

# CARCINÓIDE GÁSTRICO ASSOCIADO A ANEMIA PERNICIOSA

CRISTINA LIMA, CRISTINA PINHO, PEDRO ABECASIS, ISABEL LOURENÇO, TERESA FRANCA, FERNANDO ALDOMIRO, A. COUTINHO DE MIRANDA.

Serviço de Medicina 1. Hospital Curry Cabral. Serviço de Anatomia Patológica. Hospital Santa Marta. Lisboa

## RESUMO

Apresenta-se um caso clínico de uma doente com anemia perniciosa em que se encontrou um tumor do fundo gástrico. A propósito deste caso, discutem-se as relações entre anemia perniciosa, acloridria, gastrite atrófica e carcinóide gástrico. Faz-se uma revisão dos tumores neuroendócrinos gástricos, das suas características estruturais e funcionais tentando clarificar a nomenclatura e a abordagem diagnóstica e terapêutica destas situações.

## SUMMARY

Gastric carcinoid associated with pernicious anaemia

A clinical case of a patient with pernicious anaemia and a carcinoid tumor of the gastric fundus is described. In the context of the case the relationship between pernicious anaemia, achlorhydria, atrophic gastritis and gastric carcinoid is discussed. The gastric neuroendocrine tumours and their structural and functional characteristics were reviewed in an attempt to clarify the nomenclature and the diagnostic and therapeutic approach in these situations.

## INTRODUÇÃO

Os tumores carcinóides de localização gástrica encontram-se raramente constituindo cerca de 1% dos tumores do estômago e de 2,3% de todos os tumores carcinóides<sup>1,2</sup>. Têm origem nas células enterocromafins (ECL) da mucosa do fundo e do corpo gástrico discutindo-se a possibilidade de surgirem em áreas de metaplasia intestinal<sup>3-5</sup>. A sua prevalência é muito maior em doentes com anemia perniciosa e gastrite atrófica de tipo A. A hipergastrinémia que se encontra nestes doentes poderá ser responsável pela hiperplasia das células ECL e eventualmente pela evolução para neoplasia. Vários trabalhos recentes apontam nesse sentido<sup>1,3-6</sup>. Em 1985, na última revisão de que temos conhecimento<sup>5</sup> encontravam-se publicados 39 casos de doentes com anemia perniciosa e carcinóide gástrico e numa referência recente<sup>7</sup> mais de 50 casos com esta associação.

Apresenta-se o caso de uma doente por nós observada recentemente e discutem-se as relações possíveis entre gastrite atrófica, acloridria, anemia perniciosa e carcinóide gástrico.

## CASO CLÍNICO

MLC, sexo feminino, de 43 anos, natural de Luanda e residente em Lisboa desde a infância, analista química internada por anemia.

Sem queixas até cerca de dois meses e meio antes do internamento, altura em que começou com cansaço fácil de agravamento progressivo. Um mês e meio depois fez análises que mostraram: hemoglobina 7,4 g/dl, eritrocitos 1.800.000/mm<sup>3</sup>, hematócrito 15%. A urina tipo II assim como as determinações séricas da glicémia, ureia, ácido úrico, colesterol, transaminases glutâmico oxalacética e piruvica, fosfatase alcalina e gamaglutamil transferase foram normais. A radiografia do tórax e electrocardiograma não mostravam alterações.

Um mês depois foram repetidas as análises que mostraram uma acentuação da anemia com hemoglobina da 6,6 g/dl e volume global médio de 131 µ<sup>3</sup>. Nesta altura tinha alteração importante do humor, com irritabilidade fácil e choro frequente, e também episódios autolimitados de esteatorreia. Tinha ainda parestesias frequentes nas mãos, sem delimitação de qualquer território.

Refere há dois anos o aparecimento de hemorróidas externas com perdas hemáticas pouco abundantes e irregulares, mas com acentuação nos últimos meses. Sem outras perdas hemáticas, sem febre, sem perda de peso.

Antecedentes pessoais: Contacto profissional com numerosos produtos químicos principalmente solventes. Tem fundo atópico marcado, com reacções urticariformes muito frequentes por alergias alimentares, ao ácido acetil salicílico e outros antiinflamatórios não esteróides, desde os 16 anos de idade. Toma regularmente antihistamínicos (terfenadina, 1 comprimido/dia), negando a ingestão de outros fármacos nomeadamente inibidores dos receptores H<sub>2</sub>. Litíase renal bilateral diagnosticada há dois anos. Amenorreia há dois meses. Sem outras alterações ginecológicas. Antecedentes familiares irrelevantes.

