



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Joana Filipa Oliveira Rodrigues
Tumores endócrinos do pâncreas

Abril, 2010

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Joana Filipa Oliveira Rodrigues
Tumores endócrinos do pâncreas

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Cirurgia Geral

**Trabalho efectuado sob a Orientação de:
Prof. Doutor João Paulo Meireles de Araújo Teixeira**

Revista Portuguesa de Cirurgia

Abril, 2010

FMUP

Nome: _____

Endereço electrónico: _____

Título da Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio:

Nome completo do Orientador:

Nome completo do Co-Orientador:

Ano de conclusão: _____

Designação da área do projecto de opção:

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio (*cortar o que não interessar*) apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, ___/___/_____

Assinatura: _____

Eu, _____, abaixo assinado, nº mecanográfico _____, aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, ___/___/_____

Assinatura: _____

Tumores endócrinos do pâncreas

Pancreatic endocrine tumours

Joana Filipa Oliveira Rodrigues,

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Resumo

Os tumores endócrinos do pâncreas são neoplasias raras, que têm uma incidência anual de 1 caso em 100 000 pessoas e que perfazem menos de 5% das doenças malignas pancreáticas. Estes tumores são nomeados de acordo com a hormona dominante que segregam e estão normalmente associados com a síndrome clínica produzida por essa hormona. Em conjunto, estas neoplasias são classificadas como tumores funcionais. Existem ainda tumores não funcionais, que não apresentam a síndrome clínica de hipersecreção hormonal. Os tumores endócrinos do pâncreas podem ainda ocorrer de forma esporádica ou associados a uma síndrome de neoplasia endócrina hereditária. Os sinais e sintomas estão normalmente associados à hipersecreção hormonal, no caso dos tumores funcionais, e às metástases ou à dimensão dos tumores, no caso dos não funcionais. A ressecção cirúrgica continua a ser o tratamento de eleição, mesmo em caso de doença metastática. Este tipo de tumores tem geralmente um melhor prognóstico do que os tumores exócrinos do pâncreas.

Palavras-chave: tumores endócrinos do pâncreas; insulinooma; gastrinoma; neoplasia endócrina múltipla tipo 1.

Abstract

Pancreatic endocrine tumours are rare neoplasms, which have an annual incidence of 1 case in 100 000 people and totalling less than 5% of the malignant pancreatic diseases. These tumours are named according to the dominant hormone they segregate and are usually associated with the clinical syndrome produced by that hormone. Collectively, these neoplasms are classified as functional tumours. There are also non-functional tumours, which do not present the clinical syndrome of hormonal hypersecretion. Pancreatic endocrine tumours may also occur sporadically or associated with a hereditary endocrine neoplasia syndrome. Signs and symptoms are normally associated with hormonal hypersecretion, in the case of functional tumours, and to metastases or tumour size, in the case of non-functional. Surgical resection remains the treatment of choice, even in the presence of metastatic disease. Such tumours usually have a better prognosis than pancreatic exocrine tumours.

Key words: pancreatic endocrine tumours; insulinoma; gastrinoma; multiple endocrine neoplasia type 1.

Índice

Introdução.....	5
PET não funcionais.....	10
Insulinoma	12
Gastrinoma	18
Glucagonoma	23
VIPoma.....	26
Somatostatinoma.....	29
PET funcionais raros	32
Conclusão.....	34
Agradecimentos.....	35
Bibliografia.....	36

Introdução

Os tumores neuroendócrinos gastrointestinais derivam do sistema neuroendócrino difuso do tracto gastrointestinal. Estes tumores podem ser divididos em tumores carcinóides e tumores endócrinos do pâncreas (PET, do inglês, *pancreatic endocrine tumours*), classificados originalmente como APUDomas.¹ Esta monografia tem como objectivo fazer uma revisão da literatura relativa à epidemiologia, clínica, diagnóstico e tratamento dos diversos PET.

Em 1902, Nicholls descreveu um tumor com origem na linhagem de células dos ilhéus pancreáticos. Este foi o primeiro relato de um PET.²⁻⁴ Inicialmente, pensava-se que os PET se desenvolviam dos próprios ilhéus de Langerhans, contudo, evidências mais recentes sugeriram que estes tumores têm origem a partir de células pluripotentes do epitélio ductal, que preservam a capacidade de se diferenciarem nas linhas celulares encontradas nestes tumores.²⁻⁴ Por este motivo, a designação tumores de células dos ilhéus, que é outra denominação para os PET, deixou de ser utilizada.¹

Os PET são neoplasias raras, que têm uma incidência de 1 caso em 100 000 pessoas por ano.⁵ Com base em estudos de autópsia, descobriu-se que os PET parecem ser muito mais comuns do que previamente se pensava. Frequentemente são assintomáticos, não sendo, por isso, diagnosticados em vida.⁶ Afectam igualmente os dois sexos,⁵ ocorrem em todos os grupos etários, apesar de haver um pico de incidência entre os 30 e os 60 anos de idade^{5,7} e localizam-se maioritariamente (48%) na cauda do pâncreas.⁸ Apesar de todos os tipos de PET, excepto os insulinomas, serem malignos em mais de 50% dos casos, eles perfazem menos de 5% das doenças malignas pancreáticas.^{2,4,8}

Embora este grupo de doenças seja denominado PET, esta designação é também incorrecta, porque muitos destes tumores ocorrem fora do pâncreas, como por exemplo, os gastrinomas, VIPomas, GRFomas, ACTHomas ou os somatostatinomas.^{1,9,10}

Estes tumores são nomeados de acordo com a hormona dominante que segregam e estão normalmente associados com a síndrome clínica produzida por essa hormona.^{1,9-11} Em conjunto, estas neoplasias são classificadas como PET funcionais que, por sua vez, se dividem em nove síndromes funcionais específicas estabelecidas e quatro possíveis síndromes funcionais específicas.¹ Existem ainda PET não funcionais, que são tumores do pâncreas com diferenciação endócrina, mas que não apresentam a síndrome clínica de hipersecreção hormonal (Tabela I).^{1-5,10,11} Cerca de 50 a 60% dos PET são tumores não funcionais.⁸

Os PET podem ocorrer de forma esporádica ou associados a uma síndrome de neoplasia endócrina hereditária.^{7,9,12} Pouco se sabe acerca da sua patogénese molecular, especialmente da forma esporádica.¹³ A síndrome de neoplasia endócrina múltipla de tipo 1 (MEN 1, do inglês, *multiple endocrine neoplasia type one syndrome*) é a mais comum síndrome genética associada aos PET.^{3,4,14} Cerca de 10 a 30% dos doentes com PET têm MEN 1.⁸ Esta síndrome é autossómica dominante e resulta da desactivação do gene MEN 1, um gene supressor tumoral, localizado no cromossoma 11q13.^{4,11} Caracteriza-se normalmente por hiperplasia das paratiróides, adenomas da hipófise e PET.^{14,15} Os gastrinomas e os tumores não funcionais constituem os PET mais frequentemente associados a esta síndrome.^{8,16} Com menos frequência, neoplasias da supra-renal, tumores carcinóides e tumores dos ovários e da

tiróide podem ainda estar associados à MEN 1.^{3,4} No entanto, os PET podem também ocorrer na doença de Von Hippel-Lindau,^{1,4,7,16} na neurofibromatose de tipo 1 e na esclerose tuberosa.^{1,7,11,13,15}

Os sinais e sintomas dos PET estão normalmente associados à hipersecreção hormonal, no caso dos tumores funcionais, e às metástases ou à dimensão dos tumores, no caso dos não funcionais.^{2,4,12} Porém, também os PET funcionais, em fase avançada, causam sintomas devido ao próprio tumor.¹

