%) para o diagnóstico¹⁹. O seu valor normal varia de 2 a 8 mg/dia¹⁶, sendo que a paciente apresentava o valor de 302 mg/dia. Outro marcador que merece destaque é a cromogranina A, encontrada no plasma de 80% dos pacientes com tumor carcinóide e parece ter correlação com a carga tumoral^{10,13}.

Ao encontrar elevação de marcadores bioquímicos, deve-se proceder a investigação por imagem em busca da localização primária tumoral e dos possíveis focos metastáticos²⁰. Endoscopia digestiva alta, colonoscopia e ultrassonografia endoscópica são importantes²¹. Exames de imagem adicionais, como US, TC helicoidal, ressonância magnética nuclear (RMN) e angiografia mesentérica podem ser úteis para a identificação do tumor primário, mas com uma baixa sensibilidade²¹. Apesar da TC ser pouco sensível (44%-55%) para localização do tumor primário, é um excelente método para identificar metástase hepática^{22,23}. No caso relatado, a TC evidenciou apenas os focos metastáticos, sendo a colonoscopia importante para localizar o tumor.

A medicina nuclear também pode ser utilizada para localização tumoral por meio da cintilografia com octreotide (análogo da somatostatina) marcado com radioisótopo (Octreoscan), uma vez que a maioria dos tumores carcinoides expressa altas con-

centrações de receptores de somatostatina²³. Nos pacientes com sintomas da síndrome carcinoide, a sensibilidade do Octreoscan é maior que 90%²⁴.

A melhor terapia para o controle dos sintomas consiste nos análogos da somatostatina, uma vez que esses fármacos inibem a produção dos hormônios responsáveis pelas manifestações clínicas^{5,10}. Esse tratamento foi realizado pela paciente com bons resultados. A mudança de estilo de vida também é importante para o controle dos sintomas e consiste em evitar os fatores precipitantes das crises, como álcool, alimentos condimentados, exercícios vigorosos e estresse emocional¹⁰.

A cirurgia de ressecção tumoral com linfadenectomia regional é a única terapia potencialmente curativa para tumores primários isolados. Em pacientes com metástases à distância, a ressecção tumoral muitas vezes já não é possível e, nesses casos, pode ser realizada embolização da artéria hepática ou ablação por radiofrequência das lesões metastáticas²⁵. Nos tumores de intestino delgado, a exérese cirúrgica da lesão constitui a primeira opção terapêutica, mesmo quando há evidência de comprometimento metastático, com o intuito de prevenir complicações como obstrução, hemorragia e/ou perfuração intestinal^{19,26}. Como a paciente apresentou um tumor em íleo terminal, programou-se a ressecção, mesmo com a presença de metástases.

Diante do exposto, é importante reconhecer as manifestações clínicas da síndrome e saber diferenciá-las de outras condições mais comuns na prática clínica que possam se apresentar com sintomas similares. O *flushing*, sintoma mais característico e frequente da síndrome, também pode ser observado no climatério em que geralmente está associado à sensação de calor intenso e sudorese profusa; no feocromocitoma em que os paroxismos de *flushing* são acompanhados de hipertensão, o que não é observado na síndrome carcinoide; na anafilaxia, que geralmente se apresenta com urticária e angioedema associados ao *flushing*; e no uso de certos medicamentos comuns na prática clínica, como bloqueadores de canal de cálcio, metoclopramida, vancomicina, anti-inflamatórios não esteroides, betabloqueadores, entre outros^{12,27-29}.

Apesar de ser uma manifestação rara e tardia do tumor, é fundamental que o clínico saiba identificar a síndrome carcinoide, pois ainda é possível proporcionar melhor qualidade de vida ao paciente, com bom controle dos sintomas, por meio da terapia com análogo da somatostatina, juntamente com a cirurgia, quando possível.

