

BMJ Best Practice

Síndrome de Zollinger-Ellison

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Jan 27, 2018

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Rastreamento	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	10
Diagnóstico diferencial	12
Tratamento	15
Abordagem passo a passo do tratamento	15
Visão geral do tratamento	16
Opções de tratamento	18
Novidades	26
Acompanhamento	27
Recomendações	27
Complicações	27
Prognóstico	28
Diretrizes	29
Diretrizes de diagnóstico	29
Diretrizes de tratamento	29
Referências	30
Aviso legal	34

Resumo

- ◇ Tumor neuroendócrino produtor de gastrina que causa hipersecreção de ácido gástrico e úlcera péptica.
- ◇ Pode ser esporádico ou associado à síndrome da neoplasia endócrina múltipla tipo 1.
- ◇ A apresentação comum inclui úlcera péptica refratária, dor abdominal, diarreia e doença gastroesofágica.
- ◇ O principal objetivo do tratamento é o controle da hipersecreção gástrica com inibidores da bomba de prótons.
- ◇ A causa mais comum de morbidade e mortalidade é o gastrinoma metastático.

Definição

A síndrome de Zollinger-Ellison (ZES) é uma doença causada por um tumor secretor de gastrina que causa hipersecreção de ácido gástrico provocando doença ulcerosa. A apresentação mais comum inclui dor abdominal (de 70% a 100%), diarreia (de 37% a 73%) e doença do refluxo gastroesofágico (44%). As apresentações menos comuns incluem perda de peso, sangramento gastrointestinal, náuseas e vômitos.^[1]^[2]

Epidemiologia

É difícil prever com precisão a prevalência e a incidência da síndrome de Zollinger-Ellison, pois o uso de inibidores da bomba de prótons pode mascarar os sintomas de hipersecreção de ácido, dificultando o diagnóstico da síndrome.^[5] Acredita-se que ela seja responsável por até 1% das úlceras duodenais. O diagnóstico ocorre tipicamente entre os 20 e 50 anos de idade, mas já foi observado em crianças de 9 anos e idosos de até 90 anos de idade. A distribuição entre homens e mulheres é igual. Cerca de 20% dos pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison apresentam neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo I;^[3] os outros casos são esporádicos. Atualmente, a evolução para gastrinoma metastático é a causa mais comum de mortalidade, enquanto previamente, as complicações resultantes de úlcera péptica eram a causa mais comum de mortalidade.

Etiologia

A causa da síndrome de Zollinger-Ellison esporádica é desconhecida. Em pacientes diagnosticados com neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 1, cerca de um terço dos pacientes evolui para síndrome de Zollinger-Ellison. Acredita-se que uma mutação gênica no braço curto do cromossomo 11, que codifica a proteína menin, resulte no desenvolvimento de tumores endócrinos pancreáticos.

Fisiopatologia

A síndrome é causada por secreção excessiva de ácido gástrico, que resulta de um gastrinoma produtor de gastrina. Acredita-se que os tumores se originam das células delta encontradas no pâncreas e correspondam a cerca de 25% a 40% dos gastrinomas. Os 50% a 70% restantes se originam a partir de células enteroendócrinas no intestino delgado, enquanto 5% podem originar-se de outras áreas intra-abdominais.^[6] Gastrinomas localizados no duodeno geralmente são múltiplos e de tamanho pequeno, e têm menos probabilidade de se tornarem malignos que gastrinomas pancreáticos esporádicos isolados. Cerca de 55% a 90% dos gastrinomas são malignos e geralmente sofrem metástase para linfonodos e fígado.^[7] Cerca de 20% dos pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison (Zollinger-Ellison syndrome, ZES) apresentam neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo I.^[3] Esses pacientes podem também apresentar elevados níveis de cálcio sérico e história familiar de síndrome de Zollinger-Ellison. A presença de gastrinomas multifocais aumenta a probabilidade de NEM1.^[8]

A gastrina não apenas estimula diretamente a secreção das células parietais, mas também provoca a expansão da massa de células parietais. O aumento nas células parietais resulta em aumento da secreção ácida basal e da secreção máxima de ácido. Essa secreção considerável de ácido resulta em sintomas da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e danos à mucosa que reveste o trato gastrointestinal,

causando úlceras pépticas. Além disso, o ácido inativa as enzimas pancreáticas, o que contribui para diarreia, esteatorreia e má absorção de nutrientes lipossolúveis.

