



UNIVERSIDADE DE LISBOA | CENTRO HOSPITALAR LISBOA NORTE, EPE



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA

Clínica Universitária de Gastroenterologia – Unidade de Hepatologia

TRABALHO FINAL DO MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

**TUMOR CARCINÓIDE JEJUNOILEAL
COM SÍNDROME CARCINÓIDE**
Um Caso Clínico

Rui Pedro Ferreira Carvalho

n.º 12802

Diretor de Serviço: Prof. Doutor José Velosa

Orientadora: Dr^a Narcisa Fatela

2015/2016

ÍNDICE

1) GLOSSÁRIO DE SIGLAS E ABREVIACÕES	3
2) RESUMO.....	4
3) <i>ABSTRACT</i>	4
4) INTRODUÇÃO	5
5) CASO CLÍNICO.....	5
6) DISCUSSÃO	10
6.1) Classificação Histológica.....	10
6.2) Epidemiologia.....	10
6.3) Apresentação Clínica	10
6.4) Síndrome Carcinóide	11
6.5) Diagnóstico	12
6.6) Estadiamento e Prognóstico.....	14
6.7) Tratamento	16
6.8) Monitorização e seguimento	17
7) CONCLUSÃO	18
8) REFERÊNCIAS.....	19

GLOSSÁRIO DE SIGLAS E ABREVIACÕES

5-HIAA – *5-Hydroxyindoleacetic acid*/Ácido 5-hidroxiindolacético

ALT – Alanina aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

CA – *Cancer antigen*/antigénio de cancro

CEA – *Carcinoembryonic antigen*/antigénio Carcinoembrionário

GGT – Gamaglutamil transferase

¹³¹I-MIBG – *Iodine-131 metaiodobenzylguanidine*

LAR – *Long acting release*/libertação de ação prolongada

LDH – Lactato desidrogenase

NSE – *Neuron Specific Enolase*/Enolase Específica de Neurónios

RM – Ressonância Magnética

SEER - *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*

TAC – Tomografia Axial Computorizada

TC – Tomografia Computorizada

RESUMO

Os tumores carcinóides são raros e uma pequena percentagem apresenta-se com síndrome carcinóide (diarreia e *flushing* cutâneo). Cerca de metade dos doentes com estes tumores apresenta metástases hepáticas, sendo a metastização óssea menos frequente. No presente trabalho, descreve-se o caso clínico de um homem de 65 anos com quadro de dor abdominal, diarreia e *flushing* facial. Ao exame objectivo, salientou-se a presença de hepatomegália nodular indolor, de consistência pétreo. A avaliação analítica revelou anemia, elevação de transaminases, GGT, FA, NSE e Cromogranina A, bem como de 5-HIAA (em urina de 24h) acima do limite superior de referência. A TAC revelou múltiplas lesões hepáticas. A colonoscopia demonstrou uma lesão polipóide infiltrativa no íleon distal, cuja biópsia diagnosticou o tumor carcinóide. O OctreoScan detetou metastização óssea em D10-D12, tendo sido realizada radioterapia. O seguimento indicou progressão tumoral. Descreve-se, portanto, um caso de um tumor carcinóide com síndrome carcinóide à apresentação e com metastização hepática e óssea.

ABSTRACT

Carcinoid tumours are rare and a small percentage present with carcinoid syndrome (diarrhea and cutaneous flushing). About half of the patients with these tumours present hepatic metastasis, whereas bone metastasis are rarer. In this present article, it is reported a clinical case of a 65 year old man with abdominal pain, diarrhea and facial flushing. The clinical examination demonstrated hard painless nodular hepatomegaly. Laboratory evaluation revealed anemia, elevated transaminases, GGT, AP, NSE and Chromogranin A, as well as elevated 5-HIAA (in 24h urine), above the superior reference level. CT scan revealed multiple hepatic lesions. Colonoscopy demonstrated an infiltrative polypoid lesion in the distal ileon, which its biopsy diagnosed as a carcinoid tumour. OctreoScan detected bone metastasis in D10-D12, having then received radiotherapy. Follow-up indicated tumoral progression. This is a report of a case of a carcinoid tumour with carcinoid syndrome at presentation, with hepatic and bone metastasis.

INTRODUÇÃO

Os tumores carcinóides são tumores neuroendócrinos bem diferenciados raros que podem apresentar características clínicas vagas, com múltiplos diagnósticos diferenciais, pelo que podem passar-se anos até que sejam diagnosticados.[1] Destes tumores, uma pequena percentagem apresenta síndrome carcinóide, com diarreia e *flushing* cutâneo.[2]

Cerca de 37 a 55% dos tumores neuroendócrinos gastrointestinais apresentam metástases hepáticas.[3] No entanto, a metastização óssea é um fenómeno menos frequente, ocorrendo em 9% dos doentes com tumores carcinóides.[4]

É necessário o diagnóstico precoce de forma a promover um tratamento atempado.

CASO CLÍNICO

Homem de 65 anos, caucasiano, internado no Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital de Santa Maria, Lisboa, por quadro de dor abdominal, tipo cólica, nos quadrantes inferiores com irradiação dorsal, com cerca de 2 meses de evolução, concomitantemente com ocorrência de *flushing* facial pós-prandial e >4 episódios de diarreia por dia, de fezes líquidas, sem sangue, muco ou pus, anorexia não seletiva e perda ponderal de 6 kg (cerca de 9% do peso corporal).

