

CAPÍTULO 19

SÍNDROME DE ZOLLINGER- ELLISON

ADRIELY OLIVEIRA QUINTELA¹
ANDRESSA SOUTO DE OLIVEIRA BATORÉ¹
ARTHUR MENEZES DA SILVA¹
DAVI CASTRO FREIRE¹
ELLEN DAYANE DANTAS¹
FRANCISCO DUQUE DE PAIVA GIUDICE JUNIOR¹
ÍTALO DE SOUZA PORTO¹
JOÃO PEDRO NAVARRO RIBEIRO¹
JOSÉ NILO DE LIMA FILHO¹
LETÍCIA NOGUEIRA FALCÃO DO CARMO¹
PEDRO ROBSON COSTA PASSOS¹
SOFIA SANTIAGO MARINHO¹
ANNYA COSTA ARAÚJO DE MACEDO GOES²
LARA BURLAMAQUI VERAS²

¹ Discente - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará - Fortaleza/CE.

² Docente - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará - Fortaleza/CE.

Palavras-chave
Síndrome de Zollinger-Ellison; Gastrinoma; Hipergastrinemia.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) foi descrita pela primeira vez em 1955 pelos doutores Edwin Ellison e Robert Zollinger em um documento que propunha associar os tumores de células da ilhota pancreática não produtoras de insulina e a hipersecreção gástrica. Na época, Robert Zollinger acompanhava dois pacientes com tumores de células não betapancreáticas nas ilhotas de Langerhans, produtores de potentes secretagogos gástricos. Ambos pacientes tinham ulcerações jejunais altas e produziam quantidades exorbitantes de suco gástrico (ZOLLINGER, 1981).

A síndrome de Zollinger-Ellison é uma endocrinopatia que se caracteriza por uma secreção ectópica do hormônio gastrina, produzida, fisiologicamente, pelas células G que estão presentes, predominantemente, nos terços médio e profundo da mucosa antro-pilórica e no duodeno proximal (CAMILO, 2020). Na condição da patologia em questão, a produção ectópica é decorrente de uma neoplasia neuroendócrina, um gastrinoma, que culmina em uma liberação excessiva de ácido gástrico pelas células parietais e, conseqüentemente, propicia o desenvolvimento de refluxo gastroesofágico e a formação de úlceras pépticas múltiplas, frequentemente, no duodeno distal e o no jejuno proximal. Esses tumores constituem a terceira neoplasia neuroendócrina gastroenteropancreática mais comum depois de tumores carcinoides e insulinomas (BELTRÁN, 2016). Sabe-se que, atualmente, de 70 a 80% dos gastrinomas são duodenais, em contraste com estudos anteriores que relataram que a maior parte dos gastrinomas eram pancreáticos.

Conforme Assis *et al.* (2021), o desenvolvimento do gastrinoma causador da síndrome de Zollinger-Ellison pode ter causa idiopática (80%), neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM-1) (cerca de 20%), doença autossômica

dominante associada à predisposição para neoplasia de pâncreas, paratireóide e hipófise.

A incidência anual de gastrinomas nos Estados Unidos da América é estimada para variar entre dois e quatro casos por milhão de habitantes. A síndrome de Zollinger-Ellison é a causa de 0,1 a 1% de todas as úlceras pépticas. Aproximadamente 0,4% de todos os casos de úlcera péptica primária e 2% de todos os casos de úlcera péptica recorrentes estão associados a gastrinomas. Gastrinomas são mais comuns em pacientes do sexo masculino (60%) e são presente em qualquer idade, na maioria das vezes entre 20 e 60 anos (RAMAGE *et al.*, 2011).

A retirada do estômago, a gastrectomia total, nos anos de 1970, era a primeira linha de escolha para o tratamento de pacientes acometidos com essa patologia. O tratamento hoje é feito com altas doses de bloqueadores da bomba de próton (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol) que conseguem reduzir a hipersecreção de ácido. O tratamento cirúrgico é indicado na tentativa da retirada do tumor quando visualizado nos exames de imagem, como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) (MURARO *et al.*, 2000).

Desse modo, a escolha da temática deste capítulo decorre da necessidade de estudar uma patologia, que, embora rara, apresenta uma condição clínica bastante marcante e com potencial prejudicial para a qualidade de vida dos pacientes que são acometidos com essa condição. O objetivo deste capítulo é conhecer a síndrome, sua sintomatologia e seu tratamento, a fim de possibilitar melhor identificação e tratamento aos pacientes com tal enfermidade.

