

---



---

**Caso Clínico / Clinical Case**


---

## CARCINOMA EPIDERMÓIDE DO ESÓFAGO E CARCINÓIDES GÁSTRICOS: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO COM 3 ANOS DE SEGUIMENTO

S. RITO NOBRE<sup>1</sup>, J. E. PINA CABRAL<sup>1</sup>, P. AMARO<sup>1</sup>, F. PORTELA<sup>1</sup>, R. VIDAL<sup>2</sup>,  
H. GOUVEIA<sup>1</sup>, M. CORREIA LEITÃO<sup>1</sup>

### Resumo

Os autores apresentam o caso de um doente do sexo masculino, de 70 anos, com carcinoma epidermóide do esófago *in situ* e carcinóides gástricos de tipo 1. Foi submetido a terapêutica fotodinâmica do carcinoma esofágico e mucosectomia da lesão gástrica de maiores dimensões, sem complicações. Após 3 anos de seguimento permanece assintomático. Os controlos endoscópicos semestrais evidenciaram reconstituição completa da mucosa normal do esófago e manutenção das características dos tumores carcinóides. Discutem-se as duas entidades e respectivo tratamento, assim como os argumentos que apontam para uma eventual associação entre ambas.

### Summary

The authors present a case of a 70-year-old man with *in situ* oesophageal squamous cell carcinoma and type 1 gastric carcinoids. Oesophageal carcinoma was treated with photodynamic therapy and an endoscopic mucosal resection was performed for the largest gastric lesion, without complications. After 3 years of follow-up patient is asymptomatic. Endoscopic controls every 6 month revealed normal oesophageal mucosa and persistence of the carcinoid characteristics. We discuss both conditions and respective treatment, as well as the arguments that suggest an eventual association between them.

GE - J Port Gastrenterol 2008; 15: 20-23

### INTRODUÇÃO

O carcinoma epidermóide do esófago (CEE) detectado numa fase inicial, designadamente se confinado à lâmina própria, comporta um risco de metastização ganglionar praticamente nulo e acarreta uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de 90%. A morbilidade e mortalidade associadas à esofagectomia, aliadas à idade avançada e comorbilidades que estes doentes apresentam frequentemente aquando do diagnóstico, motivaram o desenvolvimento de métodos de tratamento endoscópicos, de que são exemplo as técnicas de destruição tumoral e em particular a terapêutica fotodinâmica (TFD) <sup>(1)</sup>.

A mucosa do estômago compreende duas áreas histológicas e funcionais, a saber: a região do fórnix e corpo, revestida por mucosa oxíntica, responsável pela secreção clorídricopéptica e com uma população endócrina maioritariamente representada pelas células enterocromafins produtoras de histamina; e o antro, onde predominam as células produtoras de gastrina (células G) <sup>(2)</sup>. Os carcinóides são tumores neuroendócrinos bem diferenciados, constituídos por células enterocromafins, correspondendo a cerca de 0,3% de todos os tumores gástricos <sup>(2,3)</sup>. A sua classificação baseia-se na patogénese e nas caracte-

terísticas histomorfológicas, reflectindo comportamentos biológicos distintos que se revestem de significado prognóstico. O tipo 1 associa-se a gastrite crónica atrofica ou auto-imune (GAA), com ou sem anemia perniciososa; o tipo 2 está relacionado com a síndrome de Zollinger-Ellison; e o tipo 3 é esporádico, independente de patologia gástrica específica <sup>(2,4)</sup>.

Os autores apresentam um caso de CEE *in situ* e carcinóides gástricos de tipo 1, em que se optou por uma abordagem conservadora, consistindo em terapêutica e vigilância endoscópicas, com manutenção de bom prognóstico ao cabo de 3 anos de seguimento.

### CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, de 70 anos, fumador, com etilismo crónico e patologia arterial dos membros inferiores. Foi referenciado ao nosso Serviço para estadiamento e orientação terapêutica de CEE *in situ* e carcinóide gástrico, detectados em endoscopia digestiva alta (EDA) de ambulatório, que foi realizada por disfagia de transferência após acidente vascular cerebral, de que recuperou sem sequelas. Apresentava-se já assintomático e com exa-

(1) Serviço de Gastrenterologia dos HUC, Portugal.

(2) Serviço de Gastrenterologia do Hospital de Santarém, Portugal.

Recebido para publicação: 07/11/2007

Aceite para publicação: 14/01/2008



Figura 1 - Pequeno carcinóide no corpo gástrico.

me objectivo normal. Avaliação laboratorial, electrocardiograma e radiografia de tórax sem alterações. A EDA revelou lesão macular com 1x2 cm de diâmetro, bem delimitada, a cerca de 37 cm da arcada dentária, aspecto atrófico da mucosa gástrica, mais exuberante no fórnix e no corpo, onde se observaram três pápulas de pequenas dimensões (Figura 1) e outra com 10 mm de diâmetro, elevada e centralmente umbilicada, bem como diversas pápulas bulbares com 3-4 mm de diâmetro (Figura 2). A cromoscopia esofágica com lugol apenas confirmou a localização e as dimensões da lesão identificada na endoscopia convencional. A ecoendoscopia não detectou a lesão do esófago, identificando quatro lesões hipocogénicas no corpo alto, as duas maiores com 6 e 10 mm de diâmetro, limitadas à submucosa, sem adenopatias adjacentes (Figura 3). Da restante avaliação complementar salientavam-se hipergastrinémia (935 pg/mL, valor obtido sem toma de inibidor da bomba de prótons; normal < 90 pg/mL), doseamento de vitamina B12 normal, anticorpos anti-células parietais gástricas e anti-factor intrínseco negativos e tomografia computadorizada (TC) toraco-abdominal sem alterações.

O doente foi submetido a TFD da lesão esofágica, 50 horas após injeção endovenosa de Photofrin® (porfímero sódico) na dose de 2 mg/Kg de peso. A primeira sessão decorreu com iluminação com diode LASER e sonda radial de 3 cm durante 750 segundos (energia total de 1100 J) e a segunda, ao cabo de 24 horas, com iluminação durante 350 segundos. Não se registaram complicações. Posteriormente foi efectuada mucosectomia da lesão gástrica de maiores dimensões, cuja histologia confirmou tratar-se de um carcinóide, completamente excisado, com índice de proliferação inferior a 2%. As biopsias das restantes lesões gástricas revelaram também carcinóides e as biopsias da mucosa do fórnix e do corpo identificaram GAA e hiperplasia de células endócrinas (confirmação com imunomarcagem por cromogranina A e sinaptofisi-

na). Definiu-se assim, no conjunto dos achados, a presença de carcinóides gástricos de tipo 1. Não se documentou *Helicobacter pylori* (*Hp*) em nenhuma das biopsias gástricas efectuadas. As biopsias duodenais também identificaram hiperplasia de células endócrinas, bem como metaplasia antral e fúndica.

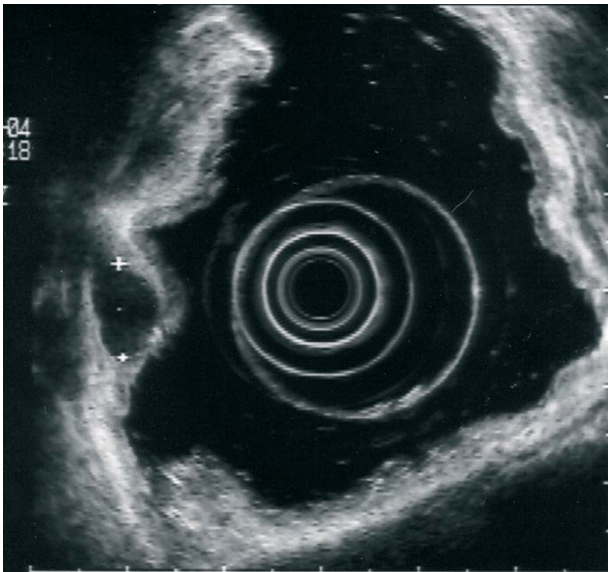
Ao cabo de 3 anos de seguimento o doente permanece assintomático e sem anemia. Os controlos endoscópicos, efectuados com periodicidade semestral, documentaram reconstituição completa da mucosa normal do esófago, com manutenção das características das lesões gastroduodenais.

