

Carcinoma neuroendócrino de vesícula biliar - relato de caso e revisão da literatura

Neuroendocrine gallbladder carcinoma - case report and Literature review

Jesus Irajacy Fernandes da Costa¹. Maria Beatriz Taumaturgo Moreira². Vitória Liz Taumaturgo da Costa³. José Milton de Castro Lima¹.

1 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, São Paulo, Brasil.

RESUMO

Objetivos: relatar um caso clínico de paciente com carcinoma neuroendócrino (CNE) de vesícula biliar (VB) e realizar uma revisão de literatura sobre o tema. **Métodos:** relatamos o caso de um paciente de 22 anos do sexo masculino que deu entrada em serviço de emergência na cidade de Fortaleza com a queixa de dor abdominal em queimação há quatro dias. O presente trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 52968621.3.0000.5045). **Resultados:** foi realizada inicialmente ultrassonografia de abdome, que foi sugestiva de colecistite aguda. Dando prosseguimento à investigação, foi feita colangiorrressonância que evidenciou falha de enchimento na topografia da bolsa de Hartmann, indicando lesão expansiva sólida medindo 3,4cm x 3,2cm x 3,3cm. Houve indicação de colecistectomia. Posterior avaliação histopatológica do material concluiu tratar-se de CNE de VB, e o estudo imunohistoquímico favoreceu especificamente o diagnóstico de CNE de VB grau II, bem diferenciado. **Conclusão:** o CNE de VB é uma entidade rara, com evolução que tende a ser insidiosa. Geralmente, o diagnóstico ocorre apenas após cirurgia, análise patológica e imunohistoquímica de tecido da VB. Estudos de imagem, como ultrassonografia e colangiorrressonância, são ferramentas úteis ao auxiliar o diagnóstico e indicar uma abordagem cirúrgica. Ainda há escassez de estudos de grande porte voltados para o tema.

Palavras-chave: Carcinoma neuroendócrino. Neoplasias da vesícula biliar. Radiologia.

ABSTRACT

Objectives: to report a clinical case of a patient with gallbladder (GB) neuroendocrine carcinoma (NEC) and perform a literature review on the topic. **Methods:** we report the case of a 22-year-old male patient, who was admitted to an emergency service in the city of Fortaleza, complaining of burning abdominal pain for four days. This work was submitted and approved by the Research Ethics Committee (CAAE: 52968621.3.0000.5045). **Results:** initially, abdominal ultrasound was performed, which was suggestive of acute cholecystitis. Continuing the investigation, a cholangioresonance was performed, which evidenced the filling failure in the topography of the Hartmann bag, indicating a solid expansion measuring 3.4 cm x 3.2 cm x 3.3 cm. The cholecystectomy was indicated. The subsequent histopathological evaluation of the material concluded it was a NEC of GB, and the immunohistochemical study favored specifically the diagnosis of well-differentiated grade II NEC of GB. **Conclusion:** NEC of GB is a rare entity, with an evolution that tends to be insidious. Usually the diagnosis only occurs after surgery, pathological analysis and immunohistochemistry of the GB tissue. Imaging studies, such as ultrasound and cholangioresonance, are useful when assisting the diagnosis and indicating a surgical approach. Furthermore, there is still a shortage of large-scale studies focused on the subject.

Keywords: Carcinoma, neuroendocrine. Gallbladder neoplasms. Radiology.

Autor correspondente: Maria Beatriz Taumaturgo Moreira, Avenida Dr. Silas Munguba, 1700, Itaperi, Fortaleza, Ceará. CEP: 60714-903. E-mail: beatriztaumaturgo16@gmail.com

Conflito de interesses: Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 30 Nov 2021; Revisado em: 21 Feb 2022; Aceito em: 05 Set 2022.

INTRODUÇÃO

Tumores neuroendócrinos são entidades incomuns, correspondendo a menos de 1% de todos os tumores malignos, e podem ser encontrados em diversos órgãos, como pulmão, tireoide e componentes do trato gastrointestinal (TGI). Dentro do contexto do TGI, existem algumas estruturas mais comumente afetadas, como ânus, jejuno, íleo e pâncreas, sendo outras, como a vesícula biliar (VB), raramente acometidas.^{1,2}

Assim, os carcinomas neuroendócrinos (CNEs) de VB representam apenas cerca de 0,2% de todos os tumores neuroendócrinos gastrointestinais e, diante de sua raridade, dificilmente são vistos na prática clínica. Publicações referentes ao tema estão restritas a alguns relatos de caso e pequenas séries de casos. Dessa forma, obter informações detalhadas sobre etiologia, patogênese, planos terapêuticos e prognóstico emerge como um desafio, não havendo ainda padronização quanto à conduta diagnóstica e ao manejo dos pacientes.^{3,4}

De forma geral, as manifestações mais comuns dos CNEs de VB são dor, icterícia e prurido. Nesse contexto, frequentemente, o diagnóstico inicial conferido aos pacientes é de colecistite aguda, sendo o CNE descoberto posteriormente, após a realização de colecistectomia e confirmação por estudo histopatológico.³

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 22 anos, deu entrada em serviço de emergência da rede privada de saúde em Fortaleza, relatando dor em queimação há 4 dias no quadrante superior direito do abdome, com irradiação para o dorso.

