

TUMOR CARCINÓIDE

CONTRIBUTO DA ECOCARDIOGRAFIA

PARA O DIAGNÓSTICO

Pedro AMADOR, Lígia MENDES, Sara GONÇALVES,
José Ferreira SANTOS, Filipe SEIXO, Leonor PARREIRA, Luís SOARES

RESUMO

Introdução: Os tumores carcinóides são raros e a maioria tem origem nas células neuroendócrinas do tracto gastrointestinal. A Síndrome Carcinóide manifesta-se clinicamente por rubor facial, diarreia e broncospasmo. Metade destes doentes têm doença carcinóide cardíaca, atingindo as cavidades direitas do coração, causando insuficiência e estenose das válvulas tricúspide e pulmonar e, subsequentemente, insuficiência cardíaca direita. **Caso Clínico:** Mulher de 73 anos internada com quadro de insuficiência cardíaca associada a episódios de diarreia e rubor facial. Fez ecocardiograma que revelou características típicas de doença carcinóide cardíaca. A TAC do abdómen mostrou uma massa no intestino delgado. O doseamento do ácido 5-hidroxi-indol-acético na urina de 24 horas e a cintigrafia com pentatretóido-índio-111 corroboraram o diagnóstico. A doente foi tratada com furosemida, varfarina, digoxina e octreótido, com melhoria clínica. **Conclusão:** O ecocardiograma permitiu estabelecer o diagnóstico provisório de uma doença rara baseado em imagens patognomónicas.

SUMMARY

CARCINOID TUMORS

Echocardiographic Contribution to the Diagnosis

Introduction: Carcinoid tumors are rare, most commonly originating from the neuroendocrine cells in the gastrointestinal tract. Carcinoid syndrome is characterized by flushing, diarrhea, and bronchospasm. Half of these patients have carcinoid heart disease, affecting the right side of the heart, causing tricuspid and pulmonary regurgitation and stenosis and subsequently right heart failure. **Case Report:** 73-year-old female was admitted with heart failure associated with episodes of diarrhea and flushing. The echocardiogram showed typical characteristics of carcinoid heart disease. The CT scan of abdomen showed a small bowel mass. The 24-hour urine 5-hydroxyindoleacetic acid (SHIAA) and indium-111-pentetreotide scintigraphy confirmed the diagnosis. The patient was treated with furosemide, warfarine, digoxin and octreotide and there was clinical improvement. **Conclusion:** The echocardiogram was very useful, establishing the provisory diagnosis of a rare disease based on pathognomonic echocardiographic features.

P.A., L.M., S.G., J.F.S., F.S., L.P.,
L.S.: Serviço de Cardiologia.
Centro Hospitalar de Setúbal
EPE. Setúbal. Portugal.

© 2011 CELOM

INTRODUÇÃO

As doenças primárias das válvulas tricúspide e pulmonar são raras, mas quando ocorrem devem-se a anomalias congénitas, doença cardíaca reumática, endocardite infecciosa e doença carcinóide cardíaca¹.

Os tumores carcinóides são raros (incidência de aproximadamente 1/100 000), 90% dos casos têm origem nas células neuroendócrinas do tracto gastro-intestinal, são frequentemente de crescimento indolente e podem ser assintomáticos durante muitos anos². Segregam substâncias vasoativas (serotonina, taquicicina e prostaglandinas), que são inibidas a nível hepático³. Quando a quantidade de substâncias vasoativas produzida suplanta a capacidade de inactivação hepática surgem os sintomas: rubor facial, diarreia secretória e broncospasm; a chamada Síndrome Carcinóide. A doença carcinóide cardíaca atinge 50-70% destes doentes e resulta da deposição de tecido fibroso no endocárdio e válvulas direitas⁴. O envolvimento das cavidades esquerdas do coração é raro (até 15% dos casos), porque a serotonina também é inactivada no parênquima pulmonar, embora possa ocorrer na presença de carcinóide brônquico ou *shunt*⁵.

Os tumores carcinóides são ainda hoje uma entidade de difícil manejo não só porque o diagnóstico é difícil e tendencialmente tardio, mas principalmente porque as armas terapêuticas disponíveis raramente são curativas. Na última década os análogos da somatostatina (i.e octreótido) revelaram-se como o tratamento mais promissor, com redução quer dos sintomas, quer da massa neoplásica, com provável aumento de sobrevida embora tal ainda não esteja comprovado^{6,7}.

