

REVIEW ARTICLE

**REVISÃO: UMA ABORDAGEM CLÍNICA E HISTOPATOLÓGICA
DA SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON**

Micael Cruz Santana¹, Renata Moreira Marques Passos¹ Stephanie Yuka Matwijszyn Nagano¹, e Virgílio Ribeiro Guedes²

RESUMO

A Síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) é uma desordem causada por um tumor neuroendócrino hipersecretor de gastrina que produz acidez gástrica grave. A doença foi descrita pela primeira vez em 1955 por Zollinger e Ellison. Em 80% dos casos, o gastrinoma é esporádico, mas em 20% dos casos, a doença está associada à neoplasia endócrina múltipla do tipo 1 (NEM-1), que acompanha, na maioria das vezes, o hiperparatireoidismo. Mais da metade dos gastrinomas são malignos e podem metastatizar para linfonodos regionais e fígado. À histopatologia dos tumores são semelhantes, não importando onde eles estão localizados (pulmão vs pâncreas) ou a etiologia (NEM-1 vs esporádicos) e até mesmo tumores benignos e malignos podem compartilhar aparência histopatológica similar. Este trabalho tem por objetivo fazer uma revisão atualizada dos desafios ainda existentes para a realização do diagnóstico da SZE, além de abordar o prognóstico, a síndrome associada a outras patologias e sua histopatologia.

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

**REVIEW: AN APPROACH OF CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL
ZOLLINGER-ELLISON SYNDROME**

ABSTRACT

Zollinger-Ellison syndrome is a disorder caused by a gastrin hypersecretory neuroendocrine tumor which produces severe gastric acidity. The disease was first described in 1955 by Zollinger e Ellison. In 80% of cases, gastrinoma is sporadic, but, in 20% of cases, the disease is associated to multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1), which follows, in most cases, hyperparathyroidism. More than half of gastrinomas are malignant and can metastasize to regional lymph nodes and liver. Histopathology, the tumors are similar, no matter where they are located (lung vs pancreas) or etiology (MEN-1 vs sporadic) and even benign and malignant tumors can share similar histopathological appearance. This paper aims to make an updated review of remaining challenges for the diagnosis of SZE , in addition to addressing the prognosis , the syndrome associated with other pathologies and their histopathology.

Key words: Zollinger-Ellison Syndrome; Gastrinoma; hypergastrinemia

1 - Graduando do Curso de Medicina pela Fundação Universidade Federal do Tocantins.

2- Professor orientador: Mestrando em ciências da Saúde e Professor da Fundação Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) é uma desordem causada por um tumor neuroendócrino hipersecretor de gastrina que produz acidez gástrica grave.(GONZALEZ et al, 2010).A doença foi descrita pela primeira vez em 1955 por Zollinger e Ellison, consistindo na seguinte tríade: (1) Hipersecreção de ácido gástrico na presença de jejum (2) hipergastrinemia com (3) resultante úlcera péptica fulminante e diarreia (METZ, 2012). A SZE (ou gastrinoma) é um raro tumor neuroendócrino do pâncreas ou do duodeno com uma incidência anual estimada em cerca de 0,5 por milhão (METZ, 2012).Entre 60% a 90% dos casos é encontrada malignidade; nódulos metastáticos são observados em 50% a 67% dos casos, e situam-se principalmente no chamado triângulo do gastrinoma (GONZALEZ et al, 2010). O gastrinoma (tumor produtor de gastrina) está localizado na maioria das vezes no pâncreas, podendo existir em outras localizações, como no duodeno (MURARO et al, 2000). Eles podem ser esporádicos (em 80% dos casos) ou associados com neoplasia endócrina múltipla do tipo 1 (NEM-1) (SINAGRA et al, 2013). A hipersecreção de gastrina produz úlceras pépticas, má digestão, esofagite, duodenojejunitis, diarreia (MURARO et al, 2000) e hemorragia intestinal pode ser vista em 20% dos pacientes (ARREDONDO et al, 2009);embora, segundo Chang (2009), os sintomas mais comuns da Síndrome de Zollinger-Ellison sejam dores abdominais e diarreia, presentes em 75% e 73% dos pacientes, respectivamente. A idade média de

aparecimento da SZE é de aproximadamente 41 anos, e somente 3% dos pacientes têm início da doença abaixo dos 20 anos (CHANG et al, 2009). A medição precisa de gastrina no plasma junto com uma avaliação de secreção de ácido gástrico são decisivos para o diagnóstico de SZE (REHFELD et al, 2011). O tratamento atual para a SZE inicialmente é a conduta médica com bloqueador de H2 ou inibidor de bomba de próton, seguida por um agressivo exame de imagem ou abordagem cirúrgica para identificar e remover os tumores (CHANG et al, 2009). Aqui serão apresentados os prejuízos da SZE em associação com outras patologias, as particularidades em relação ao diagnóstico e uma breve abordagem histopatológica.

