

SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

FILHO, Jonh Eisenhoer Batista Alacrino; MARTINS, Pedro Henrique Pinto;
PORTO, Gustavo Martins de Araujo; LEITE, Ana Carolina Knaip;
BREVES, Renzo Curty; FERREIRA, Ingridy Maria Oliveira;
GONÇALVES, Aline Belle Moraes.

Orientador: Dra. Adriana Rodrigues Ferraz

Filiação: Universidade de Vassouras

Liga: LGH – Liga de Gastroenterologia e Hepatologia Universidade de Vassouras

Palavras-chave: Ácido Gástrico; Gastrina; Tumor Neuroendócrino.

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) é marcada pela ocorrência de doença péptica ácida, que normalmente é grave e persistente, sendo decorrente de um excesso de secreção de ácido gástrico causado pela liberação ectópica de gastrina a partir de um tumor neuroendócrino (TNE) denominado gastrinoma ^[1]. Anteriormente, acreditava-se erroneamente que os gastrinomas estavam localizados no pâncreas, mas atualmente sabe-se que eles ocorrem até quatro vezes mais frequentemente no duodeno, embora ambos se comportem de maneira semelhante do ponto de vista clínico ^{[1],[2]}.

Observa-se que a SZE tem prevalência em torno de 0,1 a 3 pessoas por milhão, sendo ligeiramente mais presente em indivíduos do sexo masculino, com idade entre 30 e 50 anos. ^[4] Aproximadamente 80% dos gastrinomas que causam SZE são esporádicos, enquanto os outros 20% estão relacionados a Neoplasia Endócrina Múltipla do tipo 1 (NEM-1), uma doença autossômica dominante que predispõe a tumores de hipófise, paratireoide, pâncreas ^{[1],[4]}. Cerca de metade dos pacientes com NEM-1 apresentam SZE, o que indica que essa doença deve ser considerada em uma avaliação se houver suspeita de Síndrome de Zollinger-Ellison. ^[1]

2. QUADRO CLÍNICO

Em relação ao quadro clínico da doença, não são encontrados na literatura sintomas específicos e patognomônicos para a SZE, mas sim, destacam-se alguns fatores importantes. De início, observa-se o paciente com uma possível história de úlcera péptica recorrente ou refratária a tratamentos de primeira escolha. Estas, presentes na maior parte dos casos com uma dor mais intensa do que as causadas por outras etiologias, como uso crônico de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). Ainda assim, possui uma maior propensão a estar localizadas em locais atípicos como estômago e jejuno e, até mesmo, tendo maiores probabilidades de complicações como hemorragias e perfurações. ^{[5],[6]}

Somado a isso, a diarreia crônica segue sendo, em conjunto com os sintomas dispépticos, a maior queixa dos pacientes. Este sintoma, na maioria das vezes, é mais

relatado em pacientes com demora no diagnóstico, deixando de lado, os sintomas de úlcera péptica. Tal quadro ocorre devido ao excesso de gastrina secretado no estômago que lesiona a mucosa intestinal, e com isso há uma inativação de enzimas pancreáticas responsáveis pela degradação lipídica, evoluindo para uma esteatorreia.^{[6],[7]}

Além disso, o paciente pode relatar uma dor abdominal principalmente em região epigástrica que irradia para todo o andar superior do abdome e sintomas de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), como: pirose, regurgitação, tosse seca, odinofagia. Náuseas, vômitos, perda de peso e hemorragias gastrointestinais, principalmente por úlcera duodenal, também são outros sintomas que podem ser incluídos e que auxiliam no diagnóstico da patologia.^[8]

Por essa síndrome estar intimamente relacionada com a NEM-1, espera-se ainda encontrar no paciente uma história indicativa de hipercalcemia, nefrolitíase e distúrbios da hipófise. Pode-se até mesmo, ter história familiar positiva para a SZE. Em pacientes graves, com hemorragia gastrointestinal, nota-se ainda palidez cutânea e sinais de choque hipovolêmico. Além disso, erosões dentárias também não podem ser descartadas, por ser uma das complicações da DRGE.^[8]

Por fim, relata-se ainda, mais raramente, leve deficiência de vitamina B12 por baixa absorção causada por um mecanismo ainda desconhecido pela ciência, mas, que provavelmente está relacionado com o baixo pH causado pela gastrinemia.^[6]

3. DIAGNOSTICO

O diagnóstico é extremamente desafiador, em média, estima-se que a doença possui um atraso de cerca de 4 a 6 anos para ser reconhecida e isso se deve a inúmeras causas.^[4]