ANATOMIA E FISIOLOGIA

O estômago é um órgão do trato digestório localizado na região superior do abdome, com função primordial de armazenar temporariamente e digerir parcialmente, de

forma química e mecânica, os alimentos contidos em seu interior (CHAUDHRY *et al.*, 2022). Pode ser subdividido em cárdia, fundo, corpo e parte pilórica (antro pilórico, canal pilórico e piloro), e possui direta conexão proximal com o esôfago e distal com o duodeno (MAHADEVAN, 2014). Adjacente ao duodeno, está localizado o pâncreas e, ao término do duodeno, inicia-se o jejuno, a 2ª porção do intestino delgado (CAMPBELL *et al.*, 2019). Essas características anatômicas podem ser visualizadas na **Figura 19.1**.

Dentre os vários tipos de células que compõem o estômago, destaca-se, para compreensão da fisiopatologia da SZE, as células parietais, as células semelhantes às células enterocromafins (ECL, do inglês *enterochromaffin-like*) e as células G. As células parietais, localizadas predominantemente, mas não exclusivamente, no fundo e no corpo gástrico, são responsáveis, dentre outras funções, pela secreção dos íons hidrogênio (H⁺) e cloro (Cl⁻), os quais, subsequentemente, formam o ácido clorídrico (HCl), um dos componentes do suco gástrico (MCQUILKEN, 2021).

As células ECL, localizadas no fundo e no corpo do estômago, produzem e liberam histamina, substância que propicia a atividade secretória de suco gástrico das células parietais (AUERBACH *et al.*, 2020).

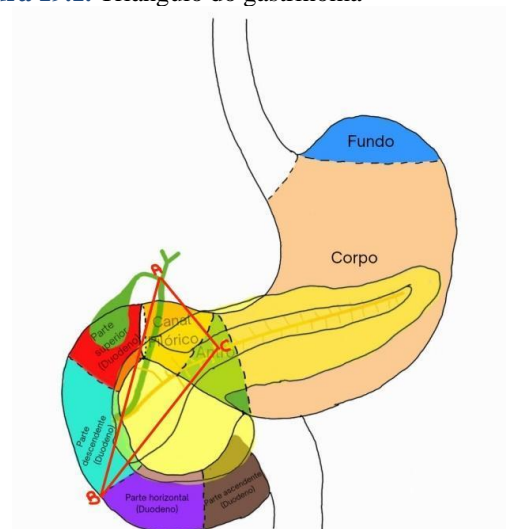
As células G, presentes no antro gástrico, na região pilórica do estômago e no duodeno proximal, possuem a função de produzir gastrina, um hormônio que aumenta a secreção de suco gástrico através do estímulo à secreção de H⁺ e Cl⁻ pelas células parietais e de histamina pelas células ECL (PARHUSIP *et al.*, 2019).

Na SZE, ocorre secreção ectópica de gastrina por meio de um gastrinoma, um tipo de neoplasia neuroendócrina, o que acarreta uma hiperatividade secretória das células parietais e das células ECL, culminando em uma produção

patologicamente excessiva de suco gástrico (BERGSLAND, 2022).

De acordo com Shao *et al.* (2019), mais de 80% dos gastrinomas primários estão localizados no pâncreas e no duodeno, na região do “triângulo do gastrinoma”, cujas delimitações anatômicas estão ilustradas na **Figura 19.1**. Há também, conforme esses autores, relatos na literatura de gastrinomas encontrados em linfonodos, no fígado, nas vias biliares, no estômago e, bem mais raramente, no omento, no jejuno e, até mesmo, no coração e em ovários.

Figura 19.1. Triângulo do gastrinoma



Fonte: Ilustrado por Arthur Menezes da Silva.

ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

A síndrome de Zollinger-Ellison é derivada de um tumor secretor de gastrina neuroendócrino ectópico que estimula as células secretoras de ácido do estômago, gerando, frequentemente, ulceração da mucosa gastrointestinal. Úlceras pépticas, doença do refluxo gastroesofágico, diarreia secretora são alguns dos sinais de Zollinger-Ellison, sendo a síndrome a causa de 0,1 a 1% de todas as úlceras pépticas (METELSKI *et al.*, 2022).