CASO CLÍNICO

O caso clínico apresentado pelos autores reporta-se a uma mulher de 73 anos de idade, aparentemente saudável até cerca de quatro meses antes da admissão hospitalar, altura em que iniciou quadro clínico caracterizado por cansaço e dispneia para médios esforços e edema dos membros inferiores até ao joelho. Negava ortopneia, dispneia paroxística nocturna, angor, palpitações ou síncope. Não tinha factores de risco cardiovascular, nem história prévia de doença cardiovascular. Não fazia qualquer terapêutica medicamentosa em ambulatório.

Cerca de um mês antes da admissão a doente referia perda de peso (cerca 5% da massa corporal), diarreia aquosa abundante e anorexia. Referia ainda episódios de rubor facial intenso. Negava febre, vômitos ou outros sintomas acompanhantes.

Na admissão a doente apresentava-se apirética, eupneica, com uma pressão arterial de 94/45 mmHg e frequência cardíaca de 78 bpm. À observação salientava-se ingurgitamento jugular de 12 cm a 45°, ascite e edema pré-tibial bilateral. À auscultação cardiopulmonar salientava-se: arritmia completa, sopro proto-sistólico grau III/VI no bordo esquerdo do esterno e desdobramento paradoxal de S2; diminuição do murmúrio vesicular da base do hemitórax direito. Laboratorialmente tinha hipocaliémia (2,9 meq/L), hipoalbuminémia (3,2 g/dL) e elevação do BNP (*B-type Natriuretic Peptide* - 1247 pg/mL). Não tinha elevação dos parâmetros inflamatórios.

A telerradiografia pósterio-anterior do tórax mostrava hipotransparência do ângulo do seio costofrénico direito (linha de Ellis-Damoiseau) compatível com derrame pleural à direita. Apresentava ainda proclividade do arco inferior



Fig. 1 (A) – Eixo longo paraesternal de cavidades direitas mostrando a válvula tricúspide com folhetos espessados, fixos e retraídos; (B) – Apical 4 câmaras

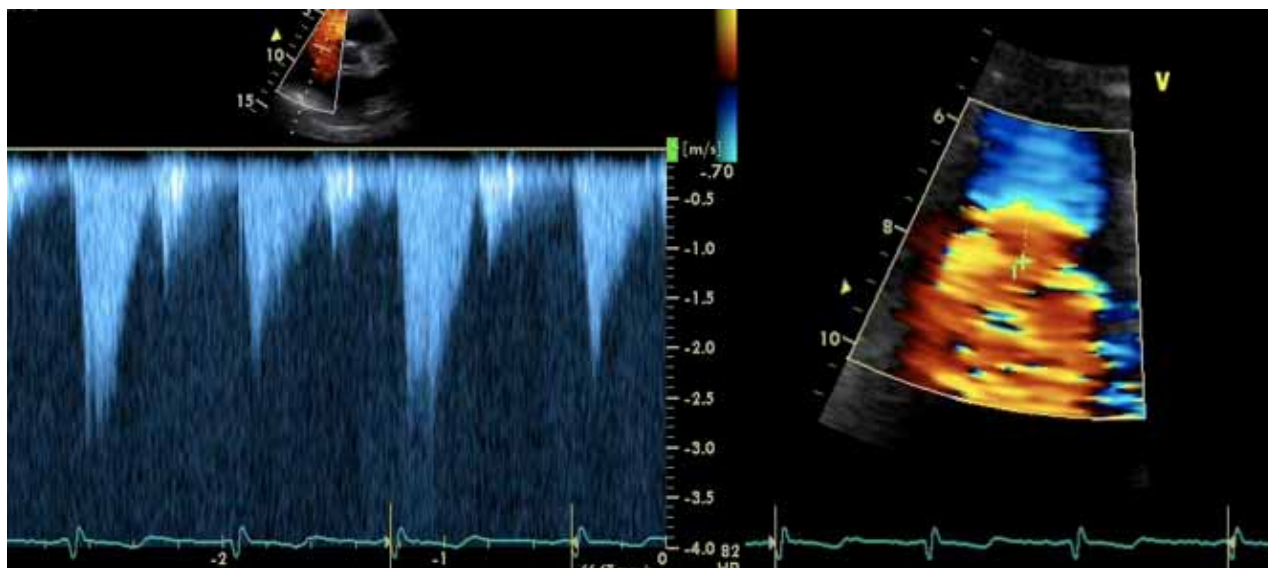


Fig. 2 (A) – Doppler contínuo da válvula tricúspide evidenciando o perfil em forma de punhal, com pressão de pico precoce e declínio rápido; (B) – Raio de PISA de 11 mm da válvula tricúspide (com um limite de Nyquist de 40 cm/s)