O mecanismo primário de ação da terapia com inibidor da bomba de prótons (IBP) é suprimir os níveis basais de ácido; um possível efeito a longo prazo é a hipergastrinemia de jejum (feedback negativo). Para confirmar o diagnóstico de síndrome de Zollinger-Ellison, a terapia com IBP deve ser descontinuada e os níveis de gastrina, repetidos.

Classificação

Classificação clínica

Não existe sistema de classificação formal; no entanto, os seguintes aspectos comumente são usados para classificação:

- Forma esporádica: mais comum
- Forma genética: relacionada a pacientes com neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 1; cerca de 20% dos pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison apresentam NEM tipo I.[3]

Prevenção primária

Nenhuma estratégia preventiva foi identificada até hoje.

Rastreamento

Assintomática sem síndrome da neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 1

O rastreamento não é realizado na população assintomática.

Assintomática com síndrome NEM tipo 1

Quando um paciente é diagnosticado com síndrome NEM tipo 1, o rastreamento para síndrome de Zollinger-Ellison é considerado.[9]

Prevenção secundária

O reconhecimento inicial da síndrome de Zollinger-Ellison pode facilitar o tratamento de pacientes com inibidores potentes da H(+)/K(+)-ATPase, como omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol e rabeprazol. Esses medicamentos podem prevenir o desenvolvimento de úlcera péptica nesses pacientes e, assim, prevenir o desenvolvimento de complicações de úlcera péptica.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 45 anos apresenta dor abdominal, diarreia e pirose. O exame físico não apresenta nada digno de nota. Na endoscopia, ele apresenta múltiplas úlceras gástricas e duodenais. O paciente é medicado com inibidores de bomba de prótons e tratado para *Helicobacter pylori*, o que alivia os sintomas temporariamente. No entanto, ele tem várias recorrências dos sintomas e úlceras.

Caso clínico #2

Um homem de 45 anos com história pessoal e familiar de nefrocalcinose consulta o médico da família com dor epigástrica recorrente associada à distensão abdominal e diarreia. Tratamento empírico com um inibidor de bomba de prótons por via oral é iniciado e ele observa melhora na frequência e quantidade da diarreia, embora continue a apresentar dor epigástrica.

Outras apresentações

A maioria dos pacientes apresenta dor abdominal, diarreia e doença do refluxo gastroesofágico. Os pacientes também podem apresentar ulcerações pós-bulbares causando obstrução parcial da saída gástrica. A presença de hipercalemia deve levantar suspeita para o diagnóstico de neoplasia endócrina múltipla tipo 1. Pacientes com úlcera péptica que requerem doses altas incomuns de inibidores da bomba de prótons para controlar os sintomas também devem levantar suspeita.[4]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico é feito quando fica determinado que o paciente apresenta um nível elevado de gastrina sérica de jejum na ausência de acloridria, e um teste de secreção positivo ou tumor neuroendócrino histologicamente comprovado.[6]

