

Manifestações oftalmológicas de carcinoma neuroendócrino: relato de caso

Ophthalmic manifestations of neuroendocrine carcinoma: case report

Lia Paula Miranda Aguiar¹
 Marcel Tadeu de Oliveira e Silva²
 Karla Veloso de Carvalho³
 Bruno Castelo Branco⁴
 André Barbosa Castelo Branco⁵
 Epaminondas Castelo Branco Neto⁶

RESUMO

Relatar o caso de um paciente de 43 anos com metástase de carcinoma neuroendócrino intracraniana e intra-orbitária, cujas primeiras manifestações foram oftalmológicas. Relato de caso. Remissão temporária do quadro clínico após um ciclo de quimioterapia. A análise histopatológica e a imuno-histoquímica foram sugestivas de carcinoma neuroendócrino. A regressão das manifestações clínicas após quimioterapia e o óbito posterior aos ciclos de quimioterapia nos faz pensar na necessidade da criação de protocolos de tratamento para essa forma de neoplasia, levando em consideração, fatores locais e/ou sistêmicos.

Descritores: Carcinoma neuroendócrino/complicações; Neoplasias orbitárias/secundário; Neoplasias orbitárias/quimioterapia; Vincristina/uso terapêutico; Prednisona/uso terapêutico; Manifestações oculares; Relato de caso

INTRODUÇÃO

O carcinoma neuroendócrino é uma doença rara, também conhecida como tumor carcinóide devido à semelhança histopatológica com os carcinomas do trato gastrointestinal, porém apresenta comportamento menos agressivo⁽¹⁾. Ele representa 12 a 15% dos tumores carcinóides⁽²⁾. Metástases cerebrais afetam 10-30% dos casos em adultos e podem afetar a órbita por contigüidade e apresentar sintomas oculares variados, sendo as manifestações mais comuns a proptose e o descolamento de retina associado à baixa de acuidade visual, quando acomete a coróide, além da órbita⁽³⁾. O local de origem mais comum desses tumores são apêndice, intestino delgado, reto, cólon, estômago e pulmão, com frequência variando de 30 a 50%, 15 a 35%, 12 a 15%, 2 a 7%, 2 a 4% e 10 a 25% respectivamente^(1-4,8-9). Outras manifestações menos comuns são: celulite orbitária, diplopia e fotopsia⁽⁸⁻⁹⁾.

Este trabalho relata o caso de um paciente com metástase intracraniana com extensão intra-orbitária enfatizando as manifestações oculares e o comportamento imuno-histoquímico deste carcinoma neuroendócrino.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 43 anos de idade, procurou o serviço de oftalmologia do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos com queixa de pálpebra superior direita baixa, diminuição progressiva da visão e dos movimentos do olho direito (OD) há 1 mês, associado a cefaléia. Referia o uso de Lumigan® colírio em ambos os olhos (AO), prescrito há 15 dias por oftalmologista que o atendeu previamente em outro serviço.

Ao exame, apresentava acuidade visual (AV) de vultos em OD e de 20/20

¹ Aluna do segundo ano do Curso de Especialização em Oftalmologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Salvador (BA).

² Aluno de segundo ano do Curso de Especialização em Oftalmologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos da UFBA. Salvador (BA).

³ Aluna de terceiro ano do Curso de Especialização em Oftalmologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos da UFBA. Salvador (BA).

⁴ Doutor em Oftalmologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). São Paulo (SP). Pós-Doutorado em Oftalmologia pela Universidade da Califórnia. São Francisco (EUA).

⁵ Professor Adjunto e Doutor em Oftalmologia pela UFBA. Salvador (BA).

⁶ Professor Adjunto e Doutor em Oftalmologia pela UFBA. Salvador (BA).

