



Revista Portuguesa  
de

# irurgia

II Série • N.º 18 • Outubro 2011

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

# Insuficiência Cardíaca, Diarreia e Flushing – Tumor Neuroendócrino?

*Sofia C. Guerreiro<sup>1</sup>, Margarita Gonzalez<sup>2</sup>, Joana Almeida<sup>2</sup>, Margarida Correia<sup>2</sup>, Rui Garcia<sup>2</sup>, Aurora Pinto<sup>3</sup>, Emília V. Pereira<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> Interna do Internato Complementar de Cirurgia Geral, <sup>2</sup> Assistente Hospitalar de Cirurgia Geral  
<sup>3</sup> Assistente Hospitalar Graduada de Cirurgia Geral, <sup>4</sup> Chefe de Serviço de Cirurgia Geral

Serviço de Cirurgia Geral  
 Director do Serviço: Dr.<sup>a</sup> Emília Vaz Pereira  
 Centro Hospitalar de Setúbal, EPE – Hospital de S. Bernardo, EPE

## RESUMO

Apresentamos o caso clínico de uma doente de 76 anos, que em Fevereiro de 2008 recorreu ao serviço de urgência por diarreia arrasada, anorexia, emagrecimento, dispneia, tosse e flushing. No âmbito do estudo etiológico realizou ecocardiograma que revelou insuficiência tricúspide major. Por suspeita de Síndrome Carcinóide efectuou TC toraco-abdomino-pélvica que mostrou uma massa com cerca de 3,5 cm na raiz do mesentério. Com esta imagem na TC que fez suspeitar de tumor neuroendócrino (TNE) e um doseamento aumentado de ácido 5-hidroxi-indol-acético a doente fez uma cintigrafia com OctreoScan que destacou uma lesão com localização semelhante à da TC e outra hepática, ambas com expressão de receptores para a somatostatina, fazendo suspeitar de TNE. Para continuar a investigação diagnóstica a doente foi submetida a exames endoscópicos que não identificaram tumor. Após o diagnóstico provável de TNE com metastização hepática foi proposta cirurgia que a doente recusou, iniciando terapêutica com octreótido LAR. Após dois anos de tratamento, recorreu ao serviço de urgência por dor abdominal, situação que se repetiu várias vezes. Em Janeiro de 2010 é internada no Serviço de Cirurgia para controlo da dor e re-estadiamento. Aceitou cirurgia, tendo sido identificado e ressecado o tumor primitivo localizado no íleon e procedeu-se a ressecção da metástase ganglionar no mesentério e metástases hepáticas. O exame histológico confirmou carcinoma neuroendócrino do íleon, bem diferenciado, com invasão da serosa e vascular, documentaram-se 6 gânglios linfáticos metastizados e duas metástases hepáticas: pT4pN1pM1. Repetiu cintigrafia com OctreoScan em Abril de 2010 que não evidenciou recidiva da doença. A prevalência dos tumores neuroendócrinos está a aumentar e os estudos revelam que este é um tipo de tumor de difícil diagnóstico, mas cuja detecção precoce e a abordagem multi-disciplinar contribuem para o processo de cura e a melhoria da qualidade de vida dos doentes.

**Palavras Chave:** tumor neuroendócrino, síndrome carcinóide, octreoscan, octreótido

## ABSTRACT

We present the clinical case of a 76 year-old women, who in February 2008 used the emergency department by diarrhea, anorexia, weight loss, dyspnoea, cough, and flushing. Under the etiologic study had an echocardiogram that revealed major tricuspid regurgitation. Because of suspicion of Carcinoid Syndrome performed a thoraco-abdomino-pelvic CT that showed a mass approximately 3,5 cm at the mesentery root. With this image in CT that raised the suspicion of neuroendocrine tumor (NET) and an increased dosage of acid 5-hydroxy-indole acetic the patient made a scintigraphy with OctreoScan that noted a lesion with a similar location to the one detected in CT and another in the liver, both with expression of somatostatin receptors, causing suspicion of TNE. For further diagnostic investigation, the patient underwent endoscopy which did not identify the tumor. After the probable diagnosis of TNE with liver metastasis, was proposed surgery that the patient refused, and initiated therapy with octreotide LAR. After two years of treatment, appealed to the emergency department for abdominal pain, a situation that repeated several times. In January 2010, was hospitalized in the Surgery Department for pain control and re-staging. Accepted surgery, having been identified the tumor, that was located in the ileum and proceeded to resection of lymph node metastasis in the mesentery and liver metastases. Histological exami-