Conforme Beltrán (2016), a SZE pode ocorrer devido a duas principais causas que estão associadas à hipergastrinemia secundária ao

gastrinoma. A mais frequente, que ocorre em aproximadamente 80% dos pacientes, é a forma esporádica, enquanto em 20-25% dos casos está associada à Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (NEM-1), uma condição autossômica dominante caracterizada por tumores em múltiplos órgãos endócrinos, especialmente em glândulas paratireoides, pâncreas e hipófise. Contudo, em decorrência do consumo difundido de inibidores de bomba de prótons atualmente, que podem mascarar os sintomas da síndrome, torna-se desafiador determinar com precisão a incidência da SZE.

A Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (NEM-1) é uma síndrome rara causada por mutações hereditárias no gene MEN-1 no cromossomo 11q13. Essa condição é caracterizada principalmente pelo desenvolvimento de adenomas da hipófise anterior, hiperplasia da glândula paratireoide e tumores neuroendócrinos pancreáticos, além de acometimento em outros órgãos. Aproximadamente 50% dos pacientes com NEM-1 também apresentam a síndrome de Zollinger-Ellison, portanto, a avaliação de NEM-1 deve ser considerada em casos de hipótese de SZE. Ademais, é relevante buscar informações importantes em pacientes com NEM-1 e SZE, como o histórico familiar de úlcera péptica, história pessoal de nefrolitíase e/ou hipercalcemia, além de hipoglicemia de jejum, diarreia secretora, tumores hipofisários, adenomas de tireoide e tumores adrenocorticais (ASSIS *et al.*, 2021).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Por ser um tumor ectópico hipersecretor de gastrina, há implicações para a manutenção da fisiologia gástrica. O volume ácido secretado não é adequadamente absorvido pelo intestino e cólon, e há dificuldades na neutralização ácida pelo pâncreas. As principais manifestações clínicas da síndrome de Zollinger-Ellison incluem

fístulas, sangramentos, estenose e perfuração gástrica, seguidas de úlceras pépticas, azia, diarreia crônica e perda de peso (NORTON *et al.*, 2018).

Achados endoscópicos também devem ser levados em consideração. Mais de 90% dos pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison desenvolvem úlceras pépticas. Aproximadamente 75% dessas úlceras são encontradas na porção inicial do duodeno, enquanto 14% estão na porção distal e 11% no jejuno. Outros achados endoscópicos incluem exacerbação das dobras gástricas e esofagite de refluxo. É importante notar que, em pacientes com NEM-1, os gastrinomas são geralmente pequenos (< 0,5 cm), multifocais e estão associados, em 40 a 60% dos casos, ao envolvimento linfonodal (ROY *et al.*, 2000).

O diagnóstico da síndrome de Zollinger-Ellison deve ser considerado em pacientes com múltiplas úlceras pépticas refratárias, úlceras distais ao duodeno, doença da úlcera péptica associada à diarreia, pacientes com observado aumento das dobras gástricas e pacientes com NEM-1. Outros fatores a serem considerados incluem histórico familiar de doença da úlcera péptica e pacientes com diarreia que respondem ao tratamento com inibidores da bomba de próton (IBP) (BERGSLAND, 2022).

Para o diagnóstico, é necessário demonstrar a hipersecreção de gastrina. A hipergastrinemia em jejum normalmente é avaliada, sendo encontrada secreção gástrica com $\text{pH} \leq 2$ e presença de hipersecreção gástrica, com produção ácida $> 15 \text{ mEq/h}$ em casos de pacientes sem cirurgia para redução de ácido gástrico e $> 5 \text{ mEq/h}$ em pacientes com cirurgia para redução de ácido gástrico (ITO *et al.*, 2012).

Caso os resultados das avaliações não sejam suficientes, é possível realizar o teste estimulador de gastrina e o teste de infusão intravenosa de gluconato de cálcio. É importante ressaltar

que o diagnóstico da síndrome de Zollinger-Ellison costuma ser desafiador, com tempo médio para diagnóstico de mais de 5 anos, pois os sintomas podem ser inespecíficos e mascarados pelo uso de IBP (MENDELSON & DONOWITZ, 2017).

Deve-se considerar como diagnósticos diferenciais a hiperplasia das células G antrais e a síndrome do antro retido. A hiperplasia das células G antrais deve ser considerada em casos de hipergastrinemia, porém, ao contrário do Zollinger-Ellison, não há resposta ao teste estimulador de secretina e não há exames de imagem suficientes para observar gastrinoma. A síndrome do antro retido deve ser considerada em casos de recorrência de úlceras pépticas após

gastrectomia por excisão incompleta do antro do duodeno. No entanto, nesse caso, a hipergastrinemia é discreta em comparação com Zollinger-Ellison e é reversível após a excisão completa da porção remanescente do antro (ARNOLD, 2007).

DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO

Assim como outros tumores neuroendócrinos, os gastrinomas não podem ter seu nível de malignidade medido apenas por sua aparência morfológica. É necessário levar em consideração diversos outros fatores, como a taxa mitótica (BERGSLAND, 2022).

Quadro 19.1. Classificação para neoplasias neuroendócrinas do trato gastrointestinal e órgãos hepatobiliares

Terminologia	Diferenciação	Grau	Taxa mitótica (mitoses/mm ²)	Índice de Ki-67 (porcentagem)
TNE, G1	Bem diferenciado	Baixo	< 2	< 3
TNE, G2	Bem diferenciado	Intermediário	2 a 20	3 a 20
TNE, G3	Bem diferenciado	Alto	> 20	> 20
CNEPC	Pobremente diferenciado	Alto	> 20	> 20
CNEGC	Pobremente diferenciado	Alto	> 20	> 20
MiNEN	Bem ou pobremente diferenciado	Variável	Variável	Variável

Legenda: TNE: tumor neuroendócrino; CNE: carcinoma neuroendócrino; CNEPC: carcinoma neuroendócrino de células pequenas; CNEGC: carcinoma neuroendócrino de células grandes; MiNEN: neoplasia neuroendócrina e não neuroendócrina mista. **Fonte:** KLIMSTRA *et al.*, 2019.

Em suspeita de SZE, a primeira conduta deve ser a solicitação de um exame de medida de gastrina sérica em jejum e um teste de pH gástrico para confirmar a hipersecreção gástrica. Pacientes em tratamento com inibidores de bomba de prótons devem descontinuar o tratamento por 72 horas a uma semana antes dos testes, e aqueles em tratamento com bloqueadores dos receptores H2 devem interrompê-los até 48 horas antes. Cerca de 97 a 99% de todos

os pacientes com gastrinoma têm uma secreção basal de gastrina maior que 100 pg/mL (BELTRÁN, 2016).

Um valor sérico de gastrina superior a 10 vezes seu nível normal (ou seja, em torno de 1000 pg/mL) na presença de um pH gástrico inferior a 2 é considerado diagnóstico de SZE. Contudo, cerca de dois terços dos portadores de SZE possuem níveis de gastrina séricos em jejum entre 110 pg/mL e 1000 pg/mL, sendo

necessários, nesses casos, testes de estimulação por secretina para diferenciar pacientes com gastrinomas de outras causas de hipergastrinemia (ROSSI *et al.*, 2021).

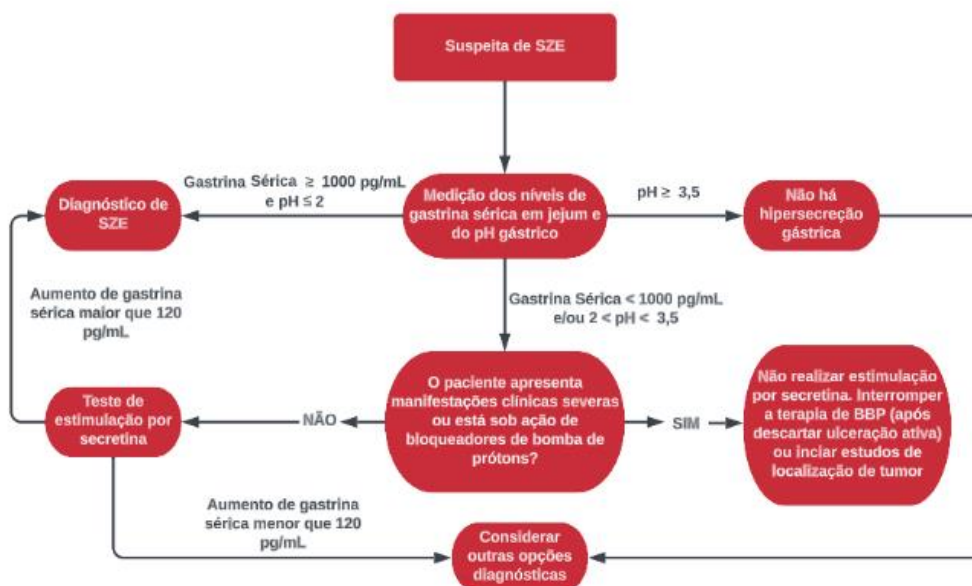
O teste de estimulação por secretina é referência para o diagnóstico de SZE, ocorrendo por meio de um teste de provocação no qual um bolo de 0,4 mg/kg de peso corporal de secretina é injetado por via intravenosa, e os níveis séricos de gastrina são medidos aos 0, 2, 5, 10, 15 e 30 minutos (KRAMPITZ & NORTON, 2013). Segundo Rossi *et al.* (2021), um aumento maior que 120 pg/mL nos níveis de gastrina em relação aos níveis de jejum basal apresenta sensibilidade de 94% e especificidade de 100% no diagnóstico de SZE.