Endereço para correspondência: Epaminondas Castelo Branco. Rua Horácio Urpia, 01/1101 - Salvador (BA) CEP 40150-250
 E-mail: ebranco@uol.com.br

Recebido para publicação em 08.06.2004
 Aprovação em 04.03.2005

em OE. Ao exame externo, observava-se proptose, ptose e discreta midríase à direita, e reflexos pupilares lentos em AO. A exoftalmometria era 24 mm em OD e 19 mm em OE em base 108. A avaliação da motilidade ocular demonstrou redução acentuada dos movimentos do OD nas posições diagnósticas do olhar. A tonometria de aplanção era 21 mmHg em AO. No mapeamento de retina do olho direito, foram observados meios claros, fundus tigróides, hiperemia da papila com apagamento da borda superior do nervo óptico, engurgitamento venoso e presença de hemorragias retinianas superficiais. Em OE, apresentava papila com bordos nítidos e engurgitamento venoso. Apresentava volume do pescoço aumentado com gânglios pré-auriculares, submandibulares e retro-auriculares palpáveis e dolorosos.

O paciente realizou tomografia de crânio e órbitas que evidenciaram formação expansiva de provável natureza neoplásica, ocupando células etmoidais com extensão para cavidades orbitárias e fossa craniana anterior, associada à compressão do nervo óptico à direita e dos músculos retos mediais, mais acentuada à direita. A biópsia ganglionar demonstrou neoplasia maligna indiferenciada metastática. A citologia oncótica do líquido cefalorraquidiano (LCR) foi positiva para neoplasia maligna indiferenciada de grandes células, sendo interrogado o diagnóstico de linfoma. A biópsia de medula óssea evidenciou discreta redução de celularidade, ausência de infiltração por linfoma e a imunohistoquímica foi negativa para todos os marcadores de diferenciação epitelial, linfocíticas e para os marcadores neuroendócrinos, caracterizando neoplasia maligna indiferenciada, sugestiva de carcinoma neuroendócrino, com base nos achados morfológicos.

Durante a evolução na enfermagem, o paciente apresentou aumento de gânglios cervicais, cervicalgia e piora da AV em AO, evoluindo para percepção luminosa (PL). Após citologia, foi iniciado metilprednisolona venosa 100 mg/dia, e após 5 dias de uso foi introduzido ciclofosfamida, adriamicina, vincristina e prednisona (esquema CHOP). Após o primeiro ciclo de quimioterapia, o paciente evoluiu com melhora da AV para



Figura 1 – A e B: Retinografia OD e OE; C e D: Manifestações clínicas do paciente antes e depois da quimioterapia

20/25 em OE, regressão da proptose, do volume cervical e da cervicalgia à direita. Foi observada também, melhora da motilidade ocular, porém mantendo discreta limitação da adução e da supradução do OD. A pressão intra-ocular após o primeiro ciclo de quimioterapia era 11 mmHg em OD e 15 mmHg em OE.

Após diagnóstico anatomopatológico, o paciente foi encaminhado ao serviço de oncologia e de neurologia do Hospital Aristides Maltês, onde fez outros ciclos de quimioterapia ambulatorialmente. Evoluiu com crises convulsivas, sendo internado no Hospital Municipal da sua cidade natal, falecendo após 2 meses do internamento.

DISCUSSÃO

O caso descrito expõe alguns aspectos relevantes do diagnóstico do carcinoma neuroendócrino, que embora de ocorrência relativamente rara⁽⁷⁾, é de interesse de várias especialidades médicas, incluindo a oftalmologia.

O tumor foi reconhecido em quatro diferentes padrões histológicos: padrão A (lóbulos sólidos ou massas), B (trabecular ou corda "like"), C (Tubular ou rosetas "like") e D (misto)⁽⁸⁻⁹⁾. Esses padrões foram caracterizados utilizando a imunohistoquímica e eletromicroscopia de observação em uma revisão de 15 casos de tumores carcinóides do olho e órbita. Os marcadores imunohistoquímicos positivos para esse tumor são: enolase neuro-específica, cromogranina e sinatopsina⁽¹⁻⁹⁾.

