

Carcinoma pulmonar neuroendócrino de células grandes, com disseminação multiorgânica

Big cells neuroendocrine pulmonary carcinoma with multiorganic dissemination

Helena Barrocoso*, Maria João Martins**, Lèlita Santos***, Fernando Santos***, Maria Helena Saldanha****

Resumo

O carcinoma pulmonar do tipo células grandes é pouco frequente comparativamente com os outros tipos histológicos.

A maioria das neoplasias pulmonares têm manifestações clínicas sugestivas do tumor primitivo, sendo a mortalidade elevada com evolução arrastada.

Os autores descrevem o caso de uma doente com 64 anos da idade, com queixas de dores epigástricas, astenia, emagrecimento e adenopatias cervicais, cujo diagnóstico final foi de carcinoma pulmonar neuroendócrino de células grandes com disseminação multiorgânica.

Palavras chave: carcinoma pulmonar neuroendócrino, metástases, adenopatias cervicais

Abstract

Big cells pulmonary carcinoma is less frequent than other histologic types. Most of them have clinical signs of the primitive tumour, increased mortality and longer evolution.

The authors present a case of 64 years old woman, admitted for gastric pain, emaciation and cervical nodules which final diagnosis was big cells neuroendocrine pulmonary carcinoma with multiorganic dissemination.

Keys words: neuroendocrine pulmonary carcinoma, dissemination, cervical nodules

* Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

** Assistente Hospitalar de Anatomia Patológica

*** Consultores de Medicina Interna

**** Directora do Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina I dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 13.11.97

Introdução

O carcinoma pulmonar tem um elevado índice de mortalidade e é mais frequente nos fumadores e nos casos de doença pulmonar crónica obstrutiva¹.

Relativamente à frequência o adenocarcinoma é o tipo histológico mais frequente, com uma incidência de 30% de casos, sendo o tipo de células grandes o menos frequente, verificado em 15%^{1,2,3,4}. Este é um subtipo histológico de exclusão^{3,5,6,7}.

A maioria das neoplasias pulmonares é sintomática na data do diagnóstico, e as suas manifestações estão relacionadas com o tumor primitivo, com o envolvimento de outras estruturas intratorácicas, com as metástases ou com os síndromes paraneoplásicas^{8,9,10,11,12,13}.

A metastização é frequente para o fígado, glândulas supra-renais e gânglios linfáticos¹⁰. O prognóstico é desfavorável, com uma mortalidade elevada e com um curso arrastado¹⁴. Quanto ao tratamento, este está dependente do estadiamento do tumor (TNM), baseado na caracterização do tumor primitivo (T), grau de envolvimento ganglionar regional (N) e presença ou ausência de metástases à distância (M), assim como do estadiamento por grupos, de acordo com o novo sistema de estadiamento internacional (Fig. 1 e 2).

O tratamento cirúrgico está reservado para os doentes incluídos no estadiamento I ou II com uma reserva funcional pulmonar adequada, através de lobectomia ou pneumectomia^{14,15}.

A radioterapia é utilizada em situações inoperáveis e como adjuvante terapêutico¹⁶. Relativamente à quimioterapia combinada, a resposta é boa, e são vários os agentes utilizados (ciclofosfamida, vincristina e metotrexato, entre outros), podendo associar-se 3 ou mais agentes durante 6 meses¹⁷. Em 50% dos doentes com doença limitada, a resposta é positiva, sem evidência clínica ou radiológica do tumor, sendo de 20% na doença mais extensa¹⁸.

A sobrevivência média após o tratamento é de 14-16 meses para a doença extensa. Nos doentes não tratados e com

Figura 1

Carcinoma oculto	Estadio IIIa
T _x N ₀ M ₀	T ₃ N ₀ M ₀
Estadio 0	T ₃ N ₁ M ₀
Carcinoma "in situ"	T ₁ -3N ₂ M ₀
Estadio I	Estadio IIIb
T ₁ N ₀ M ₀	Qualquer T qualquer N ₃ M ₀ T ₄
T ₂ N ₀ M ₀	qualquer NM ₀
Estadio II	Estadio IV
T ₁ N ₁ M ₀	Qualquer T qualquer NM ₁
T ₂ N ₁ M ₀	

Estadiamento por grupos (Novo Sistema Internacional de Estadiamento)

doença limitada, a sobrevivência média é de 3 meses, sendo menos de 2 meses para aqueles com doença extensa¹⁹.