Ao exame físico, o paciente encontrava-se afebril e levemente icterico. A ausculta cardiopulmonar estava dentro dos padrões fisiológicos. As extremidades corporais também se apresentavam dentro dos padrões da normalidade. O abdome se mostrava escavado, flácido e discretamente doloroso à palpação no hipocôndrio direito, com ruídos hidroaéreos presentes.

Foi solicitada ultrassonografia de abdome que evidenciou a VB em posicionamento habitual, hiperdistendida, medindo 12,7cm x 3,5cm nos respectivos diâmetros longitudinal e anteroposterior, com paredes espessadas (medindo 0,7cm de espessura), com conteúdo heterogêneo que compreendia lama biliar e microcálculos. Foi detectada ainda fina lâmina de líquido perivesicular. Desse modo, a impressão ecográfica geral foi compatível com colelitíase associada a sinais inflamatórios, sugerindo colecistite aguda.

Posteriormente, foi realizada colangiografia para a avaliação mais precisa dos canais biliares e da VB. O exame demonstrou VB distendida (diâmetro AP: 4,0cm), de paredes espessadas (espessura: 8,0mm), exibindo conteúdo amorfo, heterogêneo, de contornos irregulares e limites parcialmente definidos, determinando falha de enchimento na topografia da bolsa de Hartmann, indicando lesão expansiva sólida medindo 3,4cm x 3,2cm x 3,3cm nos maiores diâmetros, sem ultrapassar os limites das paredes e sem determinar dilatação das vias biliares intra ou extra-hepáticas (Figura 1 A, B). Observou-

se também conteúdo com hipersinal em T1 em quase toda a extensão do interior da VB, sinalizando conteúdo hemático ou hiperproteico (Figura 2). Ainda foram identificados diminutos focos de muito baixo sinal na sequência ponderada em T2 no corpo e fundo da VB sugerindo microcálculos (Figura 3). A colangiografia transoperatória após a retirada da VB corroborou com a impressão de normalidade das vias biliares intra e extra-hepáticas (Figura 4).

Tendo em vista o quadro clínico e os achados de imagem do paciente, a colecistectomia foi indicada. Os achados cirúrgicos foram VB distendida e preenchida com coágulos, bem como a presença de tumor ulcerado na bolsa de Hartmann, com diâmetro de 2,5 cm (Figura 5). A avaliação histopatológica do material concluiu tratar-se de CNE de VB, com invasão vascular linfática. Em seguida, o estudo imunohistoquímico, que envolveu, além de outros biomarcadores, a pesquisa de sinaptofisina e de cromogranina A, favoreceu o diagnóstico de CNE de VB grau II, bem diferenciado.

Figura 1. (A) colangio RM: falha de enchimento circunscrita na bolsa de Hartmann. (B) RM – corte axial em T2: lesão sólida na região infundibular (bolsa de Hartmann).

