

Somatostatinoma de duodeno: relato de caso e revisão da literatura

Duodenal somatostatinoma: case report and literature review

Alexandre Cruz Henriques¹, Ana Maria Antonio Mader², Giselle Munhoz Ramos¹, Rafaela Rosalba de Mendonça¹, Sergio Renato Pais Costa¹, Leandro Luongo de Matos¹, Manlio Basílio Sperazini¹

Resumo

Introdução: Somatostatinomas são tumores carcinóides produtores de somatostatina, localizados principalmente na cabeça do pâncreas e duodeno. A importância desse relato deve-se à raridade deste subtipo histológico. **Relato de Caso:** Mulher, 68 anos, portadora de *diabetes mellitus* há dois anos, com queixa de dor abdominal há cinco meses. Ao exame físico notava-se massa em epigástrico e hipocôndrio direito, fixa e dolorosa à palpação. A ultra-sonografia e a tomografia computadorizada de abdome evidenciaram, respectivamente, colelitíase e tumor sólido em topografia de cabeça de pâncreas, medindo cerca de 12 x 8 cm. A paciente foi submetida a procedimento cirúrgico, no qual foi encontrado um grande tumor envolvendo o duodeno e o pâncreas, optando-se pela gastroduodenopancreatectomia cefálica e colecistectomia. Os exames anátomo-patológico e imuno-histoquímico da peça operatória revelaram tratar-se de um somatostatinoma de duodeno (estadiamento: T4N0Mx). A paciente apresentou boa evolução no pós-operatório, e com 18 meses da cirurgia encontra-se sem sinais de recidiva tumoral. **Discussão:** Os somatostatinomas são tumores raros, geralmente malignos, mais freqüentemente encontrados no pâncreas, sendo que apenas 2,5% deles são funcionantes. O diagnóstico é realizado por exame anátomo-patológico e imuno-histoquímico e o tratamento de escolha é a ressecção cirúrgica. Quando a cirurgia curativa não pode ser realizada, alguns pacientes podem se beneficiar de procedimentos paliativos e/ou quimioterapia. O seguimento deve ser realizado a cada seis meses com tomografia abdominal e a dosagem sérica de somatostatina pode ser um método complementar. A sobrevivência em cinco anos após a retirada completa do tumor e na ausência de linfonodos comprometidos ou metástases chega a 100%.

Unitermos: Somatostatinoma; tumor carcinóide; tumores neuroendócrinos.

Abstract

Introduction: Somatostatinomas are rare somatostatin-producing carcinoid tumors, mainly found in the duodenum and pancreatic head. The importance of this case report lies in the rarity of such histological subtype. **Case Report:** Sixty-eight years old female patient with a two-year diabetes history and five-month abdominal pain complaint. Physical examination revealed a tumor in the epigastrium and right hypochondrium, immovable and painful upon palpation. Ultrasound and abdominal computerized tomography showed, respectively, calculous chronic cholecystitis and solid tumour, measuring approximately 12 x 8 cm, located in pancreatic head topography. The patient was submitted to surgery in which a large tumor was found evolving duodenum and pancreas. Cephalic gastroduodenopancreatectomy and cholecistectomy were performed. The anatomopathological and immunohistochemical study of the surgical piece revealed a duodenal somatostatinoma (stage: T4N0Mx). The patient afforded good postoperative evaluation and after 18 months from surgery, presented no signs of tumor recurrence. **Discussion:** Somatostatinomas are rare, usually malignant tumors, more frequently found in the pancreas, and only 2.5% are functional. Diagnosis is established by anatomopathological and immunohistochemical exams and the chosen treatment is surgical resection. When curative surgery cannot be performed, some patients may benefit from palliative surgery and/or chemotherapy. Follow-up must take place every six months with abdominal tomography and serum somatostatin dosage could be a complementary method. The five-year survival rate is 100% upon complete tumor resection with the absence of affected lymph nodes or metastasis.

Keywords: Somatostatinoma; carcinoid tumor; neuroendocrine tumors.