REFERÊNCIAS

1. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97(4):934-59.
2. Niwa ABM, Nico MMS. Síndrome carcinóide – Relato de caso. *An Bras Dermatol* 2008;83(6):549-53.
3. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg* 2004;240(1):117-22.
4. Yantiss RK, Odze RD, Farraye FA, et al. Solitary versus multiple carcinoid tumors of the ileum: a clinical and pathologic review of 68 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27(6):811-7.
5. Sippel RS, Chen H. Carcinoid tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2006;15(3):463-78.
6. Bell HK, Poston GJ, Vora J, et al. Cutaneous manifestations of the malignant carcinoid syndrome. *Br J Dermatol* 2005;152(1):71-5.
7. Davis Z, Moertel CG, McIlrath DC. The malignant carcinoid syndrome. *Surg Gynecol Obst* 1973;137(4):637-44.
8. Moertel CG. Gastrointestinal carcinoid tumors and malignant carcinoid syndrome. In: Kelley WN, (editor). *Textbook of internal medicine*. Philadelphia: Lippincott Co; 1992. p. 1166-72.
9. Kaplan LM. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract and pancreas. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al (editors). *Harrisons principles and practices of internal medicine*. New York: McGraw-Hill; 1991. p. 1386-93.
10. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ. Carcinoid tumour. *Lancet* 1998;352(9130):799-805.
11. Loftus JP, van Heerden JA. Surgical management of gastrointestinal carcinoid tumors. *Adv Surg* 1995;28:317-36.
12. Izkson L, English JC 3rd, Zirwas MJ. The flushing patient: differential diagnosis, workup, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(2):193-208.
13. Robertson RG, Geiger WJ, Davis NB. Carcinoid tumors. *Am Fam Physician* 2006;74(3):429-34.
14. de Vries H, Verschueren RC, Willemsse PH, et al. Diagnostic, surgical and medical aspect of the midgut carcinoids. *Cancer Treat Rev* 2002;28(1):11-25.
15. Camargo JJ. Tumores carcinóides. In: Coronho V, Petroianse A, Santana EM, et al, (editores). *Tratado de endocrinologia e cirurgia endócrina*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 1447-54.
16. Jorge I, Ziliotto A. Síndrome carcinóide. In: Coronho V, Petroianu A, Santana EM, et al, (editores) *Tratado de Endocrinologia e Cirurgia Endócrina*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 1455-65.
17. Oberg K, Astrup L, Eriksson B, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part I-general overview. *Acta Oncol* 2004;43(7):617-25.
18. Metcalfe DD. Differential diagnosis of the patient with unexplained flushing/anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc* 2000;21(1):21-4.
19. Schnirer II, Yao JC, Ajani JA. Carcinoid--a comprehensive review. *Acta Oncol* 2003;42(7):672-92.
20. Pinchot SN, Hohen K, Sippel RS, et al. Carcinoid tumors. *Oncologist* 2008;13(12):1255-69.
21. van der Lely AJ, de Herder WW. Carcinoid syndrome: diagnosis and medical management. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49(5):850-60.
22. Oberg K, Eriksson B. Nuclear medicine in the detection, staging and treatment of gastrointestinal carcinoid tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19(2):265-76.
23. Tamm EP, Kim EE, Ng CS. Imaging of neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21(3):409-32.
24. Ramage JK, Davies AH, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005;54(Suppl 4):iv1-16.
25. Ahlman H, Olausson M. Surgery of liver metastases in neuroendocrine tumours. In *Gastrointestinal Oncology: A Critical Multidisciplinary team Approach*. Blackwell: USA, 2008; p. 632-8.
26. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999;340(11):858-68.
27. Mohyi D, Tabassi K, Simon J. Differential diagnosis of hot flashes. *Maturitas* 1997;27(3):203-14.
28. Metcalfe DD. Differential diagnosis of the patient with unexplained flushing/anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc* 2000;21(1):21-4.
29. Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(3):341-8.