

Carcinoma de Células Acinares de Pâncreas em Paciente de 9 anos: Relato de Caso

Acinar Cell Carcinoma of the Pancreas in a 9-Year-Old Patient: Case Report

Ana Laura Gehlen Walcher¹, Rafaela Maria Klein dos Santos², Marina Slongo³,
Fernanda Cristina Scarpa⁴, Rafael Trindade Deyl⁵, Vitória Bonzanini Bernardi⁶

RESUMO

O Carcinoma de Células Acinares (CCA) é uma neoplasia epitelial maligna, composta por células com semelhança morfológica com células acinares e com evidências de produção de enzimas exócrinas pelas células neoplásicas. CCA é um tumor extremamente raro e agressivo: representa cerca de 1% de todas as neoplasias pancreáticas, e a taxa de sobrevivência global de 5 anos encontra-se inferior a 10%. Esse relato justifica-se não só pela rara ocorrência da doença, mas também pela escassa literatura acerca dos conhecimentos da patologia estudada. Além disso, o CCA é um tumor com difícil diagnóstico e extremamente agressivo; o tratamento dessa doença continua sendo aprofundado, uma vez que novos estudos sugerem a presença de micrometástases – indetectáveis em exames de imagem – em pacientes submetidos à ressecção cirúrgica total com margens negativas. Dessa forma, há a necessidade de incrementar relatos de caso à bibliografia existente. O presente trabalho trata-se de um relato de caso de Carcinoma de Células Acinares no pâncreas de paciente do sexo masculino de 9 anos diagnosticado no Hospital da Criança Santo Antônio do Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

PALAVRAS-CHAVE: Carcinoma de Células Acinares de Pâncreas, Carcinoma de Pâncreas Infantil, Câncer de Pâncreas Pediátrico

ABSTRACT

Acinar Cell Carcinoma (ACC) is an epithelial malignant neoplasm composed of cells with morphological similarity to acinar cells and with evidence of exocrine enzyme production by the neoplastic cells. ACC is extremely rare and an aggressive tumor: it represents about 1% of all pancreatic neoplasms, and the overall 5-year survival rate is less than 10%. This report justifies itself by the rare occurrence of the disease and by the scarce literature concerning the pathology studied. Moreover, ACC is a tumor that is difficult to diagnose and extremely aggressive; the treatment of this disease continues under investigation since new studies suggest the presence of micrometastases - undetectable in imaging studies - in patients undergoing total surgical resection with negative margins. Thus, there is a need to add case reports to the existing bibliography. The present study is a case report of Acinar Cell Carcinoma of the pancreas in a 9-year-old male patient diagnosed at Santo Antônio Children's Hospital, Hospital Complex Santa Casa in Porto Alegre (Hospital da Criança Santo Antônio do Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia).

KEYWORDS: Pancreatic Acin Cell Carcinoma, Infant Pancreatic Carcinoma, Pediatric Pancreatic Cancer

¹ Médica pela Universidade Luterana do Brasil (Ulbra). Email: analaurawalcher@gmail.com

² Médica pela Universidade Luterana do Brasil (Ulbra)

³ Médica pela Universidade Luterana do Brasil (Ulbra)

⁴ Médica Pediatra e Professora de Pediatria da Universidade Luterana do Brasil (Ulbra)

⁵ Médico Cirurgião Pediátrico pelo Hospital da Criança Santo Antônio.

⁶ Médica pela Universidade Luterana do Brasil (Ulbra)

INTRODUÇÃO

Os CCAs são carcinomas extremamente agressivos. Devido ao reduzido número de pacientes com a patologia, é difícil estimar a taxa de crescimento desses carcinomas ou sua sobrevida mediana (Holen *et al.*, 2002). Aproximadamente metade dos pacientes tem metástases no momento do diagnóstico, e grande parte desenvolve doença metastática após a ressecção cirúrgica do tumor primário. É recorrente haver pacientes com metástases a distância sobrevivendo por 2 a 3 anos. Segundo Klimstra *et al.* (1992), carcinomas de células acinares que ocorrem em pacientes com menos de 20 anos tendem a ser menos agressivos do que em seu homólogo adulto.

