

# Associação entre anemia perniciosa e tumor carcinóide gástrico: a propósito de um caso clínico

## *Association between pernicious anemia and gastric carcinoid tumor: a report of a clinical case*

Ramiro Carvalho\*, C. Leichsenring\*\*, J. Félix\*\*\*, Fernando R. Gomes<sup>§</sup>, Rita Theias<sup>§§</sup>, V. Geraldês<sup>¶</sup>, L. Cuña<sup>¶</sup>, F. Branquinho<sup>¶</sup>, M<sup>a</sup> do Carmo Perloiro<sup>¶</sup>

### Resumo

Os tumores carcinóides gástricos são raros, representando  $\leq 1\%$  dos tumores gástricos e 8,7% de todos os carcinóides gastrointestinais.

Os autores descrevem o caso clínico de uma mulher de 32 anos admitida por anemia macrocítica, e cuja investigação etiológica revelou tratar-se de uma anemia perniciosa (AP). Realizou uma endoscopia digestiva alta (EDA), onde se encontraram 6 nódulos bem delimitados no corpo e fundo gástricos. O resultado histopatológico foi consistente com o diagnóstico de tumor carcinóide, bem diferenciado. Após exclusão de metastização secundária (por TC e cintigrafia com octreótido), tendo em conta o envolvimento multifocal do tumor e a presença de metaplasia intestinal completa no corpo e fundo gástricos, a doente foi proposta para gastrectomia total que decorreu sem intercorrências.

Iniciou terapêutica com vitamina B-12, com excelente resposta clínica e analítica.

O objectivo da publicação deste caso assenta no alertar para o risco do aparecimento dos carcinóides gástricos nos doentes com AP e da necessidade de realização de EDA imediatamente após o diagnóstico da mesma. Nos carcinóides gástricos tipo I que não apresentam doença à distância, a evolução é benigna.

Palavras chave: Anemia perniciosa, Tumor carcinóide gástrico.

### Abstract

Gastric carcinoid tumors are uncommon, representing  $\leq 1\%$  of gastric tumors and 8,7% of all gastrointestinal carcinoid tumors.

Therefore, the authors present a case of a 32 year old woman, admitted in an Internal Medicine ward, for macrocytic anemia and whose etiological research revealed a pernicious anemia (PA). An upper gastrointestinal endoscopy revealed 6 polyps in the upper body of the stomach. All polyps were diagnosed as carcinoid using endoscopic biopsies. After exclusion of metastasis (by CT scan and Octreotid scan), and taking into account the multifocal involvement of the tumor and the presence of complete intestinal metaplasia in the gastric body, the patient was proposed for total gastrectomy held without complications. It is under treatment with vitamin B-12, with excellent clinical and analytical response.

The presentation of this case alerts to the risk of the appearance of gastric carcinoid tumors in patients with PA and the need for upper endoscopy immediately after the diagnosis of the same. In gastric carcinoids type I, with no metastasis, the trend is benign.

Key words: Pernicious anemia, gastric carcinoid tumors.

### INTRODUÇÃO

A anemia perniciosa (AP) é caracterizada pela presença de gastrite crónica atrofica tipo A (auto-imune), anemia megaloblástica com ou sem sintomatologia neurológica e/ou psiquiátrica. É a causa mais comum de défice de cianocobalamina pela perda de células parietais secretoras de factor intrínseco no corpo e fundo gástricos. Sabe-se que os doentes com AP têm um risco aumentado de desenvolverem neoplasias gastrointestinais, tais como o adenocarcinoma gástrico, tumores carcinóides ou carcinoma pavimento-celular do esófago.

Os tumores carcinóides gástricos são raros, ge-

\*Serviço de Medicina II

\*\*Serviço de Cirurgia Geral

\*\*\*Serviço de Gastroenterologia

§Serviço de Oncologia Médica

§§Serviço de Anatomia Patológica

Hospital Fernando Fonseca

Recebido para publicação a 07.04.08

Aceite para publicação a 28.07.09

ralmente bem diferenciados e representam  $\leq 1\%$  dos tumores gástricos e 8,7% de todos os carcinóides gastrointestinais. Têm origem nas células entero-cromafins da mucosa gastrointestinal. De acordo com o subtipo podem apresentar um prognóstico variável. Nos últimos anos, descreveram-se 3 tipos de tumores neuroendócrinos gástricos: tipo I (associado a gastrite crónica atrofica, hipergastrinémia e anemia perniciososa), tipo II (associado ao síndrome de Zollinger-Ellison e neoplasia endócrina múltipla tipo I) e por último o tipo III, que corresponde a uma forma esporádica.