Recebido: 25/06/2007

Revisado: 17/03/2008

Aprovado: 24/03/2008

Estudo realizado no Hospital de Ensino Padre Anchieta, São Bernardo (SP), Brasil

¹ Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André (SP), Brasil

² Disciplina de Patologia Geral e Especial da FMABC

Endereço para correspondência: Alexandre Cruz Henriques, Rua Mediterrâneo, 928 – Jardim do Mar, CEP 09750-420 – São Bernardo do Campo (SP)

Tel: (11) 41259177, E-mail: achenriques@uol.com.br

Introdução

Tumores carcinóides são neoplasias neuroendócrinas e representam 2% de todos os tumores malignos do sistema digestivo¹⁻³. No trato gastrointestinal originam-se de células enterocromafins que podem se manifestar com diferentes achados clínicos e anátomo-patológicos, dependendo do local de origem e do hormônio que secretam⁴⁻⁵. Somatostatinas são tumores carcinóides raros produtores de somatostatina, localizados principalmente na cabeça do pâncreas e duodeno⁶⁻⁷.

Devido a raridade desse subtipo histológico e ao fato do tumor encontrado possuir grandes dimensões e ausência de metástases linfáticas ou à distância na época do diagnóstico, relata-se o presente caso.

Relato do caso

Mulher, 68 anos, negra, com queixa de dor epigástrica há cinco meses, de moderada intensidade, com irradiação para ambos os hipocôndrios, e que melhorava com uso de analgésicos. Referia *diabetes mellitus* há dois anos e hipercolesterolemia.

O exame físico do abdome evidenciava massa em epigástrio e hipocôndrio direito, fibroelástico, fixo, superfície lisa, limites imprecisos, dor à palpação e extensão de cerca de 10 x 6 cm.

A ultra-sonografia e a tomografia computadorizada do abdome visibilizaram, respectivamente, colecistopatia crônica calculosa e massa sólida de contornos lobulados medindo cerca de 12 x 8 cm, localizada em topografia de cabeça de pâncreas e sem plano de clivagem com a mesma (Figura 1).

Com hipótese diagnóstica de tumor de cabeça de pâncreas e colelitíase, foi indicada laparotomia exploradora, não sendo solicitadas dosagens hormonais como complementação diagnóstica.

No intra-operatório foi encontrado tumor volumoso situado na face posterior do bloco duodenopancreático, sem plano de clivagem com

o mesmo (Figura 2). Optou-se pela realização de gastroduodenopancreatotomia cefálica, com reconstrução em alça única e colecistectomia.

O exame anátomo-patológico da peça cirúrgica revelou neoplasia em porção descendente de duodeno, comprometendo toda a parede do órgão e comprimindo o tecido pancreático adjacente. As margens cirúrgicas e nove linfonodos loco-regionais isolados estavam livres de comprometimento neoplásico (estadiamento: T4N0Mx). Havia ainda colecistite crônica calculosa.

O quadro histopatológico e imuno-histoquímico foi compatível com neoplasia de padrão neuroendócrino (tumor carcinóide), com imunopositividade para cromogranina e somatostatina e negativa para glucagon e insulina, sendo, portanto diagnosticado como um somatostatinaoma (Figura 3).

A paciente apresentou boa evolução pós-operatória e recebeu alta no décimo dia de pós-operatório. Após 18 meses da operação, a paciente permanece assintomática e sem evidências de recidiva tumoral.

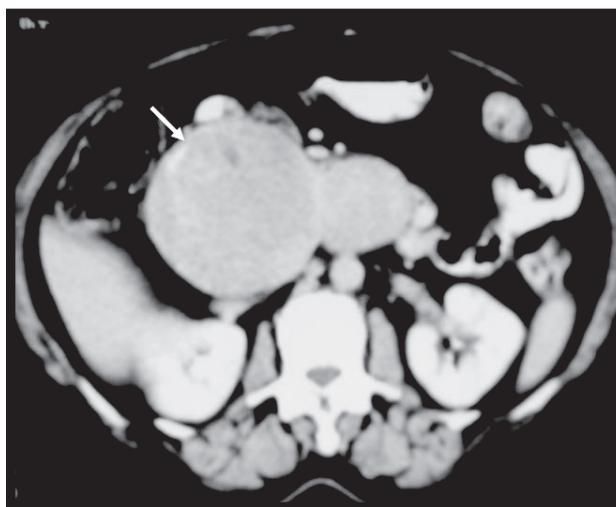


Figura 1 - Tomografia abdominal – tumor de aproximadamente 12 x 8 cm, contornos lobulados, localizado em topografia de cabeça de pâncreas (seta).