RELATO DE CASO

Paciente G.C.M., masculino, 9 anos, procedente de Pelotas/RS, fazia acompanhamento em hospital de origem, desde os primeiros meses de vida, por Refluxo Vesico-Ureteral (RVU) e hidronefrose. Apresenta um histórico de infecções do trato urinário (ITU) de repetição até os 2 anos de idade. Mãe nega procedimentos cirúrgicos relacionados às alterações renais. Fazia uso de profilaxia para ITU.

Durante exame de imagem de acompanhamento em 2017, evidenciou-se massa de provável etiologia pancreática. A tomografia computadorizada de abdômen realizada no dia 15/09/2017 demonstrou a presença de formação expansiva hipoeoica e lobulada no flanco esquerdo (tecido pancreático), com calcificações no interior e medindo 6,5 x 5,2 x 5,5 cm, com volume de 97,3 cm³. Recebeu o diagnóstico de tumor neuroendócrino bem diferenciado em pâncreas, não sendo possível ressecção do tumor no referido hospital.

O estadiamento do tumor demonstrou não haver evidências de metástases: – TC Tórax (18/12/17): sem lesões.

– TC Abdome (18/12/17): lesão expansiva sólida de contornos lobulados, com calcificações centrais, de contornos bem definidos, altamente vascularizado, com importante realce após injeção de contraste, medindo cerca de 7,9 x 7,4 x 7,3 cm.

– Cintilografia óssea e com gálio (18/12/17): sem alterações.

– Cintilografia com MIBG (27/12/17): normal.

– Angiotomografia (04/01/18): as artérias mesentéricas superior e inferior, renais e o tronco celiaco estão pervingos. Notam-se ramos da artéria pancreática inferior e esplênica direcionados à lesão expansiva da cauda pancreática, já descrita com estudos prévios e inalterado nos exames prévios.

– Exames laboratoriais: AFP (alfa-fetoproteína): 285 (06/11/17), 288 (06/12/17) e 314,5 (29/12/17).

Mãe refere que paciente apresentava náuseas, como única alteração. Foi referido provável aumento de circunferência abdominal do paciente após diagnóstico da massa. Sem outras alterações ao exame físico.

O paciente foi transferido ao Serviço de Cirurgia Pediátrica do Hospital Santo Antônio e submetido à cirurgia com ressecção total da lesão, através de pancreatômia parcial e esplenectomia. O anatomopatológico demonstrou neoplasia epitelial no pâncreas de padrão exclusivamente acinar, onze linfonodos negativos e limites cirúrgicos livres. O paciente teve uma boa evolução pós-operatória e foi tratado com quimioterapia adjuvante [com Gencitabina EV 1000MG/M2 (D1, D8, D15) + Capecitabina VO 1000MG/DIA (D1 AO D14) – realizados 6 ciclos].

DISCUSSÃO COM REVISÃO DE LITERATURA

O Carcinoma de Células Acinares (CCA) é uma neoplasia epitelial maligna, composta por células com semelhança morfológica com células acinares e com evidências de produção de enzimas exócrinas pelas células neoplásicas. Conquanto a maior parte do pâncreas seja constituída de células acinares, as neoplasias pancreáticas que exibem predominantemente os componentes de diferenciação acinar são raras. Essa diferenciação é definida como a produção de grânulos de zimogênio que contêm enzimas exócrinas. Quase a totalidade das neoplasias do pâncreas que apresentam células acinares é sólida e maligna. Essa patologia não apresenta predisposição por nenhuma área específica do pâncreas, ela possui distribuição de forma uniforme pela glândula (Shorter *et al.*, 2002). No entanto, há relatos mostrando uma maior incidência na região da cabeça deste órgão. A etiologia dessa doença é desconhecida e não há evidência de lesões precursoras (Chaudhary, 2014; Klimstra e Adsay, 2016).

