

Metástase nodal em tumores neuroendócrinos associados à gastrite atrófica crônica – um relato de caso

Lymph node metastasis in a gastric neuroendocrine tumor associated with chronic atrophic gastritis – a case report

Gabriela Campos Melo ¹, Carolina Oliveira Paranaguá de Castro ¹, Amanda Almeida Albuquerque ¹, Flávio Hayato Ejima ², Heinrich Bender Kohnert Seidler ³

Resumo

As lesões das glândulas gástricas desencadeadas pelo mecanismo patogênico da gastrite crônica atrófica tem como consequência a redução da produção ácida do estômago. Nessa situação, as células G do antro gástrico produzem gastrina por mecanismo de *feedback*, levando à hipergastrinemia, que favorece a proliferação de células neuroendócrinas (NE). Relatamos o caso de um paciente de 41 anos com gastrite crônica atrófica tipo A (GCA-A) com queixas de pirose e regurgitação, cuja Endoscopia Digestiva Alta evidenciou úlcera e polipose gástrica. A análise bioquímica revelou nível elevado de gastrina (234 pg/mL) e a avaliação histopatológica da lesão ulcerada indicou neoplasias neuroendócrinas em mucosa de glândulas fúndicas com expressão de sinaptofisina e cromogranina. Considerando-se que o estadiamento da lesão não evidenciou metástases à distância, foi realizada gastrectomia total com linfadenectomia. O estudo da peça cirúrgica mostrou extensa atrofia do corpo gástrico, além de hiperplasia neuroendócrina e dezoito tumores neuroendócrinos (TNEs) bem diferenciados, um deles com invasão da submucosa. Foi identificada metástase para dois linfonodos. Sabe-se que os TNEs gástricos, associados à GCA-A, geralmente apresentam caráter benigno. Entretanto, o presente caso seguiu curso incomum da doença, evidenciado pelo desenvolvimento de metastases linfonodais. Os TNEs gástricos ocorrem em duas situações, dependentes ou não da indução por gastrina, refletindo tanto o contexto do surgimento do tumor como o comportamento biológico do tecido. A gastrina apresenta efeito trófico sobre células NE, induzindo proliferação celular, hiperplasia e transformação neoplásica do tecido. No caso relatado, há uma extensa área de atrofia, com suposta diminuição da produção de ácido clorídrico (HCl). Nesse contexto, a gastrina é liberada por mecanismo de *feedback*, causando hipergastrinemia e consequente ação trófica sobre as células NEs.

Palavras chave: gastrite atrófica; tumor neuroendócrino; hipergastrinemia.

1. Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

2. Médico especialista em Gastroenterologia

3. Médico patologista, doutor, docente da Universidade Católica de Brasília

E-mail do primeiro autor: gabimelo_90@hotmail.com

Recebido em 27/03/2014

Aceito, após revisão, em 11/04/2014

Abstract

Lesions of the gastric glands triggered by pathogenic mechanism of chronic atrophic gastritis have the effect of reducing stomach acid production. In this situation, the antral G cells produce gastrin by the feedback mechanism, leading to hypergastrinemia, which favors the proliferation of neuroendocrine cells. We report a case of a 41 years old patient with chronic atrophic gastritis type A (GCA- A) and complaints of heartburn and regurgitation, whose Upper Digestive Endoscopy showed ulcer and gastric polyposis. Biochemical analysis revealed high level of gastrin (234 pg / mL) and histopathology of neuroendocrine tumors showed an ulcerated lesion in mucosa with fundic gland expression of synaptophysin and chromogranin. Considering that the staging of the lesion did not show distant metastases, was performed a total gastrectomy with lymphadenectomy. The analysis of the tumor showed extensive atrophy of the gastric body, neuroendocrine hyperplasia and eighteen well-differentiated neuroendocrine tumors (NETs), one of them with submucosal invasion. Was identified metastasis to two lymph nodes. It is known that gastric NETs associated with GCA usually has a benign course. However, the present case followed unusual course of the disease, as evidenced by the development of lymph node metastasis. Gastric NETs occur in two situations, depending or not on induction by gastrin, showing the context of the appearance of the tumor and biological behavior of the tumor tissue. Gastrin has trophic effect on NE cells, inducing cell proliferation, hyperplasia of the tissue and neoplastic transformation. In our case, there is an extensive area of atrophy and presumed decreased production of hydrochloric acid (HCl). In this context, gastrin is released by the feedback mechanism, causing hypergastrinemia and consequent trophic effects on cells NEs.

