

RELATO DE CASO

DESCOMPENSAÇÃO DE HIPERTENSÃO PORTA APÓS DOSE DE DOTATATE ¹⁷⁷Lu EM PACIENTE COM TUMOR NEUROENDÓCRINO

CAMILA EDITH STACHERA STASIAK

Co-autores: Priscilla Romano Gaspar; Mariana Bruno Siqueira; Bruno dos Santos Vilhena Pereira; Rinaldo Gonçalves; Cibele Barbosa; Luiz de Souza Machado Neto.
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

INTRODUÇÃO

A terapia radionuclídica receptor-específica (PRRT) com [DOTA0,Tyr3]-octreotate (DOTATATE) marcado com ¹⁷⁷Lu vêm sendo utilizada para o tratamento de tumores neuroendócrinos com expressão positiva desstr2, metastáticos e não ressecáveis, desde o ano 2000^[1].

O estudo mais recente fase 3 que avaliou a eficácia e segurança do PRRT com DOTATATE-¹⁷⁷Lu (NETTER-1)^[2] mostrou que 86% dos pacientes submetidos à terapia apresentaram pelo menos um efeito adverso relacionado ao tratamento. Os efeitos adversos mais comumente relatados foram náusea (59%) e vômitos (47%). Mais raramente, pode ocorrer toxicidade hematológica (reportado neutropenia em 1%; trombocitopenia em 2%; e linfopenia em 9% dos pacientes) e nefrotoxicidade (nenhum caso relatado no estudo citado).

Uma das indicações de PRRT são os tumores neuroendócrinos pancreáticos. Correspondem a 1-2% de todos os tumores pancreáticos e 7-9% de todos os tumores neuroendócrinos e gastroenteropancreáticos. Apesar de seu diagnóstico estar aumentando ao longo dos anos, estes tumores são raros e tem apresentação muito variável^[3]. Podem apresentar crescimento lento e indolente, o que leva ao atraso no seu diagnóstico.

Tumores neuroendócrinos pancreáticos podem estar associados à presença de hipertensão portal ou hipertensão portal segmentar, assim como com a presença de varizes esofágicas e/ou gástricas^[4,5,6,7].

No presente relato, apresentamos o caso inédito de um paciente diagnosticado com tumor neuroendócrino de cauda de pâncreas que apresentou descompensação de hipertensão portal com sangramento de varizes gástricas após as primeiras doses de DOTATATE-¹⁷⁷Lu.

RELATO

Paciente masculino, 48 anos, com história prévia de linfoma de grandes células anaplásicas em pelve retirado cirurgicamente em 2013 e diabetes mellitus. Não tinha história de outras comorbidades, etilismo ou tabagismo. Foi diagnosticado com tumor neuroendócrino de cauda de pâncreas com metástase hepática em junho de 2013, apresentando positividade para sinaptofisina e cromogranina, com Ki67 de cerca de 5% (grau 2). Octreoscan realizado em agosto de 2013 demonstrou positividade em múltiplas áreas hepáticas, difusamente. O paciente iniciou o uso de sandostatin em junho de 2013, sendo suspenso em 2015 por progressão de doença.

Em outubro de 2014 o paciente apresentou um episódio de hematêmese, sendo diagnosticado varizes gástricas de médio calibre em corpo e fundo gástricos na endoscopia digestiva alta. Em setembro de 2015 a tomografia computadorizada de abdome superior e pelve demonstrou múltiplas lesões nodulares sólidas hipervasculares difusamente distribuídas pelo parênquima hepático, sendo que a maior delas está no segmento VIII e mede cerca de 5,3 cm, assim como esplenomegalia homogênea (14 cm no maior diâmetro). A ressonância magnética de abdome de março de 2016 apresentou também múltiplas lesões nodulares em fígado, compatíveis com implantes secundários hipervasculares, e uma lesão nodular ovalada, medindo cerca de 2,7 x 2,0 cm, comprometendo a cauda pancreática, sugestivo de neoplasia primária de natureza hipervascolar.

O paciente iniciou everolimo em fevereiro de 2015 (após a suspensão de sandostatin), sendo suspenso em abril de 2017 por progressão de doença novamente. Realizou novo octeoscan em maio de 2017, com resultado positivo em múltiplas áreas focais distribuídas pelo parênquima hepático (Krenning=3/4). O paciente iniciou PRRT com DOTA-TATE-¹⁷⁷Lu, realizando a primeira dose em 27 de junho de 2017.

O paciente apresentou episódio de hematêmese e melena com início 3 dias após a dose, realizando endoscopia digestiva alta, que evidenciou varizes gástricas de médio calibre. Realizou embolização da artéria gástrica esquerda e recebeu transfusão de concentrado de hemácias. Após duas semanas, apresentou novos episódios de sangramento digestivo, realizando esclerose de varizes gástricas com cianoacrilato por via endoscópica.

O paciente apresentou melhora clínica e, em 08 de agosto, realizou a segunda dose de DOTA-TATE-¹⁷⁷Lu. No dia seguinte, voltou a apresentar hematêmese e melena, sendo necessário realizar quimioembolização da artéria hepática direita e transfusão sanguínea. Nestas ocasiões, seus exames laboratoriais apresentaram queda da hemoglobina, hematócrito e albumina. A função renal e a função hepática mostraram-se preservadas. O paciente apresentou melhora clínica e não teve novos episódios de sangramento.

