

TUMOR CARCINOIDE DE JEJUNO: RELATO DE CASO

CARCINOID TUMOR OF JEJUNO: CASE REPORT

ANA BARBISAN DE SOUZA¹, HELCIO KAZUHIRO WATANABE²

1. Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade Ingá; 2. Médico Cirurgião e Preceptor do Ensino dos Acadêmicos do HONPAR – Hospital Norte Paranaense.

* HONPAR – Hospital Norte Paranaense - PR 218 Km 01, Jardim Universitário, Araçongas, Paraná, Brasil. CEP: 86702-670. biblioteca@honpar.com.br

Recebido em 03/01/2017. Aceito para publicação em 10/03/2017

RESUMO

Os tumores carcinoides são neoplasias neuroendócrinas raras, variando de 0,7 a 5 casos por 100.000 habitantes, sendo mais encontrados no trato gastrintestinal. Tumores carcinoides de jejuno e íleo representam cerca de 20% a 35% de todos os tumores neuroendócrinos gastrintestinais. A sintomatologia inespecífica observada nos tumores carcinoides gera grande dificuldade em seu diagnóstico, fazendo com que a maior parte das lesões se apresentem em estágios avançados no momento do diagnóstico. O presente trabalho visa relatar um caso de tumor carcinoide de jejuno, ocorrido no Hospital Norte Paranaense, no qual o paciente, S.F.S.D, 50 anos, deu entrada no serviço apresentando quadro de epigastralgia associada a náuseas e vômitos incoercíveis. Após exames de imagem, foi levantada a hipótese diagnóstica de um tumor de jejuno. Na laparotomia exploradora foi possível identificar uma lesão à 90 cm do ângulo de Treitz, realizando-se ressecção da lesão com margens. O anatomopatológico revelou uma neoplasia de mucosa e submucosa infiltrando muscular e serosa, diagnosticado como neoplasia neuroendócrina de padrão maligno sem acometimento linfonodal. Este caso demonstra a importância na investigação de diagnósticos diferenciais em pacientes com queixas gastrintestinais inespecíficas, a fim de proporcionar um diagnóstico precoce e realizar um tratamento eficaz nos casos de tumores intestinais.

PALAVRAS-CHAVE: Tumor carcinoide, neoplasia neuroendócrina, tumor de jejuno.

ABSTRACT

Carcinoid tumors are rare neuroendocrine neoplasms, ranging from 0.7 to 5 cases per 100,000 inhabitants, and are most commonly found in the gastrointestinal tract. Carcinoid tumors of jejunum and ileum account for about 20% to 35% of all gastrointestinal neuroendocrine tumors. The non-specific symptomatology observed in carcinoid tumors generates great difficulties in diagnosis, making most of the lesions present in advanced stages at the time of diagnosis. The present study aims to report a case of jejunal carcinoid tumor, which occurred in the Norte Paranaense Hospital, that the patient, S.F.S.D, 50 years old, entered the service presenting epigastralgia associated with uncontrollable nausea and vomiting. After imaging exams, the diagnostic hypothesis of a jejunum tumor was raised. In the

exploratory laparotomy it was possible to identify a lesion at 90 cm from the Treitz angle, and the lesion was resected with margins. The anatomopathological revealed a mucosal and submucous neoplasm of the muscular and serous infiltrates, diagnosed as a neuroendocrine neoplasia of malignant pattern with no lymph node involvement. This case demonstrates the importance in investigating differential diagnoses in patients with nonspecific gastrointestinal complaints, in order to provide an early diagnosis and to perform an effective treatment in cases of intestinal tumors.

KEYWORDS: carcinoid tumor, neuroendocrine neoplasia, jejunum tumor.

1. INTRODUÇÃO

Neoplasias do intestino delgado envolvem apenas 5% de todas as neoplasias gastrintestinais e 1% a 2% de todos os tumores malignos do trato gastrintestinal, sendo, portanto, extremamente raras. A idade média na sua incidência é de aproximadamente 62 anos para tumores benignos e 57 anos para as lesões malignas¹.