Figura 2 - Peça cirúrgica – (A) Tumor localizado na porção descendente do duodeno (seta); (B) Corte (seta) demonstrando aspecto macroscópico heterogêneo.

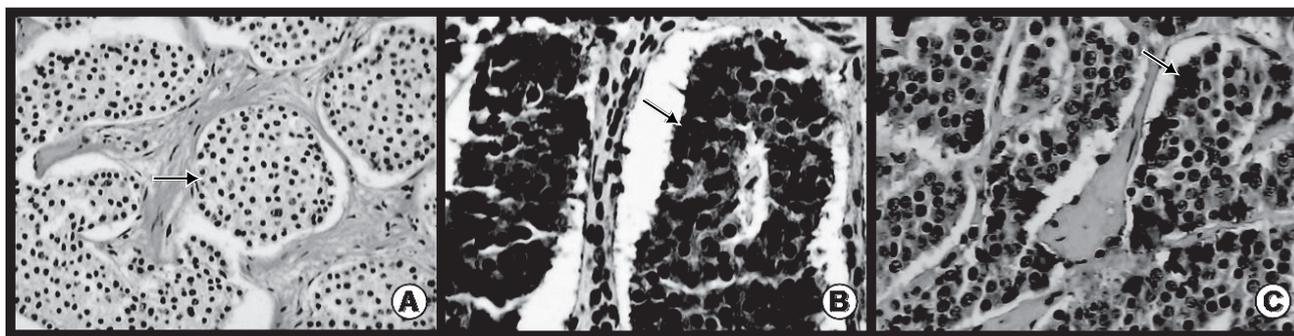


Figura 3 - Fotomicrografias – (A) Células neoplásicas dispostas em blocos (seta), separados por septos fibrosos bem vascularizados, com citoplasma claro, baixo pleomorfismo e aspecto monótono, sugerindo diferenciação neuroendócrina (hematoxilina e eosina – 100x); (B) Forte positividade das células neoplásicas para cromogranina (seta), confirmando a histogênese neuroendócrina (imuno-histoquímica – 400x); (C) Presença de imunopositividade para somatostatina em grande número de células neoplásicas (seta), configurando o diagnóstico de somatostatina (imuno-histoquímica – 400x).

Discussão

A primeira descrição de somatostatina pancreática foi em 1977⁸, enquanto que o primeiro caso desse tumor localizado no duodeno data de 1979⁹.

Os somatostatinas são tumores carcinóides raros produtores de somatostatina, que representam menos de 1% de todas as neoplasias endócrinas gastroenteropancreáticas^{1,10-11}, com incidência anual estimada em 1:40 milhões de pessoas⁵. A média de idade dos pacientes acometidos é de 54 anos⁵, e raramente ocorre antes dos 25 anos¹². Somatostatinas pancreáticas são mais frequentes no sexo feminino, enquanto que os extrapancreáticos ocorrem preferencialmente no sexo masculino⁵. Dois terços dos somatostatinas são originados do pâncreas, sendo o segundo lugar mais frequente o duodeno. Neste, a região mais acometida é a descendente (60% na área periampular)¹¹⁻¹³, como ocorreu no presente relato, e no pâncreas, a porção cefálica do órgão é a mais envolvida¹³.

Os somatostatinas são frequentemente malignos (90%)¹² e cerca de 30% dos duodenais e 70% dos pancreáticos apresentam metástases já no diagnóstico¹³, habitualmente no fígado (40%) e linfonodos (36%)¹¹⁻¹². Os somatostatinas pancreáticos são, em geral, maiores que os duodenais, com tamanho médio variando entre 0,3 e 6 cm^{11,14}.

Os somatostatinas duodenais manifestam-se frequentemente com dor abdominal (25%), icterícia (25%) e colelitíase (19%)¹¹. Entretanto, apenas 2,5% deles são funcionantes⁶. Os não funcionantes apresentarão sintomas relacionados ao espaço ocupado pelo tumor, como obstrução pancreática ou intestinal⁵.

