

## Neoplasia neuroendócrina atípica com achados laboratoriais excepcionais - um relato de caso

## Atypical neuroendocrine neoplasia with exceptional laboratory findings - a case report

DOI:10.34119/bjhrv6n6-539

Recebimento dos originais: 24/11/2023

Aceitação para publicação: 28/12/2023

### **Amanda Grippa Piffer**

Graduada em Medicina

Instituição: Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual  
(IAMSPE)

Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, Vila Clementino, São Paulo

E-mail: amandagpiffer@gmail.com

### **Andeile de Albuquerque Galhardo**

Graduada em Medicina

Instituição: Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual  
(IAMSPE)

Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, Vila Clementino, São Paulo

E-mail: dedegalhardo@hotmail.com

### **Luiza Paganini Tavares Martins**

Graduada em Medicina

Instituição: Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual  
(IAMSPE)

Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, Vila Clementino, São Paulo

E-mail: luizapaganinitm@gmail.com

### **Bruna Thais Raiter**

Graduada em Medicina

Instituição: Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual  
(IAMSPE)

Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, Vila Clementino, São Paulo

E-mail: raiterbruna@gmail.com

### **Ana Manoela Cavalheiro Arruda**

Graduada em Medicina

Instituição: Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual  
(IAMSPE)

Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, Vila Clementino, São Paulo

E-mail: anamanoelaarruda@gmail.com

**Lucas Pacheco Vital Calazans**

Graduado em Medicina

Instituição: Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual  
(IAMSPE)

Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, Vila Clementino, São Paulo

E-mail: lucaspachec97@hotmail.com

**Miriam Marques Nogueira Rocha**

Graduada em Medicina

Instituição: Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual  
(Instituição IAMSPE)

Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, Vila Clementino, São Paulo

E-mail: miriambasilo01@hormail.com

**Soraia Rachid Youssef de Campo**

Especialista em Cardiologia

Instituição: Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual  
(IAMSPE)

Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, Vila Clementino, São Paulo

E-mail: marsoraia86@hotmail.com

**RESUMO**

A síndrome carcinoide (SC) é uma manifestação paraneoplásica resultante da secreção de substâncias humorais, que ocorre em 30 a 40% de pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados. Histologicamente, existe a proliferação de células enterocromafins, principalmente as derivadas do intestino médio, liberando substâncias como a serotonina, gerando manifestações como rubor de curta duração, diarreia, broncoespasmo, fibrose cardíaca e sibilância. Os tumores com células derivadas do intestino anterior e posterior produzem pouca serotonina, causando sintomas atípicos como edema facial, lacrimejamento, salivação e rubor fixo prolongado. Para diagnóstico, o ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) urinário é o marcador típico, geralmente ausente na SC atípica. A doença tem progressão inevitável e o tratamento é sintomático, principalmente com análogos de somatostatina, inibidores da tirosina-hidroxilase e interferons. Este trabalho visa a descrever, através de um relato de caso, a apresentação de tumor neuroendócrino pulmonar em paciente com manifestações clínicas da SC atípica e com marcadores laboratoriais da SC típica.

**Palavras-chave:** síndrome carcinoide, manifestação atípica, tumor neuroendócrino.

**ABSTRACT**

Carcinoid syndrome (CS) is a paraneoplastic manifestation resulting from the secretion of humoral substances, occurring in 30 to 40% of patients with well-differentiated neuroendocrine tumors. Histologically, there is a proliferation of enterochromaffin cells, mainly derived from the midgut, releasing substances such as serotonin, leading to manifestations such as short-duration flushing, diarrhea, bronchospasm, cardiac fibrosis, and wheezing. Tumors with cells derived from the foregut and hindgut produce little serotonin, causing atypical symptoms such as facial edema, tearing, salivation, and prolonged fixed flushing. For diagnosis, urinary 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) is the typical marker, usually absent in atypical CS. The disease has inevitable progression, and the treatment is symptomatic, primarily with somatostatin analogs, tyrosine hydroxylase inhibitors, and interferons. This study aims to

describe, through a case report, the presentation of a pulmonary neuroendocrine tumor in a patient with clinical manifestations of atypical CS and laboratory markers of typical CS.

