



Revista da
ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA

www.ramb.org.br



Artigo original

Malformações congênicas do pâncreas: um caso clínico[☆]

Ana Bento*, Hamilton Baptista, Fernando Oliveira

Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 1 de novembro de 2011

Aceito em 2 de agosto de 2012

Palavras-chave:

Malformações congênicas
pancreáticas

Pancreatite

Agenesia dorsal do pâncreas

Pâncreas *divisum*

Pâncreas anular

R E S U M O

Objetivo: Este trabalho tem por objetivo fazer uma revisão da malformação congênita denominada de agenesia dorsal do pâncreas (ADP) e de outras malformações congênicas pancreáticas, com base em um caso clínico raro e exemplar da problemática das malformações pancreáticas. Pretende-se rever a informação mais recente publicada na literatura nacional e internacional acerca das malformações congênicas pancreáticas e investigar a diversidade de formas de apresentação clínica da ADP e de outras malformações congênicas do pâncreas. Pretende-se saber em que situações há indicação terapêutica, qual a altura mais adequada de intervir, quais as modalidades disponíveis para o tratamento médico e ou cirúrgico das malformações congênicas pancreáticas.

Resultados: A ADP é uma malformação muito rara que surge durante a organogênese. Nas últimas décadas, foi produzido um volume importante de informação genética e embriológica que ajuda a compreender as causas das malformações pancreáticas. As malformações pancreáticas têm de ser estudadas e compreendidas no seu conjunto. **Conclusão:** A malformação pancreática é uma causa de pancreatite aguda e crônica no adulto, pouco estudada. A possibilidade da existência de malformações pancreáticas deve estar sempre presente em doentes com pancreatite aguda ou crônica sem causa evidente.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Congenital pancreas malformations: a clinical case report

A B S T R A C T

Objective: This study aimed to review the congenital malformation known as agenesis of the dorsal pancreas (ADP) and other pancreatic birth defects, based on a rare and exemplary clinical case of pancreatic malformations. The intent was to review the latest information published in the national and international literature on pancreatic birth defects, and to investigate the diversity of clinical presentations of ADP and other congenital pancreas abnormalities. The purpose was to identify which situations have therapeutic indication, the most appropriate time to institute treatment, and the currently available medical or surgical treatment of pancreatic congenital malformations.

Results: ADP is a very rare malformation that occurs during organogenesis. In the last decades, a large volume of embryological and genetic information has been obtained,

Keywords:

Congenital pancreas malformations

Pancreatitis

Dorsal agenesis of the pancreas

Pancreas *divisum*

Annular pancreas

[☆]Trabalho realizado na Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

*Autor para correspondência: Hospitais da Universidade Coimbra, Cirurgia B, Praceta Mota Pinto, 3000-075, Coimbra, Portugal

E-mail: bento.md@gmail.com (A. Bento)

helping to understand the causes of pancreatic malformations, which must be studied and understood as a whole.

Conclusion: Pancreatic malformations are infrequently studied causes of acute and chronic pancreatitis in adults. The possibility of pancreatic malformations should always be considered in patients with acute or chronic pancreatitis with no evident cause.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

O interesse da pesquisa e estudo de malformações congênitas pancreáticas não é meramente acadêmico, nem se trata de umas simples peculiaridades do desenvolvimento anatômico, mas, sim, está intimamente interligado com situações clínicas, nas quais é necessário um rápido reconhecimento para realizar um diagnóstico atempado e implementar uma terapêutica eficaz. A preocupação demonstrada nesse tema surge no âmbito de um caso clínico peculiar, descrito neste artigo que obrigou a uma revisão de toda a temática.

O caso clínico refere-se a uma paciente com pancreatite aguda, causada por uma malformação rara congênita do pâncreas, denominada de agenesia dorsal do pâncreas (ADP).