A maior parte dos pacientes com neoplasias benignas permanece assintomática, já as lesões malignas são responsáveis por 75% das lesões sintomáticas. A queixa mais comum é a dor abdominal, na maioria das vezes relacionada com obstrução intestinal¹.

Os tumores malignos do intestino delgado, em ordem de frequência, são os tumores carcinoides, adenocarcinomas, linfomas e GISTs. Um estudo que analisou retrospectivamente uma série de análises patológicas de tumores de intestino delgado em 10 anos, mostrou uma incidência de 22 casos (1,7%) de adenocarcinoma primário, 3 casos (0,2%) de carcinoma de células escamosas primário, 6 casos (0,5%) de carcinoma metastático, 6 casos (0,5%) de linfoma maligno, 3 casos (0,2%) de tumor carcinoide, e 1 caso (0,08%) de tumor do estroma gastrintestinal².

Os tumores carcinoides são neoplasias neuroendócrinas raras, variando de 0,7 a 5 casos por 100.000 habitantes^{1,3,4}. São mais encontrados no trato gastrintestinal, preferencialmente no intestino delgado, e derivam das células enterocromafins, responsáveis pela produção de

grande variedade de agentes humorais^{1,5,6}.

O diagnóstico é baseado nas manifestações clínicas, marcadores bioquímicos e exames de imagem para a localização do tumor. A cirurgia é a única terapia potencialmente curativa, sendo o tratamento de escolha para tumores primários isolados^{1,4,6}. Em tumores irressecáveis ou com lesões metastáticas, indica-se acompanhamento ou tratamento com quimioterapia⁷.

O objetivo deste trabalho é apresentar um caso clínico de tumor carcinoide de jejuno ocorrido no Hospital Norte Paranaense (HONPAR), demonstrando que apesar de sua sintomatologia vaga, é importante a realização de um diagnóstico e tratamento precoce para um melhor prognóstico deste tumor.

2. RELATO DE CASO

S.F.S.D, 50 anos, natural de Arapongas-PR, iniciou quadro de dor em região epigástrica pós-prandial em abril de 2016. Em setembro de 2016, apresentou piora do quadro de epigastralgia, associando náuseas e vômitos incoercíveis, procurando atendimento médico.

Ao exame físico a paciente se apresentava em regular estado geral, prostrada, hipocorada, com depleção do espaço extracelular de 10%. Queixa de dor abdominal à palpação em mesogástrio. Presença de êmese de aspecto biliar.

Paciente referiu que não faz uso de medicações contínuas, nega comorbidades, sem história de CA na família, nega tabagismo e etilismo. História pregressa de 2 cesarianas (última há 23 anos), 1 apendicectomia há 22 anos.

No serviço médico foi realizado radiografia de abdômen, ultrassonografia (USG) e tomografia computadorizada (TC) com contraste. A radiografia apresentou-se sem alterações. A USG mostrou um espessamento parietal concêntrico de alça intestinal medindo 5,0 cm no HCE/FIE e com pequenas lesões císticas anecoicas medindo até 1,2 cm no fígado. Na TC, foi visualizado um espessamento parietal focal, concêntrico e lobulado, medindo cerca de 5,0 cm de extensão localizada em topografia de alça delgada, associado a distensão de alças à montante, com possibilidade de neoplasia, e fígado com diminutas lesões hipodensas medindo até 1,1 cm esparsas. Os exames laboratoriais apresentavam-se normais.

Foi então levantado a hipótese diagnóstica de um tumor de jejuno com metástase hepática associado a uma suboclusão intestinal, encaminhando a paciente para realização de laparotomia exploradora no dia seguinte ao resultado dos exames de imagem.

Na cirurgia, foi identificada uma lesão à 90 cm do ângulo de Treitz, realizando-se ressecção de jejuno há 90 cm do Ângulo de Treitz com 8 cm de margem e ressecção de lesão em lobo hepático direito.