nation confirmed neuroendocrine carcinoma of the ileum, well differentiated, with serosa and vascular invasion, were documented 6 metastatic lymph nodes and two liver metastases: pT4p-N1pM1. Repeated OctreoScan scintigraphy in April 2010 that showed no recurrence of the disease. Prevalence of neuroendocrine tumors is increasing, and studies show that it's difficult to diagnose, but early detection and multi-disciplinary approach help the treatment and improve the quality of patients life.

**Keywords:** neuroendocrine carcinoma, carcinoid syndrome, octreoscan, octreotide

## INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos (TNE) têm origem nas células de Kulchitsky ou células enterocromafins, são raros (1,2 a 2,1/100.000/ano), e o tubo digestivo é a localização mais frequente, sobretudo no jejuno e íleon (23 a 28%).<sup>1</sup>

Os **TNE do intestino delgado** apresentam uma incidência 0,28 a 0,8/100.000/ano, a maioria são bem diferenciados, desenvolvem-se sobretudo a partir da submucosa do íleon terminal e apresentam um desenvolvimento indolente. (1)

O pico de incidência é entre os 50 e os 70 anos. Não existem factores de risco bem identificados, no entanto sabe-se que o risco está aumentado quando um familiar em 1º grau teve um destes tumores. A distribuição entre sexos é semelhante. (1)

Habitualmente são assintomáticos, e quando sintomáticos apenas 1/10 apresenta síndrome carcinóide. (1)

Nos **tumores não funcionantes** o sintoma mais frequente é a dor abdominal intermitente, muitas vezes confundido com o Síndrome do Intestino Irritável. Relaciona-se com fenómenos de fibrose peri-tumoral, podendo ocorrer por este mesmo motivo obstrução intestinal. Alguns doentes podem ainda apresentar diarreia não secretória em consequência de crescimento bacteriano. (2)

A fibrose que se forma junto a metástases do mesentério pode condicionar fixação do mesentério do íleon ao retroperitонеu, com formação de aderências que levam à obstrução do intestino delgado e cólon transverso. Estes fenómenos desmoplásicos em última análise culminam em fenómenos de isquémia do intestino delgado ou hidronefrose. (2)

Entre 20 a 30% dos doentes com metastização hepática por tumor primitivo endócrino localizado no jejuno-íleon apresentam síndrome carcinóide (**tumores funcionantes**). (2)

## CASO CLÍNICO

JCLAE, doente do sexo feminino, 76 anos de idade, raça caucasiana, reformada, natural e residente em Pegões. Como antecedentes médicos havia a salientar Diabetes Mellitus tipo 2 e Síndrome Depressivo. Os antecedentes familiares eram irrelevantes. Como medicação habitual domiciliária havia a mencionar rosuvastatina (10mg/dia), metformina (700mg/dia), digoxina (0,125mg/dia), nitroglicerina (5mg/dia), espironolactona (25mg/dia), cloxazolam (1 mg/dia), amitriptilina (25mg/dia) e lorazepam (2,5mg/dia). Antecedente cirúrgico de colecistectomia há cerca de 4 anos.