Esse teste, contudo, não pode ser administrado em pacientes em tratamento com bloqueadores de bombas de prótons, uma vez que tal fator tem efeitos significativos na ocorrência tanto de falsos positivos quanto de falsos

negativos. Além disso, não se deve realizar tal avaliação em pacientes que apresentam manifestação clínica severa de SZE, pois estão particularmente em risco de consequências graves para a vida caso ocorra a interrupção da supressão ácida. Nesses últimos casos, devem ser realizados estudos de localização do tumor (ANAHI *et al.*, 2022).

O diagnóstico diferencial do gastrinoma é realizado considerando várias condições patológicas com sinais clínicos semelhantes. Nessa lógica, como os sintomas de SZE são inespecíficos, torna-se complicada a avaliação inicial. Além disso, no que se refere aos exames laboratoriais, existem doenças e condições clínicas diversas que podem causar hipergastrinemia, com produção excessiva ou normal de ácido gástrico. Nesse sentido, é necessária uma análise integral para que se possa chegar ao diagnóstico da SZE e excluir outras opções (BELTRÁN, 2016).

Figura 19.2. Algoritmo de diagnóstico para SZE



TRATAMENTO

O tratamento tem como objetivo reduzir manifestações e complicações de úlceras pépticas relacionadas com a síndrome (ANAHI *et*

al., 2022). Uma vez que o gastrinoma e a SZE precisam de tratamento de suporte, com alívio dos sintomas, quanto o tratamento cirúrgico curativo, tendo indicação, e o controle

medicamentoso da secreção gástrica, torna-se necessária a interação entre clínicos e cirurgiões, dentre outros profissionais da saúde, para o manejo adequado dessa patologia. A abordagem multidisciplinar é indispensável (ROSSI *et al.*, 2021).

Atualmente, os inibidores de bombas de prótons são as drogas de escolha no manejo de SZE, incluindo omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol e pantoprazol, uma vez que todos demonstraram eficácia no controle da secreção ácida, podem ser usados a longo prazo com certa segurança e têm uma posologia mais cômoda, em comparação aos inibidores de H² (METELSKI *et al.*, 2022). Entretanto, o uso dessas medicações deve ser guiada pelos níveis de secreção ácida gástrica, pois o alívio dos sintomas não é uma forma eficaz de medir o controle da acidez. Esta deve ser avaliado pelo nível aferido no exame, sendo a meta abaixo de 15 mEq/h e < 5 mEq/h em pacientes com esofagite por refluxo ou com histórico de tratamento cirúrgico para reduzir secreção ácida, como gastrectomia subtotal (KRAMPITZ & NORTON, 2013).

Segundo as associações *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENET), *North American Neuroendocrine Tumor Society* (NANET), *European Society for Medical Oncology* e *National Comprehensive Cancer Network*, para pacientes com gastrinomas esporádicos, deve ser oferecido o tratamento cirúrgico curativo, por meio da laparotomia exploradora e ressecção do gastrinoma com retirada de mais de 10

linfonodos, visto que se observam maiores taxas de cura bioquímica quando comparada a linfadenectomia seletiva (BARTSCH *et al.* 2012). Contudo, o procedimento é proscrito quando a ressecção total não é possível e na presença de outras comorbidades que reduzam a expectativa de vida ou aumentem o risco cirúrgico a níveis que superam os benefícios da intervenção (NORTON *et al.*, 2018). Por conseguinte, pacientes com SZE associada à neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM 1) não têm indicação de abordagem cirúrgica curativa pelo aspecto multifocal da doença; indica-se o controle farmacológico nesses casos (HIRSCHOWITZ *et al.*, 2005).