Key words: atrophic gastritis; neuroendocrine tumor; hypergastrinemia

Introdução

A primeira descrição dos tumores neuroendócrinos se deu em 1888 por Lubarsh.¹ Posteriormente, Oberndorfer utilizou o termo “karzinoide tumoren” para descrever um tumor semelhante, porém morfológicamente diferente e de comportamento mais indolente, se comparado aos adenocarcinomas.² Os tumores neuroendócrinos (TNE) correspondem a

menos de 1% dos tumores gástricos^{3,4} e sua etiologia ainda não está totalmente compreendida, exceto pelo fato de geralmente estarem associados à neoplasia endócrina múltipla do tipo I (MEN-1) ou gastrite atrófica crônica (GAC-A). Recentemente, um estudo epidemiológico suíço demonstrou o perfil de acometimento desta neoplasia, tendo sido apontada a proporção de 2/100.000 em homens e 2.4/100.000 em mulheres.⁵

Segundo Rindi et al., os tumores neuroendócrinos gástricos podem ser classificados em três grupos distintos, de acordo com suas características clínicas, presença ou ausência de hipergastrinemia e aspectos histológicos.⁶⁻⁹ Os tumores do tipo I estão associados à CAG-A; os do tipo II se desenvolvem mediante a presença da Síndrome de Zollinger-Ellison ou MEN-1; os do tipo III correspondem aos carcinoides gástricos esporádicos.⁶

Mais de 75% dos tumores neuroendócrinos gástricos estão associados à GCA-A e em mais da metade dos casos coexistem hipocloridria e anemia perniciosa.^{6,10-17} Tais tumores são identificados durante o exame endoscópico para avaliação de anemia ou dor abdominal. Geralmente, apresentam-se menores que 1 cm de diâmetro e estão mais frequentemente localizados em corpo e fundo gástricos.^{6,17,18} Pacientes com gastrite atrófica apresentam perda significativa de células parietais, o que culmina com a diminuição da secreção ácida e, conseqüentemente, liberação de gastrina pelas células G e hipergastrinemia. Por conseguinte, é suposto o efeito trófico da gastrina sobre as células enterocromafins-like e a interrupção do feedback negativo sobre a somatostatina resultando em hipergastrinemia.^{6,16-18} Os tumores oriundos deste mecanismo são os menos agressivos dentre os TNEs gástricos. Contudo, cerca de

10% dos casos pode cursar com metástase nodal, podendo caracterizar o comportamento agressivo do tumor.

O objetivo do presente artigo é relatar o caso de um tumor neuroendócrino gástrico associado à gastrite atrófica que, diferentemente do padrão de evolução esperado, cursou com metástase nodal em dois linfonodos.

Relato do caso

EBC, 41 anos, branco, casado, procedente do Distrito Federal. O paciente relatou pirose e regurgitação há dois meses, com piora progressiva. Negava febre, rubor, náuseas, vômitos, anorexia, perda de peso e diarreia. Ao exame físico, denotava bom estado geral, corado, hidratado, anictérico, afebril; tireóide impalpável; abdome indolor, sem visceromegalias ou massas palpáveis. Negou uso de outras drogas, exceto Eutirox 50 mg. Referia hábito tabágico pregresso, tendo interrompido o uso da substância há seis anos. Afirmou etilismo social. Exames laboratoriais gerais não demonstraram nenhuma alteração. Por conseguinte, a investigação seguiu-se com Endoscopia Digestiva Alta, que revelou úlcera e polipose gástricas (Fig. 1).