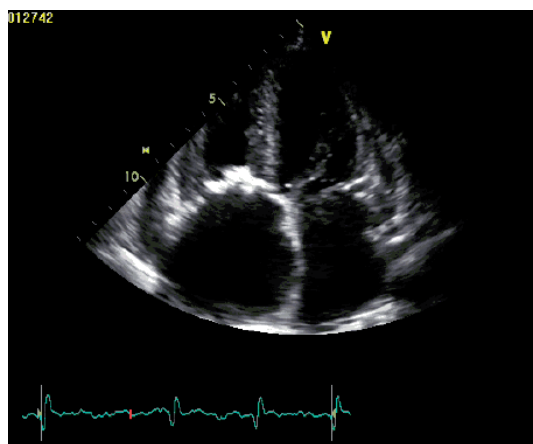
O caso clínico aqui descrito desenrolou-se ao longo de um período de dois anos.

Em Dezembro de 2007 a doente iniciou queixas de insuficiência cardíaca (IC), referia cansaço e dispneia para médios esforços. Em Janeiro de 2008 apresentava sintomas de IC de predomínio direito, a doente referia sobretudo edema dos membros inferiores, distensão abdominal e enfartamento precoce, que são evidência de congestão hepática e ascite. Em Fevereiro de 2008 houve um agravamento dos sintomas de IC direita, e surgiram ainda nesta altura queixas de diarreia após as refeições, anorexia, emagrecimento, dispneia, tosse e flushing. Por agravamento do quadro clínico a doente foi internada no Serviço de Cardiologia do Hospital de São Bernardo, onde realizou ecocardiograma que mostrou insuficiência tricúspide major condicionada por imagem de infiltração da válvula (**fig.1**).

Por suspeita de síndrome carcinóide efectuou TC-toraco-abdómino-pélvica (Março de 2008) que revelou volumoso derrame pleural direito e ascite, em contexto de IC descompensada, e uma massa arredondada de densidade tecidual com 3,5 cm de maior eixo, na raiz do mesentério. A doente foi submetida a



toracocentese, sendo que o exame citoquímico mostrou ser um transudado e o resultado do exame cultural foi estéril (figs. 2, 3 e 4). Nessa mesma altura realizou doseamento do ácido 5 – hidroxindolacético (5-HIAA) na urina de 24 horas cujo resultado foi dez vezes acima do normal (113,5 mg/24h).



(Fig. 1) – Ecocardiograma Fevereiro 2008

A doente é referenciada ao Serviço de Cirurgia Geral do Hospital de São Bernardo.

Com uma imagem na TC que fez suspeitar de tumor carcinóide e com o doseamento aumentado de 5-HIAA a doente fez uma cintigrafia com OctreoScan que apoiou a hipótese diagnóstica de tumor neuroendócrino, mostrou a lesão abdominal já referida na TC e uma lesão hepática com características de lesão secundária (figs. 5, 6 e 7).

Em Maio de 2008 fez uma PET/TC com fluorodeoxiglicose marcada com flúor – 18 (F-18-FDG) cujo resultado foi inconclusivo, uma vez que para TNE o radiofármaco de escolha para a realização de PET/TC deve ser  $^{11}\text{C}$ -5-hidroxitriptofano (HTTP) ou  $^{18}\text{F}$ -dihidroxiifenilalanina (DOPA) e não F-18-FDG que não é captado pela maioria dos TNE bem diferenciados (fig. 8).

Continuando a investigação diagnóstica, e uma vez que as imagens identificadas como tumor primitivo na TC e cintigrafia com OctreoScan apresentavam contornos bem definidos e arredondados mais compatíveis com lesão secundária, nomeadamente metástase do mesentério, a doente realizou exames endos-

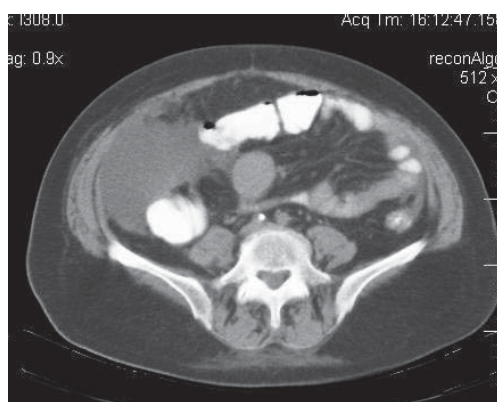
cópicos no sentido de identificar o tumor primitivo, contudo, estes não identificaram tumor.