O conhecimento de todas as malformações congênitas pancreáticas e suas apresentações clínicas é fundamental para o diagnóstico diferencial e orientação terapêutica. As malformações congênitas pancreáticas surgem durante a embriogênese.¹⁻⁵

A ADP, também denominada de pâncreas congênito curto, é muito rara, e estão reportados na literatura internacional cerca de 23 casos de ADP completa entre 1913 e 2007⁶ e 54 casos descritos nos últimos 100 anos.^{7,8} É o primeiro caso português a ser publicado. A ausência de cauda e corpo do pâncreas e ausência de canal dorsal pancreático é sinônimo de ADP. Essa malformação foi descrita pela primeira vez em uma autópsia em 1911 e relacionada com a diabetes, cerca de dez anos antes da descoberta da insulina.⁷

De todas as malformações congênitas pancreáticas, o pâncreas *divisum* (PD) é a mais comum. Por definição, apresenta-se um pâncreas com dois canais e orifícios de drenagem independentes. Não obstante, na linguagem médica corrente, a denominação de PD engloba um conjunto de variantes anatômicas, com apresentações clínicas, prognósticos e tratamentos diferentes.

Em um caso clínico, os autores apresentam um paciente do gênero feminino de 59 anos, que recorre ao serviço de urgência com dor abdominal epigástrica em barra tipo moedouro, com irradiação dorsal há 48 horas. Sem náuseas ou vômitos acompanhantes, nem outras queixas. Não tinha antecedentes patológicos. Não consumia bebidas alcoólicas, nem drogas. Antecedentes familiares irrelevantes. Ao exame objetivo, apresentava abdômen doloroso à palpação da região epigástrica, sem defesa, nem massas palpáveis.

Analicamente, apresentava à entrada hemoglobina de 12,1 g/dL (valores de referência 11,7-16 g/dL), leucócitos $7,2 \times 10^3/\mu\text{L}$ ($5 \times 10^3 - 13 \times 10^3/\mu\text{L}$), glicemia 90 mg/dL (90-109 mg/dL), LDH 278 U/L (< 240 U/L), AST 20 U/L (< 31 U/L) e amilase 2076 U/L (22-80 U/L). Realizou ultrassonografia abdominal, que

mostrou cistos hepáticos simples, sem outras alterações. Não foi visualizado o pâncreas por interposição gasosa.

Foi internada e o tratamento médico, realizado. Após 48 horas, apresentava melhora do quadro algico, sem retenção de fluidos e, analiticamente, às 48 horas apresentava 10,9 g/dL de hemoglobina, calcemia 8,6 mg/dL (8,8-10,6 mg/dL), 3,5 g/dL (3,5-5,2 g/dL) de albumina, nitrogênio ureico sanguíneo 9 mg/dL (7,94-20,9 mg/dL). Realizou-se tomografia computadorizada, que evidenciou ausência de corpo e cauda do pâncreas e uma cabeça do pâncreas aumentada e edemaciada, com um CTSI (*Computed Tomography Severity Index*) de 2. A ADP é evidenciada pelas imagens de tomografia computadorizada (Fig. 1). A paciente apresentou resolução do quadro de pancreatite, com boa evolução clínica e resposta ao tratamento médico.

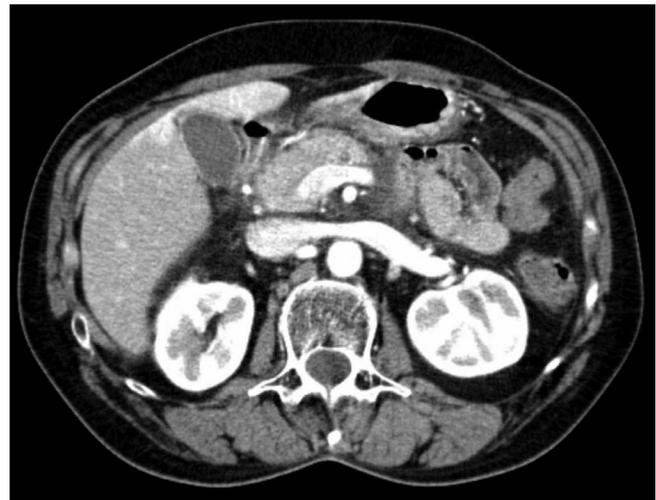


Fig. 1 – Imagens de tomografia computadorizada de uma paciente com agenesia dorsal pancreática e pancreatite aguda. Ausência de corpo e cauda do pâncreas.