Níveis elevados de somatostatina podem ser constatados principalmente nos tumores maiores do que 4 cm de diâmetro⁵ e desencadear hiperglicemia, má absorção (diarréia ou esteatorréia) e colelitíase, conhecida como tríade “inibitória” do somatostatina; as duas primeiras devido à inibição da atividade secretória endócrina e exócrina pancreática e a última por supressão da motilidade da vesícula biliar; todos sintomas causados pelo excesso de somatostatina^{11,13}. O tumor de pâncreas cursa com essa síndrome (total ou parcial) em 18,5% das vezes, enquanto que o de duodeno tende a ser não funcionante¹³. É tam-

bém conhecida a associação entre os somatostatinas e a doença de Von Recklinghausen ou neurofibromatose tipo-I, desordem genética, caracterizada por áreas hiperpigmentadas na pele (manchas “café-com-leite”) e neurofibromas cutâneos^{11,13}.

O diagnóstico pode ser feito por endoscopia digestiva alta seguida de biópsia, exame anátomo-patológico e imuno-histoquímico, quando o tumor for localizado no duodeno⁵. A tomografia computadorizada, a ressonância nuclear magnética e a ultra-sonografia podem revelar massa tumoral pancreática que, associada a um aumento do nível sérico de somatostatina maior que 2,5 pg/mL, sugerem o diagnóstico de somatostatina^{3,5,13}. Pode ser também utilizada a ultra-sonografia endoscópica como exame complementar, útil na avaliação da extensão local da lesão e do acometimento linfonodal loco-regional¹⁵.

Os somatostatinas são em geral bem localizados radiologicamente: apresentam-se por nódulos solitários e com diâmetro médio de 5 cm⁵, entretanto, suas manifestações clínicas são variáveis e a raridade desses tumores¹⁶ faz com que a maioria seja diagnosticada pelos exames anátomo-patológico e imuno-histoquímico¹¹ após ressecção cirúrgica^{5,13}, como ocorreu no presente caso.

Após suspeita de tumor carcinóide pelo exame anátomo-patológico, utiliza-se da imuno-histoquímica para caracterizar a natureza neuroendócrina da neoplasia, podendo-se utilizar a cromogranina A, a enolase neurônio-específica e a sinaptofisina como marcadores³. O diagnóstico de somatostatina, no entanto, é dado pela expressão positiva de somatostatina pelas células tumorais, observadas à imuno-histoquímica⁷.

O tratamento de escolha para os somatostatinas duodenais é a ressecção cirúrgica, devido à malignidade destes tumores e por ser a única opção terapêutica curativa²⁵. Entretanto, apenas 65% dos casos operados resultam na completa retirada do tumor^{5,17}. A duodeno-pancreatectomia (cirurgia de Whipple) é a cirurgia mais realizada, por estar o tumor, na maioria dos casos, situado na região periampular^{5,13}. Nos tumores menores que 2 cm, a ressecção local é possível¹³.

Alguns pacientes podem se beneficiar com a cirurgia paliativa, visando alívio da dor, desobstruções biliares ou intestinais e controle

de sintomas pela diminuição dos níveis séricos de somatostatina nas neoplasias funcionantes⁵. Quando mais de 90% do tumor é retirado, pacientes referem alívio dos sintomas por mais de dois anos⁵. Nos casos em que a cirurgia não é possível, a quimioterapia parece controlar os sintomas e beneficiar o paciente¹⁶.

Além da impossibilidade de ressecção cirúrgica local ou regional completa do tumor¹⁷, outros fatores parecem também reduzir a sobrevivência nos pacientes com somatostatínomas, tais como acometimento linfonodal, diferenciação celular, status não funcionante do tumor e doença metastática¹⁸⁻¹⁹. O mesmo é observado para o ta-

manho do tumor, pois em 75% dos tumores maiores que 3 cm há a presença de metástases hepáticas ocultas^{11,18,20}.

O seguimento deve ser realizado a cada seis meses com tomografia abdominal, e a dosagem sérica de somatostatina pode ser um método complementar¹².