Ao anátomo-patológico, foi analisado um segmento de jejuno de 14 cm que apresentou neoplasia de mucosa e

submucosa infiltrando muscular e serosa. Foi visualizado um tumor carcinoide (3/2,5 cm), diagnosticado como neoplasia neuroendócrina – padrão maligno sem acometimento linfonodal. A biópsia hepática não demonstrou evidências de neoplasia.

No pós-operatório teve boa evolução com alta no 5º dia pós-operatório.

3. RESULTADOS

Tumores carcinoides são tumores malignos de crescimento lento que surgem do sistema celular neuroendócrino difuso, a partir de células enterocromafins (células de Kulchitsky). Devido a sua origem, também pode ser chamado de tumor neuroendócrino^{1,5,8}. Como estes tumores derivam de compartimentos celulares neuroendócrinos, a sua frequência de ocorrência está correlacionada com os locais de alta densidade de células neuroendócrinas⁵. São capazes de secretar numerosos agentes humorais, como serotonina, substância P, corticotrofina, histamina, dopamina, neurotensina, prostaglandinas, quininas, gastrina, somatostatina, polipeptídeo pancreático, calcitonina e enolase neurônio-específica¹.

A incidência destes tumores é em torno de 0,7 a 5 casos por 100.000 habitantes, abrangendo uma faixa etária de 50 a 70 anos dependendo da população^{1,4,7}. Os locais de maior acometimento dos tumores carcinoides são o trato gastrointestinal ($\approx 70\%$) e o sistema respiratório ($\approx 25\%$)^{1,5,6}. No aparelho digestivo, mais de 90% dessas lesões estão localizadas em intestino delgado, apêndice cecal e reto^{1,8}. Este dado corrobora um estudo feito por 36 anos que analisou o perfil epidemiológico de tumores neuroendócrinos, demonstrando uma distribuição anatômica de intestino delgado de 29%, apêndice 38%, cólon de 13%, estômago de 12%, e do reto 8%⁹.

Os tumores carcinoides de jejuno e íleo representam cerca de 20% a 35% de todos os tumores neuroendócrinos gastrointestinais. A taxa de incidência varia de 0,28 a 0,8 por 100.000 habitantes^{7,8}. Em estudo realizado no Instituto Nacional de Câncer (INCA), de 1996 a 2008, dentre 148 pacientes com diagnóstico de tumor neuroendócrino do TGI, apenas 7 localizavam-se em jejuno e íleo⁷. Os tumores de estômago, do cólon e do reto apresentam uma distribuição semelhante entre homens e mulheres. Já as lesões apendiculares foram mais comuns em mulheres, e os tumores de intestino delgado nos homens⁹. A partir destes dados, pode-se observar a raridade do caso relatado, uma vez que se trata de um tumor incomum, ocorrido em jejuno em uma paciente do sexo feminino.

Os fatores de risco associados ao tumor carcinoide maligno são idade maior que 65 anos, sexo masculino e IMC maior que 35. Outros fatores de risco associados, mas em menor grau, são história família de câncer colorretal e história pessoal de pólipos colorretais¹⁰. Estudos sugerem que o uso de álcool e tabaco não estão relacionados com o aumento do risco para cânceres de intestino

delgado, e que fatores genéticos podem estar fortemente associados a estes tumores^{11,12}. No caso em questão, a paciente não apresentou nenhum dos fatores de risco citados.

Os sintomas mais comuns incluem dor abdominal não característica^{1,7}, que pode estar associado a uma obstrução intestinal parcial ou completa do delgado. No presente caso, a paciente apresentava dores abdominais por um longo período de tempo, e associou-se náuseas e vômitos, possivelmente causados por uma obstrução intestinal parcial. Os sintomas obstrutivos podem ser causados por uma intussuscepção, ou por uma reação desmoplásica ao redor do mesentério com fixação do mesmo ao retroperitônio produzindo obstrução intestinal e hidronefrose^{1,7}.