Ao exame objetivo, apresentava-se hemodinamicamente estável, vígil, orientado e, sem sinais de encefalopatia hepática, apirético, com mucosas coradas e hidratadas, anictérico e acianótico, apenas se salientando a presença de telangiectasias faciais. À auscultação cardíaca, apresentava-se com ambos os sons cardíacos presentes e normofonéticos, sem sopros ou extrassons aparentes. À auscultação pulmonar, apresentava murmúrio vesicular presente e simétrico em ambos os campos pulmonares, sem ruídos adventícios. O abdómen apresentava-se globoso, com auscultação de ruídos hidro-aéreos de timbre e intensidade normais, detetando-se apenas hepatomegalia nodular de contornos irregulares, de consistência pétreia, com eixo hepático com 20 cm, sendo a restante palpação abdominal livre e indolor, sem outras massas palpáveis ou outras organomegalias.

A avaliação analítica mais relevante efetuada encontra-se discriminada na Tabela 1, onde se demonstra a presença de anemia normocítica, normocrômica, discreta leucopénia e um padrão citocolestático e marcadores tumorais neuroendócrinos elevados.

Tabela 1: Avaliação laboratorial

		Valores de Referência
Hb	12,3 g/dL	13.0-17.5
Leucócitos	3640/L	4000-11000
AST	95 U/L	0-34
ALT	162 U/L	10-49
GGT	913 U/L	<73
Fosfatase Alcalina	342 U/L	45-129
Bilirrubina Total	0.47 mg/dL	<1
Bilirrubina Directa	0.22 mg/dL	<0.3
LDH	381	208-378
NSE	23,3 ng/mL	0-16.3
Cromogranina A	>50.0 nmol/L	<3.0
CA 19,9	40,4 U/mL	0-37
CA 125	10,8 U/mL	0-30
α -fetoproteína	<1,3 ng/mL	<8.1
CEA	< 0,5 ng/mL	<5.0
Urina 24h		
Adrenalina	7,0 μ g/24h	0.6-19.9
Normetanefrina	182,9 μ g/24h	105-354
Noradrenalina	96,9 μg/24h	15-80
Dopamina	891,3 μg/24h	64.8-399
Metanefrina	587,7 μg/24h	74-297
5-HIAA	110,8 mg/24h	0.7-8.2

A ecocardiografia detetou regurgitação mitral e regurgitação aórtica ligeiras, com conservação de função sistólica e diastólica, sem dilatação ou hipertrofia significativa das cavidades cardíacas.

A Tomografia Axial Computorizada (TAC) toraco-abdomino-pélvica revelou a presença de fígado com dimensões aumentadas, com grande parte do parênquima ocupado por múltiplas lesões sólidas e heterogéneas, que captam contraste na fase arterial, a maior com cerca de 75 x 60 mm, salientada na Figura 1. Não apresentava dilatação das vias biliares e o sistema porta estava permeável. No cego, detetou-se uma imagem que captou contraste na fase arterial, medindo cerca de 23 x 10 mm, havendo no meso correspondente uma imagem nodular e irregular, que igualmente captou contraste, com cerca de 10 mm.

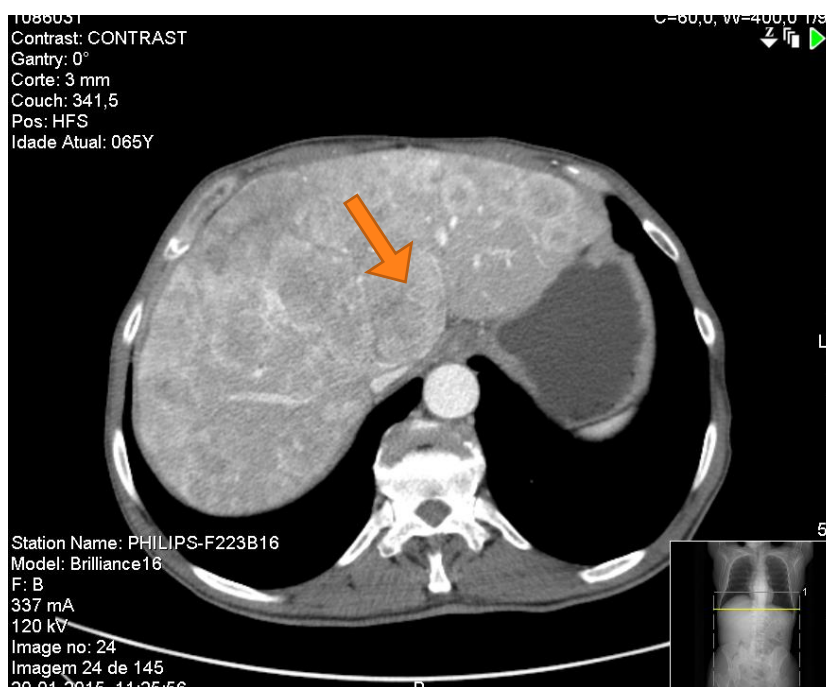


Figura 1: TAC que revela múltiplas massas hepáticas

A colonoscopia total com ileoscopia identificou uma lesão polipóide e infiltrativa no íleon distal, assinalada na Figura 2, com cerca de 40 mm de maior diâmetro, inultrapassável, que foi biopsada, revelando ninhos de células com diferenciação neuroendócrina – tumor neuroendócrino bem diferenciado (Ki67 <1%), enquadrável em tumor carcinóide.