O diagnóstico patológico depende da confirmação da natureza neuroendócrina das células tumorais.² Níveis elevados de cromogranina A são encontrados em 60 a 80% dos PET funcionais e não funcionais.¹⁷ Desta forma, marcadores como a cromogranina A, sinaptofisina, entre outros, podem confirmar a origem neuroendócrina dos PET.^{2,18}

A localização destes tumores é fundamental, por isso, todos os doentes deverão ser submetidos a tomografia axial computadorizada (TAC) e a cintigrafia com octreótido (Octreoscan).⁸ Contudo, outros exames imagiológicos, como a ressonância magnética (RM), a ecografia transabdominal, a ecoendoscopia e a ecografia intra-operatória, podem também ser necessários.²⁻⁴

Embora a terapia clínica possa controlar alguns dos sintomas da hipersecreção hormonal, não tem efeitos no tumor e não impede a doença metastática. Assim, a cirurgia continua a ser o único tratamento potencialmente curativo para estes tumores, mesmo em caso de doença metastática. A excisão deve ser oferecida a todos os doentes com tumores esporádicos. No entanto, ainda não há consenso, actualmente, quanto aos critérios exactos e quanto ao momento de intervenção e qual o tipo de procedimento cirúrgico para tumores neuroendócrinos em doentes com MEN 1.⁸

Os adenocarcinomas ductais, com origem nas células epiteliais dos ductos pancreáticos, constituem a maioria dos tumores do pâncreas, sendo, portanto, muito mais comuns do que os PET (razão de 25:1).² É importante fazer-se a distinção entre estes dois tipos de tumores do pâncreas, uma vez que os doentes com PET têm geralmente melhor prognóstico do que os doentes com tumores exócrinos do pâncreas, mesmo em casos de doença metastática.^{2,4,6} Aliás, um estudo epidemiológico comprovou que os doentes com PET têm uma sobrevida média de 27 meses contra 4 meses nos doentes com tumores exócrinos.⁸ Mesmo assim, o prognóstico dos doentes com um PET é difícil de prever, uma vez que a história natural destes tumores é amplamente desconhecida e para além disso, eles têm um comportamento biológico e um curso clínico extremamente variável. Embora estes tumores tenham a tendência de ser menos agressivos do que os adenocarcinomas correspondentes e muitos deles sejam benignos ou tenham um curso clínico relativamente indolente, frequentemente metastizam para o fígado ou para locais distantes, podendo tornar-se fatais.^{4,12} De facto, na altura do diagnóstico, e excluindo os insulinomas, 50 a 60% dos PET têm metástases,^{3,4,17} constituindo a falência hepática a causa mais comum de morte nestes doentes.^{3,8,15}

De seguida, apresento os PET por ordem decrescente de frequência, ou seja, começo por abordar desde mais comuns até aos extremamente raros.

Tabela I – Tumores endócrinos do pâncreas

Nome	Peptídeos biologicamente activos segregados	Localização do tumor	Malignidade (%)	Associação à MEN 1 (%)	Principais sinais e sintomas
Síndrome funcional específica estabelecida					
Insulinoma	Insulina	Pâncreas (97%)	10	5 a 8	Sintomas hipoglicémicos
Gastrinoma	Gastrina	Triângulo dos gastrinomas (90%)	50	16 a 35	Dor abdominal Diarreia Ulcerações pépticas Refluxo gastroesofágico
Glucagonoma	Glicagina	Pâncreas (>99%)	75	Raramente	Eritema migratório necrolítico Intolerância à glicose Perda de peso
VIPoma	VIP	Pâncreas (80%, adultos) Outros (20%, neural, supra-renal, periganglionar)	50	Raramente	Diarreia profusa Hipocalcemia Desidratação
Somatostatinoma	Somatostatina	Pâncreas (70%) Duodeno, jejuno e ampola de Vater (30%)	>70	Raramente	Diabetes Mellitus Colelitíase Diarreia
GRFoma	GRF	Pâncreas (30%) Pulmão (54%) Jejuno (7%) Outros (13%)	>60	16	Acromegalia
ACTHoma	ACTH	Pâncreas	>95	Raramente	Síndrome de Cushing
PET causador de síndrome carcinóide	Serotonina, taquicinas?	Pâncreas (<1% de todos os carcinóides)	60 a 88	Raramente	Diarreia Rubor Dor Asma Cardiopatia
PET causador de hipercalemia	Proteína relacionada com a paratormona, outros desconhecidos	Pâncreas	84	Raramente	Hipercalemia Dor abdominal devido às metástases
Possível síndrome funcional específica					
PET que segrega a calcitonina	Calcitonina	Pâncreas	>80	16	Diarreia
PET que segrega a renina	Renina	Pâncreas	Desconhecida	Não	Hipertensão
PET que segrega LH	LH	Pâncreas	Desconhecida	Não	Anovulação Virilização (na mulher) Libido reduzida (nos homens)
PET que segrega a eritropoietina	Eritropoietina	Pâncreas	100	Não	Policitemia
Nenhuma síndrome funcional					
PPoma/não funcional	Nenhum	Pâncreas (100%)	90	20 a 40	Dor abdominal Icterícia Perda de peso Massa abdominal

Adaptado de Jensen RT. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. 17 th edition. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2008. p. 2347-58.

PET não funcionais

Como já foi referido, os tumores não funcionais são os PET mais comuns, perfazendo cerca de 50 a 60% de todos os PET.⁸ Estes tumores são diagnosticados mais frequentemente entre a 5ª e a 6ª década de vida.⁵ Ocorrem com maior frequência na cabeça do pâncreas^{4,5} e a maioria destes tumores é maligna.^{8,9} Os PET não funcionais são tumores que não apresentam

a síndrome clínica de hipersecreção hormonal e embora sejam silenciosos a nível hormonal, alguns deles podem até produzir níveis elevados de hormonas, que no entanto, mesmo em excesso, não provocam sinais clínicos específicos, como por exemplo, o PPoma, que é um PET não funcional secretor de polipeptídeo pancreático (Figura 1). Podem também produzir uma hormona precursora que é funcionalmente inerte ou então que se



Figura 1 – Massa de 6x8 cm na cabeça do pâncreas é revelada por TAC num doente assintomático. Tratava-se de um PET não funcional, produtor de polipeptídeo pancreático. Adaptado de (9).

forma em quantidades demasiado pequenas para produzir sintomas.^{1-5,19} Como os estudos imunohistoquímicos mostram que estes tumores sintetizam vários peptídeos, eles não podem ser diferenciados dos tumores funcionais pela imunohistoquímica.¹

Estes tumores podem ocorrer em 20 a 40% dos doentes com MEN 1.⁵ Podem também ser encontrados na doença de Von Hippel-Lindau. Aliás, os PET associados a esta doença são quase sempre não funcionais.^{1,6,10,15}

Os doentes com este tipo de PET apresentam uma variedade de sintomas, causada pelo efeito de massa do tumor primário ou das metástases ou ainda

por invasão das estruturas adjacentes.⁵ Estes sinais e sintomas, como dor abdominal, icterícia, perda de peso ou o aparecimento de uma massa abdominal, surgem numa fase avançada da doença e assemelham-se aos do adenocarcinoma pancreático.⁴ A diferenciação entre um PET não funcional e um adenocarcinoma do pâncreas é extremamente importante, porque o prognóstico é claramente diferente, no entanto, como as diferenças entre estes dois tipos de tumores podem ser sutis, torna-se muitas vezes difícil distingui-los.^{2,5,17} A TAC é, por isso, a modalidade de imagem de eleição, visto que os PET são normalmente hipervascularizados e podem realçar-se na fase arterial precoce da TAC. Além disso, geralmente não causam obstrução do canal pancreático, mesmo que a lesão seja bastante grande. A RM e a ecoendoscopia podem também ser úteis, especialmente nos casos mais problemáticos.²