A síndrome carcinoide maligna ocorre 3% a 10% dos pacientes com tumores carcinoides de intestino delgado e é caracterizada por rubor facial, diarreia, hepatomegalia, broncoespasmo e lesões cardíacas^{1,6,8,13}. A maioria dos pacientes que exibem uma síndrome carcinoide maligna possuem neoplasias em estágio avançado de desenvolvimento e de disseminação^{1,6,7}. A paciente no caso relatado não apresentou síndrome carcinoide, pois, apresentar de ter uma lesão maligna, não havia sinais de doença disseminada.

A sintomatologia vaga observada nos tumores carcinoides gera grande dificuldade para seu diagnóstico quando baseado apenas no quadro clínico. Normalmente, o diagnóstico se faz por análise histológica de lesões de natureza a esclarecer, no período pré ou pós-operatório^{7,8}. Dessa forma, cerca de 58% a 64% dos pacientes com tumores de intestino delgado costumam se apresentar em estágios avançados da doença no momento do diagnóstico⁵ e geralmente não são diagnosticados até a cirurgia por obstrução, perfuração ou sangramento intestinal^{3,8}. Como a paciente apresentava sintomas inespecíficos, a confirmação diagnóstica só foi realizada a partir de análise anatomopatológica no pós-operatório. Apesar disso, a lesão apresentava-se localizada no momento do diagnóstico.

Os testes diagnósticos são baseados no aumento de fatores humorais em pacientes com tumor carcinoide e a síndrome carcinoide¹. A dosagem de cromogranina A, uma glicoproteína secretada pelas células neuroendócrinas, está elevada em mais de 80% dos tumores carcinoides, e quando combinada a dosagem de 5-HIAA, um produto da degradação da serotonina, parece ser a combinação que oferece melhor acurácia para o diagnóstico^{1,6,7}.

A tomografia computadorizada, a tomografia com enteroclise e a ressonância magnética (RM) são as técnicas de imagem mais comumente utilizadas para localizar tumores neuroendócrinos¹³. A TC mostrou-se eficaz para identificar o local da doença e a presença de metástase linfática ou hematogênica, já a RM tem maior sensibilidade para avaliação de metástases hepáticas¹. Exames mais específicos são baseados em cintilografia, com utilização de isótopos ligados a derivados da somatostatina,

alcançando acurácia superior a 80%, quando a lesão não pode ser identificada na TC^{1,7,13}. No caso relatado, o diagnóstico por imagem foi realizado por meio de USG e TC, que demonstraram a presença de lesão em intestino delgado com alta suspeição para câncer.

Enteroscopia com duplo balão e cápsula endoscópica são duas técnicas novas de diagnóstico endoscópico para jejuno e íleo. Alguns estudos demonstraram que estas técnicas são capazes de localizar tumores de intestino delgado não detectados por outras técnicas¹³.

Ressecção cirúrgica primária do tumor e linfonodos regionais é o único tratamento curativo para tumores carcinoides gastrointestinais^{1,4,6}. A maioria dos pacientes é submetida a tratamento cirúrgico por sinais e sintomas de obstrução intestinal^{1,6}.

Para os tumores primários menores que 1 cm de diâmetro, sem evidências de metástases para linfonodos regionais, uma ressecção intestinal segmentar é adequada. Pacientes que apresentem lesões maiores que 1 cm, com múltiplos tumores ou com metástases para linfonodos regionais, é necessária ressecção ampla do intestino¹. Como a paciente do caso em questão apresentou uma lesão de aproximadamente 3 cm, porém localizada, a terapêutica instituída foi a ressecção cirúrgica com margens da lesão.

O exame intra-operatório metuculoso é primordial, pois em 20% a 40% dos casos a lesão é multicêntrica com aspecto amarelado visível em serosa da alça intestinal^{7,8}. No caso clínico apresentado não havia presença de outras lesões.