CCA é considerado um tumor extremamente raro, representa cerca de 1% de todas as neoplasias pancreáticas (Holen *et al.*, 2002; Chaudhary, 2014; Klimstra e Adsay, 2016). Entre os tumores de pâncreas nos pacientes pediátricos, o CCA possui incidência de aproximadamente 15% (Klimstra e Adsay, 2016). Há uma maior prevalência desse câncer em crianças que em adultos. Ademais, homens possuem uma maior incidência quando comparados a mulheres. Não há predisposição racial dessa neoplasia maligna (Schmidt *et al.*, 2008; Chaudhary, 2014; Klimstra e Adsay, 2016). Os casos hereditários são muito incomuns, embora vários casos tenham ocorrido em pacientes com Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), Síndrome de Lynch ou Síndrome de Carney (Klimstra e Adsay, 2016). Os casos pediátricos são considerados menos agressivos e têm um melhor prognóstico (Shorter *et al.*, 2002).

Os achados clínicos são inespecíficos, podendo apresentar características como dor abdominal, perda de peso, náusea, vômito, melena, fraqueza, anorexia, diarreia e edema, entre outros. A obstrução do ducto biliar e, conseqüentemente, icterícia ocorre em cerca de 12% dos casos. A obstrução do ducto biliar é rara no carcinoma de células acinares, porque ele geralmente empurra tal conduto, em

vez de se infiltrar em estruturas adjacentes (Chaudhary, 2014; Klimstra e Adsay, 2016).

Uma síndrome paraneoplásica característica tem sido descrita associada ao CCA, devido a níveis elevados de lipase sérica na circulação, chamada de “Síndrome da Hipersecreção de Lipase”. Essa paraneoplasia ocorre quando grandes quantidades de lipase são liberadas pelo CCA na corrente sanguínea, com níveis de lipase sérica que atingem mais de 10.000 U/dL. Os sintomas clínicos incluem múltiplos focos nodulares de necrose de gordura subcutânea e poliartralgia, devido a lesões escleróticas em osso esponjoso por causa da gordura nele necrosada (Kuerer *et al.*, 1997; Holen *et al.*, 2002). A Síndrome da Hipersecreção de Lipase ocorre em torno de 10% dos pacientes, mas é relativamente incomum (Chaudhary, 2014; Klimstra e Adsay, 2016). Em alguns pacientes, essa síndrome é o primeiro sinal do tumor, enquanto em outros desenvolve-se após recidiva tumoral. Na maioria dos casos, esses pacientes apresentam metástases hepáticas no momento em que a síndrome se desenvolve. No entanto, ocasionalmente, há um tumor extremamente grande limitado ao sítio primário. A remoção cirúrgica com sucesso do CCA pode resultar na normalização dos níveis séricos de lipase e resolução dos sintomas decorrentes dessa síndrome (Chaudhary, 2014).

O diagnóstico de tal carcinoma pode ser feito por análise laboratorial, imagens radiológicas, biópsia por aspiração, achados macroscópicos e microscópicos, imuno-histoquímica e achados moleculares. Além de uma elevação dos níveis séricos de lipase associados à Síndrome da Hipersecreção de Lipase, não há registro de alterações laboratoriais em pacientes com carcinoma de células acinares. Uma discreta elevação nos níveis séricos de lipase pode ser detectada mesmo naqueles pacientes sem a presença da síndrome. Marcadores tumorais séricos, como o CA 19-9, não estão consistentemente elevados em pacientes com CCA. Há relato de alguns casos mostrando um aumento do nível sérico de alfa-fetoproteína (Itoh *et al.*, 1992; Chaudhary, 2014).

Os achados radiológicos também são inespecíficos, mas se pode observar, em Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética, massas grandes, bem definidas, redondas a ovais, que aumentam homogeneamente menos que o pâncreas circundante ou mostram áreas císticas. A biópsia por aspiração faz uma análise da citologia do CCA, mostrando células que geralmente têm núcleos desviados do centro e citoplasma granular. As células neoplásicas comumente perdem seu citoplasma frágil, resultando em numerosos núcleos nus semelhantes aos dos linfócitos (Chaudhary, 2014).