Os marcadores tumorais para PET não funcionais têm baixa sensibilidade e especificidade, mas alguns deles são usados na prática clínica, incluindo o polipeptídeo pancreático sérico e a cromogranina A, que está elevada em 72 a 100% dos doentes, em especial naqueles com um tumor grande ou doença metastática.² Contudo, estes marcadores não são específicos, podendo estar elevados em várias outras patologias.¹

Para os tumores esporádicos bem diferenciados e localizados, a ressecção com intenção curativa constitui a melhor opção para uma sobrevida a longo prazo livre de doença.² Lamentavelmente, a ressecção cirúrgica curativa só pode ser realizada numa minoria de doentes, pois a maioria apresenta doença metastática aquando do diagnóstico.¹ O tratamento de doentes com metástases hepáticas é algo controverso. Muitos autores sugerem, em doentes

assintomáticos, com doença metastática bem diferenciada, uma abordagem conservadora, aguardando até que a doença progrida ou que ocorram sintomas, antes de iniciar terapias, tais como quimioterapia sistémica, terapia hormonal, ablação por radiofrequência, quimioembolização arterial transcutânea selectiva ou transplantação. Outros defendem uma abordagem cirúrgica mais agressiva, sugerindo que a ressecção cirúrgica completa das metástases hepáticas está associada com uma sobrevida global e livre de doença prolongada.² No caso dos tumores não funcionais, com menos de 2 cm, associados à MEN 1, não se recomenda a cirurgia.⁸

Devido à falta de sintomas precoces, os doentes com PET não funcionais tendem a apresentar-se com lesões muito maiores do que com os tumores funcionais (4 cm vs 1.9 cm) e a consultar o médico tardiamente, podendo, por isso, apresentar na altura do diagnóstico, doença metastática avançada.^{1-4,13} Por esse mesmo motivo, um estudo demonstrou que a sobrevida aos 5 anos dos PET malignos era menor nos tumores não funcionais (29%) do que nos funcionais (41%).⁸

Insulinoma

Em 1926, foi descrita a primeira intervenção cirúrgica por suspeita de um PET. O doente era um ortopedista com história de 18 meses de hipoglicemias imprevisíveis. A laparotomia revelou uma massa irressecável, com metástases hepáticas e o doente acabou por falecer pouco depois da cirurgia. Em 1929, um insulinoma benigno foi ressecado com sucesso. Pensa-se que este doente sobreviveu durante 20 anos após a cirurgia inicial.^{2,3}

Os insulinomas são a forma mais comum de PET funcionais, perfazendo 30 a 45% de todos os PET e têm uma incidência anual de 0.7 a 4 casos por milhão.²

A idade média, na altura do diagnóstico, é de aproximadamente 50 anos, no entanto, têm sido diagnosticados em todos os grupos etários.^{2,3,5} De referir ainda, que os doentes com MEN 1 tendem a apresentar tumores em idades mais precoces.^{3,20} As mulheres parecem ser ligeiramente mais afectadas do que os homens, ^{2,3,5} com uma razão de 1-1.5: 1, embora os tumores malignos sejam mais frequentes no sexo masculino.^{3,20,21}

A etiologia e a patogénese dos insulinomas são desconhecidas e nenhum factor de risco foi associado a estes tumores.⁵ Encontram-se geralmente no parênquima do pâncreas, uniformemente distribuídos por toda a glândula (Figura 2).^{1-5,9,12,15} Apenas 3% distribuem-se em localizações ectópicas, como o duodeno, o hilo esplénico e o ligamento gastrocólico.²⁻⁵ A mucosa do duodeno é a localização mais comum para os insulinomas ectópicos.^{4,5}

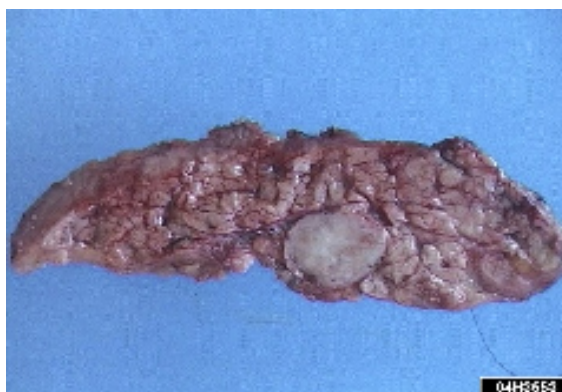


Figura 2 – Insulinoma benigno no corpo do pâncreas ressecado após pancreatectomia distal, com preservação do baço. Adaptado de (4).

Cerca de 90% dos insulinomas são benignos.^{4,9,17} A maioria é esporádica, mas 5 a 8% estão associados à MEN 1.^{2,22} Os insulinomas que ocorrem esporadicamente são tipicamente tumores pequenos (> 80% têm <2 cm)^{8,12,23} e em 95% dos casos são lesões solitárias,⁸ mas se múltiplas lesões forem identificadas, terá de ser considerada a MEN 1.^{4,8}

Estes tumores surgem a partir das células β dos ilhéus de Langerhans, que produzem insulina.^{1,2,4} Por esse motivo, os doentes com insulinoma apresentam sintomas de hipoglicemia, secundária a secreção excessiva e descontrolada de insulina.^{4,9,13} A natureza episódica das hipoglicemias é devida

à secreção intermitente da insulina. À medida que a doença progride, as hipoglicemias podem tornar-se mais frequentes e os doentes podem inclusivamente desenvolver hipoglicemia persistente. Apesar disso, a severidade dos sintomas nem sempre prediz a malignidade ou o tamanho do tumor.^{3,5} Os sintomas de hipoglicemia podem ser divididos em duas categorias: neuroglicopénicos e neurogénicos. Os sintomas neuroglicopénicos devem-se à privação neuronal do sistema nervoso central de glicose e incluem alterações comportamentais, letargia, fadiga, défices motores transitórios, alterações visuais, convulsões e perda de consciência. Os sintomas neurogénicos devem-se à activação do sistema nervoso autónomo desencadeada pela hipoglicemia. Estes incluem sintomas colinérgicos, como fome, hipersudorese e parestesia e sintomas adrenérgicos, como palpitações, tremor e ansiedade.^{1,2,5,9,19,22} Estes sintomas são precipitados pelo exercício e geralmente são mais evidentes de manhã, após o jejum nocturno prolongado. Alguns doentes transportam consigo lanches calóricos ou alimentos açucarados, para aliviar os sintomas neuroglicopénicos, que ocorrem com o jejum. Pela necessidade de comer com frequência ao longo do dia, o ganho ponderal é comum nos pacientes com insulinomas.^{12,19-22} A tríade de Whipple é típica da hiperinsulinemia e inclui a presença de sintomas de hipoglicemia, níveis plasmáticos de glicose baixos e alívio dos sintomas após a administração de glicose.^{3-5,9,19,24}

Contudo, deverá ser notado que um insulinoma é uma causa incomum de hipoglicemia, pelo que deverá ser realizado um exame rigoroso, que permita excluir outras causas, tais como, a administração de insulina exógena ou de antidiabéticos orais, como as sulfonilureias, hipoglicemia reactiva, insuficiência

hepática, entre outras, estas sim, causas mais comuns de hipoglicemia.²⁻⁴ Por isso, é obrigatório garantir que a hiperinsulinemia é secundária à produção endógena de insulina, sendo que esta pode ser confirmada pela elevação correspondente do peptídeo-C.^{4,12,25} Pelo contrário, se a quantidade de peptídeo-C for baixa, então deve-se suspeitar da administração de insulina exógena, porque a insulina disponível no mercado não contém peptídeo-C. No entanto, alguns antidiabéticos orais produzem uma elevação da insulina e do peptídeo-C semelhante ao insulinoma, pelo que os níveis plasmáticos das sulfonilureias deverão também ser avaliados.^{4,25}