**Keywords:** carcinoid syndrome, atypical manifestation, neuroendocrine tumor.

## 1 INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos são um grupo diverso de neoplasias que surgem de células epiteliais com diferenciação neuroendócrina predominante<sup>10</sup>. A Síndrome Carcinóide acomete 30-40% desses pacientes, sendo mais prevalente em mulheres, afro-americanos e pacientes na 5<sup>o</sup> ou 6<sup>o</sup> décadas de vida, e podem se localizar no estômago, intestino, apêndice, timo, pulmões e no aparelho genitourinário, sendo mais comuns no trato gastrointestinal e ali gerando os conhecidos sintomas clássicos. É importante demarcar que a SC se torna mais comum em pacientes com doença disseminada, principalmente com metástases hepáticas.<sup>1,2,3</sup>

Histologicamente, se apresenta como uma proliferação descontrolada de células enterocromafins (um tipo de célula neuroendócrina). Essas células tumorais, principalmente quando originadas do intestino médio na embriogênese (intestino delgado e parte proximal do intestino grosso), liberam alto teor de serotonina (5-HT), principal contribuinte para a síndrome. Os tumores derivados do intestino anterior (pulmões e estômago) e posterior (parte do cólon e reto), ao contrário dos derivados do intestino médio, causam sintomas atípicos devido aos baixos níveis de produção de 5-HT, em geral. Outras substâncias menos comuns, mas que podem igualmente ser secretadas por paciente atingidos pela síndrome são histamina, taquiquininas, calicreínas e prostaglandinas.<sup>1,2</sup>

A manifestação típica mais comuns da SC é o rubor de curta duração, presente em 85% dos pacientes, dura em média 30 segundos e atinge principalmente rosto, pescoço e parte superior do tórax, porém com o avançar da doença pode se tornar mais duradouro e ser difuso. Outros sintomas clássicos são diarreia secretora, dor abdominal em cólica, broncoespasmo em até 20% dos pacientes, associado à dispneia e sibilância, pelagra, hipotensão e em casos severos pode estar presente acometimento cardíaco, com lesões valvares e fibrose cardíaca.<sup>1,2,4</sup>

Os sintomas menos comuns na síndrome carcinóide, mas que se apresentam com maior frequência em síndromes atípicas ou variantes (manifestação de tumores derivados do intestino anterior e posterior, por exemplo) são o edema periorbital, lacrimejamento ocular, salivação, taquicardia, edema de membros inferiores, oligúria e rubor cutâneo fixo prolongado que pode durar dias. Nesses casos, a diarreia, broncoespasmo, e hipotensão

também podem estar presentes. Existem evidências, porém não tão robustas, que o mediador humoral implicado nesse tipo de variante pode ser a histamina.<sup>1,2,4,5</sup>

Os marcadores bioquímicos mais usados para o diagnóstico são o ácido 5 - hidroxindolacético (5-HIAA) urinário, se destacando como o teste inicial de escolha, 5-HIAA sérica quando há dificuldade para aquisição urinária, cromogranina sérica, gastrina e peptídeo natriurético tipo B. O 5-HIAA urinário tem alta sensibilidade, e é o exame de escolha, contudo pode ser afetado pela alimentação com triptofano, além do risco de perdas pela coleta em 24 horas. A cromogranina A vem perdendo o seu papel como triagem pela especificidade relativamente baixa, porém pode ser utilizada para avaliação de progressão de doença e resposta terapêutica.<sup>4,5</sup>

Exames de imagem como tomografia (TC) de tórax, abdome e pelve ou ressonância nuclear magnética (RNM) são essenciais para localização da neoplasia e seu estadiamento. Exames endoscópicos também têm seus papéis, principalmente se tratando de tumores do trato gastrointestinal, e a cintilografia de receptor de somatostatina (Octreoscan) também é opção, e é considerada superior à TC e a RNM, porém há menor acesso.<sup>4,5</sup>

A doença tem progressão inevitável, sendo a base do tratamento medicações sintomáticas como análogos de somatostatina (octreotide/lanreotida) e, mais recentemente, inibidores da tirosina-hidroxilase (telotristat), interferons, inibidores do receptor de 5-HT3 e agonistas de receptor opioide.<sup>6,7</sup>

Os análogos da somatostatina são eficazes em melhorar rubor e diarreia em 80% dos casos. O tratamento inicia com uso de octreotide de curta ação, via subcutânea, e em pacientes altamente sintomáticos o octreotide de liberação prolongada (LAR) pode ser opção. Inclusive existem estudos que inferem que, além da redução de sintomas, esses medicamentos podem estar envolvidos em inibição do crescimento tumoral.<sup>6,7,8</sup>

Ressecção hepática e embolização hepática também podem ser terapias utilizadas na síndrome, porém têm indicação restrita e individualizada.<sup>9</sup>

## 2 CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 70 anos, casado, metalúrgico aposentado, portador de hiperplasia prostática benigna, ex-tabagista 8 maços-ano, iniciou, há 2 meses da admissão hospitalar, episódios de diarreia sem produtos patológicos, disfagia, engasgos, rubor facial, lacrimejamento ocular, sialorreia, palpitações e tremores. Esses sintomas foram acompanhados de perda ponderal de 10% do peso basal, sem relato de febre ou demais

sintomas associados. Em investigação ambulatorial devido ao rubor facial, foram receitadas pomadas antimicrobianas e corticóides, sem melhora.