A análise macroscópica mostra que a maioria dos CCA é extensa, com uma média de 10 cm de diâmetro. Eles são, geralmente, circunscritos ou multinodulares e podem parecer encapsulados. A necrose central está frequentemente presente, e a degeneração cística pode acontecer (Klimstra e Adsay, 2016). A microscopia do CCA também mostra um tumor bem circunscrito. As células neoplásicas são uniformes e dispostas em vários padrões arquitetônicos, mais

tipicamente acinar ou sólido, apresentam pouco citoplasma e um infiltrado eosinofílico além de coloração PAS positiva, isto é, coloração ácido periódico-Schiff. Os grânulos, que são PAS positivos, representam grânulos de zimogênio e situam-se, muitas vezes, orientados para o polo apical das células (Klimstra *et al.*, 1992; Chaudhary, 2014).

A marcação imuno-histoquímica para produção de enzimas pancreáticas é útil para confirmar o diagnóstico de CCA. Existem disponíveis como marcadores anticorpos contra tripsina, quimotripsina, lipase e elastase. Os três primeiros são mais amplamente usados; a tripsina (95% dos casos) e a quimotripsina têm o maior grau de sensibilidade, lipase (70-80% dos casos) é menos comumente identificada. A amilase pancreática é raramente detectada em CCA. Entre os achados moleculares, pode-se destacar que os CCAs têm uma mutação no gene APC/via β -catenina com uma progressão genética semelhante ao câncer de cólon (Ishihara *et al.*, 1989; Klimstra *et al.*, 1992; Hoorens *et al.*, 1993; Chaudhary, 2014).

O diagnóstico diferencial deve incluir neoplasias endócrinas bem diferenciadas pancreáticas, neoplasias pseudopapilares sólidas, neoplasias acinares mistas e pancreatoblastomas. A doença mais comumente confundida é a neoplasia endócrina bem diferenciada de pâncreas. Apesar de os CCAs demonstrarem diferenciação endócrina focal, eles podem ser distinguidos de neoplasias endócrinas bem diferenciadas pancreáticas por formação acinar, núcleos orientados basalmente, granulações citoplasmáticas e nucléolos proeminentes. Uma elevada taxa mitótica também sugere CCA (Holen *et al.*, 2002; Chaudhary, 2014).

Ao contrário dos tumores de pâncreas malignos em adultos, as neoplasias em crianças e adolescentes, geralmente, são ressecáveis, e a sobrevivência a longo prazo é possível (Shorter *et al.*, 2002). O tratamento indicado para o CCA é a ressecção cirúrgica com margens negativas em pacientes em estágios iniciais, associado a um melhor prognóstico. Já que a maioria dos CCAs é grande na apresentação, eles aparentemente parecem irressecáveis. No entanto, essas neoplasias crescem de forma expansiva, tornando, até mesmo, grandes carcinomas ressecáveis. Desse modo, a remoção cirúrgica é recomendada quando viável (Holen *et al.*, 2002; Adam *et al.*, 2013; Chaudhary, 2014; Klimstra e Adsay, 2016).

Infelizmente, o tratamento cirúrgico não representa a cura na maioria dos pacientes. Estudos demonstraram uma alta incidência de doença recorrente entre os pacientes submetidos à ressecção cirúrgica, muitos dos quais experimentaram metástases a distância em oposição às recorrências locais (Holen *et al.*, 2002; Shorter *et al.*, 2002). Atualmente, sugere-se que essa alta recorrência seja devido à presença de micrometástases mesmo nos pacientes com doença confinada ao pâncreas. Tendo em vista tal achado, a quimioterapia adjuvante tem sido aliada ao tratamento cirúrgico (Holen *et al.*, 2002; Chaudhary, 2014). Não há diretrizes claras para o tratamento de pacientes nos quais a ressecção completa com intenção curativa não é possível. Nos casos

de tumor irresssecável com presença de metástases a distância, quimioterapia com ou sem radiação para o pâncreas deve ser utilizada. Apesar disso, a eficiência da quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante com ou sem radiação continua limitada (Shorter *et al.*, 2002; Chaudhary, 2014; Klimstra e Adsay, 2016). A quimioterapia pré-operatória tem sido usada com sucesso para diminuir o tamanho do tumor e permitir a ressecção cirúrgica, mas ainda não foi estudado se isso resultaria em uma taxa de sobrevida aumentada (Shorter *et al.*, 2002). O quimioterápico administrado para os casos de CCAs irresssecáveis é o 5-FU, com intenção tanto neoadjuvante quanto paliativa (Chaudhary, 2014). É notável que os CCAs tendem a responder ao 5-FU e às terapias combinadas que são comumente usadas para tratar o Câncer de Cólon (Holen *et al.*, 2002).