(Fig. 2) – TC-toraco-abdómino-pélvica Março 2008



(Fig. 3) – TC-toraco-abdómino-pélvica Março 2008

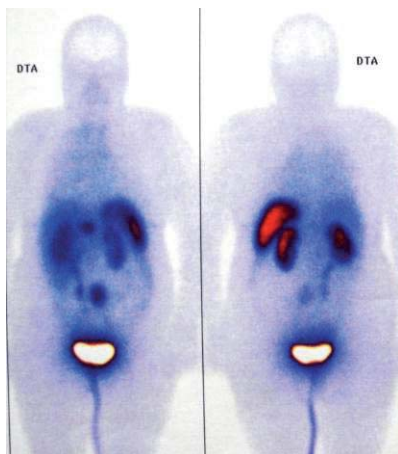


(Fig. 4) – TC-toraco-abdómino-pélvica Março 2008

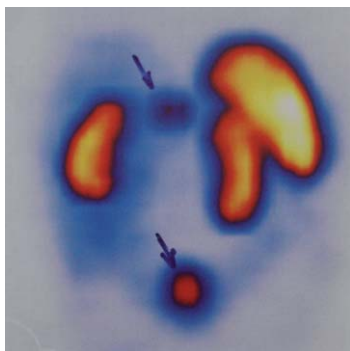
Em Maio de 2008 foi proposta cirurgia que a doente recusou. Assim em Consulta de Decisão Terapêuti-



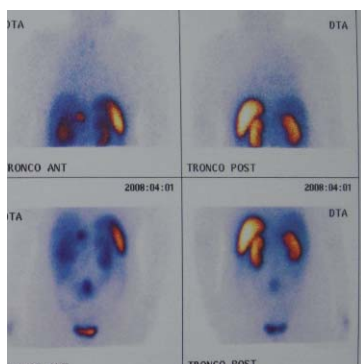
ca a doente foi orientada para terapêutica sintomática e iniciou octreótido LAR 20 mg em posologia mensal. Em Novembro de 2008, após 5 administrações de octreótido LAR verificou-se que o 5-HIAA atingiu valores normais (7,5 mg/24h), com melhoria clínica. Nesta altura repetiu TC para follow up que mantinha as imagens anteriores com aspecto e dimensão semelhantes (figs. 9, 10 e 11).



(Fig. 5) – Cintigrafia com OctreoScan Março 2008

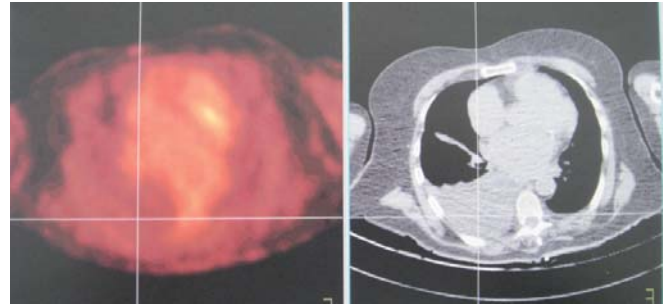


(Fig. 6) – Cintigrafia com OctreoScan Março 2008



(Fig. 7) – Cintigrafia com OctreoScan Março 2008

Mantendo a terapêutica com octreótido LAR, quatro meses depois repetiu cintigrafia com octreoscan que se revelou sobreponível, com manutenção das lesões conhecidas. Permaneceu cerca de dois anos a fazer octreótido LAR com bom controlo sintomático.