Foi admitido com o quadro supracitado em Pronto Socorro, ao exame físico se apresentava pletórico, com edema de face com descamação em região temporal, com sufusão conjuntival, consciente, orientado e afebril, ao exame pulmonar apresentava sibilos leves e difusos, sem alterações ao exame neurológico, cardiovascular, abdominal e de extremidades.

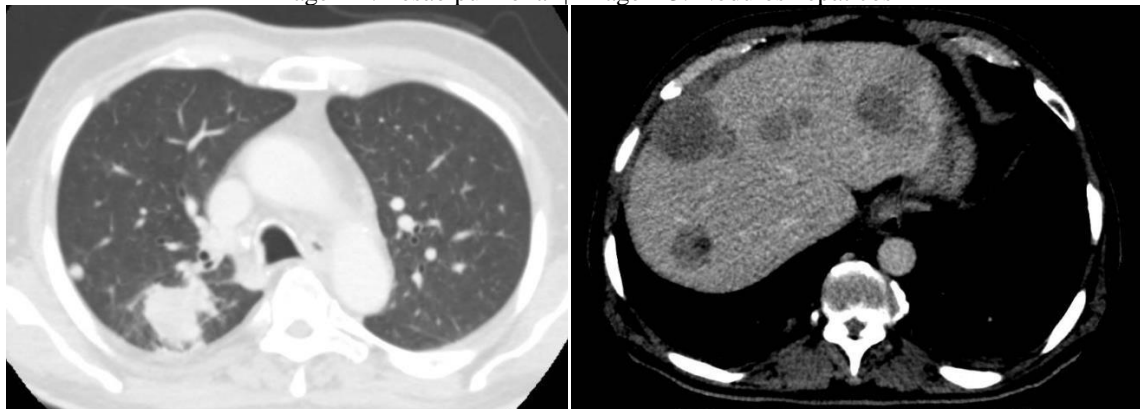
Imagem 1: Pletora facial do paciente



Fonte: acervo pessoal

Foram realizados exames laboratoriais, sem alterações ao hemograma, sem distúrbios hidroeletrólíticos e sem alterações na função renal, hepática e tireoideana. Foi realizada ultrassonografia de abdome total mostrando nódulos hepáticos hipoecogênicos, sugestivos de lesões metastáticas. Dessa maneira, foi realizada investigação com tomografias de tórax, abdome e pelve que evidenciaram nódulo pulmonar de contornos irregulares em lobo superior de pulmão direito, medindo 3,9 cm, suspeito de lesão expansiva, provável foco neoplásico primário, além de nódulos hepáticos sugestivos de acometimento secundário, acometimento neoplásico em ossos e linfonodomegalias mediastinais de até 1,4 cm.

Imagem 2. Lesão pulmonar | Imagem 3. Nódulos hepáticos



Fonte: acervo pessoal.

A partir desses dados foi realizada a hipótese de síndrome carcinoide, sendo solicitados exames para definição diagnóstica, prognóstica e para diagnóstico diferencial.

Foram solicitados para esse paciente dosagem de 5-HIAA, peptídeo vasoativo intestinal (VIP), cromogranina A e gastrina, para diagnóstico da SC. Além de metanefrinas urinárias para diagnóstico diferencial de feocromocitoma, com valores dentro da normalidade. Também foi solicitado ecocardiograma para avaliação diante da possibilidade de acometimento cardíaco da doença, sem alterações dignas de nota e tomografia de crânio e colonoscopia, sem alterações.

Tabela 1. Resultados dos exames do paciente

Substância	Valor de Referência	Dosagem do paciente
Ácido 5-hidroxiindolacético	2-8 mg/24h	61,3 mg/24h
Peptídeo vasoativo intestinal	Até 30 pmol/L	3,7 pmol/L
Cromogranina A	Até 3 nmol/L	110 nmol/L
Gastrina	13-115 pg/ml	89,5 pg/ml

Fonte: Autor

Durante a internação hospitalar, foi optada por realização de biópsia pulmonar percutânea via radiointervenção, visando análise histopatológica da provável lesão primária. O laudo anatomopatológico evidenciou neoplasia de histogênese neuroendócrina infiltrativa em parênquima pulmonar. Paciente foi encaminhado para a oncologia, onde permanece em seguimento oncológico. Foi introduzido octreotide LAR 20 mg, com aplicação mensal, com resolução completa dos sintomas, e sem novos sintomas relatados.

