

Tumor Carcinóide da Válvula Íleocecal – Um Desafio Diagnóstico

— S. Martins *, A. Sanches *, C. Gil *, M. Carvalho * —

Resumo

Os tumores carcinóides são neoplasias neuroendócrinas raras cuja incidência tem aumentado ao longo das últimas décadas. Afetam principalmente o trato gastrointestinal, sendo o intestino delgado o local preferencial. Apresentam um crescimento indolente, pelo que são muitas vezes diagnosticados em exames de rotina podendo, no entanto, manifestar-se com sintomas decorrentes da libertação de produtos bioativos pelo tumor. O diagnóstico baseia-se em doseamentos bioquímicos, exames imagiológicos e histológicos. O tratamento consiste idealmente na resseção cirúrgica do tumor, podendo ser adjuvado por outras terapêuticas. O prognóstico depende do estadiamento, sendo na maioria dos casos favorável. Os autores apresentam o caso de um doente admitido num Serviço de Medicina Interna por quadro de desidratação na sequência de uma provável gastroenterite aguda, mas cuja marcha diagnóstica revelou tratar-se de um tumor carcinóide da válvula ileocecal. Foi realizada resseção cirúrgica do tumor, encontrando-se o doente assintomático e sem recidiva da doença após cinco anos de seguimento.

Palavras-chave: tumores carcinóides; válvula ileocecal

Abstract

Carcinoid tumors are rare neuroendocrine neoplasms whose incidence has increased over the last decades. They mainly affect the gastrointestinal tract, being the small intestine the preferred site. They exhibit an indolent growth, being often diagnosed in routine exams, but may manifest themselves with symptoms resulting from the release of bioactive products by the tumor. Diagnosis is based on biochemical assays, imaging and histological exams. The treatment ideally consists on surgical resection of the tumor and may be adjuvanted by other therapies. Prognosis depends on staging, being in most cases favorable. The authors present the case of a patient admitted to an Internal Medicine Ward by dehydration following a probable acute gastroenteritis, but whose clinical course revealed a carcinoid tumor of the ileocecal valve. Surgical resection of the tumor was performed, and the patient is asymptomatic and without relapse of the disease after five years of follow-up.

Keywords: carcinoid tumors; ileocecal valve

INTRODUÇÃO

Os tumores carcinóides são neoplasias neuroendócrinas raras (correspondem a 0.49% de todas as neoplasias malignas) que têm origem nas células enterocromafins (Kulchitsky) das criptas de Lieberkühn. ^(1,2) Ao longo das últimas décadas tem-se assistido a um aumento na incidência destes tumores (superior a 400%), fruto principalmente da sensibilidade dos clínicos na consideração deste diagnóstico e dos avanços tecnológicos existentes ao nível dos exames complementares de diagnóstico. ⁽¹⁻³⁾ Embora não exista total congruência entre todos os trabalhos realizados, num estudo efetuado pelo National Cancer Institute [programa intitulado “*Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)*”] e que se reporta à avaliação de

35618 doentes com tumores neuroendócrinos, constatou-se que a idade média de diagnóstico se situa nos 63 anos, que a incidência anual desta patologia em homens é ligeiramente superior à verificada nas mulheres (4,97 *versus* 4,49/100000 pessoas), sendo também superior nos indivíduos de raça negra comparativamente aos de raça branca (6,46 *versus* 4,6/100000 pessoas). ⁽⁴⁾ A maioria destes tumores desenvolve-se no trato gastrointestinal (55-66,9% dos casos, conforme os estudos), sendo o trato respiratório o local extra-digestivo mais frequentemente afetado (24,5-30%). ^(1,2) No que diz respeito ao trato gastrointestinal, e embora possam existir algumas diferenças entre diversas áreas geográficas a nível mundial, as casuísticas realizadas até à data mostram que o intestino delgado

é o local mais afetado (45%, nomeadamente com envolvimento do íleo), seguindo-se o reto (20%), o apêndice (17%), o cólon (11%) e o estômago (7%). ^(1,4)

Os sistemas de classificação têm-se alterado ao longo dos anos, existindo atualmente três abordagens: a classificação da *World Health Organization* (sistema de graus, de acordo com o potencial de malignidade), da *European Neuroendocrine Tumour Society* (de acordo com o sistema TNM e sistema de graus) e da *Union for International Cancer Control* (de acordo com o sistema TMN). ^(1,3)

Atendendo ao seu crescimento indolente, os tumores carcinóides são muitas vezes detetados em exames de rotina ou durante a investigação do tumor primário em doentes que evidenciam metástases. ⁽⁵⁾ Quando ocorrem

* Serviço de Medicina Interna V, Centro Hospitalar do Médio Tejo, E.P.E. Torres Novas, Portugal.