Posteriormente, realizou-se cromoscopia, a qual indicou múltiplos pólipos na mucosa gástrica (Fig. 2). A avaliação histopatológica dos pólipos revelou TNE em mucosa de glândulas fúndicas atrófica. A co-

expressão de sinaptofisina e cromogranina, identificada por estudo imuno-histoquímico, confirmou a diferenciação neuroendócrina da neoplasia. A avaliação bioquímica indicou níveis normal de vitamina B12 e elevado de gastrina – 234 pg/mL. O estadiamento das lesões foi realizado com exames de imagem, os quais não evidenciaram metástases à distância. Face aos achados descritos, foi indicada gastrectomia total com linfadenectomia.

A avaliação anatomopatológica da peça cirúrgica evidenciou extensa atrofia do corpo gástrico (Fig. 3 e Fig. 4) acompanhada

de hiperplasia neuroendócrina e dezoito TNEs bem diferenciados, um deles com invasão da submucosa (Fig. 5 e Fig. 6), além de metástase nodal em dois linfonodos (Fig. 7). O estudo imunohistoquímico resultou em presença de índice de proliferação Ki-67 menor que 1% e fracos marcadores de gastrina. O controle clínico e laboratorial, cinco meses e meio após a ressecção cirúrgica, revelou boa evolução e o paciente permanece sem queixas até o momento. O seguimento foi feito durante 3 meses por meio da dosagem dos níveis de gastrina, os quais se mantiveram inalterados.

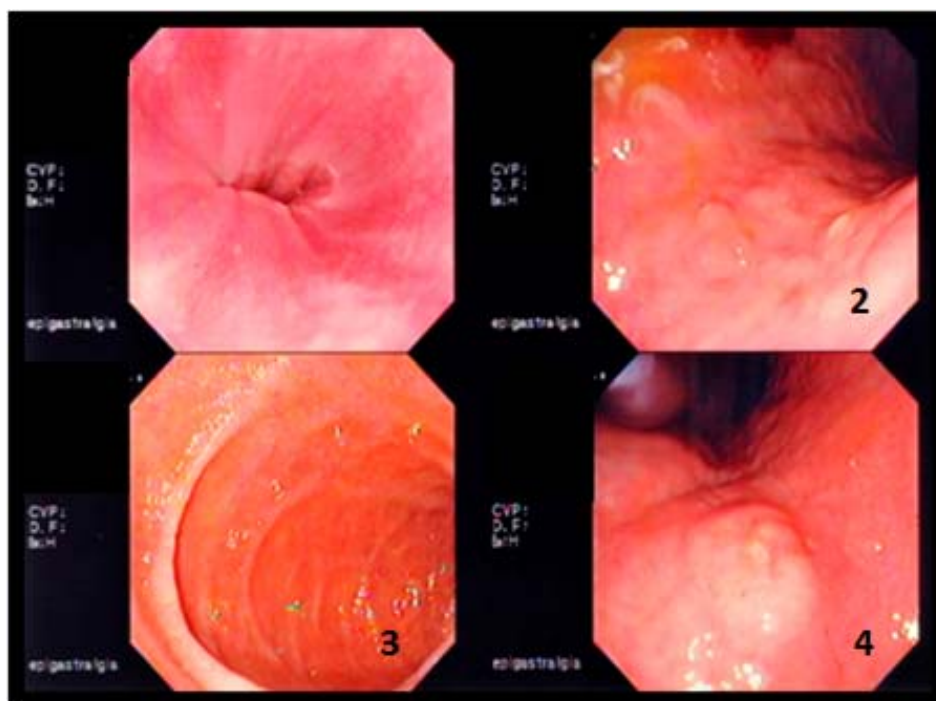


Figura 1: Endoscopia Digestiva Alta indicando em (2), múltiplos pólipos em fundo e corpo gástricos; (3), gastrite enantematosa de antro leve; e (4), lesão ulcerada com bordas elevadas localizada em corpo gástrico.