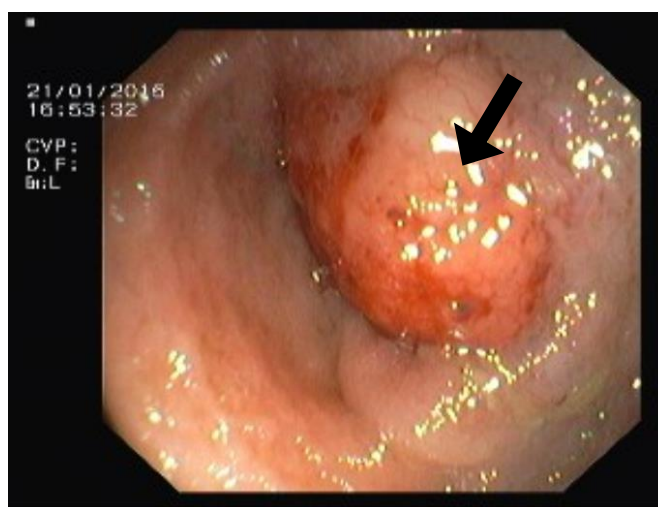


Figura 2: Colonoscopia com ileoscopia que demonstra lesão polipóide e infiltrativa no íleon distal

Iniciou, ao 5º dia de internamento, octeótrido *Long Acting Release* (LAR) 20 mg endovenoso 1 vez por mês, tendo tido alta ao 9º dia do internamento, mantendo seguimento em consulta de Oncologia Médica.

1 mês após a alta, por difícil controlo do *flushing* facial, foi aumentada a frequência de tomas de octreótido LAR 20 mg para de 21 em 21 dias. No entanto, por manutenção do quadro clínico, foi alterada a terapêutica para lanreótido 120 mg (de 28 em 28 dias).

No seguimento, referiu dor a nível da região dorso-lombar. Realizou OctreoScan que revelou metastização hepática extensa e metastização óssea a nível de D10-D12 e a nível da asa esquerda do íliaco e fixação pélvica direita, pelo que realizou radioterapia externa sobre D10-D12 com 30 Gy.

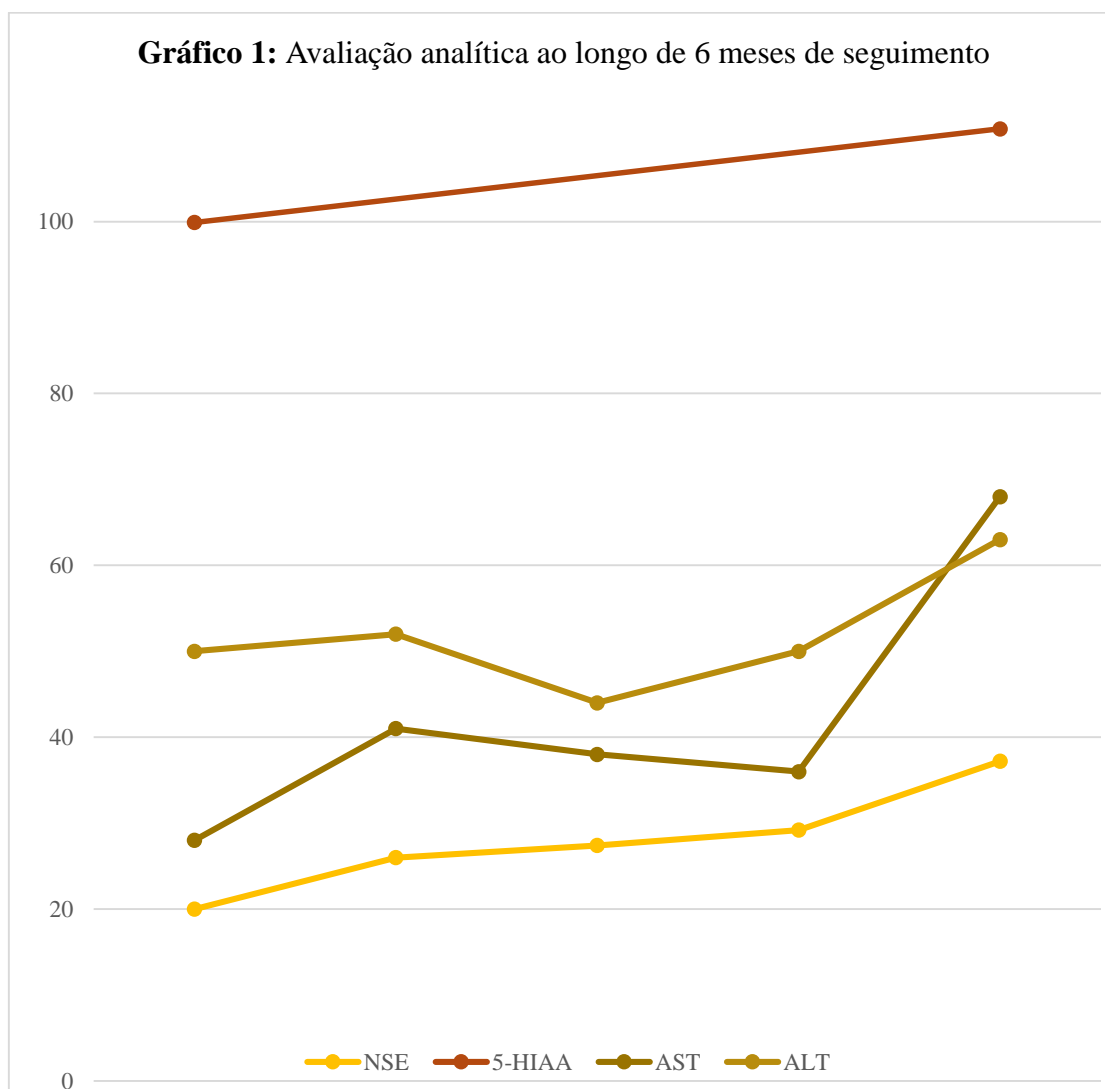
Referiu nesta fase, disfagia de agravamento progressivo para sólidos e para líquidos e manutenção do *flushing* facial, pelo que foi aumentada a frequência do lanreótido 120 mg para de 21 em 21 dias.

5 meses após o internamento, o doente mantinha dores lombares, de intensidade 5/10, constantes com diminuição da força muscular nos membros inferiores, tendo sido medicado com 4 mg de morfina e 4 mg de dexametasona, com melhoria dos sintomas.