DISCUSSÃO

- ASPECTOS CLÍNICOS

Em 20% dos casos, a SZE está relacionada com neoplasia endócrina múltipla tipo I (NEM I), que acompanha, na maioria das vezes, o hiperparatireoidismo (80%) e, em alguns casos raros,insulinomas, glucagomas, VIPomas ou outros tumores(MURARO,2000). Mais da metade dos gastrinomas são malignos e podem metastatizar para os linfonodos regionais e fígado. Em geral, pacientes com SZE e metástases no fígado têm uma taxa de sobrevida de 5 anos, em cerca de 20% a 30% dos casos (INUZUKA et al, 2013). Embora, segundo Chang (2009),metástases hepáticas limitadas também possam se beneficiar da cirurgia *debulking*. Pelo fato da doença metastática reduzir a

sobrevivência do paciente, é essencial reconhecer as manifestações clínicas da doença o mais rápido possível (VAN OS et al, 2013). Foi estimado que o atraso significativo em diagnosticar a SZE é de 5 a 6 anos, o que resulta em 60% a 80% dos pacientes com SZE, em última análise, tendo doença metastática (VAN OS et al, 2013). Porém, segundo Sinagra (2013), a doença metastática é evidente no momento do diagnóstico em um terço dos pacientes com gastrinoma, sendo o fígado o local mais comum de metástase.

Segundo Harvey (2012), mais de 90% dos tumores primários são encontrados no chamado “triângulo do gastrinoma”, uma área delimitada pelo colo do pâncreas, a confluência dos ductos cístico e biliar comum e a junção da segunda e terceira porção do duodeno. Gastrinomas primários são tipicamente localizados no duodeno ou pâncreas. Embora, segundo Citak (2013), os tumores possam até mesmo coexistir em ambas as localizações (1,9% a 10%). Ainda, segundo Citak (2013), a ocorrência de gastrinoma primário de linfonodo, embora raro, parece ser bastante válido. Assim como, segundo Harvey (2012), gastrinoma hepático primário causando SZE é extremamente raro e difícil de diagnosticar porque o fígado é o local mais comum de doença metastática e os gastrinomas podem ser muito pequenos.

Além de pensar em um gastrinoma, sempre que se vir qualquer paciente com úlcera péptica, deve-se considerar fortemente o diagnóstico quando as úlceras são refratárias à terapia padrão (INUZUKA et al, 2013). Segundo, Citak (2013), pregas gástricas

proeminentes e úlceras em locais incomuns são também sinais importantes. Uma esofagite necrótica grave que não responde a uma dosagem padrão de inibidores de bomba de prótons pode ser devido a SZE (SINAGRA et al, 2013). Pouco é conhecido sobre o risco de esofagite grave em SZE. É provável que o diagnóstico tardio seja a causa dessa complicação (SINAGRA et al, 2013).

Segundo Van Os (2013), a hipersecreção de ácido gástrico causa dor abdominal, vômito, hematêmese, melena, diarreia e, ocasionalmente, perfurações do intestino delgado. Van Os (2013) afirma também que os níveis de gastrina correlacionam-se com a extensão da doença e seu prognóstico. No entanto, segundo Inuzuka (2013), também a gastrite atrófica, anemia perniciosa, obstrução estomacal, ou pós-vagotomia podem estar associadas com os elevados níveis séricos de gastrina.

Inuzuka (2013) afirma que os níveis séricos de gastrina em jejum são severamente elevados (>100 pg/mL) em >99% dos pacientes com SZE, com um nível >1000pg/mL sendo praticamente o diagnóstico dessa doença. Entretanto, segundo Pritchard (2011), na era moderna, devido os sintomas associados com essa condição serem frequentemente parcialmente mascarados pelo uso de inibidores de bomba de prótons, o grau de hipergastrinemia pode apenas ser leve ou moderado, e drogas supressoras de ácido assim como outros fatores podem mimetizar a hipergastrinemia associada com a síndrome; o diagnóstico frequentemente permanece desafiador.

Ainda, segundo Ito (2013), a hipergastrinemia pode ser fisiológica (devido hipocloridria/acloridria). Portanto, Pritchard (2011) afirma que a avaliação de pacientes com possível Síndrome de Zollinger-Ellison requer o gastroenterologista para ter uma completa compreensão da fisiologia e bioquímica da gastrina, assim como o acesso a uma gama de investigações bioquímicas, endoscópicas e radiológicas, precisas e confiáveis.

- ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS:

Os tumores exibem um padrão sólido, edematoso, ou trabecular e mostram um estroma de tecido conjuntivo proeminente. O ponto-chave é que a histopatologia dos tumores é semelhante, não importando onde eles estão localizados (pulmão vs pâncreas) ou a etiologia (NEM-1 vs esporádicos). Até mesmo tumores benignos e malignos podem compartilhar aparência histopatológica similar (ELLISON; JOHNSON, 2009). O comportamento biológico é difícil de prever com base na histopatologia e, portanto, muitos patologistas preferem definir todas as lesões como carcinoma neuroendócrino. A coloração por imunohistoquímica é útil para determinar a origem neuroendócrina do tumor e uma possível atividade hormonal (ELLISON; JOHNSON, 2009).