O estadiamento é feito pela classificação TNM (tumor, nódulo linfático, metástase a distância). O fator prognóstico mais importante é o estágio do tumor, com pacientes sem nódulos linfáticos ou metástases a distância sobrevivendo mais. Pacientes que apresentam a síndrome de hipersecreção de lipase apresentam uma sobrevida significativamente mais curta, uma vez que a maioria desses pacientes apresenta metástases a distância. Não foi proposto nenhum sistema de classificação específico para carcinomas de células acinares. Os fatores que foram correlacionados com desfechos desfavoráveis incluem gênero masculino, idade superior a 60 e tamanho do tumor maior que 10 cm (Schmidt *et al.*, 2008).

CONCLUSÃO

O CCA é um tumor com difícil diagnóstico e extremamente agressivo. O tratamento dessa doença continua sendo aprofundado, uma vez que novos estudos sugerem a presença de micrometástases – indetectáveis em exames de imagem – em pacientes submetidos à ressecção cirúrgica total com margens negativas. Dessa maneira, há a necessidade de incrementar relatos de caso à bibliografia existente.

REFERÊNCIAS

1. Adam DT, Ralph HH, Syed ZA. Acinar cell carcinoma of the pancreas: clinical and cytomorphological characteristics. *Korean J Pathol.* 2013; 47:93-99.
2. Chaudhary P. Acinar Cell Carcinoma of the Pancreas: A Literature Review and Update. *Indian J Surg.* 2014; 77(3): 226-31.
3. Holen, K. D., Klimstra, D. S., Hummer, A., Gonen, M., Conlon, K., Brennan, M., & Saltz, L. B. Clinical characteristics and outcomes from an institutional series of acinar cell carcinoma of the pancreas and related tumors. *JCO.* 2002; 20(24): 4673-4678.
4. Horens A, Lemoine NR, McLellan E et al. Pancreatic acinar cell carcinoma. An analysis of cell lineage markers, p53 expression, and Ki-ras mutation. *Am J Pathol.* 1993; 143:685-698.
5. Ishihara A, Sanda T, Takanari H et al. Elastase-1-secreting acinar cell carcinomas of the pancreas. A cytologic, electron microscopic and histochemical study. *Acta Cytol.* 1989; 33:157-163.
6. Itoh T, Kishi K, Tojo M et al. Acinar cell carcinoma of the pancreas with elevated serum alpha-fetoprotein levels: a case report and review of 28 cases reported in Japan. *Gastroenterol Jpn.* 1992; 27:785-791.
7. Klimstra DS, Adsay V. Acinar neoplasms of the pancreas-A summary of 25 years of research. *Seminars in Diagnostic Pathology.* 2016; 33(5): 307-18.
8. Klimstra DS, Heffess CS, Oertel JE, Rosai J. Acinar cell carcinoma of the pancreas. A clinicopathologic study of 28 cases. *Am J Surg Pathol.* 1992; 16:815-837.
9. Kuerer H, Shim H, Pertsemlidis D, Unger P. Functioning pancreatic acinar cell carcinoma: immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Am J Clin Oncol.* 1997; 20:101-107.
10. Schmidt CM, Matos JM, Bentrem DJ et al. Acinar cell carcinoma of the pancreas in the United States: prognostic actors and comparison to ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2008; 12:278-286.
11. Shorter NA, Glick RD, Klimstra DS, Brennan MF, Laquaglia MP. Malignant pancreatic tumors in childhood and adolescence: The Memorial Sloan-Kettering experience, 1967 to present. *J. Pediatr. Surg.* 2002; 37(6): 887-92.

✉ Endereço para correspondência

Ana Laura Gehlen Walcher

Rua dos pescadores, 499

90.090-180 – Porto alegre/RS – Brasil

☎ (51) 9604-1859

✉ analaurawalcher@hotmail.com

Recebido: 7/1/2021 – Aprovado: 13/3/2021