As reavaliações analíticas realizadas ao longo de 6 meses de seguimento identificaram má resposta ao tratamento, com subida progressiva dos marcadores tumorais, salientando-se a subida de NSE de 20,0 para 37,0 ng/mL e do 5-HIAA de 99,9 para 110,08 mg/24h, bem como da AST e ALT que aumentaram gradualmente, como se pode observar na Tabela 2 e Gráfico 1. A Cromogranina A manteve-se sempre em valores superiores a 50,0 nmol/L.

Tabela 2: Avaliação analítica ao longo de 6 meses de seguimento

Valores laboratoriais					
NSE (ng/mL)	20.0	26.0	27.4	29.2	37.0
Cromogranina A (nmol/L)	>50.0	>50.0	>50.0	>50.0	>50.0
5-HIAA (mg/24h)	99.9	-	-	-	110.8
AST (U/L)	28	41	38	36	68
ALT (U/L)	50	52	44	50	63



Por mudança de residência, foi encaminhado para seguimento e tratamento no Instituto Português de Oncologia do Porto, tendo sido perdido o seu seguimento.

DISCUSSÃO

A expressão tumor carcinóide é geralmente utilizada para tumores neuroendócrinos extra-pancreáticos bem diferenciados, com origem no trato gastrointestinal, pulmões ou em locais mais raros, como nos rins. Estes tumores foram assim designados por serem morfológicamente distintos e menos agressivos que os tumores gastrointestinais mais frequentes, os adenocarcinomas.[5, 6]

Classificação Histológica

Os tumores neuroendócrinos são divididos, de acordo com a mais recente nomenclatura para Tumores Neuroendócrinos do Sistema Digestivo da Organização Mundial de Saúde, em tumores neuroendócrinos bem diferenciados (onde se inclui o grupo de tumores carcinóides), que podem ainda ser classificados quanto ao grau em baixo grau ou intermédio, e em tumores neuroendócrinos mal diferenciados, considerados carcinomas de alto grau.[7]

Epidemiologia

Os tumores carcinóides são tumores raros, correspondendo a taxas de incidência de 3,65 por 100 000 habitantes nos Estados Unidos da América entre 2003 e 2007 e cerca de 1,32 por 100 000 habitantes no Reino Unido, entre 2000 e 2006.[8] São mais frequentes na raça caucasiana e a idade média de diagnóstico é cerca de 60 anos, características presentes no doente apresentado. A incidência de tumores carcinóides tem vindo a aumentar mundialmente, o que pode ser justificado pela evolução dos métodos diagnósticos e uma melhor acessibilidade a cuidados de saúde.[9]

A distribuição dos tumores carcinóides tem variado ao longo do tempo. Num relatório da base de dados da *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER), 55% dos tumores carcinóides localizavam-se no trato gastrointestinal e 30% no sistema broncopulmonar. Dos tumores carcinóides gastrointestinais, cerca de 45% localizavam-se no intestino delgado, 20% no recto, 16% no apêndice, 11% no cólon e 7% no estômago.[10] Contudo, com a implementação de rastreio de cancro colo-rectal por colonoscopia, a proporção de tumores carcinóides do cólon e recto pode aumentar.

Apresentação Clínica

Os tumores carcinóides têm origem em células enterocromafins secretoras e são frequentemente classificados de acordo com a sua localização, com base nas respectivas origens embrionárias desses locais em *foregut* (origem nos brônquios, estômago ou

duodenal), *midgut* (origem no jejuno, íleo e cego) e *hindgut* (com origem no cólon distal e recto). Um tumor carcinóide que provoque sintomas por produção de hormonas é considerado funcional.[11]

Os tumores do *midgut*, nos quais se incluem os tumores jejunoileais, como o caso descrito, localizam-se mais frequentemente no íleon e muitos são assintomáticos, sendo descobertas incidentais. Dos casos sintomáticos, a maioria apresenta-se com queixas iniciais inespecíficas, sendo as mais frequentes dor abdominal e obstrução intestinal intermitente.[6, 12, 13]

É frequente os tumores carcinóides apresentarem-se com metástases linfáticas e hepáticas. Estima-se que cerca de 37 a 55% dos tumores neuroendócrinos gastrointestinais apresentem metástases hepáticas.[3] No presente caso, a hipótese de metastização hepática foi colocada pela presença de síndrome carcinóide e pela hepatomegália nodular de contornos irregulares, de consistência pétreas. Estes doentes podem apresentar sintomas constitucionais relacionados com o carga tumoral, como dor no hipocôndrio direito, icterícia, saciedade precoce por hepatomegália, anorexia e perda de peso, ou sintomas hormonais, como *flushing* e diarreia, constituindo o síndrome carcinóide, que o doente apresentava na altura do diagnóstico.[11, 13, 14]

Num estudo realizado, 9% dos doentes com tumores carcinóides apresentavam metástases ósseas, sendo que 60% apresentavam sintomas, incluindo dor, aquando da deteção das metástases.[4] Neste caso, a deteção de metastização óssea ocorreu durante o seguimento.