sintomas diretamente relacionados com o tumor estes podem advir dos efeitos de massa e/ou fibrose locorregionais ou da secreção de produtos bioativos pelo tumor (síndrome carcinóide).⁽⁶⁾ O síndrome carcinóide ocorre quase exclusivamente quando já existe metastização (nomeadamente hepática e em pelo menos 90% dos doentes), e caracteriza-se clinicamente por diarreia secretória (60-80%), rubor (60-85%, principalmente da face e da extremidade superior do tronco), broncospasma (< 10%) e fibrose das cavidades cardíacas direitas – doença cardíaca carcinóide ou síndrome de *Hedinger* (em até 20%).^(5,7)

O diagnóstico baseia-se em doseamentos bioquímicos (cromogranina A e ácido 5-hidroxiindolacético), em exames imagiológicos [de que é exemplo a tomografia computadorizada (TC) e a cintigrafia com análogos da somatostatina] e em exames histológicos.^(1,5)

O tratamento consiste habitualmente na ressecção cirúrgica do tumor, podendo ser adjuvado (consoante a extensão do mesmo e presença de metastização) por outras terapêuticas (nomeadamente pela quimioterapia e pelos análogos da somatostatina), estando atualmente em estudo novas terapêuticas.^(1,3,5) O prognóstico depende do estadiamento, sendo na maioria dos casos favorável.^(5,8)

▼ DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

Doente do género masculino, 58 anos de idade, raça negra, autónomo nas atividades de vida diárias e com antecedentes pessoais de neurosífilis, alcoolismo (consumo atual de 50g de álcool/dia) e tabagismo (30 Unidades Maço Ano). Sem medicação habitual de ambulatório. Antecedentes familiares irrelevantes.

Recorreu ao Serviço de Urgência por quadro com 2-3 dias de evolução caracterizado por vômitos, diarreia (cerca de 10 dejeções/dia, aquosas, sem sangue, muco ou pus) e dor abdominal epigástrica. Sem outros sintomas acompanhantes. Sem contexto epidemiológico relevante.

Na admissão hospitalar constatou-se desidratação grave, a condicionar lesão renal aguda (ureia 158mg/dL e creatinina 9,3mg/dL; valores de referência: 15-45 e 0,7-1,2, respetivamente), pelo que se decidiu internamento no Serviço de Medicina Interna. Iniciou reposição hídrica,

assim como antibioterapia empírica com ciprofloxacina atendendo a que se assumiu o diagnóstico de gastroenterite aguda, com melhoria clínica e analítica progressivas. Durante o estudo complementar verificaram-se alterações analíticas compatíveis com pancreatite aguda (amilase 319 U/L e lipase 573 U/L; valores de referência: 28-100 e 22-51, respetivamente), pelo que foi submetido a exames complementares de diagnóstico de imagem para melhor esclarecimento. Inicialmente realizou ecografia abdominal que mostrou “duas formações nodulares hepáticas a nível do lobo esquerdo, hiperecogénicas, medindo 16mm e 24mm, compatíveis com hemangiomas; vesícula biliar com parede de espessura normal, alitiásica; o pâncreas não foi adequadamente objetivado devido a marcada interposição gasosa nos quadrantes superiores do abdómen, não se observando lesões focais nas porções visualizadas”. Prossequindo a marcha diagnóstica, foi submetido a TC abdominal que não mostrou quaisquer alterações a nível pancreático ou peri-pancreático, evidenciando de novo “várias formações ganglionares ao longo das cadeias abdomino-pélvicas, na generalidade infra-centimétricas e não suspeitas, salientando-se contudo algumas com dimensões a rondarem 1cm, nomeadamente no meso da região íleo-ceco-apendicular”.

Para avaliação endoscópica da região intestinal potencialmente afetada foi realizada colonoscopia que mostrou “válvula íleocecal discretamente congestiva mas sem erosões e sem outras alterações”.

Como intercorrência durante o internamento apresentou quadro de broncospasma com necessidade temporária de terapêutica broncodilatadora. Realizou provas de função respiratória que evidenciaram “alteração ventilatória obstrutiva brônquica ligeira e bronquiolar moderada”. Ao 12º dia de internamento o doente apresentava melhoria clínica e analítica sustentada, pelo que teve

alta clínica referenciado à consulta de Medicina Interna para prosseguimento do estudo.

Realizou enterografia por TC para estudo do intestino delgado que evidenciou “aumento das dimensões da válvula íleocecal que apresenta maior eixo de cerca de 37mm, evidenciando marcada acentuação ao produto de contraste com heterogeneidade, a impor diagnóstico diferencial de etiologia inflamatória/proliferativa (carcinóide?) (Figura 1). Pequenos gânglios mesentéricos, adjacente à região topográfica da válvula íleocecal sem critérios volumétricos positivos”.