Quando há suspeita de um insulinoma, o doente deve ser internado num hospital e deve ser implementado um jejum vigiado, no qual a glicose, a insulina e os níveis de peptídeo-C são aferidos a cada 6 horas ou sempre que ocorram sintomas.^{2,4} Tradicionalmente, tem sido recomendado um jejum de 72 horas, mas raramente este é necessário, na medida em que 30% dos doentes desenvolvem sintomas num período de 12 horas, 80% em 24 horas e 90% em 48 horas.^{2,13} Glicose \leq 2.5 mmol/L, insulina \geq 43 pmol/L peptídeo-C \geq 0.2 nmol/L e um rastreio negativo de sulfonilureias são critérios de diagnóstico de insulinoma.^{4,13} Porém é importante referir, que o diagnóstico errado de insulinoma pode ocorrer, em doentes com nesidioblastose. Esta doença rara é outra causa pouco comum de hipoglicemia, que surge em consequência de hiperplasia difusa das células dos ilhéus.^{3,5,9,14} Desta forma, a nesidioblastose causa hipoglicemia hiperinsulinémica, com características clínicas e bioquímicas idênticas ao insulinoma, mas nem os estudos de localização nem a laparotomia exploradora revelam lesão neoplásica.^{9,14}

Após o diagnóstico bioquímico ser feito, a localização do tumor é fundamental, para planejar as opções de tratamento.⁴ De salientar também, que os insulinomas são geralmente pequenos e ocultos e podem ser de difícil localização pré-operatória, pelo que o “gold standard” da localização destes tumores continua a ser a combinação de estudos de imagem pré-operatórios, com ecografia intra-operatória e palpação.^{2,3} Aliás, quando a ecografia intra-operatória é combinada com a palpação e a total mobilização do pâncreas pelo cirurgião, mais de 95% dos insulinomas podem ser localizados.⁴ Contrariamente ao que acontece nos outros tipos de PET, o Octreoscan não é um bom método para localizar os insulinomas, porque estes geralmente não expressam receptores da somatostatina de subtipo 2.⁵ Podem ainda, ser usados métodos invasivos, como a amostra venosa portal transhepática percutânea e a amostra venosa com estimulação arterial, para localizar um insulinoma não identificado pelas outras modalidades acima referidas. Mas se mesmo assim o tumor não tiver sido localizado, apesar de todas as modalidades de localização terem sido efectuadas, a ressecção às cegas não deve ser realizada.^{2,4,8,22} Recomenda-se, antes, um acompanhamento de perto até que a lesão seja localizada.⁴

Uma vez localizado o insulinoma e antes do tratamento cirúrgico, é necessário corrigir-se a hipoglicemia. Com esse intuito usa-se habitualmente o diazóxido, que é uma benzotiadiazida que inibe a libertação da insulina e que controla a hipoglicemia em 50 a 60% dos doentes.^{1,13} O diazóxido tem como efeito lateral frequente a retenção de água e sódio, pelo que deve ser associado à hidroclorotiazida.^{1,13,17} Nalguns doentes, o verapamil, propranolol e fenitoína são outros agentes efectivos para controlar a hipoglicemia. Os análogos da

somatostatina de acção prolongada, como o octreótido, são também efectivos, em 40% dos doentes, em situações agudas, porém devem ser usados com cuidado, porque nalguns casos podem agravar a hipoglicemia.^{1,13}

A ressecção cirúrgica é o tratamento de eleição para todos os doentes, quer com insulinomas esporádicos quer hereditários, pois oferece as melhores hipóteses de cura.^{2-4,8} De facto, esta está associada a baixa mortalidade e morbidade² e, para além disso, entre 75 a 95% dos doentes ficam curados com a cirurgia.¹ A ressecção pode ser efectuada por cirurgia aberta ou por via laparoscópica. A enucleação é indicada para pequenos tumores benignos, que se encontram a pelo menos 2 a 3 mm do canal pancreático e das estruturas vasculares em redor.^{2,4,19} No entanto, no caso da lesão não se adequar a uma enucleação, por ser grande, invasiva, envolver o canal pancreático ou por apresentar características de malignidade, a ressecção poderá ser realizada por meio de uma pancreatoduodenectomia, de uma ressecção pancreática central ou de uma pancreatectomia distal (com ou sem preservação esplénica).^{2,24,25} Recomenda-se um procedimento que preserve o baço, uma vez que os doentes submetidos a uma pancreatectomia distal com esplenectomia sofrem um aumento significativo de complicações de natureza infecciosa. De referir ainda, que a ressecção laparoscópica não é actualmente recomendada no caso de suspeita de insulinoma maligno. Nestes casos, o envolvimento linfático é comum e, por isso, está indicada uma ressecção com linfadenectomia em bloco para tumores localizados. Uma abordagem agressiva é necessária em doentes com insulinomas associados à MEN 1, isto porque a maioria deles são múltiplos e, assim sendo, poderão necessitar de uma

pancreatectomia distal, de enucleação das lesões adicionais localizadas na cabeça da glândula e de uma linfadenectomia local.²

A taxa de sobrevivência aos 10 anos é estimada em 91% para os insulinomas benignos e 29% para os tumores malignos.²⁶

Gastrinoma

Em 1955, Zollinger e Ellison descreveram uma síndrome num doente com ulceração jejunal proximal, hipersecreção de ácido gástrico e tumores das células não- β do pâncreas. Esta síndrome foi descrita como sendo persistente, recalcitrante à terapia médica ou cirúrgica e associada a um risco significativo de mortalidade. Desde esse relato inicial, a gastrina foi identificada como sendo o agente responsável por esta síndrome, que ficou a ser designada de síndrome de Zollinger-Ellison (ZES, do inglês, *Zollinger-Ellison syndrome*).²⁻⁴ Esta é muitas vezes causada por um gastrinoma.^{5,12,13}

Os gastrinomas são os PET funcionais mais comuns a seguir ao insulinoma. Perfazem cerca de 20% de todos os PET, ocorrem em 1% dos doentes com doença ulcerosa péptica^{2,5} e têm uma incidência anual de 0.5 a 4 casos por milhão.^{5,17} A maioria destes tumores é diagnosticada entre a 5ª e a 6ª década de vida^{2,4} e os homens parecem ser mais afectados do que as mulheres, com uma razão de 2:1.²

A etiologia e a patogénese dos gastrinomas esporádicos são desconhecidas.⁵ Cerca de 80% dos casos são lesões únicas⁸ e aproximadamente 90% dos gastrinomas estão localizados numa zona bem definida, conhecida como o “Triângulo dos gastrinomas” (Figura 3), que se situa entre a junção do corpo e colo do pâncreas, a junção da 2ª e 3ª porção do duodeno e a junção do canal cístico e do canal colédoco.^{2-4,19} Ao contrário dos insulinomas, que estão

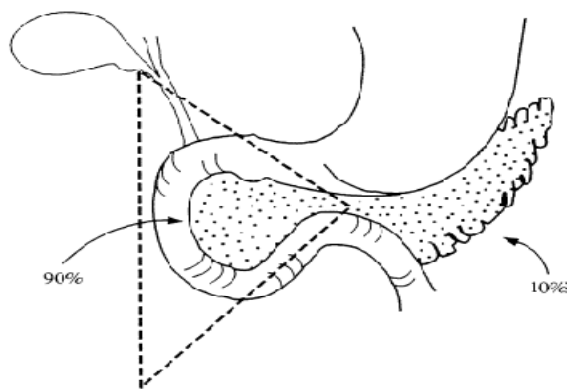


Figura 3 – “Triângulo dos gastrinomas”. Adaptado de (4).

que os doentes com gastrinomas pancreáticos têm pior prognóstico do que aqueles com tumores primários no duodeno.⁵