Síndrome Carcinóide

O Síndrome Carcinóide clássico é causado pelos produtos bioativos secretados pelo tumor e pelas suas metástases e ocorre em menos de 10% dos doentes com tumores carcinóides.[14] A grande maioria dos doentes com síndrome carcinóide apresenta doença metastizada e apresenta uma maior relação com tumores carcinóides primários localizados a nível jejunoileal.[11, 12] As suas principais manifestações clínicas são o *flushing* cutâneo e diarreia. Este síndrome raramente ocorre na ausência de metastização hepática, pois o fígado inativa os produtos hormonais secretados na circulação portal.[11] A serotonina foi identificada como o principal fator hormonal responsável pela diarreia do síndrome carcinóide, que ocorre em cerca de 80% dos doentes com este síndrome, porque estimula a secreção e a motilidade intestinal. Esta molécula é derivada do

aminoácido triptofano, sendo enzimaticamente inativada no fígado em ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), que é excretado na urina, o que justifica os valores elevados de 5-HIAA urinários neste doente.[11, 15, 16]

A serotonina não é responsável pelo *flushing* e outros mediadores são apresentados como potenciais responsáveis por este sintoma, nomeadamente bradicininas, prostaglandinas, taquininas, substância P e histamina.[17, 18]

Os episódios de *flushing* são relatados em cerca de 85% dos doentes com síndrome carcinóide e ocorrem predominantemente na face, pescoço e porção superior do tórax, podem durar até 30 minutos e podem surgir espontaneamente ou desencadeados por uma refeição, ingestão de bebidas alcoólicas, defecação, manifestações emocionais, palpação hepática ou anestesia.[14]

Outras manifestações incluem broncospasmo com broncoconstrição, originando pieira e dispneia, e doença cardíaca carcinóide, com deposição de tecido fibroso no endocárdio, com lesão valvular consequente. A doença cardíaca é um dos principais fatores de mau prognóstico dos doentes com tumores carcinóides e o seu rastreio por ecocardiografia é essencial, tendo sido excluída neste doente.[19]

Diagnóstico

Com sintomas sugestivos, o diagnóstico é confirmado com testes bioquímicos e imagiológicos.

A medição da excreção urinária de 5-HIAA nas 24h com valores superiores a 8 mg/dia (42 μ mol/dia) têm uma sensibilidade superior a 90% e especificidade de 90% para diagnóstico de síndrome carcinóide, na presença de sintomas sugestivos. Neste caso, os valores eram de 110,8 mg/24h. Este é um teste diagnóstico especialmente útil nos tumores carcinóides do *midgut*, como o caso aqui descrito, por serem os que produzem mais serotonina. É necessário ainda ter em conta que os valores dependem do volume tumoral e podem ser normais na ausência de metastização ou na presença de insuficiência renal.[20]

A Cromogranina A salienta-se como marcador mais sensível em comparação com as Cromograninas B ou C. Estas são proteínas acumuladas e libertadas em conjunto com péptidos e aminas em tecidos neuroendócrinos, pelo que se encontram aumentadas na presença de tumores neuroendócrinos bem diferenciados.[20-22]

Apesar de se ter demonstrado que a Cromogranina A é mais sensível do que a medição de Enolase específica de neurónios (NSE), não é tão sensível como a medição da excreção

urinária de 5-HIAA na detecção de tumores carcinóides, pelo que a Cromogranina A apresenta maior relevância como marcador tumoral para avaliar a progressão da doença.[20, 23]

Os valores considerados normais de Cromogranina A são inferiores a 4,1 nmol/L e os registados neste caso foram sempre superiores a 50,0 nmol/L. Existem três causas principais para a ocorrência de falsos positivos (ausentes neste caso): insuficiência renal, gastrite e tratamento com inibidores de bombas de prótons.[24]

Para avaliação da localização do tumor e estadiamento, é necessária uma abordagem multidisciplinar, com endoscopia e imagiologia. Os métodos imagiológicos mais utilizados são a Tomografia Computorizada (TC), a Ressonância Magnética (RM) e a Cintigrafia de recetores de somatostatina (OctreoScan).[3]

Os tumores carcinóides jejunoileais são de difícil identificação na TC devido ao seu pequeno tamanho. Em estadios iniciais, os tumores estão normalmente confinados à parede intestinal. A utilização de técnicas como TC multifásica helicoidal com contraste oral neutro pode aumentar a sua detetabilidade, ao avaliar melhor a vascularização e o envolvimento mesentérico, sendo úteis na avaliação de ressetabilidade. A maioria dos tumores carcinóides são altamente vascularizados, mas aproximadamente 6 a 20% são hipovasculares.[3]

Na altura do diagnóstico, 19% dos doentes com tumores carcinóides apresentam-se com metástases ganglionares e 21% com metástases à distância, pelo que um método diagnóstico sensível torna-se essencial para a sua detecção e consequente estadiamento tumoral.[3]

As metástases hepáticas hipervasculares podem ser isodensas num estudo não contrastado. No entanto, após injeção de contraste endovenoso, a maioria dos tumores carcinóides aumentam o sinal durante a fase arterial inicial, com *washout* durante a fase portal. A RM é também um método de imagem adequado para a detecção de tumores carcinóides e suas metástases, bem como a Angio TC.[3, 25, 26]

No caso em discussão, foi realizada uma TC abdomino-pélvica, que revelou a presença de lesões hepáticas sólidas e heterogéneas, captantes de contraste na fase arterial, bem como uma imagem nodular e irregular, que igualmente captou contraste, no meso e outra na região do cego.

O facto de muitos tumores carcinóides expressarem altos níveis de recetores de somatostatina permite a utilização de uma técnica imagiológica denominada OctreoScan, de corpo inteiro, que utiliza formas radiomarcadas de octreótido, análogo da somatostatina, permitindo a deteção das zonas com maior concentração destes recetores, permitindo a deteção de metástases ósseas.[27, 28] Esta avaliação é complementar à avaliação por TC ou RM, tendo como benefícios a possibilidade de deteção de focos de metastização extra-abdominal e a avaliação funcional relativa aos recetores de somatostatina, com implicações na seleção de doentes para terapêutica com análogos de somatostatina.[12]

Neste doente, com o OctreoScan confirmou-se a metastização hepática extensa e a presença de metástases ósseas.