Por ser caracterizada pela hipersecreção de ácido gástrico induzida pela liberação ectópica de gastrina, o diagnóstico inicial consiste na presença de hipergastrinemia na secreção gástrica. Dessa forma, em casos de suspeita do gastrinoma, a primeira medida a ser tomada deve ser a dosagem sérica de gastrina em jejum.^{[1],[4]}

Entretanto, a maioria dos doentes não apresenta resultado positivo para elevação da gastrina nessas condições, sendo necessário repetir a medição em presença de um quadro clínico compatível com o da doença, além da realização de um teste provocativo com secretina. Esse teste baseia-se na estimulação paradoxal e exclusiva de gastrina pelo gastrinoma, excluindo outras possibilidades de hipergastrinemia.⁴

Apesar de fundamental para guiar o diagnóstico, a elevação da gastrina sérica em jejum não é definidora de SZE, haja vista que a hipergastrinemia pode ser provocada por inúmeros fatores, tais como o uso crônico de Inibidores da Bomba de Prótons (IBP's), doença renal crônica, cirurgia redutora de secreção ácida, entre outros acometimentos que comprovam o fato dessa condição não ser exclusiva da doença. Além disso, o teste de secretina pode originar falsos positivos, corroborando a dificuldade do diagnóstico precoce. Sendo assim, em presença de um paciente que

obteve resultados positivos para o primeiro teste, o segundo passo é feito por meio da medição do pH gástrico em jejum, e considera-se que, estando a gastrina sérica aumentada mais de 10 vezes o valor normal (> 1000 pg/mL) e o valor de $\text{pH} \leq 2$, tem-se a confirmação da síndrome. ^{[1],[4]}

É importante destacar que, em casos de suspeita de SZE em que o paciente faz uso de IBP's, é fundamental realizar a interrupção, de maneira controlada, do medicamento, pois ao diminuírem a secreção gástrica provocam, também, a elevação do nível sérico de gastrina, alterando o resultado dos testes diagnósticos. Esse grupo farmacológico, possui como característica uma meia vida sérica curta, porém de ação prolongada, logo, recomenda-se a suspensão com uma semana de antecedência dos exames, sendo feito nesse intervalo o controle da hipersecreção gástrica com antagonistas dos receptores de histamina H₂, pois a suspensão abrupta de IBP's pode acarretar complicações pépticas fatais. ^[4]

Após a comprovação do diagnóstico de SZE, a localização do tumor é um passo fundamental no manejo desse doente. Inicialmente, deve-se realizar TC abdominal com contraste, e/ou RMN com imagem ponderada por difusão, mesmo sendo pouco sensíveis para tumores $< 1\text{cm}$, e a endoscopia, principalmente para realização do diagnóstico histopatológico. Por fim, o PET com o radioisótopo Gálio-68, é o exame mais sensível para tumores neuroendócrinos. ^[4]

4. TRATAMENTO CLÍNICO

Vale ressaltar que antes do descobrimento dos antagonistas dos receptores H₂ de Histamina na década de 1970 e dos Inibidores da Bomba de Prótons na década de 1980, a única opção para tratamento da Síndrome de Zollinger-Ellison era a gastrectomia total. Atualmente, a hipersecreção ácida causada pela SZE pode ser contida ambulatoriamente em quase todos os casos. Com isso, podemos inferir que o tratamento clínico da SZE consiste na administração de medicamentos capazes de controlar e reduzir a produção do suco gástrico, possibilitando um alívio dos sintomas nesses pacientes. ^{[2],[3]}

Como opções terapêuticas seguindo as diretrizes recentes, temos os antagonistas dos receptores H₂, os análogos de somatostatina e os IBP's, sendo os últimos supracitados a terapia de escolha nos dias atuais. ³

4.1 Antagonistas dos receptores H2

Hoje em dia, a classe dos antagonistas dos receptores H₂ é usada com muito menos frequência que no passado. Embora sejam eficazes na redução da hipersecreção ácida, eles precisam ser tomados de 4 a 6 vezes ao dia e a dose oral precisa ser titulada e ajustada ao longo do tempo. ^[3]

a) Temos como representantes dessa classe: cimetidina, ranitidina e famotidina. ^[3]

b) No geral essas altas doses são bem toleradas e livres de efeitos adversos, exceto para

efeitos antiandrogênicos com cimetidina (ginecomastia e impotência).^[3]

4.2 Análogos de somatostatina:

Difícilmente são utilizados, isso porque devem ser administrados por via parenteral, enquanto as outras drogas estão disponíveis via oral e com isso serão os medicamentos de escolha.^[3]

4.3 Inibidores da Bomba de Prótons

Os medicamentos padrão ouro para tratamento de SZE não complicada e amplamente utilizados atualmente são os IBP's, basta apenas uma dose diária de 20mg de omeprazol/dia para controlar a hipersecreção ácida e livrar os pacientes dos sintomas. Devido ao seu longo tempo de ação, esses medicamentos são utilizados em doses menores, com grande intervalo entre elas.^[3]