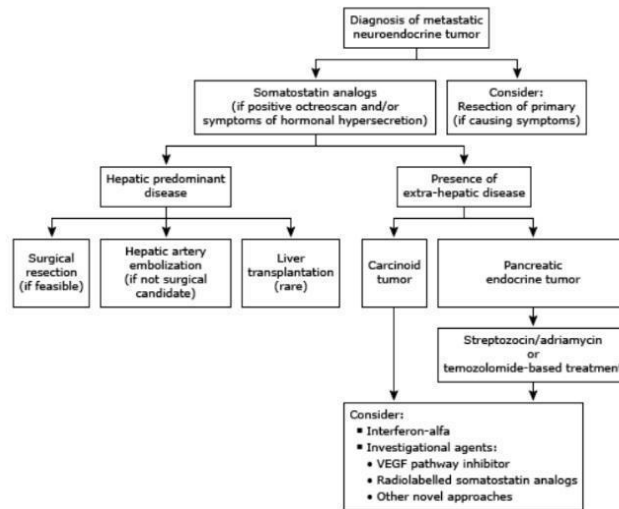
A doença metastática é a principal causa de morbimortalidade em pacientes com essa síndrome. Não há perspectiva de cura nesse estágio da doença, contudo, há a possibilidade de prolongar a sobrevida e a qualidade de vida com o tratamento adequado, o qual segue o seguinte algoritmo (**Figura 19.3**).

COMPLICAÇÕES

As complicações relacionadas com a síndrome de Zollinger-Ellison, em geral, estão associadas à hipersecreção de ácido gástrico, resultando na formação de úlcera péptica em cerca de 67% dos pacientes, sangramento em 12% dos casos e perfuração em 6 a 7% dos casos. Ademais, o acometimento do esôfago, na forma de úlcera, esofagite ou estenose, é evidenciado via endoscopia digestiva em 42% dos pacientes (GIBRIL *et al.*, 2004).

Figura 19.3. Tratamento de tumores neuroendócrinos metastáticos

Algorithm for treatment of metastatic neuroendocrine tumors



VEGF: vascular endothelial growth factor.

Fonte: BERGSLAND, 2022.

PROGNÓSTICO

Em função da relação da síndrome de Zollinger-Ellison com gastrinomas, seu prognóstico requer uma avaliação detalhada do estágio do câncer para determinar o prognóstico. Percebe-se que pacientes com câncer em estágios III e IV possuem uma sobrevida consideravelmente menor do que pacientes com estágios menos avançados, com a presença de metástases para órgãos distantes sendo o principal fator de piora na sobrevida (BERGSLAND, 2022).

Estima-se que entre 60 e 90% dos casos de gastrinoma são malignos, com um curso bastante agressivo em 25% dos casos, com potencial de metastização para os gânglios linfáticos, fígado ou órgãos distantes. Os gastrinomas pancreáticos e duodenais apresentam uma incidência de metástase similar, contudo, os gastrinomas pancreáticos apresentam uma tendência de metástase hepática maior, com uma incidência de aproximadamente 50%. Por outro lado, nos gastrinomas duodenais essa incidência de metástase para o fígado é de cerca de 10%. Esses são valores significativos, uma vez que a presença

de metástase hepática tem um impacto direto na sobrevida geral dos pacientes, sendo que os gastrinomas pancreáticos possuem taxas de sobrevida a longo prazo inferiores às dos gastrinomas duodenais (KRAMPITZ & NORTON, 2013).

Pacientes com metástases hepáticas após a cirurgia apresentam uma taxa de sobrevida de apenas 15% em um período de 10 anos, em contraste com os pacientes sem metástase hepática, que apresentam uma taxa de sobrevida de 95% em um período de 20 anos. Essa diferença substancial na sobrevida destaca a importância do diagnóstico precoce e do manejo adequado das metástases hepáticas em pacientes com gastrinoma (CHO & KASI, 2022).

Contudo, cerca de 25 a 33% dos pacientes já apresentam metástases no fígado ao serem diagnosticados, dentre esses, de 5 a 15% têm as metástases restritas a um lobo hepático. A sobrevida a longo prazo (10 anos) dos pacientes que passam por ressecção das metástases hepáticas de gastrinoma é de aproximadamente 60%. No entanto, a taxa de cura é baixa, pois os

tumores tendem a recorrer tardiamente (KRAMPITZ & NORTON, 2013).

Ademais, os gastrinomas duodenais demonstram uma incidência mais elevada de metástases em gânglios linfáticos em comparação aos gastrinomas pancreáticos, com taxas aproximadas de 70 e 40%, respectivamente. No entanto, a presença de metástase para gânglios linfáticos sem estar associada a metástases hepáticas não parece impactar negativamente a sobrevida dos pacientes (CHO & KASI, 2022).

No caso da síndrome de Zollinger-Ellison esporádica, pacientes que passaram pela ressecção cirúrgica de um tumor ocasional se recuperam completamente entre 50 a 60% dos casos, com 35 a 40% estando livres da doença após 10 anos (METELSKI *et al.*, 2022).