Outros exames necessários para localização de um tumor carcinóide incluem endoscopia digestiva alta e colonoscopia, com particular atenção para a porção terminal do íleon, com biópsia. A avaliação jejuno-ileal pode ser feita através de endoscopia por vídeo-cápsula, embora não permita biópsia da lesão.[12]

No caso apresentado, a colonoscopia com progressão até à porção terminal do íleon permitiu o diagnóstico, ao detetar e permitir biopsar a lesão infiltrativa nesta porção, cuja histologia identificou o tumor neuroendócrino primário.

Estadiamento e Prognóstico

O estadiamento no sistema TNM (Tumor, Gânglios Linfáticos, Metástases à distância), como se pode ver na Tabela 3, é feito através da utilização de CT ou RM abdomino-pélvica, OctreoScan e endoscopias com biópsia. O estadiamento dos tumores carcinóides jejunoileais influencia de forma independente o prognóstico.[29, 30]

O prognóstico dos tumores carcinóides jejunoileais depende assim do estadio tumoral, sendo os valores de taxa de sobrevida (específicos da doença) a 10 anos: Estadio I – 95%, Estadio IIA – 95%, Estadio IIB – 77%, Estadio IIIA – 68%, Estadio IIIB – 77% e Estadio IV – 42%, de acordo com o registo do SEER.[31]

A presença de metástases ósseas influencia o prognóstico. A sobrevida média de doentes com metástases hepáticas e ósseas foi de 47,8 meses, comparada com 99,5 meses em

doentes com metástases hepáticas, mas sem metastização óssea. O tempo médio de deteção de metastização óssea até à morte foi de 28,4 meses.[4]

O doente apresentava-se já em Estadio IV, com metastização hepática e ganglionar, tendo sido posteriormente diagnosticadas metástases ósseas, pelo que o seu prognóstico é considerado desfavorável, mesmo quando comparado com outros tumores carcinóides jejunoileais.

Tabela 3: Estadiamento de tumores neuroendócrinos jejunoileais, de acordo com *The American Joint Committee on Cancer (7th edition, 2010) staging classification and grading proposal for neuroendocrine tumors of the small intestine*

Primary Tumor (T)			
T1	Tumor invades lamina propria or submucosa and is size 1 cm or less		
T2	Tumor invades muscularis propria or is size > 1 cm		
T3	Tumor invades through the muscularis propria into the subserosa or into the nonperitonealized tissue		
T4	Tumor invades the visceral peritoneum (serosa) or any other organs or structures		
Regional Lymph Nodes (N)			
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Regional lymph node metastasis		
Distant Metastasis (M)			
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
Stage			
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T4	N0	M0
IIIB	Any T	N1	M0
IV	Any T	Any N	M1
Differentiation/Grade		Mitotic Count (10 HPF)	Ki-67 Index (%)
Well differentiated			
Low grade		< 2	≤ 2
Intermediate grade		2-20	3-20
Poorly differentiated		> 20	> 20

Tratamento

O tratamento de tumores carcinóides não metastáticos é cirúrgico e o estado das margens da peça influenciará o prognóstico. [12, 32]

Quanto a tratamento dos sintomas do síndrome carcinóide, a classe farmacológica mais utilizada é a dos análogos da somatostatina, à qual pertencem o octreótido e o lanreótido, devido ao seu efeito inibitório na secreção hormonal, pelo que foi esta a terapêutica médica instituída. Vários ensaios já demonstraram a utilidade destes análogos na melhoria sintomática, com diminuição do *flushing* e da diarreia do síndrome carcinóide em mais de 80% dos doentes e a redução da excreção urinária de 5-HIAA na maioria dos casos. Estes são fármacos bem tolerados e os seus efeitos secundários são ligeiros. Quanto à dose, o octreótido LAR é utilizado em doses até 60 mg/mês, e o lanreótido é utilizado em doses variando de 60 a 120 mg/mês.[33, 34]

Estudos mais recentes relatam ainda um efeito anti-tumoral direto, tanto pelo octreótido, como pelo lanreótido, com inibição do crescimento tumoral, tendo efeitos positivos no tempo até à progressão tumoral.[35, 36]

Caso não ocorra melhoria sintomática com o tratamento, o aumento de dose ou da sua frequência de administração, é um meio eficaz para atingir o controlo do síndrome carcinóide.[37, 38] Foi esta a abordagem seguida neste doente.

Em casos de manipulação tumoral (por exemplo, biópsia ou cirurgia) ou anestesia, a administração de octreótido pode ser necessária para o controlo de uma crise carcinóide. Em alguns casos, pode considerar-se a administração profilática peri-operatória. Esta crise carcinóide é uma forma potencialmente mortal do síndrome carcinóide, resultante da libertação excessiva de fatores biologicamente ativos pelo tumor.[39]

A ressecção hepática é considerada em tumores carcinóides metastáticos com o objetivo de aumentar a sobrevida ou como forma paliativa de obtenção de melhor controlo sintomático, embora seja controversa.[40] Esta cirurgia tem como contraindicações: envolvimento bilobar difuso, função hepática comprometida ou metástases extra-hepáticas, bem como na presença de carcinoma neuroendócrino de alto grau.[40, 41] Neste doente, estaria contra-indicada pela extensa metastização hepática e pela metastização óssea.