- a) Temos como representantes dessa classe farmacêutica: omeprazol, esomeprazol, rabeprazol, pantoprazol, lansoprazol.^[3]
- b) No geral, o tratamento com IBP's mostrou ser seguro e bem tolerado, com poucos efeitos adversos relatados. A longo prazo, efeitos da hipo/acloridria podem preocupar devido à má absorção de vitamina B12, Cálcio e Ferro, com isso deveremos monitorar esses nutrientes nos pacientes que fazem uso crônico de IBPs.^[3]

4.4 Situações Especiais

- a) Via oral comprometida: nas situações em que a via oral está comprometida (pós cirurgia, vômitos, obstrução gástrica, estenose de esôfago etc.) os IBPs intravenosos são os medicamentos de escolha.^[3]
- b) SZE complicada: pacientes com SZE complicada (DRGE grave, ressecções de Billroth 2 e NEM-1 com hiperparatireoidismo não tratado) são mais difíceis de tratar e requerem doses mais altas e frequentes de IBP's.^[3]
- c) Paciente grávidas: a gravidez contraindica o uso de IBPs, nesses casos utilizamos um antagonista do receptor H2.^[3]
- d) Casos raros de intolerância aos IBPs: utilizamos um antagonista do receptor H2.^[3]

5. TRATAMENTO CIRÚRGICO

O tratamento cirúrgico é guiado pela classificação da SZE, sendo divididas em SZE esporádicos e SZE relacionados à NEM1 (NEM1/SZE). Um importante dado epidemiológico que influencia na abordagem cirúrgica da síndrome é que mais de 50% dos gastrinomas identificados na SZE são tumores pouco diferenciados e malignos, o que nos indicaria uma abordagem cirúrgica para evitar disseminação da doença.^[9]

A SZE esporádica está associada a tumores únicos e que variam o tipo de abordagem a depender da sua localização e tamanho. Metástases hepáticas tem se

apresentado como grande frequência nesses pacientes e tem disso indicado a exploração hepática no intraoperatório. Já nos pacientes com NEM1/SZE a abordagem cirúrgica segue sem grandes definições quanto ao momento e locais de exploração cirúrgica. Nessa classificação, normalmente não identificamos um padrão no curso da doença e está muito relacionado a metástases, principalmente linfonodais.⁹

Vale lembrar que a abordagem cirúrgica é o único método curativo da doença. Apesar disso, mesmo com as tentativas de exérese completa do gastrinoma e ressecção de metástases, infelizmente apenas metade das SZE esporádicas e quase nenhum com NEM1/SZE conseguem a cura da doença. Sendo assim, ainda não há consenso para o tratamento cirúrgico desse tipo de tumor neuroendócrino visto a ausências de massas nas imagens de investigação; necessidade de linfadenectomia devido a metástases e a tumores submucosos. Logo a abordagem cirúrgica necessita de maiores estudos e concordância entre os especialistas para que a qualidade de vida e a sobrevida desse paciente possa ser relevante.^[9]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- ASSIS, Júlia Carvalho Garcia de *et al.* Zollinger-Ellison Syndrome in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. **Brazilian Journal of Health Review**, [s. l.], v. 4, ed. 6, p. 28413-28420, 20 dez. 2021.
- 2- CHO, Min S. *et al.* Zollinger Ellison Syndrome. **StatPearls**, [s. l.], 21 nov. 2022
- 3- JENSEN, Robert T. *et al.* Gastrinoma. **Endotext**, [s. l.], 21 nov. 2020.
- 4- SABINO, Ana Margarida Aguiar Monteiro Gobert. Síndrome de Zollinger Ellison: A propósito de uma causa rara de diarreia crónica. **U.Porto**, [s. l.], 1 abr. 2021.
- 5- ARAUJO, Lucas. Síndrome de Zollinger-Ellison. **Petdocs**, [s. l.], 5 jul. 2013.
- 6- PISEGNA, Joseph R. Síndrome de Zollinger-Ellison. **BMJ Best Practice**, [s. l.], 16 mar. 2022.
- 7- ROY, Praveen K *et al.* Zollinger-Ellison Syndrome Clinical Presentation. **Medscape**, [s. l.], 4 jan. 2019.
- 8- ROY, Praveen K. Zollinger-Ellison Syndrome. **Medscape**, [s. l.], 4 jan. 2019.
- 9- SHAO, Quian-Quian *et al.* Surgical Management of Zollinger-Elisson syndrome: Classical considerations and current controversies. **World Journal of Gastroenterology**, [s. l.], v. 25, p. 4673-81, 28 ago. 2019.