### CASO CLÍNICO

Mulher de 32 anos, previamente saudável, sem antecedentes pessoais relevantes, admitida no Serviço de Medicina II do nosso Hospital por quadro clínico de astenia, adinamia, cansaço fácil e palpitações, de agravamento progressivo, com cerca de 2 semanas de evolução, após regresso de férias. A doente era portadora de análises pedidas pela sua Médica Assistente que revelavam Hb de 4,7g/dL com VGM de 123 fL, 123.000 / mm<sup>3</sup> plaquetas e VS de 80 mm. Negava perdas hemáticas visíveis, consumo habitual de fármacos e/ou álcool, doenças de carácter heredo-familiar, alterações do trânsito intestinal, anorexia, emagrecimento, epigastralgias, parestesias, alterações do equilíbrio e/ou do estado de consciência. Fazia anticoncepcionais orais e terá feito 4 meses antes do actual internamento uma viagem aos países bálticos (negou ingestão de peixe cru). Tem uma dieta geral.

No exame objectivo encontrava-se apirética, hemodinamicamente estável (com tensões arteriais médias de 92 mmHg e frequência cardíaca que rondava os 70 ppm), porém com mucosas descoradas, mas hidratadas, escleróticas sub-ictéricas e glossite atrofica. No exame cardíaco auscultou-se a presença de um sopro sistólico III/VI. Exame neurológico sumário sem alterações. Sem outras alterações a assinalar no exame físico. Analiticamente (internamento), hemoglobina de 4,4 g/dL com VGM 117 fL; 110.000/mm<sup>3</sup> plaquetas; esfregaço de sangue periférico com anisopoiquilocitose marcada, alguns macro-ovalócitos e neutrófilos com núcleos hipersegmentados; PCR 1 mg/dL; VS 80 mm; creatinina de 0,5 mg/dL; LDH de 4861 U/L; AST/ALT 111/62 U/L; Bilirrubina total de 1,60 mg/dL; Vitamina B-12 diminuída ( $\leq 150$  pg/mL); serologias para vírus (HIV1,2; HVB; HVC) negativas; função tiroideia, ferro, transferrina, ferritina, ácido fólico, electroforese



Endoscopia Digestiva Alta (corpo gástrico).

FIG. 1

de proteínas séricas, Ac anti-factor intrínseco, imunoglobulina A (IgA) dentro dos valores laboratoriais considerados normais. O Ac anti-célula parietal era positivo (1/80). Valores elevados de gastrina sérica (1384 pg/mL; valor normal entre 13 e 115 pg/mL) e de cromogranina A (346 ng/mL; valor normal entre 19 e 98 ng/mL). O valor de ácido 5-Hidroxi-Indol-Acético (5-HIAA), na Urina de 24 horas, não estava aumentado (2,10 mg/dL). Electrocardiograma e radiografia do tórax sem alterações. A EDA revelou gastropatia difusa com aspecto atrofico; lesões polipóides (cerca de 6) do corpo gástrico, grande curvatura e face posterior, tendo sido realizadas múltiplas biópsias (Fig. 1).

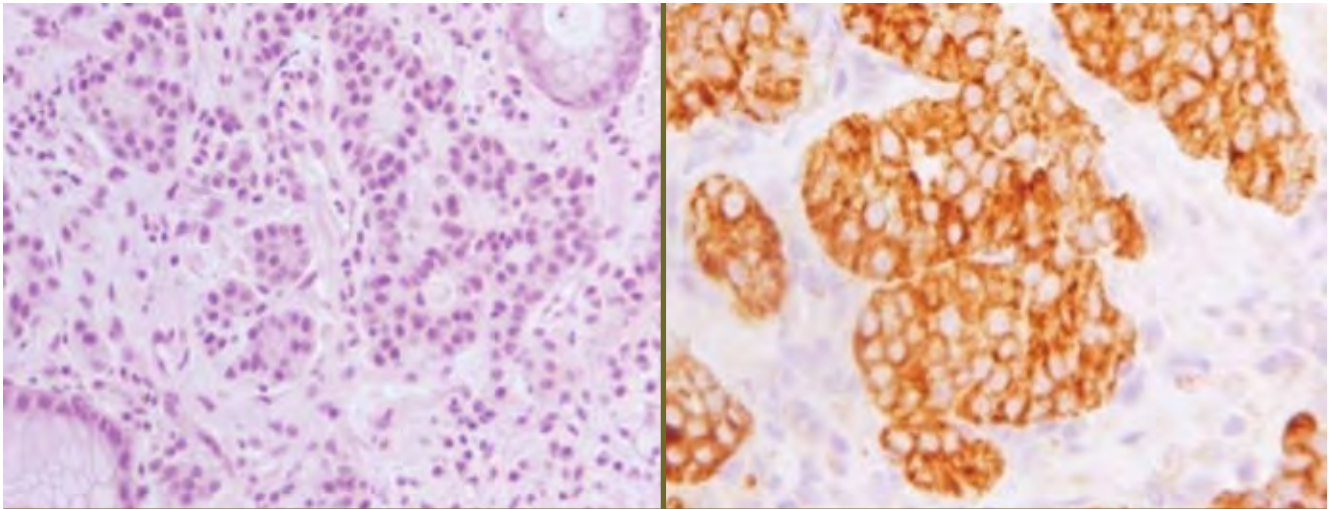
A histologia foi compatível com Tumor carcinóide tipo I (Fig. 2 e 3).