Foi realizada colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM), que comprovou a malformação pancreática.

A paciente teve alta assintomática após sete dias de internação e repetiu a tomografia computadorizada após quatro semanas de alta, a qual mostrou uma cabeça do pâncreas ligeiramente aumentada, sem edema, sem derrame ou pseudocisto e ausência do corpo e cauda pancreática. Após um ano, a paciente mantém-se assintomática e sem diabetes.

Embriologia do pâncreas

A compreensão da origem embriológica do pâncreas é fundamental para uma apreciação das variantes anatômicas dos canais pancreáticos. O estudo dos canais excretores pancreáticos ratifica a divisão entre pâncreas dorsal e ventral, duas áreas de um órgão único, mas dividido a partir da sua origem. O pâncreas é um órgão com origem entre a 6ª e a 8ª semana de vida embrionária. Tem origem na endoderme, assim como os outros órgãos gastrointestinais. Desenvolve-se de duas evaginações ou esboços, dorsal e ventral, do duodeno primitivo. Essas duas evaginações posteriormente fundem-se. A fusão faz-se de uma forma mais ou menos completa, assumindo o pâncreas a forma de um órgão único. A evaginação ventral do duodeno primitivo surge de um divertículo hepático, tendo uma relação direta com o canal biliar comum. O canal originário da evaginação ventral será o canal de Wirsung. O duodeno primitivo no seu crescimento gira para a direita e a evaginação ventral segue esse movimento de rotação para a direita, passando pela face posterior do duodeno, e fundindo-se com a evaginação dorsal (Fig. 2). Possibilitando a fusão dos canais ventral (Wirsung) e dorsal (Santorini) no nível da cabeça do pâncreas. O esboço ventral origina a porção inferior da cabeça e o *processus uncinatus* do pâncreas; o esboço dorsal origina o corpo e a cauda do pâncreas.

32 Dias



Fig. 2 – O duodeno primitivo no seu crescimento gira para a direita e a evaginação ventral segue esse movimento de rotação para a direita, passando pela face posterior do duodeno e funde-se com a evaginação dorsal.

A literatura existente sublinha a importância do gene *Hedgehog* (Hh) no desenvolvimento embriológico e diferenciação tecidual do pâncreas. Das perturbações da atividade do gene Hh, podem resultar alterações congênicas do pâncreas e doenças pancreáticas no adulto, como *diabetes mellitus*, pancreatite crônica e carcinoma pancreático.⁹⁻¹⁵

Tudo leva a crer que são necessários certos níveis de atividade do Hh para a formação do pâncreas e que a desregulação da atividade induz alterações mais ou menos graves na morfogênese e na função do órgão.¹¹ Uma atividade reduzida do gene Hh está associada às malformações congênicas graves do pâncreas e intestino, em ratos e humanos.¹¹

As evaginações do duodeno primitivo fundem-se e crescem para formar uma complexa rede de canais que constituem o órgão na sua forma mais primitiva. O pâncreas adulto é um órgão heterogêneo formado por dois tipos celulares, o compartimento exócrino das células acinares e ductais e o compartimento endócrino, constituído por células localizadas nas ilhotas de Langerhans.¹¹ As ilhotas de Langerhans, produtoras de hormônios-chave para a regulação dos níveis de glicose no sangue, são constituídas por quatro tipos de células diferentes: células β produtoras de insulina; células α produtoras de glucagon; células δ produtoras de somatostatina e células P produtoras de polipeptídeo pancreático. Contudo a distribuição celular não é homogênea e está intimamente relacionada com a origem ventral e dorsal deste órgão. No corpo e na cauda, há maior densidade de células α e β e, na cabeça, há uma prevalência de células P.