Repetiu neste contexto colonoscopia que revelou “válvula íleocecal de aspeto pseudopolipóide, erosionada e dura ao toque” (Figura 2). Foi realizada biópsia desta região, mas cujo resultado anatomo-patológico foi inconclusivo.



FIGURA 1 - Imagem de enterografia por TC (corte coronal). Assinalado dentro do círculo verde visualiza-se válvula íleocecal com captação de produto de contraste.



FIGURA 2 - Imagem de colonoscopia. Visualiza-se válvula íleocecal com aspeto pseudopolipóide.

Havendo a suspeita de tumor neuroendócrino, realizou cintigrafia com análogo da somatostatina (*Octreoscan*) que identificou “lesão com elevada expressão de receptores de somatostatina, compatível com a suspeita clínica de tumor neuroendócrino da válvula íleocecal” (Figura 3). Realizou ecocardiograma transtorácico que não mostrou alterações sugestivas de envolvimento cardíaco relacionadas com a síndrome carcinóide (síndrome de *Hedinger*).

Dada a evidência concordante com o diagnóstico de tumor neuroendócrino da válvula íleocecal, foi submetido a hemicolecomia direita, com peça operatória a revelar a presença de neoformação com cerca de 3-4cm a nível da válvula íleocecal (Figura 4). O exame anatomo-patológico foi compatível com tumor neuroendócrino, com doença metastática em 2 dos 9 gânglios linfáticos regionais; presença de cerca de 1 mitose/10 campos de grande aumento (c.g.a.); positividade citoplasmática para a citoqueratina CAM5.2 e marcadores neuroendócrinos sinaptofisina (Figura 5) e cromogranina A (Figura 6); Ki67 com atividade proliferativa inferior a 2%. Classificação TNM: T2N1M0. Estadio IIIb.

O doente foi avaliado em Consulta de Oncologia, não apresentando indicação para terapêutica adjuvante. Aos 3 meses de seguimento o doente mantinha-se assintomático, tendo repetido TC abdominal e cintigrafia com análogo da somatostatina que não mostraram sinais de recidiva do tumor. Avaliação analítica com cromogranina A sérica positiva (13,5 nmol/L; valor de referência: positivo se > 10,0) e ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) urinário negativo (5,6mg/24h; valor de referência: 2,0-9,0). Atualmente (aos 5 anos de seguimento) mantém-se sem recidiva da doença.

DISCUSSÃO

A marcha diagnóstica no caso clínico apresentado desenvolveu-se de uma forma peculiar, tendo-se iniciado com a avaliação imagiológica abdominal dirigida ao pâncreas motivada por alterações analíticas compatíveis com pancreatite aguda, tendo-se vindo a revelar o diagnóstico de tumor carcinóide da válvula íleocecal. Fazendo uma análise retrospectiva, e atendendo à sintomatologia de apresentação do doente

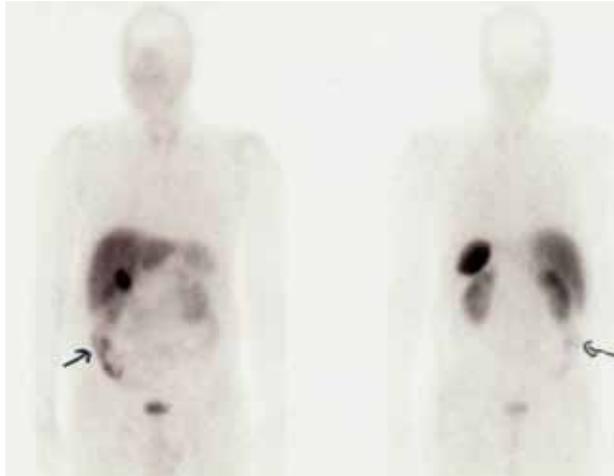


FIGURA 3 - Imagem de cintigrafia com análogo da somatostatina. A seta indica lesão hipercaptante na fossa ilíaca direita compatível com tumor neuroendócrino da válvula íleocecal.



FIGURA 4 - Lesão tumoral da válvula íleocecal com cerca de 3-4cm, visualizada após disseção da peça cirúrgica.

(dor abdominal e diarreia aquosa), pode considerar-se que esta corresponde à síndrome carcinóide. A existência de quadro de broncospasmo durante o internamento poderá resultar igualmente da libertação de aminas vasoativas pelo tumor, embora não se possa excluir que esteja em relação com os antecedentes de tabagismo. Não se confirmou envolvimento cardíaco e, apesar de não ter sido detetada, a existência de rubor neste doente não pode ser excluída dado que a coloração da sua pele torna mais difícil a sua percepção (para além de, inicialmente, esta hipótese diagnóstica não ter sido considerada).

Admitindo a existência de síndrome carcinóide, constatou-se que neste caso não se encontrava associada a metastização, ao contrário do descrito na literatura em mais de 90% dos doentes.