Em pacientes com SZE MEN-1, é praticamente impossível alcançar a cura, mesmo com procedimentos cirúrgicos, uma vez que evidências de recidiva de marcadores bioquímicos estão presentes em mais de 95% dos casos em cerca de 3 anos após a cirurgia. No entanto, a ressecção das lesões que estão biologicamente ativas e que sejam identificáveis via exame de imagem ou durante a cirurgia ainda é recomendada; isso ocorre em função da melhora na sobrevida do paciente, devido à prevenção da disseminação metastática (EPELBOYM & MAZEH, 2013).

PREVENÇÃO

Por ser uma doença ocasionada por defeitos do gene MEN-1, a melhor maneira de realizar a prevenção do avanço da patologia em populações de alto risco é por meio de avaliação do histórico familiar sobre a presença da síndrome e de casos de úlceras pépticas.

Segundo Gibril *et al.* (2004), pacientes sem história familiar tiveram doença hipofisária diagnosticada mais tarde e de forma menos grave, com uma porcentagem menor apresen-

tando sela túrcica aumentada, secreção hormonal aumentada da hipófise e uma porcentagem menor exigindo tratamento médico ou intervenção cirúrgica.

Devem ser realizadas avaliações bioquímicas e/ou radiológicas seriadas em intervalos anuais para anormalidades na função da paratireoide, doença hipofisária, tamanho da sela túrcica e outras manifestações de NEM1. Essas avaliações contínuas são essenciais para estabelecer com segurança se há de fato presença de SZE e para definir que tipo da doença está presente (com ou sem mutação no MEN-1).

A detecção das manifestações de NEM acaba sendo tardia, muitas vezes, porque em pacientes com MEN-1 e com SZE sem histórico familiar as características podem ser menos graves, logo, mais facilmente ignoradas. Além disso, o teste do gene MEN-1 é ideal para todos os pacientes com SZE, visando fortalecer o rastreio familiar. Contudo, devido ao seu custo, à falta de disponibilidade geral e aos falsos negativos em alguns pacientes, especialmente aqueles com MEN1 sem histórico familiar de MEN1, não substitui as avaliações bioquímicas e/ou radiológicas seriadas em intervalos anuais.

Gibril *et al.* (2004) mostram que a SZE geralmente ocorre antes dos 40 anos de idade do paciente e, portanto, deve ser rastreada rotineiramente e também demonstram que tanto a doença hipofisária quanto os tumores carcinoides (gástrico, brônquico, tímico) precisam ser cuidadosamente investigados em intervalos regulares em pacientes com mutações no gene MEN-1/portadores de SZE, pois são bastante comuns, enquanto o desenvolvimento de uma síndrome de tumor endócrino pancreático funcional (PET) sintomática secundária é relativamente incomum.

CONCLUSÃO

Em resumo, este estudo abordou a síndrome de Zollinger-Ellison, uma condição rara caracterizada pela hipersecreção de ácido clorídrico no estômago devido a tumores pancreáticos ou duodenais. Abordamos, assim, causas, sintomas e opções de tratamento disponíveis para os pacientes afetados por essa síndrome complexa. Desse modo, é notória a importância do diagnóstico precoce e de uma abordagem multidisciplinar para o manejo eficaz da síndrome de Zollinger-Ellison.

Foi visto que a mutação no gene MEN1 desempenha um papel fundamental no desenvolvimento da síndrome e que a triagem genética adequada é essencial para identificar indivíduos

em risco. Além disso, analisamos os sintomas gastrointestinais e as complicações associadas, como úlceras pépticas refratárias e diarreia crônica, que podem afetar significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