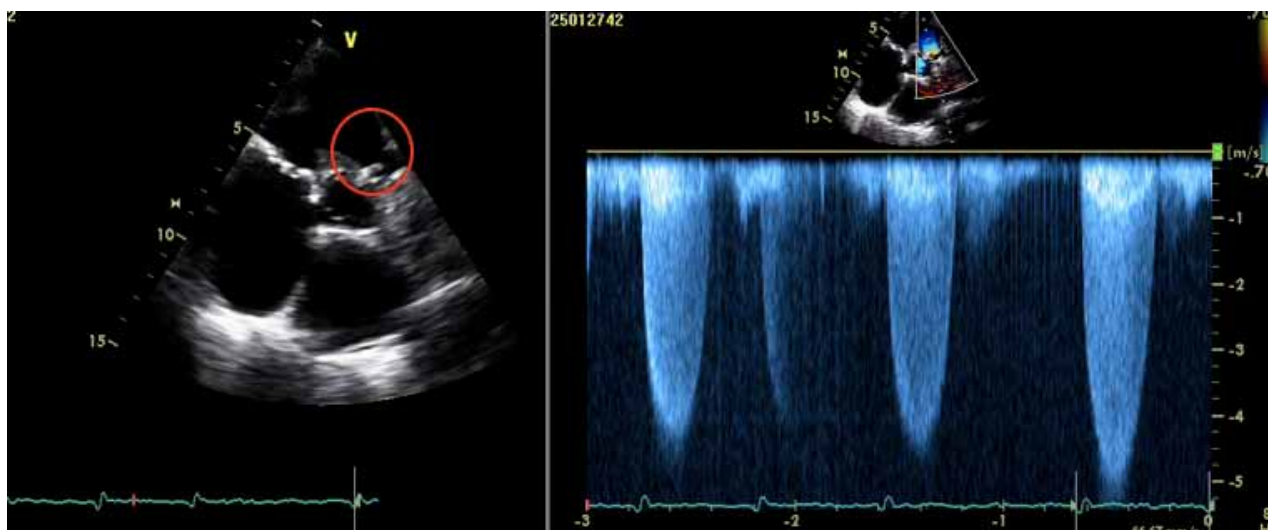


Fig. 3 (A) – Curto eixo para-esternal mostrando a válvula pulmonar (B) – Doppler contínuo da válvula pulmonar

do bordo direito da silhueta cardíaca e deslocamento do apêx acima do diafragma compatível com dilatação da aurícula direita. O electrocardiograma mostrava fibrilhação auricular com complexos QRS de baixa amplitude.

No ecocardiograma transtorácico era evidente uma válvula tricúspide espessada, com folhetos retraídos, fixos e não-coaptantes (Figura 1A) com insuficiência grave, equalizações muito precoces entre as pressões ventriculares e auriculares direitas (Figura 2A), com inversão da onda S no fluxo das veias supra-hepáticas e raio de PISA (*Proximal Isovelocity Surface Area*) de 11 mm (Figura 2B). A válvula pulmonar tinha cúspides muito espessadas e imóveis (Figura 3), com estenose severa (Figura 3), gradiente transvalvular máximo de 81 mmHg (média de três ciclos) e insuficiência ligeira. O ventrículo direito tinha paredes com espessura no limite superior do normal,

com boa função sistólica, com TAPSE (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*) de 20 mm e onda S (*Doppler tissular do anel tricúspide*) de 12 cm/s. A artéria pulmonar não se encontrava dilatada. O ventrículo esquerdo não tinha alterações estruturais, mantinha boa função sistólica global e segmentar sem evidência de disfunção diastólica. A aurícula esquerda tinha volume aumentado e as válvulas esquerdas eram normais.

Não tendo sido identificadas outras causas possíveis, suspeitou-se de doença cardíaca carcinóide. Neste contexto decidiu-se investigar a presença de neoplasia carcinóide. A tomografia computadorizada (TC) do abdómen mostrou uma massa redonda circunscrita na raiz do mesentério, em contacto com ansa do intestino delgado (com cerca de 3,5 cm de diâmetro) e ascite. A investigação laboratorial adicional mostrou elevação da concentração urinária do