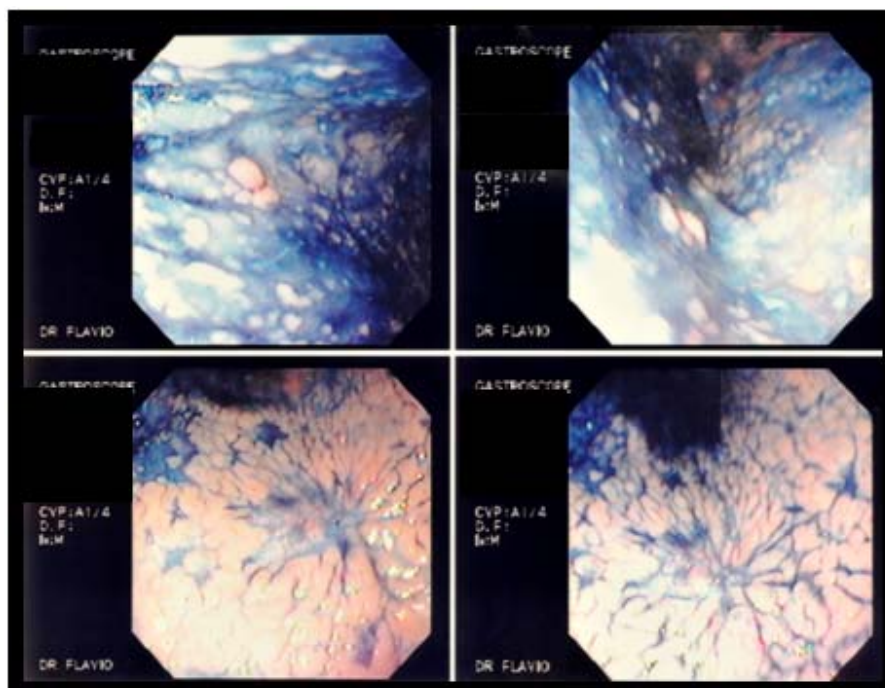


Figura 2: Cromoendoscopia evidenciando os pólipos localizados em fundo e corpo gástricos.



Figura 3: Produto de gastrectomia total que evidencia, em regiões de corpo e fundo gástricos, extensa área lisa, que corresponde à metaplasia intestinal e atrofia glandular.

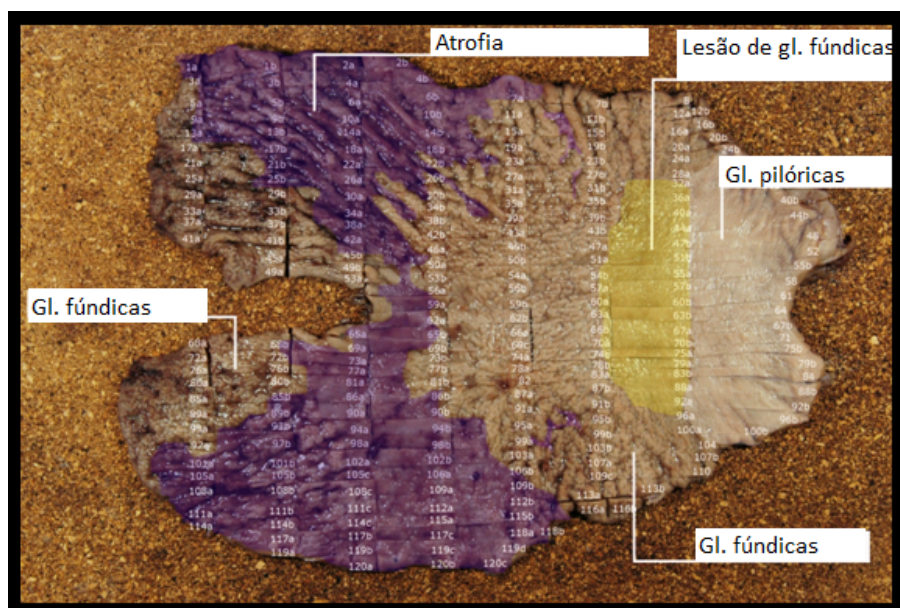


Figura 4: Diagrama de mapeamento anátomo-patológico da peça cirúrgica proveniente da gastrectomia total.