No entanto, a existência de dois nódulos hepáticos (embora imagiologicamente sugestivos de hemangiomas) tem merecido especial atenção no que diz respeito ao seguimento do doente.

A sua localização ao nível da válvula íleocecal reveste-se igualmente de particular interesse, pois estão descritos poucos casos na literatura com esta localização, sendo que nas casuísticas realizadas apenas há referência a “sobreposição íleocecal” em cerca de 0.31% dos casos.^(2,9,10)

Após a avaliação anatomo-patológica da peça operatória foi possível classificar o tumor como neuroendócrino grau 1 (G1 - < 2 mitoses/c.g.a., Ki67 ≤ 2%), T2N1M0, estadio IIIb. Um índice proliferativo baixo, expresso através do Ki67 (proteína que está relacionada com a proliferação celular e que apresenta um nível de pico durante a mitose), foi indicador de bom prognóstico para este doente (sem recidiva da doença após 5 anos do diagnóstico),

havendo evidência científica que demonstra correlação entre um índice baixo e maior sobrevivência, independentemente do estadio do tumor.⁽¹⁾

CONCLUSÃO

Embora os tumores carcinóides sejam raros, têm tido uma incidência crescente ao longo das últimas décadas. O crescimento indolente e a variabilidade na forma de apresentação destes tumores constituem um obstáculo ao seu diagnóstico, sendo necessário um elevado grau de suspeição clínica para um diagnóstico atempado, por forma a que se possa realizar uma terapêutica curativa que permita uma maior sobrevivência a estes doentes. ▀

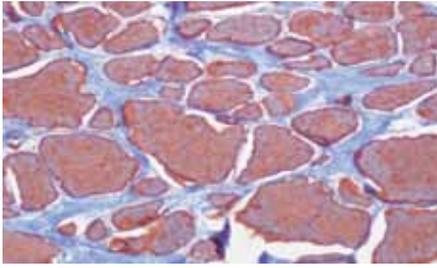


FIGURA 5 - Positividade do exame imuno-histoquímico das células neoplásicas para o marcador neuroendócrino sinaptofisina.

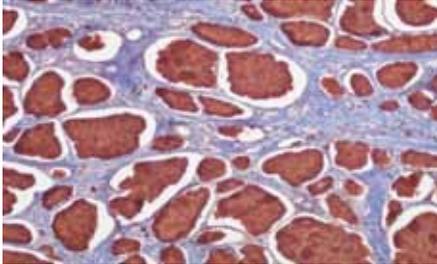


FIGURA 6 - Positividade do exame imuno-histoquímico das células neoplásicas para o marcador neuroendócrino cromogranina A.

Os autores declaram que este trabalho não foi patrocinado e que não têm conflitos de interesses a declarar.

Correspondência:

Sónia Cunha Martins

Serviço de Medicina Interna V

Av. Xanana Gusmão.

2350-754 Torres Novas, Portugal.

Email: soniacunhamartins@gmail.com

Tel: 249810185

BIBLIOGRAFIA

1. Pinchot SC, Holen K, Sippel RS, Chen H. Carcinoid Tumors. *Oncologist*. 2008; 13(12): 1255–1269.
2. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-Decade Analysis of 13,715 Carcinoid Tumors. *Cancer*. 2003; 97(4): 934–59.
3. Díez M, Teulé A, Salazar R. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: diagnosis and treatment. *Annals of Gastroenterology*. 2013; 26(1): 29–36.
4. Strosberg JR. Clinical characteristics of carcinoid tumors. UpToDate [acedido em outubro 2016]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-characteristics-of-carcinoid-tumors>
5. Pape UF, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Neuroendocrine Neoplasms from the Jejunum-Ileum and the Appendix Including Goblet Cell Carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2012; 95: 135–156.
6. Lely AJ, Herder WW. Carcinoid Syndrome: Diagnosis and Medical Management. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005; 49(5): 850–860.
7. Cusack JC, Overman MJ. Epidemiology, clinical features, and types of small bowel neoplasm. UpToDate [acedido em outubro 2016]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-features-and-types-of-small-bowel-neoplasms>
8. Strosberg JR. Staging, treatment, and post-treatment surveillance of non-metastatic well-differentiated neuroendocrine (carcinoid) tumors. UpToDate [acedido em outubro 2016]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/staging-treatment-and-posttreatment-surveillance-of-non-metastatic-well-differentiated-neuroendocrine-carcinoid-tumors>
9. Di Cataldo A, Greco S, Caldarella P, Lanteri R, Li Destri G, Licata A. Carcinoid of the ileocaecal valve: a case report. *Chir Ital*. 2001; 53(6): 879–82.
10. González HM, Villalvazo LF. Tumor carcinóide de la válvula ileocecal. Informe de un paciente. *Cir Gen*. 2000; 22: 354–356.