Do exame objectivo feito à entrada no nosso serviço salientava-se: bom estado geral e de nutrição. Temperatura 37°C, pulso 104 ppm, regular e rítmico, TA 110/70 mm Hg. Palidez cutâneo-mucosa, subicterícia das escleróticas. Língua despapilada. Hepatomegália até cerca de 4cm abaixo do bordo costal na linha médio clavicular, mole, de bordo rombo superfície lisa e dolorosa à palpação. Ponta de baço palpável. Murphy renal à direita. Exame anorectal sem outras alterações para além das hemorróidas externas. Exame ginecológico normal. Exame neurológico normal.

Para esclarecimento da anemia foram feitos os seguintes exames: estudo morfológico do sangue periférico que revelou apenas anisopoiquilocitose e policromatofilia. Hemoglobina 4,6 g/dl, eritrocitos 1.090.000/mm<sup>3</sup>, volume globular médio de 131 µ<sup>3</sup>, leucocitos 3.700/mm<sup>3</sup> com 43% de neutrófilos e 56% de linfócitos, plaquetas 286.000/mm<sup>3</sup>, VS 47 mm, bilirrubina total 1,8 mg/dl, bilirrubina conjugada 0,4 mg/dl, desidrogenase láctica de 1498 mg/dl, ferro 114 µg/dl, transferrina 225 mg/dl com discreto aumento de ferritina (300 mg/dl). O doseamento do ácido fólico foi normal (4,1 ng/ml) e o da vitamina B12 tinha um valor muito baixo (2 pg/ml, para um valor normal de de 180 a 800 pg/ml).

A punção aspirativa da medula óssea revelou celularidade muito aumentada com depósitos de gordura diminuídos, megablastose e dismorfias nucleocitoplásmicas. O anticorpo anti-célula parietal foi positivo (1/60) e o anticorpo antifator intrínseco negativo. No teste de Schilling houve má absorção de vitamina B12 que melhorou após a adição de factor intrínseco.

Na endoscopia digestiva alta observou-se: estômago com mucosa pálida. Polipo pediculado com cerca de 2 cm de diâmetro, revestido por mucosa de aspecto hemorrágico, situado na porção alta do corpo, face posterior. Foi feita polipectomia e biópsia do fundo.

O diagnóstico histológico revelou: tumor polipóide constituído predominantemente por áreas celulares de padrão sólido

(Fig.1), imiscuídas num estroma conjuntivo vascular pouco evidente e por escassas áreas de padrões trabecular (Fig.2) e pseudoacinar (Fig.3).

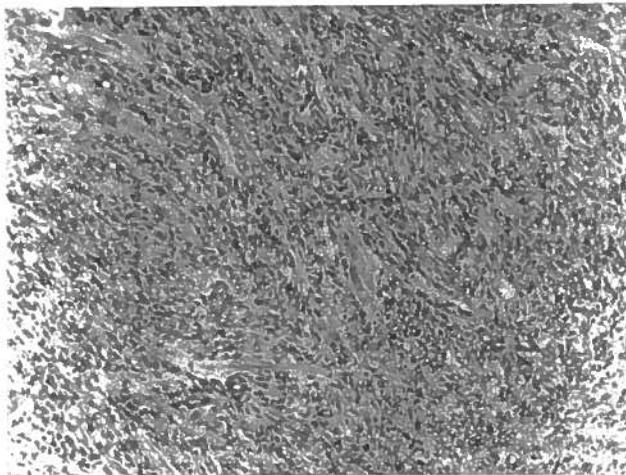


Fig.1 - Áreas de padrão sólido ricas em células fusiformes,(H.E.,x100).