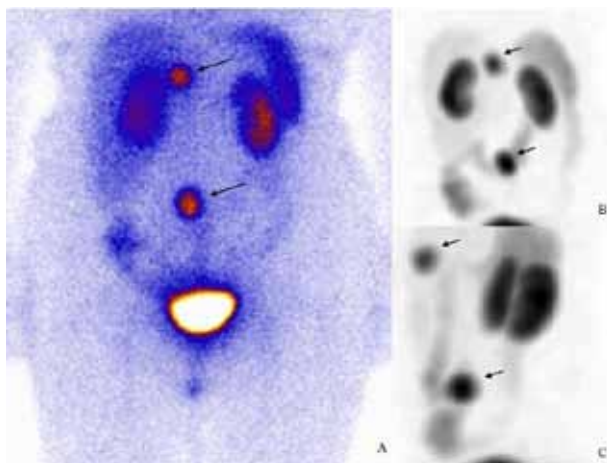


Fig. 4 - Cintigrafia com Pentatreótido-Índio-111 mostrando 2 lesões expressando receptores para a somatostatina. A lesão superior corresponde a sede hepática e a lesão inferior a sede intestinal. (A) e (B) – plano frontal; (C) – plano sagital

ácido 5-hidroxi-indol-acético ([5-HIAA] = 113,5 mg/24h; normal < 8,2 mg/24h). A cintigrafia com pentatreótido-índio-111 mostrou duas lesões expressando receptores para a somatostatina (Figura 4): uma lesão abdominal (correspondendo ao tumor primário visível na TAC) e uma lesão hepática.

Foi feito o diagnóstico de Síndrome Carcinóide com doença cardíaca carcinóide. A doente foi tratada com furosemida, digoxina, varfarina e octreótido subcutâneo (análogo da somatostatina). A cirurgia de excisão do tumor primário foi protelada, devido à localização anatómica do tumor e ao risco cirúrgico inerente. A cirurgia de substituição valvular foi recusada pela doente.

A doente teve alta para domicílio referenciada para *follow-up*. Encontra-se estável e continua tratamento médico. Houve remissão dos sintomas de insuficiência cardíaca (classe I da *New York Heart Association*) e a doente não voltou a ter episódios de diarreia ou rubor.

Um ano após o início do tratamento médico o doseamento do de 5-HIAA era normal (7,5 mg/24h). No ecocardiograma e Octreoscan™ de controlo não houve regressão das lesões já descritas.

DISCUSSÃO

A doente tem uma neoplasia carcinóide primária do intestino delgado que metastizou para o fígado. A produção de serotonina pelo tumor, aumenta a síntese de TGF- β e colagénio pelas células intersticiais das válvulas⁸, sendo responsável, em parte, pela formação de placas carcinóides nas cavidades direitas do coração, com envolvimento das válvulas tricúspide e pulmonar. As placas da válvula tricúspide desenvolvem-se

tendencialmente na face ventricular dos folhetos causando aderência ao endocárdio e insuficiência valvular; o tecido fibroso ao nível do anel tricúspide causa constrição do anel e estenose. Em relação à válvula pulmonar, as placas desenvolvem-se na raiz pulmonar provocando estenose⁹. As estenoses e insuficiência valvulares direitas condicionam o quadro de *insuficiência cardíaca direita*. É de notar que a combinação de insuficiência tricúspide grave e estenose pulmonar é particularmente problemática pois a última exacerba a primeira, contribuindo para uma diminuição significativa do débito cardíaco. Acresce ainda a presença de fibrilhação auricular e respectiva perda de contributo da contração auricular para o enchimento ventricular.

A serotonina produzida pelo tumor é metabolizada pelas monoamina oxidases hepáticas em 5-HIAA, que tem excreção urinária. Os níveis séricos de 5-HIAA têm uma elevada sensibilidade (100%) para detecção de doença carcinóide cardíaca e correlacionam-se com a progressão da doença e prognóstico¹⁰. Salienta-se ainda, que dietas com consumo de bananas, nozes, ananás ou kiwi podem aumentar os níveis séricos de 5-HIAA, levando a falsos resultados positivos. O consumo de alguns fármacos como a fenfluramina (reductor do apetite retirado do mercado) produz alterações valvulares semelhantes às produzidas pelos tumores carcinóides devido à sua acção serotoninérgica nos tecidos humanos. A doente negou hábitos medicamentosos e a pesquisa de 5-HIAA foi executada após dieta específica.

O ecocardiograma teve um papel essencial no diagnóstico, mostrando imagens patognomónicas de doença carcinóide cardíaca: válvula tricúspide com folhetos e aparelho subvalvular espessados e retraídos, com coaptação incompleta, condicionando insuficiência valvular moderada a grave e *Doppler* contínuo da válvula tricúspide evidenciando o perfil em *forma de punhal*, com pressão de pico precoce e declínio rápido; válvula pulmonar espessada e retraída com insuficiência e estenose^{4,11}.

A cintigrafia com pentatreótido-índio-111 (Octreoscan™) corroborou o diagnóstico. O Octreoscan™ liga-se aos receptores da somatostatina dos tecidos corporais, concentrando-se nos tecidos com maior densidade de receptores, tendo elevada sensibilidade para diagnóstico de tumores carcinóides (80-100%).