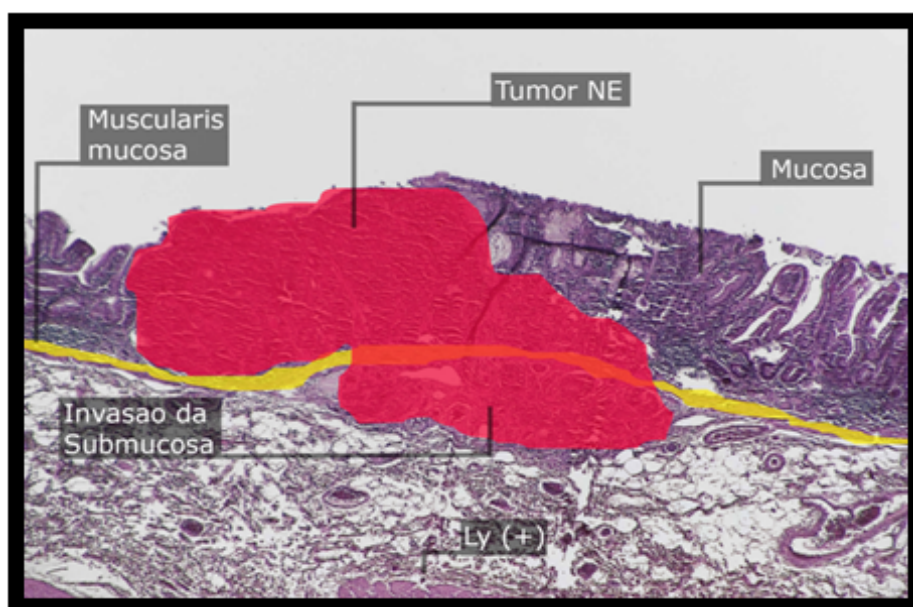


Figura 5: Avaliação histológica do maior tumor presente na peça cirúrgica ressecada, evidenciando a invasão da camada submucosa pela lesão carcinoide.

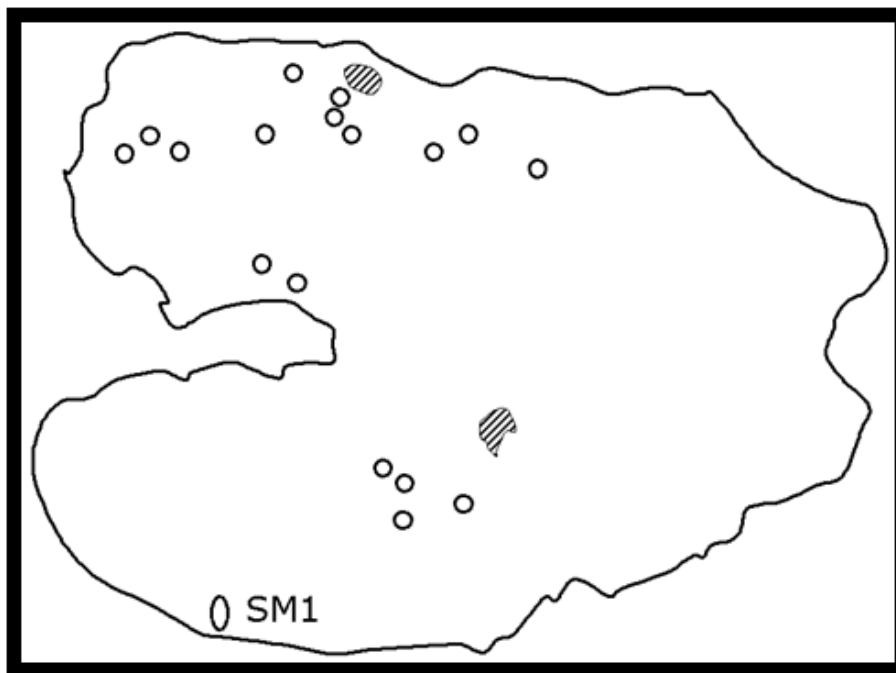


Figura 6: Diagrama ilustrativo da peça cirúrgica proveniente da gastrectomia mostrando a distribuição dos dezoito tumores carcinoides, estando o maior deles localizado na camada submucosa.