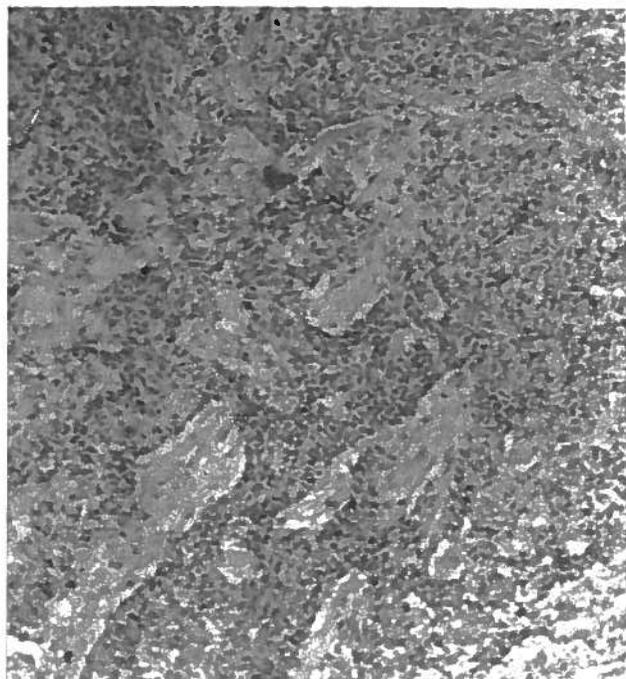


Fig.2 - Área de padrão trabecular, (H.E.,x400).

Células pequenas de núcleos arredondados, cromatina fina, citoplasmas escassos, fusiformes nas áreas sólidas e cubóides nas áreas trabeculares e pseudoacinares. Esta monotonia celular em certas áreas é substituída por células pleomórficas, sendo frequente a actividade mitótica (Figs.4 e 5). O tumor é ulcerado superficialmente, ocupando a mucosa e submucosa, mostrando-se a mucosa suprajacente atrófica e com acentuada hiperplasia das glândulas mucosas. Foi feito para além do estudo histológico, estudo imunohistoquímico que revelou positividade para vários marcadores neuroendócrinos(Fig.6): NSE +++; cromogranina A ++; synaptofisina +. Também foram feitos marcadores hormonais, que revelaram positividade fraca: somatostatina +;VIP +; ACTH +; glucagon + ocasionalmente.Conclui-se

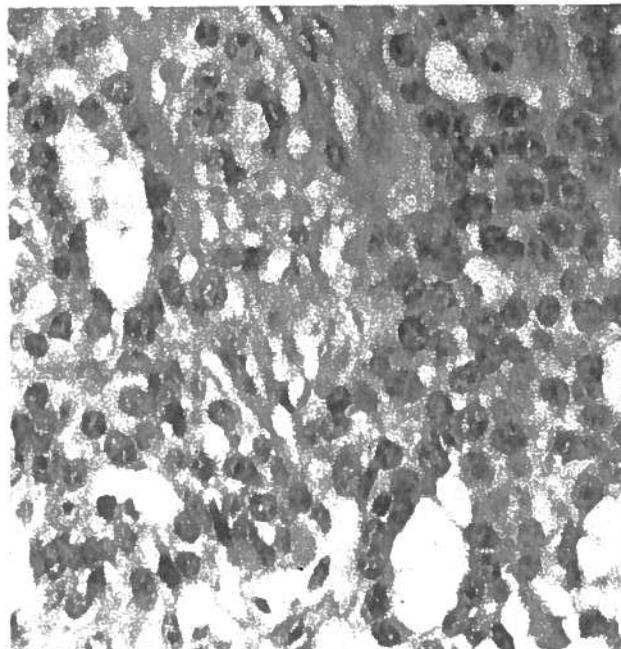
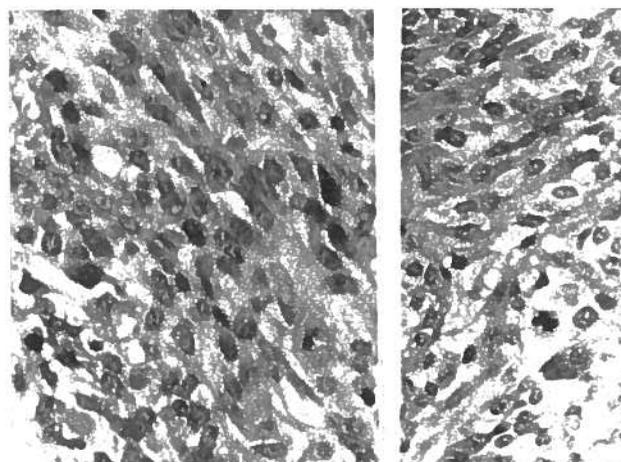


Fig.3 - Área pseudoacinar, (H.E.x400).