Anatomia do pâncreas

O canal pancreático assim como a descrição anatômica do órgão e a sua relação com a digestão foi reportada pelo anatomista Wirsung (1642). Mais tarde, Giovanni Santorini (1681-1737) descreve detalhadamente o sistema canalicular excretor pancreático.³ O pâncreas é um órgão de localização retroperitoneal, posicionado obliquamente entre o arco duodenal e o baço.¹⁶ Há dois canais pancreáticos: principal (Wirsung) e acessório (Santorini). O canal de Wirsung percorre o corpo e a cauda do pâncreas em uma localização mediana. O canal de Santorini, em 60% da população, drena diretamente para o duodeno através de uma papila acessória. Em até 30% dos casos, o canal de Santorini termina como um canal acessório cego, sem saída para o duodeno, ou não existe.

Malformações congênicas pancreáticas

O complexo processo de morfogênese do pâncreas, durante o qual duas evaginações do duodeno primitivo originam o órgão, explica a existência de várias malformações congênicas pancreáticas, como ADP, pâncreas anular, PD, malformações dos canais pancreáticos (sendo a mais comum a síndrome do canal comum), pâncreas ectópico e cisto pancreático congênito.

Agnesia dorsal do pâncreas (ADP)

Também conhecida como pâncreas congênito curto, foi descrita pela primeira vez em 1911.⁷ É uma malformação congênita rara, em que existe apenas um sistema canalicular pancreático, com ausência de canal de Santorini, ausência de corpo e cauda do pâncreas. A agnesia parcial do pâncreas ou hipoplasia pancreática surge em cerca de 1 a 2/10.000

pacientes e está muitas vezes associada a outras malformações congênicas.¹⁷ Na ADP, existe uma regressão da evaginação dorsal durante a embriogênese. De acordo com o grau de imaturidade do pâncreas dorsal, podemos ter uma agenesia total, uma hipogenesia do corpo e cauda e uma hipogenesia apenas da cauda do pâncreas.⁹

Estão descritos 54 casos de APD completa e incompleta nos últimos 100 anos. A publicação de algumas famílias com APD indica que pode existir transmissão autossômica dominante da malformação,^{13,18} tendo sido descrita a associação ao gene HNF1 β .¹⁷

Pâncreas anular

É um envolvimento circular do duodeno pelo pâncreas. Essa malformação é diagnosticada nas primeiras semanas de vida e poucos casos são descritos no adulto.

Pâncreas divisum (PD)

É uma ausência de fusão ou uma fusão incompleta da porção ventral e dorsal do pâncreas, principalmente dos canais de drenagem, Wirsung e Santorini. O PD é a malformação congênita do pâncreas mais comum. Por definição, encontra-se um pâncreas com dois canais separados e orifícios de drenagem independentes.

Síndrome do canal comum

É uma malformação congênita dos canais, pancreático e biliar, cuja relevância clínica resulta da má junção pancreaticobiliar também denominada de síndrome do canal comum.

Pâncreas ectópico

Definido como tecido pancreático em localização aberrante, sem ligação com o órgão principal.

Cisto pancreático congênito

É uma entidade rara, particularmente no adulto. Estão localizados no corpo e na cauda do pâncreas e não têm comunicação com o canal pancreático.¹³

Manifestações clínicas

A incidência de pancreatite associada às malformações pancreáticas é de cerca de 0,1%.¹⁹

Os doentes com ADP são, na maioria, assintomáticos, os restantes apresentam-se com dor abdominal, pancreatite e 52% apresentam *diabetes mellitus*.^{6,9,18,19} Cerca de 5% apresentam sintomatologia, pelo menos uma vez na vida, denominada pancreatite, e alguns referem esteatorreia e sinais de insuficiência exócrina pancreática. A associação com *diabetes mellitus* é frequente porque as células isletas do pâncreas localizam-se no corpo e na cauda do órgão. O aparecimento de pancreatite nesses pacientes deve-se a alterações morfológicas do canal

pancreático. Pode apresentar-se isoladamente ou associada a outras malformações.^{7,13} É necessário distinguir ADP da pseudoagenesia pancreática, sendo essa última consequência da atrofia do corpo e da cauda do pâncreas por autodigestão secundária à pancreatite crônica.^{17,20} É, também, fundamental fazer o diagnóstico diferencial entre ADP e o carcinoma da cabeça do pâncreas, que faz obstruir os canais pancreáticos e proporciona uma falsa imagem de agenesia dorsal do órgão.^{17,18,20}