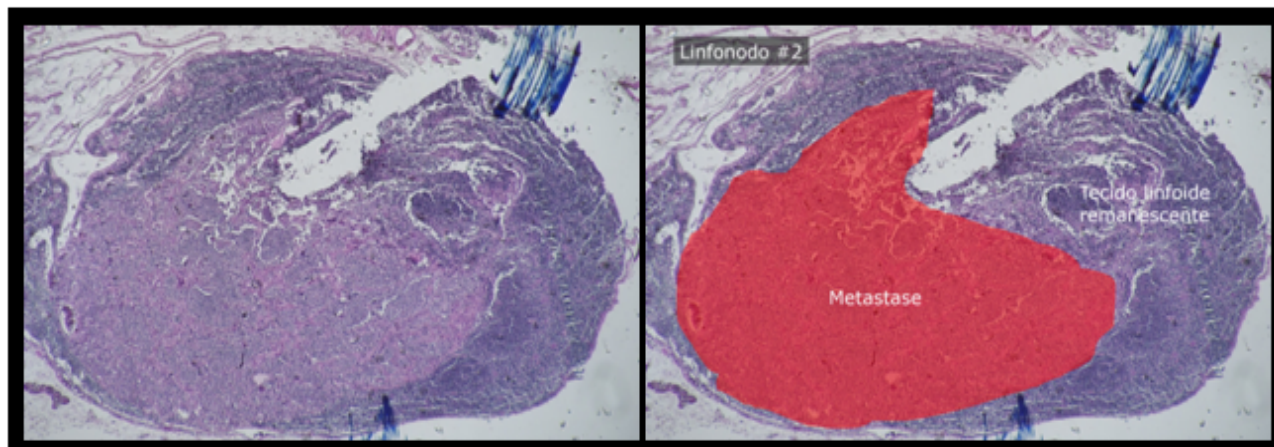


Figura 7: Avaliação histológica de linfonodo acometido por metástase. O diagrama indica a área do acometimento metastático.

Discussão

O paciente do presente relato apresentou biópsias pré-operatórias compatíveis com tumor neuroendócrino bem diferenciado, cuja principal característica é a

hiperplasia de células neuroendócrinas, associada à gastrite atrófica crônica.¹⁻⁶ O grau de agressividade é determinado pelo índice proliferativo do tumor, o qual é avaliado pela imuno-histoquímica (Ki-67) para determinar

com maior exatidão as condições biológicas do tumor analisado.¹⁵ O tamanho exato do nódulo tumoral, sua profundidade de invasão e o padrão de crescimento das células neoplásicas são de particular importância. No caso descrito, a avaliação histológica da peça cirúrgica, contendo estômago e primeira porção do duodeno, evidenciou gastrite atrófica com extensas áreas de metaplasia intestinal, além de múltiplos tumores neuroendócrinos (18 micronódulos) com padrão de células enterocromafins, representado por proliferação em diversos estágios de crescimento.

O diâmetro do maior tumor mediu 8 mm e o índice de proliferação apresentou-se baixo (<1%). Ademais, havia intensa expressão de cromogranina e sinaptofisina, o que indica elevado grau de diferenciação.^{3,12,17} Os TNEs gástricos tem a tendência de se infiltrar na camada submucosa na fase inicial, o que ocorreu com um dos tumores do nosso paciente. Embora incomum neste tipo de tumor, lesões metastáticas podem surgir em praticamente todos os órgãos por disseminação linfática e hematogênica.^{1-4,10-13} No presente caso, foram evidenciadas metástases em dois dos seis linfonodos ressecados. Três anos se passaram desde a cirurgia e nenhum sinal de recorrência foi encontrado em nosso paciente, que continuará sendo rigorosa e periodicamente avaliado.