Figs.4 e 5 - Moderado pleomorfismo celular, frequentes figuras de mitoses().

portanto, tratar-se de carcinoma neuroendócrino gástrico com características histológicas atípicas. Os fragmentos de mucosa gástrica mostraram gastrite crónica atrófica com actividade de grau ligeiro e metaplasia pseudopilórica, sem displasia.A pesquisa de *Helicobacter pylori* foi negativa. O estudo imunohistoquímico para a gastrina foi negativo.

O doseamento do ácido 5-hidroxi-indolacético em várias amostras de urina foi sempre normal.

Com o diagnóstico de anemia perniciosa iniciou tratamento com cianocobalamina, 1 mg/dia durante 7 dias. Como resposta terapêutica houve subida gradual da hemoglobina até aos 9,3 g/dl assim como dos reticulócitos que do valor inicial de 0,5% passaram no 3º dia para 4,6%, no 4º dia para 20% e no 8º dia para 14%.

Dois meses depois o hemograma, constantes corpusculares, reticulócitos e níveis séricos de vitamina B12 eram normais.O ferro sérico desceu para o limite inferior da normalidade.

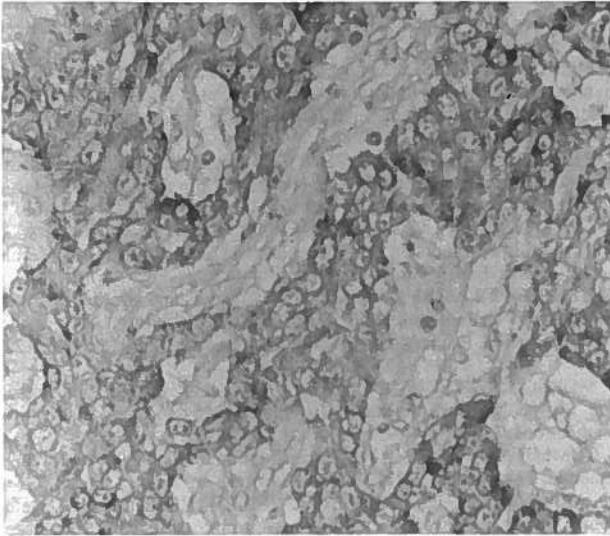


Fig.6 - Marcação neuroendócrina(cromogranina A ++)  
com forte positividade nas células,(x400).

A endoscopia repetida 6 meses depois revelou apenas grande friabilidade da mucosa do fundo que histologicamente correspondia a gastrite crônica atrofica com metaplasia pseudopilórica, sem displasia (Fig. 7).

A gastrinénia, determinada apenas nesta altura, foi normal. O doseamento do ácido 5HIA continuou a ser normal.

Ao fim de 1 ano a doente mantém-se assintomática, medicada apenas com 1 mg/mês IM de Vitamina B12.

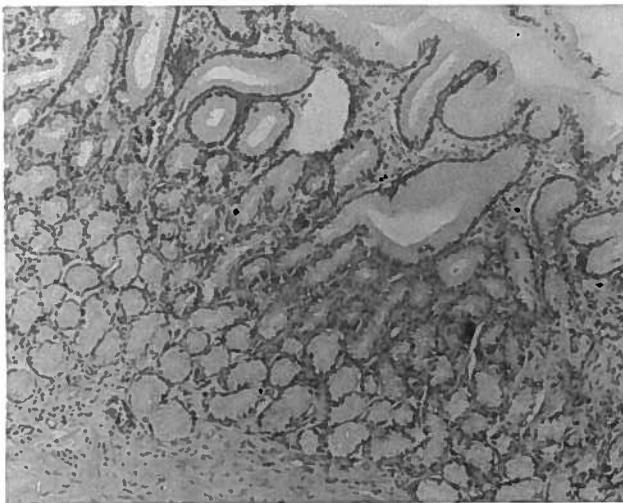


Fig.7 - Mucosa gástrica do fundo, com gastrite crônica atrofica e metaplasia pseudopilórica, (H.E.,x400).

## DISCUSSÃO

A anemia perniciosa é uma doença de causa desconhecida em que a atrofia gástrica leva a uma ausência ou redução severa de factor intrínseco, com consequente má absorção de vitamina B12 e podendo estar associada a outras doenças autoimunes(mixedema, tireotoxicose, doença de Hashimoto, doença de Addison, vitiligo)<sup>6,8</sup>. Há anticorpos antifactor intrínseco no soro e suco gástrico em 40% a 57%<sup>5,9</sup> e anticorpos anticélula parietal em 85% a 90% dos doentes.