(Fig. 8) – PET/TC (F-18-FDG) Maio 2008

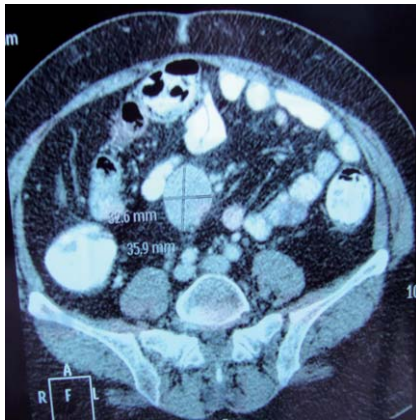
Em Janeiro de 2010 veio ao serviço de urgência do Hospital de São Bernardo por dor abdominal, situação que se repetiu várias vezes. Numa dessas vindas a doente foi internada no Serviço de Cirurgia Geral para controlo sintomático e re-estadiamento. Repetiu TC toraco-abdómino-pélvica que mostrou um ligeiro aumento da lesão da raiz do mesentério, nesta altura com cerca de 41 mm de maior eixo e verificou-se outro nódulo hepático localizado no lobo esquerdo (figs. 12, 13 e 14).

Perante este quadro de dor de difícil controlo no domicílio, a doente aceitou então cirurgia em Fevereiro de 2010 e após a vigésima segunda administração de octreótido LAR. Iniciou-se a cirurgia por laparoscopia para excluir outras lesões e procedeu-se então a laparotomia sub-costal bilateral.

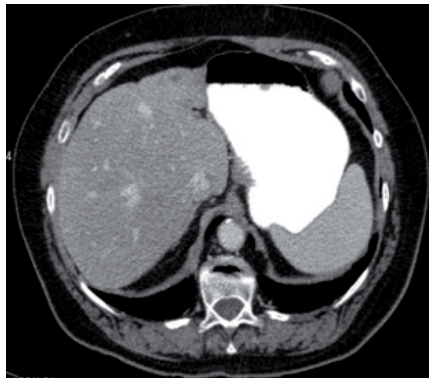


(Fig. 9) – TC toraco-abdómino-pélvica Novembro 2008





(Fig. 10) – TC toraco-abdómino-pélvica Novembro 2008



(Fig. 11) – TC toraco-abdómino-pélvica Novembro 2008

A exploração abdominal mostrou a lesão do mesentério identificada na TC que se encontrava muito aderente a artéria e veia mesentérica superior e mostrou ainda uma lesão no íleon terminal que envolvia a serosa, esta sim compatível com o tumor primitivo. Procedeu-se à exérese destas duas lesões e ainda à ressecção de dois nódulos hepáticos. A doente teve uma boa evolução clínica no pós-operatório.



(Fig. 12) – TC toraco-abdómino-pélvica Janeiro 2010



(Fig. 13) – TC toraco-abdómino-pélvica Janeiro 2010



(Fig. 14) – TC toraco-abdómino-pélvica Janeiro 2010

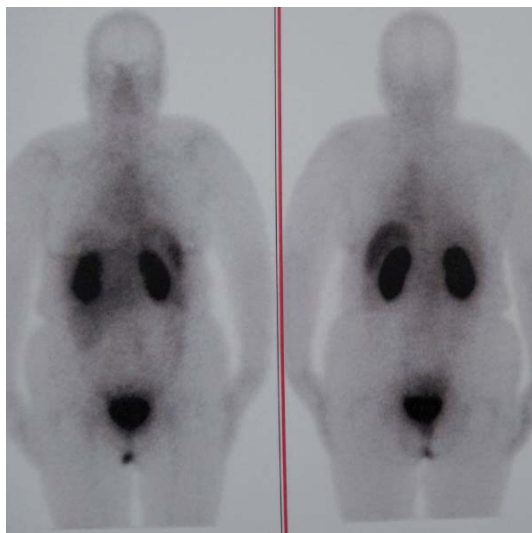
O exame anátomo-patológico revelou tratar-se de um carcinoma neuroendócrino do íleon, bem diferenciado, Ki-67 < 2%, e com invasão da serosa e vascular. Na peça de ressecção estavam presentes catorze gânglios, entre os quais seis metastizados que incluía a massa identificada na TC. Os nódulos hepáticos eram de facto duas metástases hepáticas, pelo que o estadiamento anátomo-patológico foi pT4pN1pM1.

Em Abril de 2010 a doente repetiu a cintigrafia com octreoscan que não evidenciou tecido neuroendócrino que expressasse receptores para a somatostatina (fig. 15).