Após discussão em mesa redonda com médicos do serviço de Medicina Nuclear, Oncologia Clínica e Cirurgia Oncológica, a terceira dose de PRRT com DOTA-TATE-¹⁷⁷Lu foi realizada com o paciente internado para monitorização de possíveis intercorrências clínicas em 19 de setembro. Após dois dias, o paciente voltou a apresentar hemorragia digestiva alta, sendo necessário novo procedimento de embolização da artéria hepática direita e transfusão sanguínea. Após este procedimento, o paciente apresentou melhora clínica e recebeu alta hospitalar para acompanhamento ambulatorial.

DISCUSSÃO

Até o momento não há relatos na literatura que associem o sangramento de varizes gástricas com a terapia radionuclídica com DOTATATE-¹⁷⁷Lu. Entretanto, sabe-se que tumores neuroendócrinos podem estar associados à presença de hipertensão portal^[4,5,8]. A hipertensão portal não é comumente causada por metástases, porém existem alguns relatos na literatura demonstrando metástases de tumores em próstata, mama, estômago, pâncreas, cólon e pulmões causando aumento da pressão intra-hepática^[9,10]. No presente relato, a hipertensão portal pode ser causada pelo grande volume de metástases hepáticas. O aumento de volume hepático causa aumento da pressão venosa nos sinusóides intra-hepáticos, causando retenção e refluxo sanguíneo, podendo consequentemente, formar varizes esofágicas e gástricas.

Outra possibilidade descrita em tumores neuroendócrinos seria a presença de trombose tumoral. O trombo pode desenvolver-se a partir de invasão direta da veia porta, invasão da veia esplênica ou mesentérica com extensão secundária para o eixo esplenoportomesentérico, ou invasão de pequenas veias peripancreáticas. Uma vez presente, o trombo pode levar à hipertensão portal com formação de varizes gástricas e consequente sangramento, aumentando a morbimortalidade^[11]. Segundo Balachandran et al.^[12], 33% dos pacientes com tumor neuroendócrino pancreático apresentam trombose em veias peripancreáticas, porém este achado não foi reportado com acurácia em 62% dos achados de imagem pré-operatórios nestes pacientes. No caso descrito neste relato, o paciente não apresentou evidências de trombose tumoral em nenhum dos exames realizados.

A principal hipótese aventada seria de que, após a administração de DOTATATE-¹⁷⁷Lu, as metástases hepáticas teriam sofrido reação inflamatória e aumento de seu volume, aumentando a pressão intra-hepática, consequentemente, descompensando a hipertensão portal e causando sangramento das varizes gástricas.

O tratamento com DOTATATE-¹⁷⁷Lu pode exacerbar as síndromes relacionadas com cada tipo de tumor funcionante devido à liberação súbita de hormônios, assim como a estimulação de receptores. Em pacientes com grande quantidade de metástases hepáticas, também pode haver toxicidade do fígado^[1]. Condições hepáticas pré-existentes devem ser levadas em consideração e monitoradas ao longo do tratamento.

Nosso achado serve como alerta para uma potencial complicação indiretamente relacionada à terapia com DOTATATE-¹⁷⁷Lu nos pacientes portadores de tumores neuroendócrinos pancreáticos associado à hipertensão portal. Estudos futuros são necessários para provar a correlação entre o PRRT e a descompensação de hipertensão portal.

REFERÊNCIAS

- Zaknun JJ, Bode L, Mueller-Brand J, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013;40(5):800-816. doi:10.1007/s00259-012-2330-6.
- Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2017 Jan 12;376(2):125-135. doi: 10.1056/NEJMoa1607427.
- Kelgiorgis D, Dervenis C. Pancreatic neuroendocrine tumors: the basics, the ray zone, and the target. F1000Research. 2017; 6(F1000 Faculty Rev):663. doi: 10.12688/f1000research.10188.1
- Wang H, Bie P, Zhang L. Refractory Gastroesophageal Variceal Bleeding Secondary to Neuroendocrine Carcinoma in the Pancreatic Tail. Pancreatol. 2011;11:228-232. doi: 10.1159/000328392
- Daveson J, Masson J, Cameron D, et al. A case of an isolated gastric variceal bleed secondary to a pancreatic neuroendocrine tumour. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007;19:1144-1148.
- K'okl' u S, C, oban S, Y' uksel O, et al. Left-Sided Portal Hypertension. Dig Dis Sci. 2007; 52:1141-1149. doi: 10.1007/s10620-006-9307-x.
- Dumont F, Goudard Y, Caramella C, et al. Therapeutic Strategies for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors with Segmental Portal Hypertension. World J Surg. 2015;39:1974-1980. doi: 10.1007/s00268-015-3030-8.
- Shah SA, Amarapurkar AD, Prabhu SR, et al. Splenic Mass and Isolated Gastric Varices: A Rare Presentation of a Neuroendocrine Tumor of the Pancreas. J Pancreas (Online). 2010;11(5):444-445.
- Agarwal K, Jones DEJ, Burt AD, et al. Metastatic Breast Carcinoma Presenting as Acute Liver Failure and Portal Hypertension. The American Journal of Gastroenterology. 2002;97:3, 750-751.

- Attila T, Datta MW, Sudakoff G, et al. Intrahepatic Portal Hypertension Secondary to Metastatic Carcinoma of the Prostate. Wisconsin Medical Journal. 2007; 106:1, 34-37.
- De Robertis R, Paiella S, Cardobi N, et al. Tumor thrombosis: a peculiar finding associated with pancreatic neuroendocrine neoplasms. A pictorial essay. Abdom Radiol. 2017 Jul 4. doi: 10.1007/s00261-017-1243-z.
- Balachandran A, Tamm EP, Bhosale PR, et al. Venous Tumor Thrombus in Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. American Journal of Roentgenology. 2012; 199:3, 602-608.

Projeto Gráfico: Setor de Edição e Informação Técnico-Científica / INCA