Os doentes com anemia perniciosa têm uma incidência aumentada de neoplasias gástricas nomeadamente carcinomas e tumores neuroendócrinos (carcinóides)<sup>2,3,5,10</sup>. Esta incidência aumentada de neoplasias tem sido atribuída à hipergastrinémia consequente à atrofia gástrica<sup>3,11</sup>. Em alguns estudos<sup>6</sup> relaciona-se a secreção de gastrina com a presença de células endócrinas na mucosa gástrica (as células ECL) e com a eventual evolução destas num sentido neoplásico.

O termo carcinóide não tem significado preciso. Tem sido utilizado para designar todos os tumores neuroendócrinos do tubo gastrointestinal, ou de outros órgãos, benignos ou malignos, com ou sem actividade hormonal comprovada<sup>11</sup>. Alguns autores propõem que se abandone a designação «carcinóide» e que se utilize a expressão genérica de tumores neuroendócrinos para todas as neoplasias gastrointestinais com actividade neuroendócrina demonstrável. Estes tumores seriam classificados indicando qual a produção hormonal, avaliada por histoquímica e imunohistoquímica, a existência ou não de expressão humoral assim como qual a agressividade clínica previsível<sup>11</sup>. Tendo este tipo de tumores uma origem mais frequente na mucosa intestinal também tem sido discutida a possibilidade de se desenvolverem em áreas de metaplasia intestinal da mucosa gástrica<sup>12</sup>. Os trabalhos feitos neste sentido não têm sido até à data conclusivos<sup>2</sup>.

Na gastrite crônica atrofica pode haver dois tipos de metaplasia: intestinal (substituição da mucosa gástrica normal por mucosa de tipo intestinal) ou pseudopilórica (substituição da mucosa gástrica do fundo e corpo por células mucosas idênticas às da mucosa do antro, com perda de células parietais)<sup>2,8,13</sup>.

Na 1ª biopsia desta doente, já se observa substituição da mucosa do fundo por células mucosas do tipo do antro embora ainda se observem algumas células parietais residuais, enquanto que na 2ª biopsia a metaplasia pseudopilórica é mais evidente com ausência quase total de células parietais.

Em estudos prospectivos tem-se encontrado em doentes com anemia perniciosa uma incidência de carcinóide gástrico de 3%, múltiplos, ou únicos<sup>3,5</sup>. A invasão dos gânglios regionais e metástase hepática é mais frequente na forma múltipla. A evolução do carcinóide gástrico em doentes com anemia perniciosa tem sido considerada mais benigna do que em doentes sem esta associação<sup>2,7</sup>. Nestes, a produção hormonal é muito menos frequente do que nas localizações intestinais bem como os sintomas associados (p.ex. «flush», diarreia, broncospasmo). No entanto, cerca de 15% dos carcinóides gástricos são atípicos<sup>14</sup>, com pouca diferenciação, muito celulares, com padrão sólido de crescimento, pleomorfismo celular acentuado, grande número de figuras mitóticas e ocasionais áreas de necrose. Algumas destas características foram encontradas neste caso e por isso ele é classificado como carcinoma neuroendócrino com características atípicas<sup>3</sup>. Os carcinóides gástricos atípicos e pouco diferenciados podem ser histologicamente indistinguíveis dos adenocarcinomas pouco diferenciados<sup>3,5,7</sup> e a histoquímica e imunohistoquímica são fundamentais para reconhecer as suas características endócrinas<sup>4</sup>. Salientamos que todos os carcinomas com padrão trabecular ou insular com esclerose do estroma devem ser avaliados nesse sentido<sup>3</sup>, uma vez que 7% de todos os adenocarcinomas gástricos são carcinóides ou tumores mistos<sup>7</sup>.

No nosso caso, a doente não tinha quadro clínico de tumor carcinóide. Os doseamentos de ácido 5HIA na urina foram persistentemente normais. O estudo imunohistoquímico revelou actividade neuroendócrina. A classificação histológica como tumor neuroendócrino atípico pode-nos fazer prever um comportamento agressivo com aparecimento de metástases à distância<sup>3</sup>.

A estimulação endócrina crônica consequente à atrofia gástrica e que leva às alterações de metaplasia da mucosa, pode também provocar alterações displásicas, havendo casos de diferenciação mista com coexistência de adenocarcinomas e carcinóides<sup>4</sup>.