## DISCUSSÃO

O CEE *in situ* é passível de tratamento curativo por métodos endoscópicos, nomeadamente por TFD. O estadiamento correcto do tumor reveste-se de crucial importância, admitindo-se que a cromoscopia com soluto de lugol e a ecoendoscopia constituam os meios complementares mais sensíveis para detectar a lesão e avaliar a profundidade de infiltração na parede, respectivamente <sup>(1)</sup>. Neste doente foram realizados ambos os procedimentos, assim como a TC toraco-abdominal, que comprovaram tratar-se de uma neoplasia superficial. A TFD consiste na utilização de LASER para activar uma droga fotossensibilizante administrada previamente, determinando destruição tumoral por um processo de oxidação. Habitualmente é empregue um derivado da hematoporfirina, o porfímero sódico, que apresenta como principal desvantagem a fotossensibilidade cutânea prolongada (cerca de 1-2 meses) <sup>(1,5)</sup>. A TFD está indicada em lesões que surgem como uma área de mucosa irregular e com coloração anormal <sup>(5)</sup>,



Figura 2 - Pápulas com cerca de 3-4 mm de diâmetro, dispersas no bolbo duodenal, uma das quais com depressão no topo.



**Figura 3 - Lesão hipocogénica com cerca de 10 mm de diâmetro, localizada no corpo gástrico e limitada à submucosa.**

como a deste enfermo. Neste caso, a TFD constituiu um método seguro e eficaz para o tratamento curativo do CEE *in situ*, conforme demonstrado, ao cabo de 3 anos, nos controlos endoscópicos e histológicos realizados. Diversos estudos confirmaram a eficácia e a segurança da TFD neste tipo de lesões<sup>(1)</sup>. Na série de Maunoury *et al.*<sup>(5)</sup>, mais recente, este tratamento foi curativo em 8 de 9 doentes com CEE *in situ* (período de seguimento de 3 a 44 meses).

Os carcinóides gástricos de tipo 1 representam 67,6 a 82,7% dos tumores neuroendócrinos do estômago<sup>(2)</sup>. O diagnóstico estabelece-se geralmente após os 50 anos de idade, predominando no sexo feminino<sup>(3,4,6,7)</sup>. A atrofia da mucosa oxíntica determina acloridria com conseqüente hipergastrinémia que, por sua vez, constitui um estímulo trófico para as células enterocromafins. Na verdade, existe uma proliferação difusa das células endócrinas fúndicas, inclusivamente extratumoral<sup>(2)</sup>, como se constatou neste doente. O modelo de carcinogénese proposto assenta na seqüência hiperplasia – displasia – tumor carcinóide<sup>(2,4)</sup>. Neste caso, o aspecto atrófico da mucosa do fórnix e do corpo gástricos favorecia o diagnóstico de GAA. Não se detectaram outras doenças auto-imunes ou evidência de anemia perniciosa. Os carcinóides gástricos de tipo 1 cursam com aumento dos níveis de gastrina sérica<sup>(3,6,7)</sup>, como se verificou neste doente. O exame histológico constitui o método “gold standard” de diagnóstico, revelando carcinóides típicos desenvolvidos numa mucosa com hiperplasia de células endócrinas e atrofia do componente glandular. A confirmação advém da imunoreacção com os marcadores neuroendócrinos cromogranina A e sinaptofisina<sup>(8)</sup>, conforme encontrado neste enfermo.