Outras terapêuticas locais hepáticas incluem a ablação (que pode ser realizada por radiofrequência, crioablação ou por micro-ondas) ou embolização da artéria hepática (por embolização simples, quimioembolização ou radioembolização).[33, 42, 43]

A ortotransplantação hepática ainda não se apresenta como alternativa para metástases hepáticas de tumores neuroendócrinos não abordáveis pelas terapias previamente mencionadas.[44]

Sugere-se ainda como potencial terapêutica a ressecção do tumor primário na presença de um quadro metastático com a fundamentação de que esta abordagem permite um alívio de sintomas locais e hormonais, melhorando a eficácia de posteriores tratamentos, ao diminuir a carga tumoral global e eventualmente aumentando a sobrevida.[45]

O tratamento de metástases ósseas pode ser feito através da utilização de radioterapia, bifosfonatos, ressecção cirúrgica, denosumab ou ^{131}I -MIBG (*Iodine-131 metaiodobenzylguanidine*), um agente radiofarmacêutico.[4]

Quimioterapia com agentes citotóxicos não é uma abordagem normalmente considerada em tumores carcinóides, estando reservada apenas para tumores neuroendócrinos mal diferenciados.[7, 12]

Monitorização e seguimento

Foi demonstrado que o valor de 5-HIAA urinário é um fator de prognóstico independente tanto aquando do diagnóstico como no seguimento de doentes com um tumor carcinóide metastizado do *midgut*. Doentes com valores mais elevados de 5-HIAA (>20 mmol/mol de creatinina) apresentaram uma sobrevida média de 33 meses, comparada com uma sobrevida de 90 meses para pacientes cujo aumento era moderado (≤ 20 mmol/mol de creatinina). Esta medição é relevante durante o seguimento para monitorização terapêutica e avaliação de prognóstico em qualquer momento do seguimento.[46]

A Cromogranina A também se mostrou útil na avaliação da terapêutica dos doentes, na medida em que a normalização ou descida de $\geq 30\%$ dos seus valores séricos foi relacionada com remissão completa, resposta parcial ou estabilização da doença. Por outro lado, o seu aumento relacionou-se com progressão tumoral. Simultaneamente, durante o seguimento, valores de Cromogranina A >95 ng/mL estão associados a uma pior sobrevida.[47]

Neste doente, durante o seguimento, os valores de 5-HIAA aumentaram e a Cromogranina A manteve-se sempre em valores superiores a 50,0 nmol/mL, indiciando progressão tumoral.

Avaliações imagiológicas periódicas, nomeadamente com TAC, em acréscimo às avaliações laboratoriais de Cromogranina A e de 5-HIAA, são recomendadas a cada 3-6 meses.[12]

CONCLUSÃO

Em conclusão, este doente apresenta uma forma de manifestação clássica de uma patologia pouco frequente, com especificidades que tornam o seu caso clínico raro, nomeadamente a presença de metastização óssea, apenas presente num número limitado de doentes.

Este caso apresenta-se como uma evolução desfavorável de uma patologia indolente, de difícil diagnóstico em estadios iniciais e de difícil controlo em estadios avançados, pelo que todo o conhecimento obtido que facilite a sua identificação e terapêutica tem um valor inerente importante na prática clínica. A hipótese de tumor carcinóide deve ser colocada na presença de diarreia crónica e/ou *flushing* facial. O seu despiste com a avaliação de 5-HIAA em urina de 24h é adequado e, perante elevada suspeição, são necessários exames imagiológicos para diagnóstico e estadiamento. A endoscopia tem um papel essencial na obtenção de biópsias para diagnóstico histológico e caracterização tumoral. O tratamento deve ser adaptado a cada caso e, perante doentes em estadio avançado com metastização hepática e óssea, o tratamento oncológico com análogos da somatostatina é o mais frequentemente aplicado.

REFERÊNCIAS

1. Modlin, I.M., K.D. Lye, and M. Kidd, *A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors*. *Cancer*, 2003. 97(4): p. 934-59.
2. Sugimoto, E., et al., *Midgut Carcinoid Tumours*. *Acta Radiologica*, 1995. 36(4): p. 367-371.
3. Ganeshan, D., et al., *Imaging features of carcinoid tumors of the gastrointestinal tract*. *AJR Am J Roentgenol*, 2013. 201(4): p. 773-86.
4. Van Loon, K., et al., *Bone metastases and skeletal-related events from neuroendocrine tumors*. *Endocr Connect*, 2015. 4(1): p. 9-17.
5. Caplin, M.E., et al., *Carcinoid tumour*. *The Lancet*, 1998. 352(9130): p. 799-805.
6. Kulke, M.H. and R.J. Mayer, *Carcinoid tumors*. *N Engl J Med*, 1999. 340(11): p. 858-68.
7. Klimstra DS, M.I., Coppola D, et al., *NANETS Guidelines: The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors A Review of Nomenclature, Grading, and Staging Systems*. *Pancreas*, 2010. 39:707.
8. Fraenkel, M., et al., *Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature*. *Endocr Relat Cancer*, 2014. 21(3): p. R153-63.
9. Hallet, J., et al., *Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes*. *Cancer*, 2015. 121(4): p. 589-97.
10. Maggard, M.A., J.B. O'Connell, and C.Y. Ko, *Updated Population-Based Review of Carcinoid Tumors*. *Annals of Surgery*, 2004. 240(1): p. 117-122.
11. Strosberg, J., *Neuroendocrine tumours of the small intestine*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2012. 26(6): p. 755-73.
12. Pape, U.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(2): p. 135-56.
13. Moertel CG, S.W., Dockerty MB, Baggenstoss AH, *Life History of the carcinoid tumor of the small intestine*. *Cancer*, 1961 p. 14:901.
14. Modlin, I.M., et al., *Current Status of Gastrointestinal Carcinoids*. *Gastroenterology*, 2005. 128(6): p. 1717-1751.