Num estudo recente de seguimento clínico e endoscópico em 80 doentes com anemia perniciosa<sup>10</sup> verificou-se uma boa evolução no que diz respeito às lesões de displasia da mucosa. Propõem

os autores deste trabalho que todos os doentes com anemia perniciosa tenham uma avaliação endoscópica gástrica inicial com biópsias múltiplas e remoção das lesões polipóides sempre que possível<sup>6</sup>. Os doentes com displasia grave ou polipos adenomatosos não removidos devem ser reexaminados com intervalo de poucos meses enquanto aqueles que tenham lesões ligeiras a moderadas de displasia da mucosa poderão repetir o exame com um intervalo de cinco anos<sup>10</sup>.

Outros autores<sup>10</sup> recomendam a remoção endoscópica de tumores com diâmetro inferior a 2 cm e uma atitude diferenciada para com os tumores maiores que 2 cm consoante exista ou não invasão da camada muscular<sup>7</sup>, o que também não parece existir no nosso caso.

Também de uma maneira geral é reconhecido um melhor prognóstico aos casos de carcinoma gástrico surgindo em doentes com anemia perniciosa<sup>2,7</sup>. Assim, se por um lado pensamos poder tomar uma atitude mais conservadora em relação à vigilância endoscópica no caso que descrevemos, por se tratar de um tumor carcinóide pediculado, único, sem invasão da camada muscular e com um diâmetro inferior a 2 cm, por outro lado o padrão atípico, frequentemente associado a metástases, impõe uma vigilância mais frequente.

#### BIBLIOGRAFIA

1. WANGBERG B., GRIMELIUS M, GRANÉRUS G et al.: The role of gastric resection in the management of multicentric argyrophil gastric carcinoids. *Surgery*.1990; 108: 851-7.
2. MORGAN JE, KAISER CW, JOHNSON W, et al.: Gastric carcinoid (gastrinoma). Associated with achlorhydria (pernicious anemia). *Cancer*. 1983; 51: 2332-2340.
3. MENDELSON G, DE LA MONTE S, DUN J, et al.: Gastric carcinoid tumors, endocrine cell hyperplasia, and associated intestinal metaplasia. *Histologic, Histochemical, and Immunohistochemical findings*. *Cancer*.1987; 60:1022-1031.
4. BERENT CR, JEWELL LD, SHNITKA TK, et al.: Multicentric gastric carcinoids complicating pernicious anemia. Origin from the metaplastic endocrine cell population. *Arch Pathol Lab Med*. 1989; 113: 399-403.
5. BORCH K., RENVALL H, LIEDBERG G.: Endocrine cell proliferation and carcinoid development: A review of new aspects of hipergastrinaemic gastritis. *Digestion*. 1986. 35: suppl.1: 106-115.
6. HELLING TS, WOOD WG.: Gastric carcinoids and atrophic gastritis. Evidence for an association. *Arc Surg*. 1983; 118: 765-768.
7. STUART RC. Primary gastric carcinoids. *Br J Surg*. 1991; 78 n°1: 122-123.
8. MORSON BC, DAWSON INP, DAY DW, et al.: Gastritis. In *Morson and Dawson's. Gastrointestinal Pathology*. 3ª ed. Blackwell scientific publications. 1990; 94-119.
9. CUMMINS D, ARDEMAN S. Intrinsic factor antibodies and pernicious anaemia. *The Lancet*. 1991; 38: 383-384.
10. ARMBRECHT U, STROCKBRUGGER RW, RODE J, et al.: Development of gastric dysplasia in pernicious anaemia: a clinical and endoscopic follow up study of 80 patients. *Gut*.1990; 31: 1105-1109.
11. CHEJFAC G, FALMER S, ASKENSTEN U, et al.: Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Path Res Pract*. 1988; 183: 143-154.
12. ROKKAS T., FILIPE MI, SLADEN GE.: Detection of an increased incidence of early gastric cancer in patients with intestinal metaplasia type III who are closely followed up. *Gut*. 1991; 32: 110-1113.
13. DAY DW, HUSAIN OAN.: Acute and chronic non-specific gastritis. in *Biopsy pathology of the oesophagus, stomach and duodenum*. Gottlieb LF, Neville AM, Walker F edit. Chapman and Hall Lda. 1986: 85-120.
14. WILANDER E.: Endocrine cell tumors. in *Gastrointestinal and oesophageal pathlogy*. Whitehead editor. Churchill Livingston. 1989: 629-641.