Devido à sua raridade, sobretudo na forma de apresentação, os autores relatam um caso clínico de carcinoma pulmonar neuroendócrino de células grandes, com disseminação multiorgânica, que se apresentou sem antecedentes de doença e assintomático até 3 semanas antes do internamento.

Caso clínico

Mulher de 64 anos de idade, raça caucasiana, doméstica, natural e residente em Coimbra, foi internada para estudo de adenopatias cervicais associadas a queixas de dores epigástricas, astenia e emagrecimento. Cinco semanas antes, iniciara astenia progressiva, associada a anorexia e emagrecimento, quantificado em 6 kg no último mês. Posteriormente, surgiram queixas de dores epigástricas (que aliviavam com a ingestão de alimentos), dor no 1/3 médio do hemitórax direito, tipo pontada, que se intensificava com os movimentos respiratórios, e tumefacções cervicais bilaterais. Com o agravamento da situação clínica, surgiu diarreia com cerca de quatro dejectões diárias, sem características particulares. Não apresentava dores, dispneia ou hemoptises. Dos antecedentes pessoais, ressaltava ter sido sempre saudável, com alimentação variada e relativamente equilibrada e sem hábitos alcoólicos ou tabágicos. Os antecedentes familiares eram irrelevantes, sem doenças transmissíveis ou de incidência familiar.

Ao exame objectivo, apresentava pele e mucosas descoradas e com sinais de desidratação ligeira, tensão arterial de 80/60 mmHg e pulso arritmico, com 100 pulsações por minuto. A auscultação cardíaca era arritmica, sem sopro audível. A auscultação pulmonar apresentava um murmúrio vesicular presente simetricamente e sibilos generalizados, mais intensos no hemitórax direito. A palpação abdominal evidenciava um fígado palpável, com bordo situado 1.5 cm abaixo do rebordo costal, que depois se verificou corresponder a uma hepatomegalia ligeira. O exame neurológico sumário revelou-se normal. Apresentava, também, adenopatias cervicais bilaterais que, à palpação, se mostraram duras, indolores, móveis nos planos superficial e profundo e de tamanho variável, sendo a maior (± 2 cm) situada à esquerda. Os exames laboratoriais evidenciaram leucocitose (leucócitos 46.4 G/L), eosinofilia (eosinófilos 25%) e fosfatase alcalina aumentada (117 U/L).

Perante este quadro clínico foram colocadas, inicialmente, três hipóteses diagnósticas: doença linfoproliferativa (com destaque para o linfoma), neoplasia pulmonar ou gástrica e tuberculose. Deste modo, realizou radiografia torácica que evidenciou um aumento do hilo direito, determinado por uma opacidade de limites mal definidos, sendo esta imagem sugestiva de neoplasia pulmonar. Entretanto, foram pedidos vários exames, dos quais destacamos valores aumentados de CA_{125} (61.0 Uml). Perante este valor, as imagens

Figura 2

Estadiamento	Carcinoma de células escamosas (%)	Adenocarcinoma e carcinoma de células grandes (%)
I	56.0	61.2
II	37.1	26.0
III	36.3	17.0

A sobrevivência aos 5 anos, está dependente do estadiamento inicial¹⁵

reveladas na radiografia torácica e o aumento da fosfatase alcalina, foi posta a hipótese diagnóstica de linfoma, pelo que foi efectuada biópsia ganglionar que admitiu este diagnóstico como provável. Foi então realizado medulograma que mostrou dois metamielócitos eosinófilos normocelulares, com a série megacariocítica bem representada, alguns linfócitos activados e aumento de eosinófilos (15%), e biópsia da medula óssea que apresentava medula ligeiramente hiperclular e desvio para a esquerda da linha mielóide, com predomínio de formas imaturas eosinófilas.