Em caso de tumores metastáticos, se a metástase é ressecável o paciente deve ser submetido a ressecção cirúrgica. Se irressecável, indica-se acompanhamento ou, em alguns casos, o paciente é encaminhado para tratamento com quimioterapia⁷.

Pacientes com envolvimento hepático limitado, a ressecção das metástases mostrou fornecer sobrevida maior quando comparado a outras modalidades de tratamento¹. Na ocorrência de metástases hepáticas irressecáveis têm sido empregadas técnicas como desarterialização - cirúrgica ou por embolização por arteriografia - e a quimioembolização^{6,8}.

Dado o crescimento lento dos tumores carcinoides, a quimioterapia citotóxica é indicada principalmente nos pacientes com doença metastática sintomática, que não responde a outros tipos de tratamento ou que tenham taxas de proliferação tumoral altas. A combinação mais utilizada é a estreptozotocina e o 5-fluoracil ou a ciclofosfamida, que pode resultar em regressão tumoral em cerca de 1/3 dos pacientes¹. Outros compostos como dacarbazina, epirubicina e adriamicina tiveram melhora na sintomatologia, mas com pouco efeito antitumoral⁸.

A utilização de análogos da somatostatina - octreotida e lantreotida - tem tido grande importância no tratamento clínico do tumor carcinoide, pois aliviam os sintomas da

síndrome carcinoide e induzem apoptose e regressão tumoral em lesões irrissecáveis ou disseminadas quando utilizados em alta dosagem^{1,4,6,8}. Os receptores de somatostatina apresentam inibição da proliferação celular por diferentes vias intracelulares, como parada do ciclo celular por regulação da p27kip1, estimulação de apoptose por ativação de receptor de dopamina 4, receptor de TNF-alfa e TNFRI, inibição de fatores de crescimento hormonais como IGF-1, atividade anti-angiogênica e por efeitos moduladores em células imunes⁴. As doses utilizadas são de 0,05 a 0,5 mg SC três vezes ao dia para o octreotide, e de 1 mg ou 5 mg SC três vezes ao dia o lanreotide⁸.

A sobrevida dos pacientes com doença disseminada no momento do diagnóstico e sem tratamento clínico associado era de 18% em cinco anos. Pacientes que foram tratados com análogos da somatostatina nas mesmas condições clínicas apresentaram índices de 67% de sobrevida em cinco anos, com sobrevivência média total de 12 anos após o diagnóstico de doença metastática⁸.

O uso de interferon-alfa (IFN) foi estabelecido como um componente importante tratamento sistêmico para tumores neuroendócrinos. A base molecular da ação do IFN se dá por efeitos antiproliferativos, apoptóticos, citotóxicos, e anti-angiogênicos. Estudos comparando a utilização de análogos da somatostatina, IFN ou a combinação de ambos, mostraram uma taxa de controle da doença e tempo de progressão semelhantes para as três terapias⁴.

A terapia com radionuclídeo para receptor de peptídeo proporciona doses tumoricidas de radiação em células neuroendócrinas altamente selecionadas, com poucos efeitos colaterais. Ao ligar um isótopo radioativo a um análogo de somatostatina, células neuroendócrinas com uma grande quantidade de receptores de somatostatina serão especificamente atingidas. Alguns estudos têm demonstrado uma taxa de regressão tumoral de até 50% e resposta livre da doença de até 3 anos⁶.

Os tumores carcinoides apresentam um potencial variável de malignidade. Lesões maiores que 2 cm apresentam potencial de metastatização em 90% dos casos, entretanto, mesmo lesões primárias menores que 2 cm podem evoluir com a existência de disseminação tumoral a distância^{1,8}. Um comprometimento linfonodal ocorre em 20% a 30% dos pacientes com tumores menores que 1 cm e em 85% dos pacientes com lesões maiores que 2 cm de diâmetro⁸.