Avaliação clínica

Os sinais e sintomas são decorrentes da hipersecreção de gastrina e são geralmente vagos e inespecíficos para a síndrome de Zollinger-Ellison. Os sintomas manifestos mais comuns incluem dor abdominal (de 70% a 100%), diarreia (de 37% a 73%) e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) (44%). No entanto, 10% a 20% dos pacientes apresentam diarreia como o único sintoma.[1] [2] A esteatorreia também pode ser uma característica manifesta decorrente da inativação das enzimas pancreáticas por excesso de ácido. Pacientes que apresentam úlcera péptica refratária à terapia medicamentosa, associada a diarreia e/ou hemorragia digestiva na ausência de uso de anti-inflamatório não esteroide ou infecção por *Helicobacter pylori*, devem ser avaliados quanto à síndrome de Zollinger-Ellison. Além disso, a presença de úlceras múltiplas ou úlceras em locais atípicos, incluindo a segunda parte do duodeno, deve levantar suspeita de síndrome de Zollinger-Ellison e requerer investigação adicional.

Como a maioria dos sintomas são causados por níveis elevados de gastrina provocando hiperacidez, as características clínicas em pacientes com gastrinomas pancreáticos ou duodenais metastáticos são

semelhantes. Metástases ocorrem mais comumente no fígado, seguidas por ossos, em particular, o esqueleto axial, causando lombalgia.

Avaliação laboratorial

A avaliação da síndrome de Zollinger-Ellison começa com a medição dos níveis de gastrina sérica em jejum, um exame laboratorial inespecífico. Na ausência de doença renal, o nível de gastrina sérica em jejum >481 picomoles/L (1000 picogramas/mL) é altamente sugestivo de síndrome de Zollinger-Ellison, mas a hipersecreção de ácido gástrico ainda precisa ser documentada. Com a introdução de potentes medicamentos antissecretores de ácido gástrico, como inibidores da bomba de prótons (IBP), na última década, tem ficado cada vez mais claro que um grande número de pacientes sem síndrome de Zollinger-Ellison apresenta níveis elevados de gastrina sérica em jejum devido ao feedback negativo dos níveis reduzidos de ácido basal. Para diferenciar a hipergastrinemia de jejum apropriada da inapropriada, é recomendado que o nível de gastrina sérica seja repetido 1 semana após a descontinuação da terapia IBP.[6] Na prática, durante esse tempo, o medicamento dos pacientes pode ser trocado com segurança por alta dose de antagonista do receptor de histamina 2 para controlar os sintomas.

Os médicos devem ter conhecimento da variabilidade de medição entre os kits de ensaio disponíveis comercialmente. Foram demonstradas concentrações falsamente altas e falsamente baixas de gastrina, quando o grau de hipergastrinemia é leve (50-400 pg/mL). Isso pode resultar em investigações desnecessárias em pacientes normais ou erro diagnóstico e subtratamento de pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison.[11] [12] Se o nível de gastrina sérica em jejum for inapropriadamente elevado, é necessária a medição da secreção ácida basal, que é >10 mEq/hora em pacientes com hipersecreção de ácido gástrico. Se a secreção ácida basal for elevada e a gastrina for >481 picomoles/L (1000 picogramas/mL), será feito o diagnóstico bioquímico de síndrome de Zollinger-Ellison. Se a secreção ácida basal for elevada e a gastrina sérica ficar entre 48 e 481 picomoles/L (100 a 1000 picogramas/mL), um teste de provocação deverá ser realizado para confirmar o diagnóstico. Um teste de infusão de cálcio também pode ser usado, pois tumores secretores de gastrina expressam receptores de cálcio.[13] [14] O teste de secretina, no entanto, é o teste mais sensível e específico para diagnóstico de síndrome de Zollinger-Ellison. Um teste de secretina positivo é caracterizado pelo aumento da gastrina sérica em jejum de >96 picomoles/L (>200 picogramas/mL) após a administração da secretina. O teste é de curta duração, tem poucos efeitos adversos e também pode ser usado para diagnosticar a síndrome de Zollinger-Ellison, se a medição da secreção ácida basal não for uma opção viável.[15] O teste do glucagon pode ser uma alternativa adequada ao teste de secretina no diagnóstico da síndrome de Zollinger-Ellison, mas não é realizado rotineiramente na prática clínica.[16] No entanto, com a dificuldade de obtenção da secretina recombinante, o teste do glucagon deve ser considerado como alternativa ao teste da secretina.