Como durante o internamento a doente mantivesse as epigastralgiias, realizou endoscopia digestiva alta que revelou uma estenose na transição do bolbo para o duodeno distal, com mucosa ulcerada e friável e com aspecto sugestivo de neoplasia, pelo que foram realizadas biópsias. Face à imagem radiológica atrás referida, foi ainda realizada uma tomografia axial computadorizada torácica, para confirmação de um processo orgânico, na sequência da hipótese diagnóstica de neoplasia pulmonar.

Como a doente mantivesse uma discreta hepatomegalia e apresentasse acentuada diminuição da força muscular à esquerda, mas sem perda de sensibilidade, realizou-se ecografia abdominal e cervical que mostrou alterações compatíveis com linfoma: discreta hepatomegalia, várias adenopatias volumosas (cadeias linfáticas lombo-aórticas, mesentéricas e cefálica); múltiplas adenopatias volumosas (cavado supraclavicular esquerdo e direito), pequena formação nodular (pólo inferior do lobo direito da tiróide).

Houve uma agravamento do quadro clínico ao sexto dia de internamento, com febre, náuseas, dejectões pastosas, marcha arrastada com o pé esquerdo pendente e acentuação de diminuição da força muscular à esquerda. Realizou por isso tomografia axial computadorizada crânio-encefálica que mostrou formações expansivas (no plano da cisterna pélvica direita e região occipital interna esquerda) com discreto edema hipodenso envolvente, compatíveis com metástases. Entretanto, veio o resultado da biópsia gástrica que revelou, no duodeno, umas provável infiltração por lesão de natureza carcinomatosa. A situação clínica da doente continuou a agravar-se rapidamente, acabando por falecer ao décimo segundo dia de internamento, sem ter realizado todos os

exames complementares de diagnóstico que haviam sido programados.

A autópsia, revelou: tumor do pulmão direito justa-hilar; neoplasia da pleura parietal e do pulmão esquerdo; metástases com a localização seguinte: pleura parietal e cúpula diafragmática direita (idêntico no pulmão contralateral); glândula tireóide, com extensão ao tecido adiposo envolvente; cavidades cardíacas direitas, anel de inserção da válvula tricúspida e septo interventricular; abdómen (peritoneu, epiplon, aparelho gastrointestinal, pâncreas, fígado, baço e cadeias ganglionares); supra-renais e rins.

Foi feito diagnóstico anátomo-patológico de carcinoma pulmonar neuroendócrino de células grandes, com disseminação multiorgânica que conduziu ao acidente terminal.

Comentários

O carcinoma pulmonar, do tipo histológico células grandes, é pouco frequente comparativamente com os outros tipos histológicos^{1,2,3,4}. Trata-se de um subtipo histológico de exclusão, sem diferenciação glandular, com células anaplásticas e indiferenciadas, acompanhadas de infiltração neutrófila^{3,5,6}. Relativamente ao presente caso clínico, as referidas características histológicas não se verificaram.

A maioria dos casos apresenta-se sintomática, com doença de curso arrastado. Só 5% são assintomáticos^{7,8}, tal como se verificou, nesta doente que se manteve saudável até ± 5

semanas antes do internamento.

Como já foi referido, a maioria dos casos têm manifestações clínicas precoces, sugestivas do tumor primitivo, de envolvimento de outras estruturas, de metástases ou de síndromas paraneoplásicas, o que não sucedeu neste caso, em que a sintomatologia mais significativa surgiu numa fase em que já existia metastização. Das manifestações directamente atribuíveis à neoplasia pulmonar destacam-se a dor torácica, as hemoptises e a dispneia resultante de fenómenos obstructivos, com envolvimento da pleura como foi observado nesta doente.

Como manifestação da síndrome paraneoplásico associado à neoplasia pulmonar, verificaram-se as complicações neuromusculares já descritas. A metastização, neste caso, manifestou-se de uma forma rara, para outros locais além do fígado, glândulas supra-renais e gânglios linfáticos.