A coexistência de tumores carcinoides com outras neoplasias pode chegar a 20%, sendo os principais órgãos sedes de neoplasias associadas o colo uterino e cólon, o que impõe a necessidade de pesquisa de tumores associados^{5,8}. Um adenocarcinoma sincrônico (mais comum em intestino grosso) pode ocorrer em 10 a 20% dos pacientes com tumores carcinoides¹.

Tumores carcinoides têm um bom prognóstico quando comparado a outros tumores do intestino delgado.

A ressecção de um tumor carcinoide localizado no seu sítio primário pode chegar a uma taxa de sobrevida de 100%. Desta forma, a expectativa para a paciente do caso relatado é alta. A sobrevida é de 65% em 5 anos em pacientes com doença regional e de 25% a 36% nos casos de metástases a distância^{1,5,7}.

4. CONCLUSÃO

Os tumores carcinoides de intestino delgado localizado em jejuno são raros e apresentam uma sintomatologia inespecífica, fazendo com que a maior parte das lesões se apresentem em estágios avançados no momento do diagnóstico. O diagnóstico é baseado principalmente na suspeita clínica, em exames de imagem e marcadores bioquímicos. No entanto, em uma grande parte dos casos a diagnóstico é realizado apenas por análise anatomopatológica após ressecção cirúrgica da lesão. O único tratamento curativo para tumores carcinoides gastrointestinais é a ressecção cirúrgica, porém, em lesões metastáticas ou irrissecáveis o tratamento quimioterápico pode ser utilizado.

REFERÊNCIAS

- [01] Townsend CM *et al.* Sabiston, Tratado de Cirurgia. 19. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. P. 1255-1254.
- [02] Terada T. Malignant tumors of the small intestine: a histopathologic study of 41 cases among 1,312 consecutive specimens of small intestine. *Int J Clin Exp Pathol*, 2012, 5.3: 203-209.
- [03] Landerholm K, Falkmer S, Järhult J. Epidemiology of small bowel carcinoids in a defined population. *World journal of surgery*, 2010, 34.7: 1500-1505.
- [04] Papaxoinis G, Syrigos K, Saif MW. New Concepts in the Treatment Strategy of Neuroendocrine Tumors: The Role of Biotherapy. *Discovery Medicine*, 2016, 21.117: 381-389.
- [05] Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*, 2003, 97.4: 934-959.
- [06] Modlin IM, *et al.* Gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumours: current diagnosis and management. *Med J Aust*, 2010, 193.1: 46-52.
- [07] Linhares E, *et al.* Tumores neuroendócrinos do intestino delgado: experiência do Instituto Nacional de Câncer em 12 anos. *GED Gastroenterol. Endosc. Dig*, 2011, 30.1: 7-12.
- [08] FERNANDES, Luis César; PUCCA, Luiz; MATOS, Delcio. Diagnóstico e tratamento de tumores carcinóides do trato digestivo. *Rev Assoc Med Bras*, 2002, 48.1: 87-92
- [09] Ellis L, Shale MJ, Coleman M P. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971. *The American journal of gastroenterology*, 2010, 105.12: 2563-2569.
- [10] Cross AJ, Hollenbeck AR, Park Y. A large prospective study of risk factors for adenocarcinomas and malignant carcinoid tumors of the small intestine. *Cancer Causes & Control*, 2013, 24.9: 1737-1746.

- [11] Chow W, Linet MS, McLaughlin JK, *et al.* Risk factors for small intestine cancer. *Cancer Causes Control*, 1993, Volume 4, Issue 2,163-169.
- [12] Hassan MM., *et al.* Risk factors associated with neuroendocrine tumors: A US-based case-control study. *International Journal of Cancer*, 2008, 123.4: 867-873.
- [13] Scherübl H, *et al.* Neuroendocrine tumors of the small bowels are on the rise: Early aspects and management. *World J Gastrointest Endosc*, 2010, 2.10: 325-34.