### 3 DISCUSSÃO

É sabido que os tumores neuroendócrinos não são protagonistas entre inúmeros tipos histológicos que estão implicados na oncogênese, porém entre os pacientes com esse

diagnóstico, uma parcela significativa, que se aproxima de 1/3 dos pacientes, desenvolve a síndrome carcinoide. Esta que tem uma clínica exuberante, gerando diversos sintomas que levam morbidade e aumento de mortalidade aos pacientes com esse diagnóstico inicial de tumor neuroendócrino.<sup>1,2,3</sup>

Dessa maneira, é fundamental conhecer a clínica da SC, incluindo seus sintomas típicos, como "flush" facial, diarreia, cólica abdominal, sibilância e existência de pelagra, mas também estar atentos aos sintomas atípicos como edema periorbital, taquicardia, sialorreia, rubor fixo, lacrimejamento, pois eles são imprescindíveis para considerar o diagnóstico da síndrome e solicitar exames específicos e definidores, pouco habituais na prática clínica.<sup>1,2</sup>

Como já dito anteriormente, os pacientes que apresentam sintomas típicos em sua maioria apresentam elevação de serotonina, e conseqüentemente os valores de 5-HIAA. Enquanto os sintomas atípicos (presentes no paciente) podem estar relacionados com aumento da histamina, contudo o paciente que fundamentou esse relato apresentava aumento do ácido 5-hidroxiindolacético, por mais que essa alteração não seja esperada. Esse estudo evidencia a possibilidade de solicitação de marcadores de SC típica e atípica mesmo na presença de um polo de manifestação, pela oportunidade de abrangência de outras vias farmacológicas para controle sintomático do paciente.<sup>4,5</sup>

#### **4 CONCLUSÃO**

O presente relato reforça o papel dos marcadores habituais também serem considerados na investigação das apresentações atípicas de síndromes carcinoides. À luz das terapias atuais, focadas no bloqueio da produção de 5-HT, tal achado pode representar mais uma via de controle sintomático e melhoria da qualidade de vida nessa parcela dos pacientes.

#### **CONSENTIMENTO INFORMADO**

O consentimento informado por escrito para a publicação de informações e imagens do paciente foi fornecido pelo paciente.

## **FINANCIAMENTO**

Esta pesquisa não recebeu financiamento específico de nenhuma agência de financiamento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.



## REFERÊNCIAS

1. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999; 340:858.
2. Feldman JM. Carcinoid tumors and syndrome. *Semin Oncol* 1987; 14:237.
3. Halperin DM, Shen C, Dasari A, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol* 2017; 18:525.
4. Subash, N et al. Recent Advances in the Diagnosis and Management of Carcinoid Syndrome. *Disease-a-Month*, v. 68, n. 7, 2022.
5. Strosberg, JR, Whitcomb, DC. Diagnosis of carcinoid syndrome and tumor localization. UpToDate, Acesso em novembro de 2023.
6. Strosberg, JR, Whitcomb DC. Treatment of the carcinoid syndrome. UpToDate, Acesso em novembro de 2023.
7. Strosberg JR, Weber J, Feldman M, et al. Above-Label Doses of Octreotide-LAR in Patients With Metastatic Small Intestinal Carcinoid Tumors. *Gastrointest Cancer Res* 2013; 6:81.
8. Ducreux M, Ruzniewski P, Chayvialle JA, et al. The antitumoral effect of the long- acting somatostatin analog lanreotide in neuroendocrine tumors. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3276.
9. Ruzniewski P, Malka D. Hepatic arterial chemoembolization in the management of advanced digestive endocrine tumors. *Digestion* 2000; 62 Suppl 1:79.
10. Rocha CTM, Queiroga HS, Costa NL, de Matos AVM, Andrada BV, de Araújo RP, Silva PH de A, de Oliveira SB. Tumor neuroendócrino de intestino delgado: relato de caso / Small bowel neuroendocrine tumor: case report. *Braz. J. Hea. Rev.* [Internet]. 2021 Sep. 3 [cited 2023 Dec. 27];4(5):18779-93. Available from: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/35475>