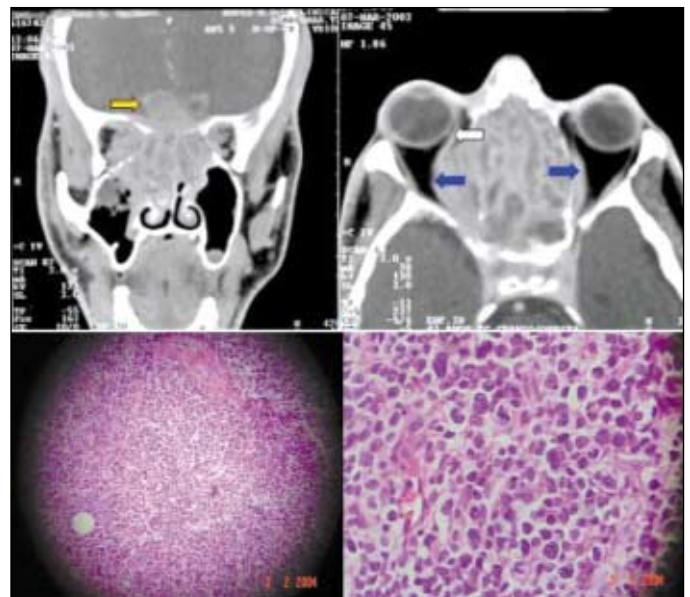


Figura 2 – Tomografia computadorizada após contraste intravenoso. A: Imagem coronal; B: Imagem axial. Formação expansiva ocupando as células etmoidais com destruição de septos intercelulares e lâminas papiráceas e extensão para órbitas (setas azuis) e fossa craniana anterior (seta amarela). Seta branca, músculo reto medial deslocado. C: Tumor subcapsular e tecido linfóide normal 100x (linfonodo com arquitetura parcialmente substituída por infiltração de neoplasia maligna indiferenciada). D: Tumor em maior aumento HE com células grandes com núcleos volumosos pleomórficos e escassos citoplasmas. A neoplasia infiltra no seio subcapsular e medular, além do tecido fibro-adiposo circunjacente

O carcinoma neuroendócrino ocorre mais freqüentemente na faixa etária dos 50 anos, podendo variar entre a segunda e a nona década, com poucos casos acometendo crianças e adolescentes⁽²⁾. O tumor é duas vezes mais freqüente em homens que em mulheres, sendo raro em negros⁽²⁾. Não foram encontradas diferenças de incidência quanto à distribuição geográfica. No caso relatado, a idade de apresentação e sexo estão condizentes com a literatura pesquisada.

As manifestações clínicas e oftalmológicas relacionadas a esta neoplasia estão intimamente ligadas a extensão e localização do tumor. Os achados oftalmológicos podem ser a primeira manifestação do quadro clínico descrito⁽⁸⁻⁹⁾. Alguns autores relataram as manifestações de 15 casos de metástase de tumor carcinóide. Os locais de metástase mais comum foram a órbita e a coróide com sete casos, seguido da íris com um caso⁽⁸⁻⁹⁾. Os sintomas e sinais podem ser confundidos com linfoma orbitário, não só pelo quadro clínico, mas também por acometer pacientes com 50 anos⁽⁸⁾. Pacientes com quadro insidioso, sem sinais inflamatórios, sintomáticos por seis meses podem apresentar moderada proptose (menos de 5 mm), distúrbio de motilidade ocular e baixa da acuidade visual (BAV)⁽⁸⁻⁹⁾. No caso em questão, o paciente apresentou proptose, midríase, ptose, provavelmente relacionados à extensão orbitária e compressão do nervo oculomotor, como foi evidenciado na tomografia de crânio e órbitas. O achado de papiledema à direita foi decorrente do aumento da pressão intracraniana, tendo como consequência BAV em OD. O aumento do volume ganglionar cervical observado apresenta correlação com a invasão tumoral, confirmado pela biopsia ganglionar. Esta evidenciou carcinoma neuroendócrino, descrito na literatura como neoplasia maligna agressiva incomum com poder de metástase para órbita⁽⁴⁾. O prognóstico depende do sítio primário do tumor, da extensão, e do tipo histológico. Noventa e cinco por cento dos pacientes sobrevivem cinco anos nos carcinóides típicos e, 57% a 66% dos pacientes sobrevivem em cinco anos nos carcinóides atípicos^(2,8). Os carcinomas neuroendócrinos com metástases orbitárias apresentam melhor prognóstico do que outros tipos de neoplasia metastáticas. Pacientes com metástases orbitárias apresentam sobrevida de um a oito anos. Entretanto, já foram relatadas sobrevida de 8 a 13,4 meses em pacientes com metástases orbitária deste tumor, indicando doença agressiva⁽⁸⁻⁹⁾. No caso descrito acima, a sobrevida do paciente foi de oito meses, concordando com a literatura.