Cerca de 50% dos gastrinomas são considerados malignos^{2,3,5,17} e na altura do diagnóstico, 50 a 60% destes doentes têm metástases, pelo que, os exames imagiológicos deverão ser direccionados para o fígado, além do pâncreas e duodeno.⁴

De salientar também, que 16 a 35% dos gastrinomas estão associados à MEN 1.^{2,3} Aliás, esta síndrome está mais frequentemente associada aos gastrinomas do que a qualquer um dos outros tipos de PET⁴ e, por isso, qualquer doente com suspeita de ter um gastrinoma deverá submeter-se à medição dos níveis séricos de cálcio, da paratormona e da prolactina, mesmo quando não há história familiar de MEN 1.^{1,9} Portanto, é importante diagnosticar a MEN 1 em associação com a ZES, uma vez que nestes casos os tumores tendem a ser múltiplos, a localizarem-se no duodeno e a ser menos agressivos.^{1,4}

Como foi acima mencionado, estes tumores surgem a partir das células não- β do pâncreas endócrino, que segregam gastrina em excesso. Por esse motivo, os doentes com gastrinoma apresentam sintomas de dor abdominal (que constitui o sintoma mais comum, ocorrendo em mais de 75% dos doentes) e de

tipicamente localizados no pâncreas, os gastrinomas são frequentemente duodenais.^{1,25} De facto, mais de 50% dos gastrinomas esporádicos e mais de 70% dos hereditários estão no duodeno.⁸ É importante referir ainda,

hipersecreção de ácido gástrico. Em consequência desta hipersecreção gástrica surgem úlceras pépticas, refluxo gastroesofágico e diarreia.^{1-5,7,17} De facto, estes doentes exibem sintomas de doença ulcerosa péptica em 90% dos casos,³⁻⁵ por isso, o gastrinoma deve ser uma suspeita em qualquer doente com úlcera péptica que se localize em locais pouco usuais ou com múltiplas úlceras, sem a presença do *Helicobacter pylori*, que não responda ao tratamento convencional ou em doentes com úlcera e diarreia severa.^{1,9,19} A diarreia é também um sintoma comum, ocorrendo em aproximadamente 40% dos doentes. É o excesso de ácido dentro do intestino, que baixa o pH intraluminal, danificando o revestimento da mucosa e inactivando as enzimas pancreáticas, condicionando, desta forma, má absorção e esteatorreia.²⁻⁵

O diagnóstico de um gastrinoma é baseado num nível elevado de gastrina em jejum, em estudos de secreção ácida e nos resultados de testes provocativos de secretina e cálcio.² Mais de 90% dos doentes com ZES apresentam um nível elevado de gastrina em jejum.^{1,2} No entanto, o aumento dos níveis de gastrina, por si só, não é suficiente para o diagnóstico, sendo também necessário documentar a produção inapropriada de ácido gástrico, visto que há outras causas de hipergastrinemia, como a anemia perniciosa, gastrite crónica atrófica, entre outras, causas essas que estão associadas com acloridria.^{9,12} Assim, o nível de gastrina em jejum deverá ser repetido e o pH gástrico medido. Se o pH for superior a 2.5, dificilmente o diagnóstico de ZES estará correcto.² Num doente sem antecedentes cirúrgicos gástricos, se a gastrina sérica for superior a 1000 pg/mL e o pH gástrico for inferior a 2.5, o diagnóstico de ZES é muito provável, não sendo, por isso, necessários testes bioquímicos adicionais.^{2,5,24} No entanto, cerca de 60% dos doentes têm um nível de gastrina

elevado, porém inferior a 1000 pg/mL. Para estes doentes, é necessária uma avaliação complementar da produção de ácido basal e a realização de um teste provocativo de secretina ou de cálcio.^{1,2,5} Se a produção de ácido basal for superior a 15 mEq/h e se com o teste provocativo de secretina os níveis de gastrina aumentarem 200 pg/mL acima do nível basal, o diagnóstico de ZES é, então, confirmado.^{5,19,24}

Quando um diagnóstico bioquímico é confirmado, devem ser realizados exames, como a endoscopia digestiva alta, a ecoendoscopia, entre outros, no sentido de determinar a localização e a extensão da doença.^{2,9} O Octreoscan tem elevada sensibilidade na localização dos gastrinomas, isto porque, a maioria destes tumores têm alta concentração de receptores da somatostatina.³

Os sintomas de hipersecreção ácida podem ser eficazmente controlados por inibidores da bomba de prótons, em quase todos os doentes com ZES,^{1,2,4,10} por esse motivo, a gastrectomia total e vagotomia das células parietais não são indicadas para o controlo do excesso de ácido.⁴ A dose do inibidor da bomba de prótons, necessária para controlar os sintomas, é normalmente superior à que é necessária para o doente com doença ulcerosa péptica.^{4,25} É recomendado que os doentes com doença não complicada comecem inicialmente com 40 a 60 mg de omeprazole ou equivalentes para adequadamente controlar a produção de ácido, contudo, esta dose pode ser depois diminuída em mais de 60% dos doentes.¹³ A acloridria induzida por estes fármacos pode conduzir a deficiência de vitamina B12, mas não há evidência de um aumento da taxa de desenvolvimento de tumores carcinóides gástricos nem de taquifilaxia em doentes com ZES tratados cronicamente com

estes fármacos.^{10,13} Nos doentes com MEN 1 e hiperparatiroidismo, a correcção deste último eleva a sensibilidade aos agentes anti-secretóres gástricos e reduz a produção basal de ácido.¹

Como actualmente existem terapias médicas apropriadas para controlar os sintomas de hipersecreção ácida, o debate centra-se agora na necessidade de uma abordagem cirúrgica do tumor primário.⁴ A ressecção cirúrgica oferece a única cura potencial, pelo que deverá ser considerada em todos os doentes com doença localizada.^{2,4,8,9} Para além de melhorar a sobrevida, a cirurgia reduz o desenvolvimento de metástases hepáticas e, portanto, de doença avançada. Um estudo demonstrou uma sobrevida aos 15 anos de 98% após a ressecção do gastrinoma, porém também deve ser mencionado que a sobrevida aos 15 anos nos gastrinomas não ressecados foi de 74%.^{2,4} No entanto, após a ressecção, apenas 3% desenvolveram metástases hepáticas, num período de *follow-up* de 6 anos, comparado com 23% sem ressecção.^{3,4}

Normalmente os gastrinomas esporádicos são solitários e podem ser identificados por laparotomia, podendo, por isso, ser acessíveis para enucleação. A ressecção pancreática é tipicamente reservada para os doentes com tumores localmente invasivos.^{3,4} Deve ser realizada duodenotomia a todos os doentes com ZES, porque mais de 50% destes tumores estão localizados no duodeno.³

O papel da exploração cirúrgica nos gastrinomas associados à MEN 1 é mais controverso, porque após a cirurgia, apenas 16% dos doentes com MEN 1 e ZES ficam livres da doença imediatamente após a ressecção e apenas 6% ficam livres da doença ao fim de 5 anos. A cura da ZES em doentes com MEN 1 raramente ocorre.⁴

A sobrevida a longo prazo e a baixa mortalidade e morbidade associadas à cirurgia, apoia o seu uso rotineiro em todos os doentes com ZES com tumores ressecáveis e em todos os doentes MEN 1 e ZES com tumores maiores que 2 a 2.5 cm.²

No caso da doença localizada a sobrevida aos 10 anos é de 51% e com doença metastática é de cerca de 40%.⁵

Glucagonoma

Em 1942, Becker e Kahn foram os primeiros a identificar um distúrbio cutâneo associado a uma neoplasia pancreática. Contudo, a associação desta neoplasia com um aumento do nível de glicagina só foi feita por McGarvan em 1966.^{2,3}