Dos exames complementares de diagnóstico destacam-se a radiografia torácica, a tomografia axial computadorizada (crânio-encefálica) e as biópsias ganglionar e gástrica, que evidenciaram alterações importantes para um diagnóstico provável, mas não definitivo e esclarecedor, deste caso clínico.

Quanto ao prognóstico, a mortalidade é elevada, mas com um curso mais arrastado do que o verificado na presente situação. Relativamente ao estadiamento histológico, o caso desta doente é classificado como T₄N₃M₁.

Bibliografia

1. Fishman AP: Epidemiology of cancer of the lung. Pulmonary Diseases and Disorders, 2nd ed. New York, McGraw-Hill 1988: 1905-1912.
2. Garfinkel L, Silverberg E. Lung cancer and smoking trends in the United States over the past 25 years. Cancer 1991; 41: 137 - 145.
3. Ihde NH, Mima JD. Non-Small cell lung cancer. Curr Prob Cancer 1991;15: 63 - 104, 107-154.
4. Goodman GE, Livingston RB: Small cell lung cancer. Curr Prob Cancer 1989; 13: 1-55.
5. Sorokin SP, Hoyt RF. Neuroepithelial bodies and solitary small grannule cells. In: Massari D (ed): Lung cell biology. New York: Marcel Dekker 1989: 191-344.
6. Gould VE, Linnoila RI, Memoli VA, Warren WII. Neuroendocrine components of the bronchopulmonary tract: Hyperplasias, dysplasias and neoplasms. Lab Invest 1983; 49: 519-537.
7. Skinner C, Ewen SWB. Carcinoid lung: diffuse pulmonary infiltration by a multifocal bronchial carcinoid. Thorax 1976; 31: 212 - 219.
8. Patel AM, Peters SG. Clinical manifestations of lung cancer. Mayo Clin Proc 1993; 68: 273-277.
9. Carter D, Eggleston JC. Tumors of the lower respiratory tract. Washington: Armed Forces Institute of Pathology 1980.
10. Hammond E, Sause WT. Large cell neuroendocrine tumors of the lung. Clinical significance and histopatologic definition Cancer 1980; 56: 1624 - 1629.
11. McDowell EM, Wilson TS, Trump BF. Atypical endocrine tumors of the lung. Arch Pathol Lab Med 1981; 105: 20-28.
12. Sheppard MN. Neuroendocrine differentiation in lung tumors. Thorax 1991; 46: 843-850.
13. Ross EJ. Extrapulmonary syndromes associated with neoplasms of the lung. In: Fishman AP (ed) Pulmonary diseases and disorders. 2nd ed, New York, McGraw-Hill 1988: 1966.
14. Lequalie C, Patriarca C, Cataldo I, Muscolin G, Preda F, Ravasi G. Prognostic of resected well-differentiated neuroendocrine carcinoma of the lung. Chest 1991; 100: 1053 -1056.
15. The University of Texas MD Anderson Hospital 1965 - 1982. Adapted from Mountain CF: Surgical treatment of non-small cell lung cancer. In: Fishman AP (ed) Pulmonary diseases and disorders, 2nd ed, New York, McGraw-Hill 1988: 1997.
16. Dunn WF, Scanlon PD. Preoperative pulmonary function testing for patients with lung cancer. Mayo Clin Proc 1993;68:371- 377.
17. Karrer K, Shields TW, Denck H, Hrabar B, Vogt-Moykopf I, Salzer GM. The importance of surgical and multimodality treatment for small cell bronchial carcinoma. J. Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97: 168-176.
18. Shepherd FA, Ginsberg RY, Patterson GA, Evans WK, Feld R. A prospective study of adjuvant surgical resection after chemotherapy for limited small cell lung cancer. J. Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97: 177 - 186.
19. Aberg T, Bindal T, Nou E, Malmacus J. The choice of operation for bronchial carcinoids. Ann Thorac Surg 1981; 32: 19-22.