As opções terapêuticas são limitadas. Nos doentes com metastização hepática o tratamento é paliativo e essencialmente sintomático. O alívio dos sintomas pode ser conseguido por excisão do tumor primário ou embolização da artéria hepática, quando existem metástases hepáticas e em casos seleccionados. A insuficiência cardíaca direita pode ser tratada com diuréticos e digoxina. O tratamento com octreótido

permite melhoria da diarreia e rubor facial e a diminuição da concentração urinária de 5-HIAA⁶. Existe alguma evidência que sugere que o interferão alfa também pode ter um papel na redução da massa tumoral, podendo ser usado em combinação com o octreótido. No entanto, não existem dados que sugiram a regressão das lesões cardíacas com nenhum dos dois fármacos.

A intervenção cirúrgica valvular melhora os sintomas e provavelmente a sobrevida^{5,12}. No entanto, a mortalidade perioperatória pode chegar aos 10%, sendo as principais complicações a hemorragia e insuficiência cardíaca direita¹³. O *timing* óptimo para cirurgia de substituição das válvulas tricúspide e pulmonar não foi estabelecido. Também não existe consenso acerca do melhor tipo de prótese: antes do advento da terapêutica com análogos da somatostatina, as válvulas biológicas eram preteridas em favor das válvulas mecânicas pois estas eram menos susceptíveis a lesão por placas carcinóides. No entanto, as válvulas biológicas não requerem anticoagulação crónica e têm menor risco de trombose.

O uso de valvuloplastia por balão, pode ser equacionado em doentes sem indicação para cirurgia, mas pode não ser exequível uma vez que os doentes com lesões estenóticas muitas vezes têm insuficiência valvular. O sucesso deste tipo de procedimento é muito limitado e os resultados são controversos.

CONCLUSÃO

A doença carcinóide cardíaca é rara, mas é uma importante causa de doença valvular tricúspide e pulmonar, causando insuficiência cardíaca direita. Existem duas importantes chaves para o seu diagnóstico: o ecocardiograma transtorácico e o doseamento urinário (24h) do ácido 5-HIAA. O ecocardiograma permitiu estabelecer o diagnóstico provisório baseado em imagens patognomónicas. Actualmente, a terapêutica médica e cirúrgica permitem um melhor controlo dos sintomas e prolongamento da sobrevida.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Paula Colarinha as imagens de Octreoscan.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. FOX DJ, KHATTAR RS: Carcinoid Heart Disease: Presentation, diagnosis and management. *Heart* 2004;90:1224-8
2. MODLIN IM, SANDOR A: An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997;79:813-829
3. BATTACHARYYA S, VAVAR J, DREYFUS G et al: Carcinoid Heart Disease. *Circulation* 2007;116:2860-2865
4. PELLIKKA PA, TAJIK AJ, KHANDHERIA BK et al: Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation* 1993;87:1188-97
5. CONNOLLY HM, SCHAFF HV, MULLANY CJ et al: Surgical management of left sided carcinoid heart disease. *Circulation* 2001;104(suppl):I-36-40
6. MATTHEW HK, ROBERT JM: Carcinoid tumours. *N Engl J Med* 1999;340:858-868
7. QUAEDVLIEG P, VISSER O, LAMERS C, JANSSEN-ILEJEIN M, TAAL B: Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in the Netherlands. *Ann Onc* 2001;12:1295-1300
8. JIAN B, XU J, CONNOLLY J et al: Serotonin mechanisms in heart valve disease, I: serotonin-induced up-regulation of transforming growth factor α via G-protein signaltransduction in aortic valve interstitial cells. *Am J Pathol* 2002;161:2111-21
9. LUNDIN L, NORHEIM I, LANDELIUS J et al: Relationship of circulating vasoactive substances to ultrasound detectable cardiac abnormalities. *Circulation* 1988;77:264-9
10. MOLLER JE, CONNOLLY HM, RUBIN J et al: Factors associated with the progression of carcinoid heart disease. *N Engl J Med* 2003;348:1005-15
11. HOWARD RJ, DROBAC M, RIDER WD et al: Carcinoid heart disease: diagnosis by two dimensional echocardiography. *Circulation* 1982;66:1059-65
12. MOLLER JE, PELLIKKA PA, BERNHEIM AM et al: Prognosis of carcinoid heart disease: an analysis of 200 cases over two decades. *Circulation* 2005;112:3320-2
13. CONNOLLY HM, NISHIMURA RA, SMITH HC et al: Outcome of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:410-6