Conclusão

Diante do exposto, infere-se que os TNEs gástricos ocorrem em duas situações, dependentes ou não da indução por gastrina, refletindo tanto o contexto do surgimento do tumor como o comportamento biológico do tecido.⁶⁻⁹ A gastrina apresenta efeito trófico sobre células NE, induzindo proliferação celular, hiperplasia e transformação neoplásica do tecido. No caso relatado há uma extensa área de atrofia, com suposta diminuição da produção de HCl. Nesse contexto, a gastrina é liberada por mecanismo de *feedback*, causando hipergastrinemia e consequente ação trófica sobre as células NEs.^{6,16-19} Os TNEs gástricos associados à GCA-A geralmente apresentam caráter benigno. Entretanto, o presente caso seguiu um curso incomum da doença, apresentando característica de malignidade evidenciada pelo desenvolvimento de metastases linfonodal.

Referências

1. K Sabine, A Tannapfel, W. Uhl. Synchronous Lymph Node and Liver Metastasis in a Well Differentiated Gastric Endocrine Tumour Type I. Acta Chir Belg. 2010; 110(5):548-51.
2. Cadiot SG, Jensen RT, Rösch T, Stölzel U, Klöppel G. Neuroendocrine tumors of

- the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems? *Endoscopy*. 2010; 42(8):664-71.
3. Lubarsch O. Primary cancer of the ileum together with remarks about the simultaneous occurrence of cancer and tuberculosis. *Virchows Arch (B)*. 1888; 3:280-317.
 4. Oberndorfer S. Karzinoide tumoren des dunndarms. *Frankf Z Pathol*. 1907; 1:425-42.
 5. Godwin J. Carcinoid tumors: an analysis of 2837 cases. *Cancer*. 1975; 36(2):560-9.
 6. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer*. 1997; 79(4):813-29.
 7. Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors. A nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer*. 2001; 92(8):2204-10.
 8. Kulke MH; Mayer RJ. Carcinoid Tumors. *N Engl J Med*. 1999; 340(11):858-68.
 9. Rindi G, Luinetti O, Cornaggis M, Capella C, Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology*. 1993; 104(4):994-1006.
 10. Rindi G. Clinicopathologic aspects of gastric neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol*. 1995; 19(1):20-9.
 11. 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(2): 168-72.
 12. Shinohara T, Ohyama S, Nagano H, Amaoka N, Ohta K, T. Matsubara et al. Minute gastric carcinoid tumor with regional lymph node metastasis. *Gastric Cancer*. 2003; 6(4):262-6.
 13. Kloppel G. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007; 21(1):15-31.
 14. Klöppel G, Anlauf M. Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2005; 19(4):507-17.
 15. Kaizaki Y, Fujii T, Kawai T, Saito K, Kurihara K, Fukayama M. Gastric neuroendocrine carcinoma associated with chronic atrophic. *J Gastroenterol*. 1997; 32(5):643-9.
 16. Suganuma K; Otani Y; Furukawa T; Saikawa Y; Yoshida M; Kubota T et al. Gastric carcinoid tumors with aggressive lymphovascular invasion and lymph node metastasis. *Gastric Cancer*. 2003; 6(4):255-61.
 17. Kioppela G, Clemens A. The Biological Relevance of Gastric Neuroendocrine

- Tumors. Yale J Biol Med. 1996; 69(1):69-74.
18. Vasquez J, Brito JAD. Tumores carcinoides. Rev CES Medicina. 1999; 13(1):30-3.
19. Soriano JGC, Díez AG, Gutiérrez MV, Neyra IL. Síndrome Anémico. Carcinoide Gástrico tipo 1 (Papel de la Ultrasonografía endoscópica en el diagnóstico y tratamiento). Rev Clin Med Fam. 2010; 3(3):217-9.
20. Burkitt MD, Varro A, Pritchard DM. Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors. World J Gastroenterol. 2009; 15(1):1-16.