A sobrevivência média, em cinco anos, para os pacientes com somatostatínomas é de aproximadamente 60%. Na presença de metástases hepáticas, esta é de 40%. Porém quando a ressecção é completa e não existem linfonodos comprometidos ou metástases, a sobrevivência chega a 100% em cinco anos^{5,6}.

Referências

- Garbrecht N, Anlauf M, Schmitt A, Henopp T, Sipos B, Raffel A, et al. Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types, biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity. *Endocr Relat Cancer* 2008;15(1):229-41.
- Hoffmann KM, Furukawa M, Jensen RT. Duodenal neuroendocrine tumors: classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(5):675-97.
- Tomassetti P, Migliori M, Lalli S, Campana D, Tomassetti V, Corinaldesi R. Epidemiology, clinical features and diagnosis of gastroenteropancreatic endocrine tumours. *Ann Oncol* 2001;12 Suppl 2: S95-9.
- Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg* 2004;240(1):117-22.
- House MG, Yeo CJ, Schulick RD. Periampullary pancreatic somatostatinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9(9):869-74.
- Soga J, Yakuwa Y. Somatostatinoma/inhibitory syndrome: a statistical evaluation of 173 reported cases as compared to other pancreatic endocrinomas. *J Exp Clin Cancer Res* 1999;18(1):13-22.
- Waisberg J, de Matos LL, Waisberg DR, dos Santos HV, Fernezlian SM, Capelozzi VL. Carcinoid of the minor duodenal papilla associated with pancreas divisum: case report and review of the literature. *Clinics* 2006;61(4):365-8.
- Larsson LI, Hirsch MA, Holst JJ, Ingemansson S, Kuhl C, Jensen SL, et al. Pancreatic somatostatinoma. Clinical features and physiological implications. *Lancet* 1977;1(8013):666-8.
- Kaneko H, Yanaiharu N, Ito S, Kusumoto Y, Fujita T, Ishikawa S, et al. Somatostatinoma of the duodenum. *Cancer* 1979;44(6):2273-9.
- Jordan PH Jr. A personal experience with pancreatic and duodenal neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg* 1999;189(5):470-82.
- Tanaka S, Yamasaki S, Matsushita H, Ozawa Y, Kurosaki A, Takeuchi K, et al. Duodenal somatostatinoma: a case report and review of 31 cases with special reference to the relationship between tumor size and metastasis. *Pathol Int* 2000;50(2):146-52.
- Rios A, Fernandez JA, Rodriguez JM, Lujan JA, Martinez E, Parrilla P. Massive upper gastrointestinal bleeding as a manifestation of somatostatinoma of the ampulla of Vater. *Dig Dis Sci* 2001;46(10):2162-5.
- Patel VG, Henderson VJ, Fairweather DA, Fortson JK, Weaver WL, Martin DM, et al. Malignant duodenal somatostatinoma presenting in association with von Recklinghausen disease. *Am Surg* 2003;69(12):1077-82.
- Taccagni GL, Carlucci M, Sironi M, Cantaboni A, Di Carlo V. Duodenal somatostatinoma with psammoma bodies: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Am J Gastroenterol* 1986;81(1):33-7.
- Mathonnet M. Gastrointestinal carcinoid tumors: a multi-technique diagnostic approach. *J Chir (Paris)* 2007;144(4):287-92.
- Fulfaro F, Quagliuolo V, De Conno F, Ripamonti C. Carcinoid somatostatinoma of the duodenum. *Eur J Surg Oncol* 1998;24(6):601-4.
- Konomi K, Chijiwa K, Katsuta T, Yamaguchi K. Pancreatic somatostatinoma: a case report and review of the literature. *J Surg Oncol* 1990;43(4):259-65.
- Madeira I, Terris B, Voss M, Denys A, Sauvanet A, Flejou JF, et al. Prognostic factors in patients with endocrine tumours of the duodenopancreatic area. *Gut* 1998;43(3):422-7.
- Eriksson B, Oberg K, Skogseid B. Neuroendocrine pancreatic tumors. Clinical findings in a prospective study of 84 patients. *Acta Oncol* 1989;28(3):373-7.
- Weber HC, Venzon DJ, Lin JT, Fishbein VA, Orbuch M, Strader DB, et al. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study. *Gastroenterology* 1995;108(6):1637-49.