A 29 de Junho de 2010 na Consulta de Oncologia a doente estava sem queixas, e referia melhoria do quadro depressivo, melhoria notada e evidenciada pela filha. A doente ficou em vigilância médica e sem indicação para terapêutica com octreótido LAR. Além da



Consulta de Oncologia, a doente também é vigiada em Consulta de Cirurgia Geral e de Cardiologia, esta última para controlo da insuficiência cardíaca.



(Fig. 15) – Cintigrafia com OctreoScan Abril 2010

## DISCUSSÃO

O caso clínico aqui descrito é pertinente no sentido em que aborda várias questões relevantes, nomeadamente a relação médico-doente. De facto foi difícil fazer a doente compreender a importância da cirurgia para o aumento da sua sobrevivência, sobretudo quando a terapêutica sintomática melhorou as suas queixas. Só ao fim de dois anos quando o octreótido LAR deixou de fazer face às queixas de dor abdominal, difíceis de controlo no domicílio é que a doente ponderou a terapêutica cirúrgica.

O tamanho do tumor do delgado não é preponderante na capacidade de metastização, no caso descrito apresentava apenas 1 cm e a doente já apresentava metastização ganglionar e hepática.

O octreótido LAR permitiu o alívio sintomático da dor abdominal e das queixas de síndrome carcinóide. Após a cirurgia, em Consulta de Oncologia é bastante evidenciado pela doente e filha a melhoria do síndrome depressivo. No síndrome carcinóide o metabolismo do triptofano está alterado, sendo que 70% do triptofano da dieta é convertido em serotonina, e esta por sua vez

metabolizada em 5-HIAA. Tal resulta em deficiência de triptofano, caracterizado pela diminuição da síntese de proteínas, nomeadamente niacina, com ou sem manifestações de pelagra. Como dito anteriormente o excesso de substâncias aminogénicas em circulação é responsável pela manifestação de síndrome carcinóide, nomeadamente a serotonina, ora numa doente com síndrome depressivo, tendo em conta a fisiopatologia não se optou por um inibidor da recaptação da serotonina. O estudo de Major et al. (3) aponta para que 50% dos doentes com TNE tenham síndrome depressivo, e o estudo de Patchell e Posner (4) refere apenas 11% dos doentes com TNE e 5-HIAA aumentado. Alguns estudos verificaram que quando existe uma deficiência grave de triptofano, os sintomas depressivos foram induzidos em 50 a 60% dos doentes que estavam a fazer tratamento com inibidores da recaptação da serotonina (5). Resta apenas valorizar que estaria de acordo com a melhoria significativa das queixas depressivas da doente após remoção do tumor, quando deixaram de existir em circulação as diferentes substâncias aminogénicas. No caso clínico descrito a doente fazia amitriptilina (tricíclico) para o controlo do síndrome depressivo. O risco de exacerbar o flushing, diarreia e outros sintomas do síndrome carcinóide ou de induzir o síndrome da serotonina no tratamento de pacientes com TNE com agentes serotoninérgicos permanece incerto, e pode ser prematuro evitar completamente uma linha potencialmente útil para o tratamento da depressão nestes doentes (5). São necessários mais estudos sobre a biologia e fisiopatologia do síndrome carcinóide e sobre os factores que diferenciam os doentes com TNE que são susceptíveis do síndrome da serotonina (5).

A doente manifestou as formas mais raras de apresentação de TNE. Inicialmente apresentava apenas queixas de IC, estava presente a lesão patognomónica de doença cardíaca carcinóide, placas de fibrose na válvula tricúspide, estando as estruturas esquerdas do coração poupadas devido à metabolização das aminas pelo pulmão. A doença cardíaca carcinóide é uma causa importante de morbilidade e mortalidade (30% a 50%), tem uma prevalência de 30% a 65% nos doentes com síndrome carcinóide e é a manifestação inicial de



um TNE em 20% (2), percentagem em que se incluía a doente do caso clínico. Mais tarde a doente manifestou além da doença cardíaca, o síndrome carcinóide.