Após exclusão de metastização secundária (TC e cintigrafia com octreótido <sup>111</sup>I), e, tendo em conta o envolvimento multifocal do tumor, com a presença de metaplasia intestinal completa no corpo e fundo gástricos, a doente foi proposta para gastrectomia total que decorreu sem intercorrências (Fig. 4 e 5).

Iniciou terapêutica com vitamina B-12 intra-muscular, com excelente resposta clínica e analítica.

### DISCUSSÃO

Os tumores carcinóides gástricos (TCG) são raros e representam, aproximadamente, 8,7% de todos os carcinóides gastrointestinais.<sup>1</sup> Estes tumores neuroendócrinos estão classificados em 3 tipos de acordo com as suas características clínico-patológicas.<sup>2-4</sup> Os TCG's tipo I, mais comuns, estão associados à hipergastrinémia no contexto de gastrite crónica atrofica na AP, sendo geralmente benignos. Na gastrite crónica atrofica



Imagens Microscópicas das lesões polipóides no corpo e fundo gástrico (HE e cromogranina A).

FIG. 2 e 3

fica, a perda de células parietais produtoras de ácido no corpo e fundo gástrico, geralmente causados por um processo destrutivo de origem auto-imune, leva à redução permanente da secreção de ácido gástrico e factor intrínseco. Consequentemente a produção de gastrina pelas células G do antro não é interrompida. O efeito trófico da libertação mantida de gastrina que se verifica na acloridria, produz uma proliferação das células enterocromafins (ECL), que irão então progredir de hiperplasia para displasia e por fim para neoplasia.<sup>5</sup> Vários mecanismos têm sido propostos para explicar a transformação da hiperplasia das ECL em tumor carcinóide. A expressão aumentada de proteína bcl-2 aumenta a sobrevivência celular, bloqueando a apoptose, prolongando assim o período em que os efeitos genéticos e ambientais exercem um efeito estimulador sobre o tumor.<sup>6</sup> Estudos controversos referem que a infecção por *Helicobacter pylori*, é responsável pela hipergastrinémia e indução de TCG em animais e raramente em humanos.<sup>6</sup>

Há um predomínio pelo sexo feminino, com a idade média de diagnóstico a situar-se nos 48 anos.<sup>7</sup> Embora a maioria dos doentes seja assintomático, a dispepsia, dor abdominal, náusea, perda de peso inexplicada, hemorragia digestiva e/ou anemia, podem estar presentes. Em cerca de 33% dos doentes, o diagnóstico é um achado endoscópico.<sup>8</sup> Aliás, o recurso cada vez mais frequente à EDA e a sua utilização na vigilância de doentes com AP, poderá conduzir no