Estes tumores são caracteristicamente não funcionantes, documentando-se síndrome carcinóide em até 2% dos casos. Os doentes são muitas vezes assintomáticos, sendo o diagnóstico um achado endoscópico acidental<sup>(4)</sup>, como se verificou neste caso.

Os carcinóides gástricos de tipo 1 localizam-se no fórnix e no corpo, são frequentemente múltiplos, de pequenas dimensões (< 1-2cm) e com aspecto polipóide, por vezes com diminuta ulceração no topo<sup>(2-4,6)</sup>. Mais de 90% dos tumores encontram-se confinados à mucosa e submucosa<sup>(2,3,6)</sup>. Assim, os dados endoscópicos recolhidos neste doente, complementados por ecoendoscopia, são perfeitamente compatíveis.

Neste caso a TC não detectou quaisquer alterações. Na série de Dakin *et al.*<sup>(7)</sup> a TC revelou o tumor primário, sob a forma de espessamento parietal gástrico, em apenas 30% dos doentes. Pode ocorrer metastização ganglionar em 5 a 8,6% dos casos, sendo o potencial de disseminação à distância francamente baixo (inferior a 2%)<sup>(2,4)</sup>.

A natureza indolente e a evolução geralmente benigna destes tumores determinam uma abordagem conservadora na maior parte das situações, com polipectomia/mucosectomia e vigilância endoscópica<sup>(3,4,8,9)</sup>, de 2 em 2 anos de acordo com as recomendações da Sociedade Europeia de Tumores Neuroendócrinos<sup>(9)</sup>. Nalguns casos foi documentada ausência de progressão tumoral e mesmo regressão espontânea<sup>(8)</sup>. A intervenção cirúrgica deverá ficar reservada para casos seleccionados, com tumores de grandes dimensões ou mais agressivos do ponto de vista histológico, não passíveis de excisão endoscópica completa<sup>(4,9)</sup>. A realização de antrectomia, com o intuito de reduzir a massa celular produtora de gastrina, conduziu a resultados contraditórios<sup>(3,8)</sup>. A idade avançada deste doente, aliada à evidência clínica, endoscópica e histológica de benignidade, orientaram para um tratamento conservador, mantendo-se um bom prognóstico após 3 anos de seguimento.

A literatura é escassa no que concerne à concomitância entre CEE e carcinóides gástricos. Rakic *et al.*<sup>(10)</sup> relataram a presença de GAA em 78,6% de 56 doentes com CEE. A existência de alguns factores epidemiológicos subjacentes a ambas as condições, designadamente a idade avançada e o consumo de tabaco e álcool, poderão justificar estes dados. No entanto, os autores não excluem uma relação de causalidade entre as duas condições<sup>(10)</sup>.

Um estudo sueco também demonstrou a associação entre GAA e CEE, tendo sido excluídas como variáveis potencialmente implicadas o etilismo e o tabagismo<sup>(11)</sup>. Na verdade, a acloridria decorrente da atrofia da mucosa oxíntica constitui um meio favorável à hiperproliferação bacteriana e aumento da produção de N-nitrosaminas, consideradas como um importante factor de risco para o desenvolvimento de CEE<sup>(11)</sup>.