No que diz respeito às opções de tratamento, avaliamos a eficácia dos inibidores da bomba de prótons, dos antagonistas dos receptores de histamina H2 e da cirurgia para controlar a hipersecreção ácida. Concluímos que uma abordagem individualizada, considerando a localização e a extensão do tumor, bem como as necessidades dos pacientes, é fundamental para o sucesso na terapêutica da síndrome de Zollinger-Ellison.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANAHÍ, M. *et al.* Clinical and surgical management of Zollinger-Ellison syndrome: a literature review. v. 2, 2022.
- ARNOLD, R. Diagnose und differential diagnose der hypergastrinämie. Wiener Klinische Wochenschrift, v. 119, p. 564, 2007.
- ASSIS, J.C.G. *et al.* Síndrome de Zollinger-Ellison em pacientes com neoplasia endócrina múltipla tipo 1. Brazilian Journal of Health Review, v. 4, p. 28413, 2021.
- AUERBACH, M.S. *et al.* Three cases of diffuse, intense stomach uptake on DOTATATE PET. Clinical Nuclear Medicine, v. 45, p. 813, 2020.
- BELTRÁN, M.A. Síndrome de Zollinger-Ellison: revisión del conocimiento actual. Revista Colombiana de Cirugía, v. 31, p. 197, 2016.
- BARTSCH, D.K. *et al.* Impact of lymphadenectomy on survival after surgery for sporadic gastrinoma. British Journal of Surgery, v. 99, 2012.
- BERGSLAND, E. Management and prognosis of the Zollinger-Ellison syndrome (gastrinoma). UpToDate, 31 may 2022.
- CAMILO, S.M.P. Gastrinemia e expressão imunohistoquímica das células G, D e enterocromafim-like no estômago de pacientes usadores crônicos de inibidores de bomba de prótons infectados ou não pelo *Helicobacter pylori* [tese]. Uberaba: Universidade Federal do Triângulo Mineiro, 2020.
- CAMPBELL, J. *et al.* Anatomy and physiology of the small intestine. In: YEO, C.J., editor. Shackelford's surgery of the alimentary tract. 8. ed. Philadelphia: Elsevier, 2019.
- CHAUDHRY, S.R. *et al.* Anatomy, abdomen and pelvis, stomach. StatPearls, 10 oct. 2022.
- CHO, M.S. & KASI, A. Zollinger Ellison Syndrome. StatPearls, 21 nov. 2022
- EPELBOYM, I. & MAZEH, H. Zollinger-Ellison syndrome: classical considerations and current controversies. The Oncologist, v. 19, p. 44, 2013.
- GIBRIL, F. *et al.* Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. Medicine, v. 83, p. 43, 2004.
- HIRSCHOWITZ, B.I. *et al.* Clinical outcome using lansoprazole in acid hypersecretors with and without Zollinger-Ellison syndrome: a 13-year prospective study. Clinical Gastroenterology and Hepatology, v. 3, p. 39, 2005.
- ITO, T. *et al.* Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: increasingly difficult. World Journal of Gastroenterology, v. 18, p. 5495, 2012.
- KLIMSTRA, D.S. *et al.* Classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Classification of tumours: digestive system tumours. 5. ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2019.
- KRAMBITZ, G.W. & NORTON, J.A. Current management of the Zollinger-Ellison Syndrome. Advances in Surgery, v. 47, p. 59, 2013.
- MAHADEVAN, V. Anatomy of the stomach. Surgery, v. 32, p. 571, 2014.
- MCQUILKEN, S.A. The mouth, stomach and intestines. Anaesthesia & Intensive Care Medicine, v. 22, p. 330, 2021.
- MENDELSON, A.H. & DONOWITZ, M. Catching the zebra: clinical pearls and pitfalls for the successful diagnosis of Zollinger–Ellison syndrome. Digestive Diseases and Sciences, v. 62, p. 2258, 2017.
- METELSKI, J. *et al.* Zollinger-Ellison Syndrome: review. Journal of Education, Health and Sport, v. 12, p. 523, 2022.
- MURARO, C.L.P.M. *et al.* Síndrome de Zollinger-Ellison. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, v. 27, p. 427, 2000.
- NORTON, J.A. *et al.* Gastrinomas: medical or surgical treatment. Endocrinology and Metabolism Clinics, v. 47, p. 577, 2018.
- PARHUSIP, D.H. *et al.* The difference of serum gastrin-17 level based on gastritis severity and *Helicobacter Pylori* infection. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, v. 7, p. 1266, 2019.
- RAMAGE, J.K. *et al.* Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). Gut, v. 61, 2011.
- ROSSI, R.E. *et al.* Gastrinoma and Zollinger Ellison syndrome: a roadmap for the management between new and old therapies. World Journal of Gastroenterology, v. 27, 2021.
- ROY, P.K. *et al.* Zollinger-Ellison syndrome: clinical presentation in 261 patients. Medicine, v. 79, p. 379, 2000.
- SHAO, Q.-Q. *et al.* Surgical management of Zollinger-Ellison syndrome: classical considerations and current controversies. World Journal of Gastroenterology, v. 25, p. 4673, 2019.
- ZOLLINGER, R.M. The Zollinger-Ellison syndrome. World Journal of Surgery, v. 5, p. 773, 1981.