Nesse contexto, é necessário uma história clínica cuidadosa, avaliação dos níveis séricos de amilase, estudo imaginológico por tomografia axial computadorizada e pancreatograma por ressonância magnética.^{6,21}

Exames complementares de diagnóstico

O diagnóstico da existência de uma malformação pancreática e a determinação do tipo são realizados com exames imaginológicos, já que o estudo analítico dos doentes, apenas, pode fornecer informações indiretas de pancreatopatia. A tomografia computadorizada (TC) é muito útil no diagnóstico diferencial das malformações pancreáticas, todavia esse exame tem limitações para o estudo detalhado dos canais pancreáticos.⁶ A colangiografia pancreática retrógrada endoscópica (CPRE) permite realizar uma pancreatografia que revela detalhes da morfologia dos canais pancreáticos e em algumas malformações pancreáticas. Contudo, um exame invasivo que utiliza contraste tem exposição a radiações e está associado, com alguma frequência, a complicações.⁶ A CPRM é um exame não invasivo que permite visualizar a morfologia dos canais pancreáticos e a sua precisão diagnóstica pode ser melhorada quando utilizada com reconstruções tridimensionais ou de forma dinâmica com injeção de secretina.^{1,19,22-26} A CPRE e a CPRM têm concordância no diagnóstico de malformações pancreaticobiliares congênicas em cerca de 70%.^{5,7} A utilização da S-CPRM (com injeção de secretina) permite maior precisão de diagnóstico, não tem complicações associadas e evita os riscos da CPRE.

Tratamento

Está reservado para os pacientes sintomáticos. A recomendação de uma dieta pobre em gorduras e controle do diabetes é a primeira linha de atuação. Deve-se recorrer ao uso de analgésicos para o controle da dor, e a administração de enzimas pancreáticas que reduz a secreção pancreática e promove melhora das queixas algícas.^{5,26} Os pacientes com ADP associada à pancreatite e alterações do canal pancreático podem beneficiar-se de esfínteromia.⁹

A terapêutica endoscópica tem por objetivo diminuir a resistência papilar ao fluxo pancreático. Com isso, podem realizar-se dilatação da papila menor, papilotomia ou colocação de *stent*. São técnicas invasivas; a colocação endoscópica de *stent* frequentemente necessita de procedimentos de repetição e tem elevada incidência de lesões do canal pancreático, secundárias a traumatismos e processos inflamatórios crônicos induzidos pela prótese.⁵

A terapêutica cirúrgica apresenta relativamente melhores resultados e menor incidência de reestenoses. Apesar da agressão cirúrgica, o índice de complicações na esfincteroplastia cirúrgica da papila menor é de 4,2% a 10%, inferior ao da papilotomia endoscópica que é de quase 14,6%.⁵ O tratamento cirúrgico tem por objetivo tratar a pancreatite aguda de repetição, tratar a dor pancreática crônica e prevenir complicações das pancreatites.