Os glucagonomas são PET raros, que perfazem cerca de 10% de todos os PET.²² Tem uma incidência anual inferior a 0.1 casos por milhão.² A maioria é diagnosticada entre os 40 e os 70 anos de idade⁵ e parecem ter igual distribuição nos dois sexos.² Estes tumores ocorrem predominantemente no corpo e na cauda do pâncreas, sendo extremamente raros em locais extra-pancreáticos.^{1-3,5,15} Cerca de 75% são malignos e ao contrário dos PET anteriormente referidos, estes raramente estão associados com a MEN 1,² no entanto, quando associados a esta síndrome são caracterizados por um elevado potencial maligno.⁵ Na altura da apresentação, estes tumores são geralmente bastante grandes (> 4 cm) e mais de 50% dos doentes com glucagonoma irão ter evidência de doença distante, mais frequentemente no fígado.^{1-4,17}

Estes tumores surgem a partir das células α dos ilhéus de Langerhans, que produzem glicagina. Como a glicagina estimula a gliconeogénese e inibe a glicólise dentro do fígado, os doentes com glucagonoma apresentam sintomas de moderada intolerância à glicose e perda de peso, secundários a esta secreção excessiva de glicagina.^{2,4} Pode também ocorrer anemia, hipoaminoacidemia, depressão, fraqueza generalizada, diarreia e tendência para desenvolver trombozes venosas profundas.^{5,9,17} Ocorre ainda um rash

típico, denominado eritema migratório necrolítico e que constitui a característica mais comum destes tumores (Figura 4).¹⁻

^{5,15,17} Contudo, apesar deste rash ser muito característico dos glucagonomas, ele não é específico deles, ocorrendo também na doença celíaca, cirrose ou na pancreatite.¹³ Este rash, cuja causa permanece desconhecida, consiste em



Figura 4 – Eritema migratório necrolítico num doente com glucagonoma. *Adaptado de (4).*

de bolhas ou crostas, que podem dar prurido e ser intensamente dolorosas.²⁻⁴

Geralmente começa na região inguinal e períneo, migrando posteriormente para as extremidades distais. Pode também surgir na face, podendo ainda afectar a mucosa oral.^{2,5,8,9,22} O eritema migratório necrolítico pode aparecer

antes dos outros sintomas de hiper glucagonemia. Aliás, é a característica de apresentação em 70% dos doentes com glucagonoma.^{3,5} Este rash pode

também estar associado com estomatite, glossite, vulvovaginite e uretrite.⁵ A diabetes, dermatite, trombose venosa profunda e depressão (do inglês,

diabetes, dermatitis, deep vein thrombosis and depression), como referido anteriormente, constituem habitualmente a apresentação clássica destes tumores (“4D`s”).^{3,4}

O diagnóstico é baseado na medição do nível de glicagina sérica. Um nível superior a 1000 pg/mL é normalmente suficiente para se efectuar o diagnóstico.¹⁻³ O diagnóstico diferencial de hiperglucagonemia inclui jejum, sépsis, pancreatite aguda, síndrome de Cushing e falência renal ou hepática, embora nestes casos os níveis de glicagina raramente excedem os 500 pg/mL.¹⁻³ O tumor não pode ser excluído nos doentes com níveis de glicagina entre os 500 e os 1000 pg/mL e sinais e sintomas clássicos do glucagonoma.³

Como acima mencionado, estes tumores tendem a ser grandes, o que torna a sua localização mais fácil.^{2,4} A TAC é a modalidade de imagem de eleição e o Octreoscan é útil na confirmação do diagnóstico e exclusão de doença metastática.²

No pré-operatório, a diabetes deverá ser otimizada e o eritema migratório necrolítico tratado. O rash geralmente resolve após o tratamento e normalização dos níveis de glicagina.^{4,9,25} Como já foi referido, estes doentes têm um risco aumentado de desenvolverem trombose venosa profunda (24%) e consequentemente de embolismo pulmonar (11%), devendo por isso, ser considerada anticoagulação profilática ou a colocação de um filtro na veia cava.^{2,9,12} Deve também ser ponderado o uso de um suplemento nutricional para os doentes severamente desnutridos.² Os análogos da somatostatina devem ser utilizados na preparação pré-operatória, uma vez que reduzem os níveis de glicagina, revertem parcialmente o estado catabólico e preparam até o doente menos favorável para a cirurgia.^{2,9} Para além disso, podem ainda

melhorar os sintomas de excesso hormonal em doentes que não são candidatos à cirurgia.²

Nos doentes com doença localizada, a ressecção cirúrgica é o tratamento de eleição.^{2,3} Como acima mencionado, mais de 50% dos doentes com glucagonoma têm doença metastática, tornando, por isso a ressecção total possível em apenas 30% dos casos, mas mesmo nestes pode-se esperar uma sobrevida prolongada.^{2,4,9} Uma abordagem paliativa pode ser conseguida através da ressecção do tumor primário e das lesões metastáticas. Nos doentes com metástases hepáticas irressecáveis, foi demonstrado que a quimioembolização arterial hepática selectiva controla os efeitos hormonais, mas não aumenta a sobrevida.² Este método é a melhor forma de tratamento paliativo não cirúrgico.⁹ A quimioterapia sistémica, com agentes como a doxorubicina e a estreptozocina, tem tido sucesso limitado.²

A taxa de sobrevida aos 5 anos é de 50%. Em doentes assintomáticos com glucagonomas menores, geralmente detectados acidentalmente na TAC, os resultados da ressecção com objectivo curativo são muito mais favoráveis.⁹

VIPoma

Em 1958, Verner e Morrison descreveram uma síndrome de diarreia aquosa profusa, hipocalémia e acloridria, associadas a um tumor de células não- β do pâncreas.² Esta síndrome é conhecida por síndrome de Verner-Morrison, WDHA (do inglês, *watery diarrhoea, hypokalaemia and either hypochlorhydria or achlorhydria*) e por cólera pancreática.^{1,3,5,9} Sabe-se actualmente que esta síndrome se deve ao excesso de produção de polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP, do inglês, *vasoactive intestinal polypeptide*), que pode ser causada por um VIPoma.^{1-3,5,15,17}

Os VIPomas são PET raros, que perfazem 3 a 8% de todos os PET.^{5,17} Têm uma incidência anual de 0.1 casos por milhão.^{2,3} As mulheres são mais afectadas do que os homens e a idade média, na altura do diagnóstico, é de aproximadamente 50 anos, no entanto 2/3 dos VIPomas neurogénicos (ganglioneuroma ou ganglioneuroblastoma) ocorrem em idades pediátricas.^{1,5}

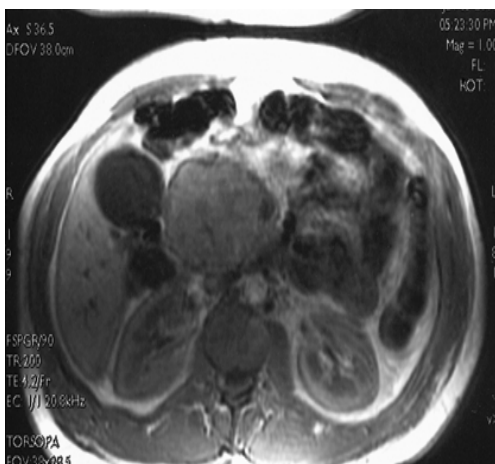


Figura 5 – Imagem de ressonância magnética, demonstrando um VIPoma (8.5 cm) dentro da cabeça e colo do pâncreas. Existe deslocação da veia mesentérica superior/veia porta, mas ambas continuam patentes. *Adaptado de (9).*

Normalmente são solitários e estão localizados no pâncreas (80%), no entanto também foram identificados noutros locais, como por exemplo, nas supra-renais, cólon, brônquios, fígado e gânglios simpáticos.^{1-3,5}