As células dos gastrinomas são cubóides com citoplasma eosinofílico com grânulos finos (SANABRIA; PÉREZ-FERRE; PAZ DE MIGUEL, 2007). A imunohistoquímica é positiva não só para a gastrina, que pode ser o peptídeo secretado predominantemente, mas também muitas vezes para outros

peptídeos, entre os quais estão incluídos: polipeptídeo pancreático, somatostatina, corticotropina (ACTH) e peptídeo intestinal vasoativo (VIP) (SANABRIA; PÉREZ-FERRE; PAZ DE MIGUEL, 2007).

CONCLUSÃO

Neste trabalho, foram apresentadas as associações que a SZE pode ter com diversas patologias, assim como as complicações, a importância de um diagnóstico precoce e uma abordagem histopatológica. Sabe-se que o fácil acesso a medicamentos que aliviam os sintomas da SZE tornam o diagnóstico desta síndrome ainda mais desafiador, uma vez que estes medicamentos também diminuem o grau de hipergastrinemia, contribuindo para ocultar a síndrome. Anteriormente, o alto nível de gastrina praticamente fechava o diagnóstico de SZE, porém, sabe-se que há a hipergastrinemia fisiológica, que não deve ser confundida com SZE. Neste contexto, é importante ficar atento às particularidades da SZE, para que seja feito um diagnóstico correto. Vale ressaltar que, apesar de existir uma vasta gama de descrições a respeito da síndrome, muitos estudos ainda serão necessários para obter um conhecimento profundo da SZE.

REFERÊNCIAS

- 1- GONZALEZ, Celso et al . Síndrome de Zollinger Ellison secundario a gastrinoma duodenal: Reporte de un caso y revisión de la literatura. Gen, Caracas, v. 64, n. 1, marzo 2010.
- 2- METZ, D. C. Diagnosis of the Zollinger-Ellison syndrome. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the

- American Gastroenterological Association, v. 10, n. 2, p. 126–30, fev. 2012.
- 3- MURARO, Cirilo Luiz de Pardo Mêo; CUNHA, Hercio Azevedo de Vasconcelos; FREITAS JUNIOR, Carlos Eduardo de. Síndrome de Zollinger-Ellison. Rev. Col. Bras. Cir., Rio de Janeiro, v. 27, n. 6, Dec. 2000.
 - 4- SINAGRA, E. et al. An unusual presentation of zollinger-ellison syndrome. Case reports in gastroenterology, v. 7, n. 1, p. 1–6, jan. 2013.
 - 5- ARREDONDO BRUCE, Alfredo; AMORES CARRATE, Jacqueline; REYES OLIVA, Roberto. La hipersecreción ácida en la práctica médica: Un reto al médico práctico. AMC, Camagüey, v. 13, n. 4, agosto 2009.
 - 6- CHANG, F.; LIAO, K.; WU, L. An uncommon cause of abdominal pain and diarrhea — gastrinoma in an adolescent. p. 355–357, 2010.
 - 7- REHFELD, J. F. et al. The Zollinger-Ellison syndrome and Mismeasurement of gastrin. Gastroenterology, v. 140, n. 5, p. 1444–1453, maio 2011.
 - 8- INUZUKA, T. et al. A case of Zollinger-Ellison syndrome diagnosed by duodenal ulcer perforation into the gallbladder. Gastrointestinal endoscopy, v. 77, n. 4, p. 659–60; discussion 660–1, abr. 2013.
 - 9- VAN OS, E. et al. Abdominal pain and liver lesions in Zollinger-Ellison syndrome. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, v. 54, n. 3, p. 435–7, mar. 2012.
 - 10- HARVEY, A. et al. Primary Hepatic Gastrinoma Causing Zollinger-Ellison Syndrome: A Rare and Challenging Diagnosis. p. 130–140, 2012.
 - 11- CITAK, E. C.; TASKINLAR, H.; ARPACI, B. Primary Lymph Node Gastrinoma : A Rare Cause of Abdominal Pain in Childhood. v. 35, n. 5, p. 394–398, 2013.
 - 12- PRITCHARD, D. M. Zollinger-Ellison syndrome: still a diagnostic challenge in the 21st century? Gastroenterology, v. 140, n. 5, p. 1380–3, maio 2011.
 - 13- ITO, T.; IGARASHI, H.; JENSEN, R. T. Zollinger-Ellison syndrome: recent advances and controversies. Current opinion in gastroenterology, v. 29, n. 6, p. 650–61, nov. 2013.
 - 14- ELLISON, E. C.; JOHNSON, J. A. The Zollinger-Ellison syndrome: a comprehensive review of historical, scientific, and clinical considerations. Current problems in surgery, v. 46, n. 1, p. 13–106, jan. 2009.
 - 15- SANABRIA, C.; LECUMBERRI, E.; MIGUEL, Y. P. A. Z. D. E. gastroenteropancreáticos. v. 54, n. Supl 1, p. 21–30, 2007.