Conclusão

A malformação pancreática é uma causa de pancreatite aguda e crônica no adulto, ainda pouco estudada. A incidência de pancreatite, associada às malformações pancreáticas, é de 0,1%.¹⁷ A ADP é uma malformação muito rara. O caso que apresentamos é raro e ilustra a importância de não esquecer esse tipo de anomalia como etiologia de pancreatite aguda.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- Varshney S, Johnson CD. Pancreas divisum. *Int J Pancreatol*. 1999;25:135-41.
- Cameron JL. *Current surgical therapy*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 481-5.
- Gomes MLT. *Pâncreas um órgão único com duas partes* [Tese]. Porto; 1992.
- Brunnicardi FC, Hunter J, Dunn D, Pollock RE, Andersen D. *Schwartz's principles of surgery*. New York: McGrawHill; 2004. p. 1221-5.
- Fischer JE. *Mastery of surgery*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1224-32.
- Vural M, Pasaoglu L, Hatipoglu HG. Agenesis of the dorsal pancreas. *World J Gastroenterol*. 2008;14:2915-6.
- Schnedl WJ, Piswanger C, Soelkner C, Wallner SJ, Krause R, Lipp RW. Agenesis of the dorsal pancreas and associated diseases. *Dig Dis Sci*. 2009;54:481-7.
- Joo YE, Kang HC. Agenesis of the dorsal pancreas. A case report and review of literature. *Korean J Intern Med*. 2006;21:236-9.
- Juan D, Xu GQ, Xu P, Jin EY, Liu Q, Li YM. Congenital short pancreas. *Chinese Med J (Engl)*. 2007;120:259-62.
- Haumaitre C, Barbacci E, Jenny M, Ott MO, Gradwohl G, Cereghini S. Lack of TCF2/vHNF1 in mice leads to pancreas agenesis. *Proc Natl Acad Sci*. 2005;102:1490-5.
- Lau J, Kawahira H, Hebrok M. Hedgehog signaling in pancreas development and disease. *Cell Mol Life Sci*. 2006;63:642-52.
- Burdick JS, Horvath E. Management of pancreas divisum. *Curr Treat Option Gastroenterol*. 2006;9:391-6.
- Cano DA, Hebrok M. Pancreatic development and disease. *Gastroenterology*. 2007;132:745-62.
- Valerie M. Schwitzgebel VM. Programming of the pancreas. *Mol Cell Endocrinol*. 2001;185:99-108.
- Onge ST, Wehr P, Gruss P. Pancreas development and diabetes. *Curr Opin Genet Dev*. 1999;9:295-300.
- Skandalakis JE, Skandalakis PJ. *Surgical anatomy and technique*. New York: Springer; 2009. p. 381-91.
- Rastogi R, Kumar R, Bhargava S, Rastogi V. Isolated pancreatic hypoplasia: a rare but significant radiological finding. *Saudi J Gastroenterol*. 2009;15:289-90.
- Wolfgang J, Schnedl WJ, Reisinger EC, Scheiber P, Pieber TR, Lipp RW et al. Complete and partial agenesis of the dorsal pancreas within one family. *Gastrointest Endosc*. 1995;42:485-7.
- Delhaye M, Matos C, Devière J. Acute relapsing pancreatitis. congenital variants: diagnosis, treatment; outcome. *JOP J Pancreas*. 2001;2:373-81.
- Radi JM, Gaubert R, Cristol-Gaubert R, Baecker V, Travo P, Prudhomme M. A 3D reconstruction of pancreas development in the human embryos during embryonic period (Carnegie stages 15-23). *Surg Radiol Anat*. 2010;32:11-5.
- Gold RP. Agenesis and pseudo-agenesis of the dorsal pancreas. *Abdom Imaging*. 1993;18:141-4.
- Kamisawa K, Tu Y, Tsuruta K, Okamoto A, Kamata N. MRCP of congenital pancreaticobiliary malformation. *Abdom Imaging*. 2007;32:129-33.
- Nicaise N, Pellet O, Metens T, Devière J, Braudé P, Struyven J et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography: interest of IV secretin administration in the evaluation of pancreatic ducts. *Eur Radiol*. 1998;8:16-22.
- Delhaye M, Matos C, Arvanitakis M, Devière J. Pancreatic ductal system obstruction and acute recurrent pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2008;14:1027-33.
- Uygur-Bayramciçil O, Dabak R, Kiliçoglu D, Dolapçioğlu C, Oztas D. Dorsal pancreatic agenesis. *J Pancreas*. 2007;8:450-2.
- Karcaaltincaba M. CT differentiation of distal pancreas fat replacement and distal pancreas agenesis. *Surg Radiol Anat*. 2006;28:637-41.