Estes tumores geralmente são grandes, aliás cerca de 70% têm mais de 5 cm. (Figura 5).¹⁷ Entre 37 a 68% possuem

metástases hepáticas no momento do diagnóstico.¹ Aproximadamente 50% dos VIPomas pancreáticos são malignos.^{5,15} Nas crianças com menos de 10 anos de idade a malignidade é menos frequente, visto que nestes casos a síndrome é causada por VIPomas neurogénicos.¹

Alguns VIPomas estão associados com a MEN 1 e quando associados, são caracterizados por um elevado potencial maligno.⁵

Como já foi mencionado, estes tumores surgem a partir das células não- β do pâncreas endócrino, que segregam VIP em excesso.^{1,2} Este polipeptídeo estimula a secreção de fluidos e electrólitos para dentro do intestino e aumenta a motilidade intestinal.^{1,3,4} Por esse motivo, os doentes com VIPoma apresentam uma profusa diarreia aquosa, com perda associada de água,

sódio, cloreto, potássio e bicarbonato,^{2,4,5} resultando numa significativa hipocalémia, acidose metabólica e desidratação.^{2,5} O sintoma mais proeminente é a diarreia de natureza secretora, que persiste durante o jejum. Em 70% dos casos é superior a 3L/dia,¹⁻³ podendo, no entanto, atingir até 10L de fezes por dia.^{2,5,18,25} Estes doentes apresentam-se muitas vezes letárgicos, nauseados e com fraqueza muscular, em consequência da hipocalémia.^{3,9} Hipercalcemia com níveis normais de paratormona, hiperglicemia e rubor cutâneo são outros sintomas que têm sido atribuídos a esta síndrome, mas que são apenas observados numa minoria de doentes.^{3,5,9,13}

O diagnóstico é baseado na medição do nível de VIP sérico em jejum,^{3,9,24} porém como a secreção de VIP é episódica, vários valores terão de ser medidos.⁹ Em muitos casos, o diagnóstico é protelado, enquanto as causas mais comuns de diarreia vão sendo excluídas.² Uma boa parte das causas que acarretam diarreia significativa pode ser excluída colocando o doente em jejum. Além dos VIPomas, os gastrinomas, abuso crónico de laxantes, síndrome carcinóide, mastocitose sistémica são outros exemplos de doenças que podem dar origem a diarreia secretora de grande volume. Contudo, apenas os VIPomas cursam com um aumento acentuado no nível de VIP plasmático.¹ Um nível superior a 200 pg/mL confirma o diagnóstico destes tumores^{2,24} e um volume fecal inferior a 700 mL/dia foi proposto para excluí-los.^{1,3}

A maioria dos casos é localizada através da TAC. Adicionalmente, o Octreoscan é útil para a confirmação da localização e identificação de doença metastática.^{2,3}

Uma vez confirmado o diagnóstico, é necessário corrigir a desidratação e os distúrbios electrolíticos. Os análogos da somatostatina são usados para

diminuir os níveis de VIP, reduzindo assim a diarreia e facilitando a correcção da hipocalémia e da desidratação associadas a estes tumores.^{1-4,9,25}

À semelhança dos outros PET, a excisão cirúrgica completa é a única hipótese de cura.^{2-4,9} Assim, os doentes com doença localizada devem ser submetidos à ressecção do tumor primário e dos gânglios linfáticos regionais.² Uma vez que a maioria dos VIPomas estão no pâncreas distal, deve ser realizada uma ressecção pancreática distal. Se o tumor não for encontrado, o retroperitoneu e as supra-renais devem ser examinados de forma minuciosa.⁹ Para os doentes com doença metastática ou localmente avançada, deverão ser consideradas a citorredução cirúrgica do tumor primário e a ressecção da doença metastática, na medida em que estes procedimentos podem resultar numa significativa palição sintomática.^{2,4,9} Foi também demonstrado que a terapia médica, com o octreótido ou a quimioterapia com estreptozocina, obtém uma taxa de resposta paliativa limitada.²

A sobrevida aos 5 anos é cerca de 60% em doentes com metástases e de 94% em doentes com doença localizada.⁵

Somatostatinoma

Em 1977, Ganda e seus colegas relataram uma síndrome numa doente com diabetes, colelitíase e um tumor pancreático, a quem detectaram níveis elevados de somatostatina.^{2,3} Esta síndrome, posteriormente, ficou a ser designada de síndrome do somatostatinoma, sendo causada por um PET que segrega quantidades excessivas de somatostatina.¹

Os somatostatinomas são PET extremamente raros, que ocorrem em menos de 1 em cada 40 milhões de pessoas (Figura 6).^{9,19,24} Surgem normalmente em

doentes entre os 40 e os 50 anos de idade e que têm uma distribuição idêntica entre os sexos.²

Normalmente são solitários (90%), volumosos e têm uma dimensão média de 4.5 cm.¹ Estão predominantemente situados na cabeça do pâncreas,¹⁻³ mas podem também ocorrer fora desta glândula, nomeadamente no duodeno e na ampola de Vater.^{3,17} Na altura do diagnóstico, entre 70 a 92% destes tumores apresentam metástases.^{5,17}

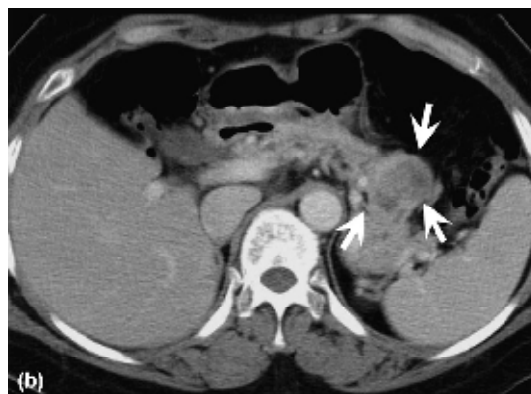


Figura 6 – Mulher de 43 anos de idade com uma imagem de uma massa lobulada mal definida na cauda do pâncreas (setas) que corresponde a um somatostatino. Adaptado de (23).

Os somatostatinos não estão frequentemente associados à MEN 1. Podem, no entanto, fazer parte da neurofibromatose de tipo 1, ocorrendo em cerca de 10% destes doentes.^{5,11,13} Pacientes com esta patologia desenvolvem essencialmente somatostatinos duodenais.^{1,10,11}

Estes tumores surgem a partir das células δ dos ilhéus de Langerhans, que produzem somatostatina.⁴ Esta funciona de maneira parácrina, inibindo a secreção de insulina e glicagina. A somatostatina inibe também a colecistocinina, que por sua vez, medeia a libertação das enzimas pancreáticas e regula a contracção da vesícula biliar. A diminuição da secreção das enzimas pancreáticas e do bicarbonato origina esteatorreia e a diminuição da contractilidade da vesícula biliar leva à formação de cálculos biliares.²⁻⁴ Por estes motivos, os doentes com somatostino apresentam diabetes, má absorção, diarreia/esteatorreia, emagrecimento e colelitíase.^{4,15,25} Os somatostatinos localizados fora do pâncreas, como por exemplo, os

duodenais, podem também surgir com sintomas obstrutivos devido à sua localização anatómica.^{2,3}

A maioria destes tumores é diagnosticada acidental e tardiamente, devido à sua raridade e ao facto dos sintomas serem relativamente inespecíficos.²⁻⁵ O diagnóstico pode ser confirmado pelos níveis elevados de somatostatina sérica, em jejum. Um valor superior a 100 pg/mL confirma o diagnóstico,² no entanto, os somatostatinomas localizados no duodeno podem não estar associados a níveis anormais de somatostatina.⁵ A maioria destes tumores não causa a síndrome do somatostatinoma. Para se efectuar o diagnóstico desta síndrome é necessário demonstrar elevação dos níveis séricos de somatostatina.¹