15. Makridis, C., et al., *Increased intestinal non-substance P tachykinin concentrations in malignant midgut carcinoid disease*. J Gastroenterol Hepatol, 1999. 14(5): p. 500-7.
16. von der Ohe, M.R., et al., *Motor dysfunction of the small bowel and colon in patients with the carcinoid syndrome and diarrhea*. N Engl J Med, 1993. 329(15): p. 1073-8.
17. DG, G.-S., *What is the cause of the carcinoid flush?* Gut, 1987. 28:1413–1416. .
18. Oates, J.A., W.A. Pettinger, and R.B. Doctor, *Evidence for the release of bradykinin in carcinoid syndrome*. J Clin Invest, 1966. 45(2): p. 173-8.
19. Gustafsson, B.I., et al., *Carcinoid heart disease*. Int J Cardiol, 2008. 129(3): p. 318-24.
20. O'Toole, D., et al., *ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers*. Neuroendocrinology, 2009. 90(2): p. 194-202.
21. Modlin, I.M., et al., *Chromogranin A - biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease*. Ann Surg Oncol, 2010. 17(9): p. 2427-43.
22. Prestifilippo, A.B., G; Vitale, MP; Giuffrida, D, *Chromogranin A and Neuroendocrine Tumors*. 2012. Neuroendocrine Tumor, Dr. Anthony Lowell (Ed.), ISBN: 978-953-51-0653-1, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/neuroendocrine-tumor/chromogranin-a-and-neuroendocrine-tumors>.
23. Nehar, D., et al., *Interest of Chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours*. Clin Endocrinol (Oxf), 2004. 60(5): p. 644-52.
24. Stridsberg M, E.B., Öberg K, Janson ET, *A comparison between three commercial kits for chromogranin A measurements*. Journal of Endocrinology, 2003. 177, 337–341.
25. Horton, K.M., et al., *Carcinoid tumors of the small bowel: a multitechnique imaging approach*. AJR Am J Roentgenol, 2004. 182(3): p. 559-67.
26. Bonekamp, D., et al., *Role of computed tomography angiography in detection and staging of small bowel carcinoid tumors*. World J Radiol, 2015. 7(9): p. 220-35.
27. Reidy-Lagunes, D.L., M.J. Gollub, and L.B. Saltz, *Addition of octreotide functional imaging to cross-sectional computed tomography or magnetic resonance imaging for the detection of neuroendocrine tumors: added value or an anachronism?* J Clin Oncol, 2011. 29(3): p. e74-5.

28. Lamberts, S.W., et al., *Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors*. N Engl J Med, 1990. 323(18): p. 1246-9.
29. Strosberg, J.R., et al., *Prognostic validity of the American Joint Committee on Cancer staging classification for midgut neuroendocrine tumors*. J Clin Oncol, 2013. 31(4): p. 420-5.
30. Jann, H., et al., *Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome*. Cancer, 2011. 117(15): p. 3332-41.
31. Kim, M.K., et al., *Revised staging classification improves outcome prediction for small intestinal neuroendocrine tumors*. J Clin Oncol, 2013. 31(30): p. 3776-81.
32. Landerholm, K., et al., *Survival and prognostic factors in patients with small bowel carcinoid tumour*. Br J Surg, 2011. 98(11): p. 1617-24.
33. LK, S.J.C.A.K., *A Review of Systemic and Liver-Directed Therapies for Metastatic Neuroendocrine Tumors of the Gastroenteropancreatic Tract*. Cancer Control, 2011. 18(2):127.
34. Khan, M.S., et al., *Long-term results of treatment of malignant carcinoid syndrome with prolonged release Lanreotide (Somatuline Autogel)*. Aliment Pharmacol Ther, 2011. 34(2): p. 235-42.
35. Rinke, A., et al., *Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group*. J Clin Oncol, 2009. 27(28): p. 4656-63.
36. Caplin, M.E., et al., *Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors*. N Engl J Med, 2014. 371(3): p. 224-33.
37. Strosberg, J.R., et al., *Clinical benefits of above-standard dose of octreotide LAR in patients with neuroendocrine tumors for control of carcinoid syndrome symptoms: a multicenter retrospective chart review study*. Oncologist, 2014. 19(9): p. 930-6.
38. Strosberg, J.R., et al., *Systemic treatment in unresectable metastatic well-differentiated carcinoid tumors: consensus results from a modified delphi process*. Pancreas, 2013. 42(3): p. 397-404.
39. Pavel, M., et al., *ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of*

- foregut, midgut, hindgut, and unknown primary*. *Neuroendocrinology*, 2012. 95(2): p. 157-76.
40. Mayo, S.C., et al., *Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis*. *Ann Surg Oncol*, 2010. 17(12): p. 3129-36.
 41. Sarmiento, J.M., et al., *Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver*. *Journal of the American College of Surgeons*, 2003. 197(1): p. 29-37.
 42. Strosberg, J.R., et al., *Selective hepatic artery embolization for treatment of patients with metastatic carcinoid and pancreatic endocrine tumors*. *Cancer Control*, 2006. 13(1): p. 72-8.
 43. Kennedy, A., et al., *Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference*. *HPB (Oxford)*, 2015. 17(1): p. 29-37.
 44. Olausson, M., et al., *Orthotopic liver or multivisceral transplantation as treatment of metastatic neuroendocrine tumors*. *Liver Transpl*, 2007. 13(3): p. 327-33.
 45. Capurso, G., et al., *Systematic review of resection of primary midgut carcinoid tumour in patients with unresectable liver metastases*. *Br J Surg*, 2012. 99(11): p. 1480-6.
 46. van der Horst-Schrivers, A.N., Post, W. J., Kema, I. P., Links, T. P., Willemse, P. H., Wymenga, A. M., & de Vries, E. G., *Persistent low urinary excretion of 5-HIAA is a marker for favourable survival during follow-up in patients with disseminated midgut carcinoid tumours*. *European Journal of cancer*, 2007. 43(18), 2651-2657.
 47. Wang, Y.H., et al., *Chromogranin A as a marker for diagnosis, treatment, and survival in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm*. *Medicine (Baltimore)*, 2014. 93(27): p. e247.