Os tumores carcinóides do intestino delgado desenvolvem-se mais frequentemente na submucosa do íleon terminal, daí muitas vezes não serem detetados em exames endoscópicos.

O síndrome carcinóide ocorre em 20 a 30% dos doentes com TNE do delgado. Este síndrome é resultante do excesso de aminas biogénicas, péptidos e outros como a serotonina, taquicinas e bradicinas na circulação sistémica. O quadro clássico consiste em flushing (90%), diarreia secretória (80%), sibilos, broncoconstrição intermitente, doença cardíaca carcinóide e dor abdominal. (2)

Considera-se importante referir que no período peri-operatório pode ocorrer associada à anestesia ou à manipulação do tumor a chamada crise carcinóide que pode ser fatal por corresponder entre outros a broncospasmo e arritmias cardíacas de difícil tratamento.

O diagnóstico é feito essencialmente por exames de imagem sendo que a TC identifica geralmente o tumor e o OctreoScan pode confirmar o diagnóstico por ter uma sensibilidade muito elevada. Se se decidir por PET/TC esta deve ser realizada com  $^{18}\text{F}$  – dihidroxifenilalanina (DOPA) ou com  $^{11}\text{C}$  – 5 – hidroxitriptofano (HTTP). Todos os doentes devem fazer ecocardiograma para excluir as placas de fibrose patognomónicas. O diagnóstico é complementado com os doseamentos do 5-HIAA na urina de 24 horas e Cromogranina A no plasma, que estão aumentados.

A cirurgia sempre que possível é o tratamento de primeira linha e permite em cerca de 20% dos casos uma ressecção curativa, sabendo-se que a sobrevida aos cinco anos dos doentes submetidos a ressecção curativa é cerca do dobro. Como o octreótido é litogénico é recomendada a colecistectomia, que a doente já tinha sido submetida. Verificando-se ausência de tumor residual não é necessário manter tratamento com análogos de somatostatina e estes devem ser utilizados no período peri e pós-operatório para evitar a crise carcinóide. A ressecção de metástases hepáticas resulta habitualmente em maior sobrevida quando é curativa. Quando não é possível a ressecção cirúrgica a única opção é o tratamento com análogos de somatostatina que melhoram os sintomas, salientando-se a existência de uma formulação de octreótido mais cómoda em posologia mensal.

Quando comparados com outros tumores gastrointestinais com o mesmo tamanho os do jejuno e íleon têm pior prognóstico, porque são mais agressivos, com maior tendência para a metastização. Daí que a localização e o tamanho do tumor sejam dos factores mais determinantes do prognóstico.

Em nota final relembra-se a existência de uma classificação TNM específica para TNE do intestino delgado publicada recentemente pela American Cancer Society.

A prevalência dos TNE está a aumentar e os estudos revelam que este é um tipo de tumor de difícil diagnóstico, mas cuja detecção precoce e a abordagem multi-disciplinar contribuem para o processo de cura e a melhoria da qualidade de vida dos doentes.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Neuroendocrine tumors, American Joint Committee on Cancer 2010, Capítulo 17, pág 227-234, Edição 2010.
2. Eriksson B, Krenning E, [et al], Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors – Well – Differentiated Jejunal-Ileal Tumor/Carcinoma, Neuroendocrinology 2008; 87:8-19.
3. Major LF, Brown LG, Wilson WP, Carcinoid and psychiatric symptoms, South Med J 1973; 66:787-790.
4. Patchell R, Posner J, Neurological complications of carcinoid, Neurol 1986; 36:745-749.
5. Dolenc T, Williams M, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Patients with Carcinoid Tumor, Psychosomatics 46:4, Julho – Agosto 2005.

#### Contacto:

SOFIA CUÇO GUERREIRO

Rua da Estremadura nº 54, 2835 – 746 – Sto António da Charneca, Vila Chã – Barreiro

Telem.: 91 278 25 50

sofiacuco@gmail.com