A TAC, a RM e a ecoendoscopia são úteis para a localização e estadiamento destes tumores.²

Antes da cirurgia, o tratamento da hiperglicemia e da má nutrição deve ser considerado.⁹ O tratamento com octreótido melhora os sintomas nos doentes com a síndrome do somatostatinoma.¹ A ressecção cirúrgica para tumores localizados oferece a possibilidade de cura e de sobrevida a longo prazo. Como a maioria destes tumores é grande e localizada na cabeça do pâncreas, ampola de Vater ou no duodeno pode ser necessária uma pancreatoduodenectomia.²⁻⁴ Porém a maioria dos doentes apresentam, aquando do diagnóstico, doença metastática.¹⁻⁴ Nestes casos, foi demonstrado que a citorredução cirúrgica das metástases alivia os sintomas e prolonga a sobrevida livre de doença.² A colecistectomia está também indicada, devido à alta incidência de cálculos biliares.^{9,24}

Globalmente, o prognóstico é mau, devido ao estadio da doença aquando da sua detecção.^{2,24} Aliás, a sobrevida dos doentes com somatostatinomas com

metastização avançada é inferior a 24 meses.⁹ Os doentes com somatostatatomas duodenais têm geralmente um melhor prognóstico.³

PET funcionais raros

Os GRFomas são tumores endócrinos que segregam quantidades excessivas de factor libertador da hormona do crescimento e que causam acromegalia.^{1,12,13} A verdadeira incidência desta síndrome é desconhecida. Os GRFomas podem ser tumores pulmonares, PET e carcinóides do intestino delgado, podendo ainda ocorrer noutros locais.¹ Deve-se suspeitar destes tumores nos doentes com acromegalia, mas sem tumor da hipófise ou com MEN 1 concomitante ou na presença de níveis elevados de prolactina (a hiperprolactinemia ocorre em 70% dos GRFomas).^{1,13}

Os ACTHomas pancreáticos causam 4 a 16% de todas as síndromes de Cushing ectópicas.^{1,5,9,10} Uma vez que 96% destes PET são malignos, o abdómen deve ser cuidadosamente examinado para procurar uma massa pancreática ou metástases hepáticas e, se nenhuma destas estiver presente, então a probabilidade de um ACTHoma pancreático ser a causa da síndrome de Cushing ectópica é muito improvável.^{9,10}

Foram ainda descritos outros PET funcionais que são extremamente raros, nomeadamente os que libertam uma proteína relacionada com a paratormona, causando hipercalcemia, os PET que causam síndrome carcinóide e os que segregam calcitonina. Os dois últimos tumores mencionados condicionam diarreia que desaparece com a ressecção do tumor. Um PET que produz renina foi descrito num doente com hipertensão. Foram ainda relatados PET que libertam LH, resultando em masculinização ou redução da libido e um PET que segrega eritropoietina, causando policitemia.¹

Os tumores funcionais raros apresentam-se com sintomas relacionados com a hipersecreção hormonal. Muitas vezes são diagnosticados de forma tardia e provavelmente têm metástases na altura do diagnóstico.^{2,12}

Em todos os casos, a ressecção pode ser curativa se a doença for localizada e no caso de doença metastática estar presente, pode-se alcançar palição limitada com o octreótido.²

Conclusão

Apesar da sua raridade, os tumores endócrinos do pâncreas sempre fascinaram os médicos e investigadores por apresentarem vários dilemas a nível de diagnóstico, localização e tratamento. Para além disso, estes tumores são desafiadores em duas frentes, porque primeiro, o tratamento deve ser dirigido para a síndrome clínica causada pela hipersecreção hormonal e, segundo, para o tumor em si e para a possibilidade de malignidade.

É importante que o cirurgião geral esteja informado sobre estes tumores e seja capaz de os diagnosticar e tratar adequadamente. Aliás, há evidências crescentes, de que os resultados a longo prazo têm melhorado nas últimas duas décadas, devido a um diagnóstico mais precoce, uma localização melhorada e a uma estratégia cirúrgica direccionada. Porém, apesar dos avanços ocorridos a nível do tratamento destes tumores, a ressecção cirúrgica completa do tumor primário continua a ser o único tratamento com potencial curativo. A perspectiva para os doentes com doença metastática foi melhorada, podendo actualmente ser esperada sobrevida a longo prazo. Com os avanços na terapia, os sintomas podem hoje ser controlados.

No futuro, um conhecimento mais aprofundado da biologia destas lesões e o desenvolvimento de terapias específicas, irão possibilitar uma melhoria da qualidade de vida e da sobrevida dos doentes com este tipo de tumores.

Agradecimentos

Exprimo o meu profundo agradecimento ao Professor Doutor João Araújo Teixeira pela competência e dedicação com que orientou a minha tese de mestrado e pelo seu contributo no meu enriquecimento científico e profissional.

Bibliografia

1. Jensen RT. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. 17 th edition. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2008. p. 2347-58.
2. Davies K, Conlon KC. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11(2):119-27.
3. Mansour JC, Chen H. Pancreatic endocrine tumors. *J Surg Res* 2004; 120(1):139-61.
4. O` Grady HL, Conlon KC. Pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34(3):324-32.
5. Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(5):753-81.
6. Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB, Grant CS, Petersen GM. Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15(2):409-27.
7. Frankel WL. Update on pancreatic endocrine tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130(7):963-6.
8. Alexakis N, Neoptolemos JP. Pancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22(1):183-205.
9. Mullan MH, Gauger PG, Thompson NW. Endocrine tumours of the pancreas: review and recent advances. *ANZ J Surg* 2001; 71(8):475-82.
10. Jensen RT. Pancreatic endocrine tumors: recent advances. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 4:170-6.

11. Chetty R, Asa SL. Pancreatic endocrine tumors: an update. *Adv Anat Pathol* 2004; 11(4):202-10.
12. Lairmore TC, Moley JF. Endocrine pancreatic tumors. *Scand J Surg* 2004; 93(4):311-5.
13. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008; 135(5):1469-92.
14. Chun J, Doherty GM. Pancreatic endocrine tumors. *Curr Opin Oncol* 2001; 13(1):52-6.
15. Gumbs AA, Moore PS, Falconi M et al. Review of the clinical, histological, and molecular aspects of pancreatic endocrine neoplasms. *J Surg Oncol* 2002; 81(1):45-53; discussion 54.
16. Baudin E. Gastroenteropancreatic endocrine tumors: clinical characterization before therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3(3):228-39.
17. Massironi S, Sciola V, Peracchi M, Ciafardini C, Spampatti MP, Conte D. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. *World J Gastroenterol* 2008; 14(35):5377-84.
18. Oberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Ann Oncol* 1996; 7(5):453-63.
19. Goldin SB, Aston J, Wahi MM. Sporadically occurring functional pancreatic endocrine tumors: review of recent literature. *Curr Opin Oncol* 2008; 20(1):25-33.
20. Jonkers YM, Ramaekers FC, Speel EJ. Molecular alterations during insulinoma tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1775(2):313-32.

21. Grant CS. Insulinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(5):783-98.
22. Akerström G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21(1):87-109.
23. Rha SE, Jung SE, Lee KH, Ku YM, Byun JY, Lee JM. CT and MR imaging findings of endocrine tumor of the pancreas according to WHO classification. *Eur J Radiol* 2007; 62(3):371-7.
24. House MG, Schulick RD. Endocrine tumors of the pancreas. *Curr Opin Oncol* 2006; 18(1):23-9.
25. Proye CA, Lokey JS. Current concepts in functioning endocrine tumors of the pancreas. *World J Surg* 2004; 28(12):1231-8.
26. Tran TH, Pathak RD, Basa AL. Metastatic insulinoma: case report and review of the literature. *South Med J* 2004; 97(2):199-201.