Mais recentemente, foi estabelecida uma relação entre gastrite atrófica por *Hp* e CEE <sup>(12)</sup>. O *Hp* parece desempenhar um papel importante na patogénese da GAA. Num estudo italiano foi identificada infecção por *Hp* (mediante exame histológico e/ou detecção de anticorpos específicos) em 75% dos casos de GAA <sup>(13)</sup>. Ademais, a infecção é frequente na fase inicial da doença em enfermos com presença de anticorpos anti-células parietais gástricas <sup>(14)</sup>. Neste caso não se identificou o agente, mas sabe-se que a incidência de infecção diminui à medida que se desenvolvem atrofia gástrica e acloridria <sup>(15)</sup>. Em conclusão, a terapêutica e a vigilância endoscópicas revelaram-se métodos eficazes e seguros, a longo prazo, na abordagem de um doente de idade avançada com CEE *in situ* e carcinóides gástricos de tipo 1, em que os achados clínicos, endoscópicos, histológicos e imagiológicos sugeriam um bom prognóstico.

*Correspondência:*

Sónia Rito Nobre  
 Serviço de Gastreterologia - Hospitais da Universidade de Coimbra  
 Avenida Bissaya Barreto e Praceta Mota Pinto  
 3000-075 Coimbra  
 Tel.: 239400483  
 Fax: 239701517  
 e-mail: soninobre@hotmail.com

**BIBLIOGRAFIA**

1. Radu A, Wagnières G, van den Bergh H, Monnier P. Photodynamic therapy of early squamous cell cancers of the esophagus. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2000; 10: 439-60.
2. Bordi C. Endocrine Tumors of the Stomach. *Path Res Pract* 1995; 191: 373-80.
3. Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric Carcinoids and Neuroendocrine Carcinomas: Pathogenesis, Pathology, and Behavior. *World J Surg* 1996; 20: 168-72.
4. Delle Fave G, Capurso G, Annibale B, Panzuto F. Gastric Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2004; 80: 16-19.
5. Maunoury V, Mordon S, Bulois P, Mirabel X, Hecquet B, Mariette C. Photodynamic therapy for early oesophageal cancer. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 491-5.
6. Yu JY, Wang LP, Meng YH, Hu M, Wang JL, Bordi C. Classification of gastric neuroendocrine tumors and its clinicopathologic significance. *World J Gastroenterol* 1998; 4: 158-61.
7. Dakin GF, Warner RRP, Pomp A, Salky B, Inabnet WB. Presentation, Treatment, and Outcome of Type 1 Gastric Carcinoid Tumors. *J Surg Oncol* 2006; 93: 368-72.
8. Spoelstra-de Man AME, Wagenaar SS, van der Sluys Veer A, Brouwer CB. Relationship between pernicious anaemia and gastric neuroendocrine cell disorders. *Neth J Med* 2000; 56: 56-62.
9. Ruzniewski P, Delle Fave G, Cardiot G, Komminoth P, Chung D, Kos-Kudla B, et al. Well-Differentiated Gastric Tumors/Carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 158-64.
10. Rakic S, Dunjic MS, Pesko P, Milicevic M. Atrophic Chronic Gastritis in Patients with Epidermoid Carcinoma of the Esophagus. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17: 84-6.
11. Ye W, Nyrén O. Risk of cancers of the oesophagus and stomach by histology or subsite in patients hospitalised for pernicious anaemia. *Gut* 2003; 52: 938-41.
12. Ye W, Held M, Lagergren J, Engstrand L, Blot WJ, McLaughlin JK, et al. Helicobacter pylori Infection and Gastric Atrophy: Risk of Adenocarcinoma and Squamous-Cell Carcinoma of the Esophagus and Adenocarcinoma of the Gastric Cardia. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 388-96.
13. Annibale B, Negrini R, Caruana P, Lahuer E, Grossi C, Bordi C, et al. Two-thirds of atrophic body gastritis patients have evidence of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2001; 6: 225-33.
14. Presotto F, Sabini B, Cecchetto A, Plebani M, De Lazzari F, Pedini B, et al. Helicobacter pylori infection and gastric autoimmune diseases: is there a link?. *Helicobacter* 2003; 8: 578-84.
15. Lee EL, Feldman M. Gastritis and gastropathies. In: Feldman M et al. eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 8th edition. Philadelphia: Saunders; 2006. p. 1069-70.