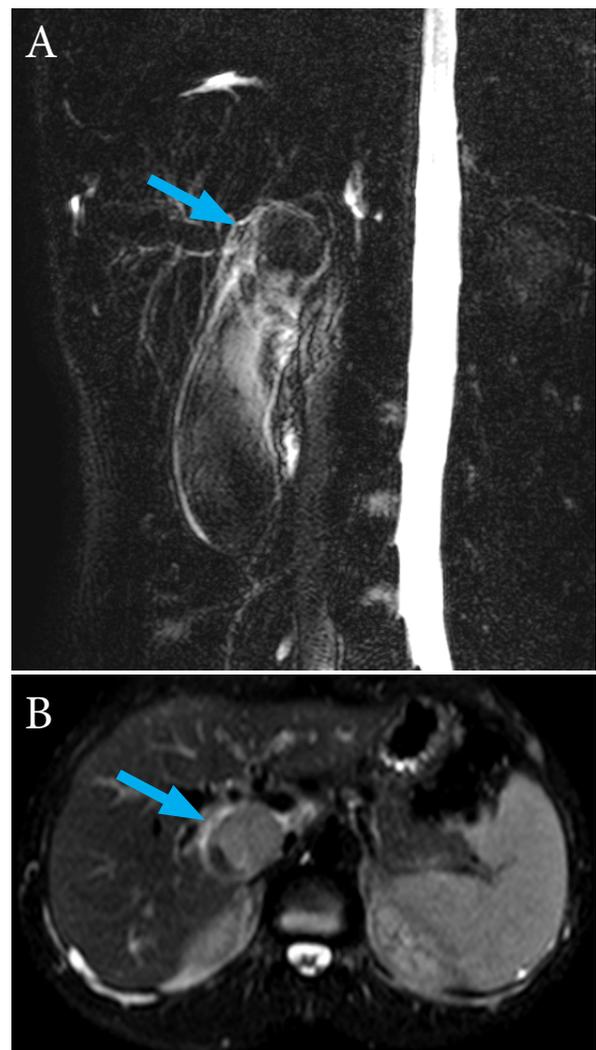


Figura 2. Corte coronal em T1: conteúdo com hipersinal (hemático).

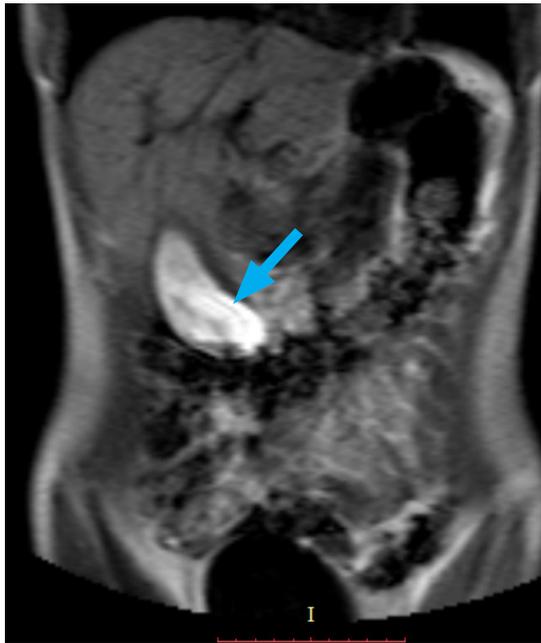


Figura 3. RM – Coronal T2: diminutos focos de muito baixo sinal na VB (microcálculos).



Figura 4. Colangiografia transoperatória - vias biliares intra e extra-hepáticas normais.



Figura 5. Peça cirúrgica: tumor ulcerado na bolsa de Hartmann (seta maior). Coágulos (seta menor).



DISCUSSÃO

A incidência dos tumores neuroendócrinos é considerada baixa. De forma geral, o diagnóstico ocorre em pacientes com idade em torno de 60 anos, com predominância no sexo feminino (cerca de 75% dos casos), sendo a maioria dessas lesões encontradas em algum ponto do TGI (66%) ou sistema broncopulmonar (31%). É possível destacar, no contexto do TGI, áreas onde a prevalência desses tumores é maior, como apêndice e intestino delgado. No entanto, a ocorrência em órgãos como fígado e VB é mais rara. Sendo assim, há dificuldade de obter dados de estudos em larga escala conduzidos em centros de pesquisa no que tange a CNEs de VB.^{5,6,7,8}

Quanto à origem dos CNEs de VB, ainda há muitas controvérsias. Como observou-se que comumente essas lesões surgem acompanhadas de colelitíase, surgiu a proposta de que o processo inflamatório e a metaplasia do epitélio da VB poderiam favorecer o surgimento de alterações nas células neuroendócrinas. Outra observação pertinente é que, normalmente, essas células não estão presentes na VB; no entanto, são encontradas frequentemente na VB de pacientes com colelitíase.^{2,9}

A maioria dos CNEs de VB são diagnosticados incidentalmente, após a avaliação histológica do tecido retirado em autópsia, em colecistectomia por colecistite ou após tratamento cirúrgico devido à suspeita de malignidade biliar.⁷ No caso específico relatado, houve a suspeita de colecistite e provável associação com lesão neoplásica de VB, mesmo em vista da faixa etária do paciente.

As manifestações clínicas são bastante variáveis, mas, em geral, a queixa principal é dor abdominal, no quadrante superior direito. A síndrome carcinoide é rara. Além disso, a maioria dos pacientes não apresenta sintomas gastrointestinais, mesmo quando os tumores neuroendócrinos são capazes de secretar peptídeos como histamina e serotonina, devido ao efeito de primeira passagem no fígado. Porém, nos casos em que tais peptídeos não são totalmente degradados, pode haver manifestações como distensão abdominal e diarreia.²