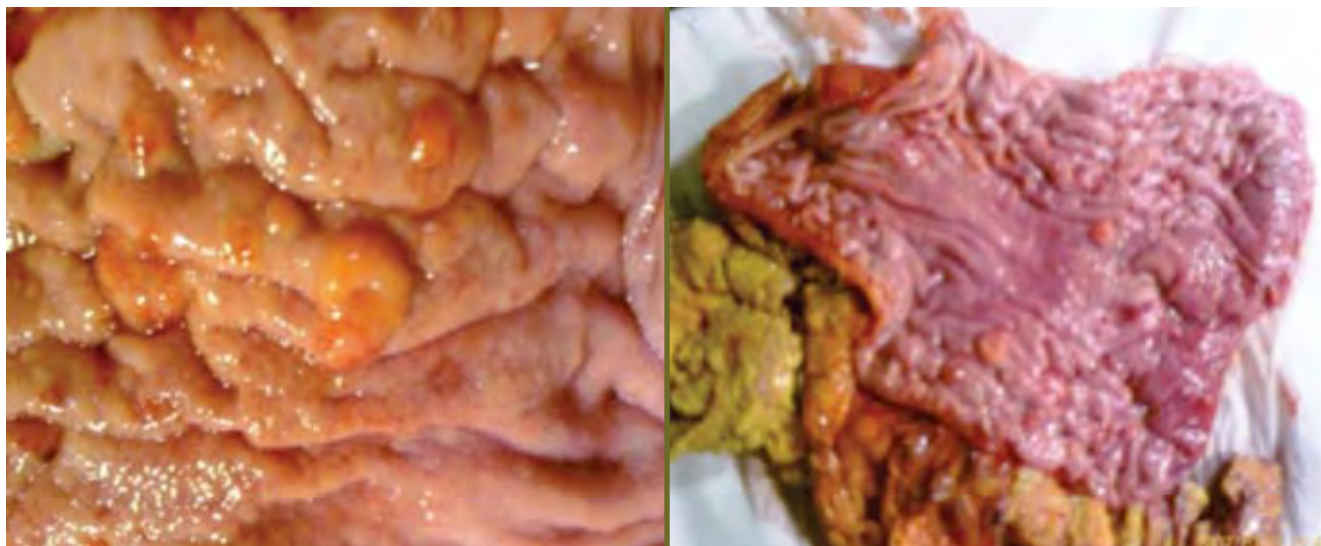
futuro a um aumento da sua incidência.<sup>8</sup> Os sintomas da síndrome carcinóide clássica (flushing, taquicardia e diarreia) são raros, variando entre os 0 e 2%.<sup>8</sup>

Estes tumores tendem a ser pequenos ( $\leq 1$  cm), múltiplos e limitados à mucosa e/ou submucosa. Estão rodeados pelas células ECL hiperplasiadas, predominantemente no corpo e fundo gástrico. São relativamente benignos com um risco de secundarização ganglionar e hepática inferior a 5%.<sup>9</sup>

A utilização da TC e cintigrafia com octreótido por rotina para excluir lesões secundárias, não demonstrou relação custo-benefício a não ser nos casos em que há uma elevada suspeição de doença metastática.<sup>7</sup>

Actualmente como terapêutica está recomendado a polipectomia endoscópica simples para TCG's tipo I solitários e pequenos (mantendo seguimento anual com endoscopia e TC), estando reservada a antrectomia laparoscópica para tumores maiores ( $\geq 1$  cm), multicêntricos ou recorrentes e associados a sintomatologia abdominal como perda de peso não explicada ou agravamento da anemia.<sup>8</sup> Num estudo recentemente publicado, alguns autores recomendam a gastrectomia total em doentes com tumores  $\geq 2$ cm de tamanho independentemente do valor de gastrina sérica, nas situações em que a antrectomia não foi eficaz no controlo da doença, hemorragia digestiva cataclísmica ou em situações de carcinoidose gástrica exuberante.<sup>8</sup>

Os TCG tipo II, são os mais raros, representando



Imagens Macroscópicas da peça de gastrectomia total.,

FIG. 4 e 5

5-10% de todos os TCG. Estão associados à síndrome de Zollinger-Ellison em associação à neoplasia endócrina múltiplo tipo I (MEN-I). Os carcinóides gástricos são raramente encontrados na síndrome de Zollinger-Ellison esporádico, sem MEN-I, porque a perda alélica do gene supressor MEN-I é necessária para induzir a transformação das células ECL hiperplásicas em tumores carcinóides.<sup>10</sup> Está postulado que defeitos genéticos similares estão presentes em doentes com MEN-I e AP e, que a carcinoidose só se desenvolve em ambas as condições apenas se a hipergastrinémia estiver presente. Logo, a gastrina actua em células ECL geneticamente alteradas para promover o crescimento tumoral. O defeito genético nos doentes com MEN-I é a perda de heterozigotia próxima do locus MEN-I no cromossoma 11q13. O defeito na AP pensa-se que esteja na mesma vizinhança.<sup>8</sup> São multicêntricos, de tamanho variável (1-2 cm) e capazes de metastizarem para gânglios linfáticos regionais. A síndrome carcinóide e a mortalidade directa pelo tumor são raras. As indicações terapêuticas são ainda alvo de especulação; as modalidades incluem a gastrectomia total, ressecção cirúrgica dos tumores, polipectomia endoscópica, tratamento com análogos de somatostatina ou até a simples vigilância clínica. Os inibidores da bomba de protões, frequentemente usados para inibir a secreção ácida gástrica nestes doentes, apesar de causar hipergastrinémia e

consequente hiperplasia das células ECL, não levam à transformação em neoplasia em humanos.<sup>10</sup>