Além da importância do diagnóstico precoce, o tratamento adequado aumenta a sobrevida. As principais formas de tratamento são: quimioterapia, radioterapia e excisão cirúrgica⁽⁶⁾. A retirada da metástase cerebral, a irradiação externa cerebral e/ou quimioterapia e exérese da lesão do sítio primário melhoram o prognóstico. Existe um caso de carcinoma neuroendócrino submetido a esta terapêutica encontrando-se livre de recorrência até o momento durante 5 anos⁽⁶⁾.

O uso isolado da quimioterapia na presença de doença metastática ainda não é consenso, o que nos faz pensar na necessidade de novos estudos para se definir protocolos de tratamento

desta doença. No nosso estudo, foi introduzida quimioterapia isolada (esquema CHOP) com resposta temporária⁽³⁾.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Dra. Júlia Souto Miranda do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital São Rafael, a Dra. Iguaracira Araújo e a Dr. Carlos Alberto dos Santos Silva do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital Professor Edgard Santos/UFBA por terem realizado as fotografias das lâminas da neoplasia descrita e auxílio na orientação da revisão literária.

ABSTRACT

Ophthalmic manifestations of neuroendocrine carcinoma. This case report describes the clinical presentation, diagnosis and treatment of a case of neuroendocrine carcinoma. A 43-year-old man presented with ocular manifestation due to orbital and brain metastasis of neuroendocrine carcinoma. The histopathologic and immunohistochemical analysis suggested the diagnosis. Partial and temporary remission of the symptoms occurred after the first chemotherapy cycle. We discuss the importance of creating treatment guidelines for this type of neoplasm, that can be very aggressive and fatal.

Keywords: Carcinoma, neuroendocrine/complications; Orbital neoplasms/secondary; Orbital neoplasms/drug therapy; Vincristine/therapeutic use; Prednisone/therapeutic use; Eye manifestations Case report

REFERÊNCIAS

1. Brasileiro FG, Pittella HEJ., Pereira LEF, Bambirra AE, Barbosa AJA. *Bogliolo patologia*. 5a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1994. p.958-9.
2. Dähnert W. *Radiology review manual*. 3rd ed. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins; 1996.
3. Argani P, Yeo C, Weiner MC. Case study of neuroendocrine carcinoma: clinicopathological conference [text on the Internet]. [cited 2003 Sep 12]. Baltimore: Johns Hopkins University School of Medicine Available from: http://oac.med.jhmi.edu/cpc/cases/2004/cpc_1_auswer.html
4. Steven K, Rootman J, Goldberg AR. A secondary and metastatic tumors of the orbit. In: Tasman W, Jaeger EA. *Duane's clinical ophthalmology* [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincot Raven; 2000.
5. Smith FD, Messina LJ, Perrot R, Berman GC, Reintgen DS, Cruse CW et al. Clinical approach to neuroendocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma). *Cancer Control*. 2000;7(1):72-83.
6. Imai R, Hayakawa K, Sakurai H, Nakayama Y, Mitsuhashi N, Niibe H. Small cell lung cancer with a brain metastasis controlled for 5 years: a case report. *Jpn J Clin Oncol*. 2001;31(3):116-8.
7. Silverberg SG, Delellis RA, Frable WJ, editors. *Principles and practice of surgical pathology and cytopathology*. 3rd ed. Baltimore: Churchill Livingstone; 1990.
8. Mclean WI, Burnier NM, Zimmerman EL, Jakobiec AF. *Tumors of the eye and ocular adnexa*. 3rd ed. Washington: Armed Forces of the Institute of Pathology; 1994.
9. Riddle PJ, Font RL, Zimmerman LE. Carcinoid tumors of the eye and orbit a clinicopathologic study of 15 cases, with histochemical and electron microscopic observations. *Human Pathol*. 1982;13(5):459-69.