Em relação aos métodos diagnósticos, ferramentas mais comumente empregadas na prática médica, como ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética e marcadores tumorais costumam não ser úteis para a distinção adequada entre CNEs de VB e outros carcinomas

desse sítio.¹ O estudo patológico e imunohistoquímico a partir da biópsia obtida por cirurgia representa uma ferramenta efetiva para o diagnóstico, devendo, portanto, ser realizado.^{1,5,8} Os biomarcadores imunológicos mais comumente utilizados na atualidade são cromogranina A, sinaptofisina e enolase específica neuronal.¹⁰ Sob essa óptica, diagnosticar corretamente antes da realização de colecistectomia configura um desafio na atualidade.^{5,8}

Os CNEs de VB costumam progredir com rapidez, com precoce invasão hepática e metástases linfáticas, e, como já mencionado, geralmente são detectados incidentalmente durante a rotina de estudo histológico das amostras de VB, após realização de colecistectomia por colecistite. De qualquer forma, o padrão ouro para o tratamento dessa lesão envolve a cirurgia para a remoção completa da VB, sendo que esse procedimento pode variar desde colecistectomia simples até operações mais complexas, como colecistectomia radical com linfadenectomia e ressecção hepática com margens livres adequadas, no caso de lesões mais avançadas. No entanto, o prognóstico dos pacientes costuma ser reservado quando comparado aos com adenocarcinoma de VB, provavelmente porque grande parte dos diagnósticos ocorre quando a lesão já se encontra em estágios avançados e com metástases linfáticas. Possivelmente, quimioterapia com platina e radioterapia podem beneficiar alguns pacientes, mas ainda não há *guidelines* de tratamentos aceitos a nível global devido à baixa incidência da doença e à pequena quantidade de estudos relevantes realizados.^{9,8}

CONCLUSÃO

Os CNEs configuram lesões pouco frequentes na população, sendo o CNE de VB raro mesmo quando se considera o espectro total do grupo. A evolução da doença é insidiosa, com manifestações clínicas pouco específicas, e o diagnóstico normalmente só ocorre após cirurgia, análise patológica e imunohistoquímica de tecido da VB. Ademais, estudos de imagem, como ultrassonografia e colangiorrressonância, têm auxiliado no diagnóstico, uma vez que são capazes de evidenciar lesões expansivas sugestivas de processos neoplásicos, que, portanto, podem indicar uma abordagem cirúrgica. Trata-se de uma doença que tende a ter prognóstico reservado, provavelmente devido ao diagnóstico tardio em grande parte dos casos. Por fim, devido à raridade dessa condição, ainda há escassez de estudos de grande porte que orientem progressos no que tange ao diagnóstico e à conduta médica.

REFERÊNCIAS

- Chen C, Wang L, Liu X, Zhang G, Zhao Y, Geng Z. Gallbladder neuroendocrine carcinoma: report of 10 cases and comparison of clinicopathologic features with gallbladder adenocarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(7):8218-26.
- Liu W, Chen W, Chen J, Hong T, Li B, Qu Q, et al. Neuroendocrine carcinoma of gallbladder: a case series and literature review. *Eur J Med Res*. 2019;24(1):1-5.
- Zúñiga MD. Tumores neuroendócrinos gastrointestinales. *Med leg Costa Rica*. 2013;30(1):89-98.
- Cen D, Liu H, Wan Z, Lin Z, Wang Y, Xu J, et al. Clinicopathological features and survival for gallbladder NEN: a population-based study. *Endocr Connect*. 2019;8(9), 1273–81.
- Niu C, Wang S, Guan Q, Ren X, Ji B, Liu Y. Neuroendocrine tumors of the gallbladder (Review). *Oncol Lett*. 2020;19(5):3381-8.

6. Gustafsson BI, Kidd M, Modlin IM. Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system. *Curr Opin Oncol.* 2008;20(1):1-12.
7. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M. An analysis of rare carcinoid tumors: clarifying these clinical conundrums. *World J Surg.* 2005;29(1):92-101.
8. Lee SM, Sung CO. Neuroendocrine carcinomas of the gallbladder: A clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 34 resected cases. *Am J Surg Pathol.* 2020;44(10):1308-21.
9. Sakamoto H, Mutoh H, Ido K, Satoh K, Hayakawa H, Sugano K. A close relationship between intestinal metaplasia and Cdx2 expression in human gallbladders with cholelithiasis. *Hum Pathol.* 2007;38(1):66-71.
10. Hussain I, Sarvepalli D, Zafar H, Jehanzeb S, Ullah W. Neuroendocrine Tumor: A Rare, Aggressive Tumor of the Gallbladder. *Cureus.* 2019;11(9):e5571.

Como citar:

Costa JI, Moreira MB, Costa VL, Lima JM. Carcinoma neuroendócrino de vesícula biliar - relato de caso e revisão da literatura. *Rev Med UFC.* 2023;63(1):1-5.