A sobrevida média aos 5 anos nos TCG tipo I e II pode ir dos 60 aos 75%.<sup>10</sup>

Os TCG tipo III, são esporádicos, são cerca de 13% de todos os TCG e não estão associados a hipergastrinémia.<sup>4</sup> São altamente proliferativos e têm expressão aumentada da proteína p53, codificada por um gene supressor tumoral e que é responsável pela apoptose das células lesadas. São tumores solitários, grandes, ulcerados, geralmente invasivos e com metástases à distância. Tumores com dimensões  $\geq 3$  cm causam metástases em 66% dos doentes, enquanto os inferiores a 1 cm apenas secundarizam em 10%.<sup>1</sup> Verifica-se um claro predomínio do sexo masculino (80%).<sup>4</sup> A síndrome carcinóide pode ser visto em doentes com metástases hepáticas. O prognóstico é reservado, com sobrevida de 20% ao fim de 5 anos.<sup>4</sup> São tumores mais agressivos, que devem ser tratados com gastrectomia total com remoção dos gânglios linfáticos regionais na ausência de metástases hepáticas. Se estas últimas estiverem presentes, recomenda-se quimioterapia.<sup>4</sup>

Na nossa doente, a AP foi diagnosticada pela associação anemia megaloblastica, diminuição do valor de vitamina B-12 e gastrite atrófica. O exame histológico dos pólipos biopsados por EDA revelou um TCG. O valor de gastrina sérica e cromogranina A estava aumentado e o do 5-HIAA estava normal. Sem

semiologia clínico-laboratorial de síndrome carcinóide. Pela hipergastrinémia, na ausência de síndrome de Zollinger-Ellison e MEN-I, o diagnóstico final foi de TCG tipo I.

Apesar de excluída a metastização secundária (TC e cintigrafia com octreótido), tendo em conta o envolvimento multifocal do tumor, com a presença de metaplasia intestinal completa no corpo e fundo gástricos, a doente foi proposta para gastrectomia total que decorreu sem intercorrências.

A apresentação deste caso pretende alertar para o risco de aparecimento de tumores carcinóides gástricos nos doentes com anemia por deficit de vitamina B12 e da necessidade de realização de EDA imediatamente após o diagnóstico da mesma. Nos carcinóides gástrico tipo I que não apresentam doença à distância (como é o caso desta nossa doente), a evolução é benigna. ■

## Bibliografia

1. ModlinIM, Lye KD et al. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-959.
2. Gilligan CJ, Lawton GP et al. Gastric carcinoid tumors: the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion. *Am J Gastroenterol* 1995;90:338-352.
3. Granberg D, Wilander et al. Clinical symptoms, hormone profiles, treatment and prognosis in patients with gastric carcinoids. *Gut* 1998;43:223-228.
4. Rindi G, Luinetti O et al. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: A clinicopathologic study. *Gastroenterology* 1993; 104: 994-1006.
5. Berger MW, Stephens DH. Gastric carcinoid tumors associated with chronic hypergastrinemia in a patient with Zollinger-Ellison syndrome. *Radiology* 1996; 201: 371-373.
6. Bordi C, D'adda T et al. Pathogenesis of ECL cell tumors in humans. *Yale J Biol Med* 1998; 71: 273-284.
7. Dakin FG, Warner R et al. Presentation, treatment and outcome of type 1 gastric carcinoid tumors. *Journal of Surgical Oncology* 2006; 93:368-372.
8. Jordan PH jr, Barroso A et al. Gastric carcinoids in patients with hypergastrinemia. *J Am Coll Surg* 2005; 199:552-555.
9. Kadikoylu G, Yavasoglu I et al. Treatment of solitary gastric carcinoid tumor by endoscopic polypectomy in a patient with pernicious anemia. *World J Gastroenterol* 2006; 12(26): 4267-4269.
10. Binstock A, Johnson C et al. Carcinoid tumors of the stomach: a clinical and radiographic study. *AJR* 2001; 176:947-951.