Alguns estudos observaram que a grelina é liberada por tumores neuroendócrinos, onde ajuda a manter o índice de massa corporal, e que os níveis de grelina são elevados em pacientes com metástase hepática.[17] Assim, a grelina pode ser um marcador útil para determinar se há metástases na síndrome de Zollinger-Ellison.

Exames por imagem

Uma vez que o diagnóstico bioquímico de síndrome de Zollinger-Ellison estiver confirmado, avaliações adicionais devem se concentrar na localização do tumor através de exames de imagem para determinar o local primário, a profundidade de invasão e a presença de doença metastática. A cintilografia dos receptores da somatostatina (CRS) e a ressonância nuclear magnética (RNM) são os melhores exames

para detectar essas lesões. A RNM tem demonstrado maior sensibilidade para detecção de metástases hepáticas em comparação com a tomografia computadorizada (TC) e a ultrassonografia. Por outro lado, a CRS mostrou-se superior na detecção do comprometimento extra-hepático e de linfonodos, em comparação com TC e RNM.[18] [19]

TC espiral ou RNM é a primeira modalidade de exames de imagem usada para determinar a localização do tumor e metástases. Elas estão amplamente disponíveis e podem ser facilmente realizadas. Se a localização do tumor ainda for duvidosa, uma CRS deve ser realizada.

Gálio (Ga)-68 DOTATATE

Ga-68 DOTATATE é uma modalidade de imagem relativamente nova disponível na Europa. Ela também tem sido usada em alguns centros nos EUA. Estudos mostraram que Ga-68 DOTATATE apresenta alta sensibilidade para avaliação da presença de tumores neuroendócrinos.[20] Um estudo prospectivo revelou um impacto significativo da tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) com Ga-68 DOTATATE no manejo pretendido de pacientes com tumores neuroendócrinos (50% dos pacientes avaliados) e também demonstrou uma taxa de implementação elevada (75%) daquelas alterações pretendidas do manejo.[21]

Endoscopia

A presença de ulcerações pós-bulbares sugere síndrome de Zollinger-Ellison. A endoscopia digestiva alta (EDA) geralmente é realizada para localizar a presença de úlceras gástricas ou duodenais em pacientes com queixas de dor abdominal.

Ultrassonografia endoscópica

Como quase metade dos gastrinomas ocorrem na parede duodenal e tendem a ser pequenos (<1 cm), a ultrassonografia endoscópica (USE) pode ser uma modalidade de imagem importante para detectá-los. A USE também se mostrou muito sensível (de 80% a 90%) na detecção de tumores de ilhotas pancreáticas. USE é especialmente valiosa como parte da avaliação diagnóstica em pacientes com pequenos tumores endócrinos pancreáticos difíceis de serem detectados com exames de imagem realizados previamente. Um estudo revelou que a aspiração com agulha fina (AAF) é tão sensível como AAF guiada por TC no diagnóstico de tumores neuroendócrinos (TNEs) do pâncreas.[22] O estudo relatou que a principal vantagem da AAF guiada por USE foi o diagnóstico de TNEs pancreáticos menores na cabeça do pâncreas.

Fatores de risco

Fortes

neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 1

- Cerca de 20% dos gastrinomas estão associados à síndrome NEM tipo 1. É uma síndrome hereditária autossômica dominante caracterizada por tumores em múltiplos órgãos endócrinos, especialmente, paratireoide, hipófise e pâncreas. A presença de nefrocalcinose deve levantar suspeitas de diagnóstico de NEM tipo 1.[9] [10]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- A síndrome da neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 1 é um fator de risco importante.

úlceras pépticas refratárias ou recorrentes (comum)

- Grandes quantidades do hormônio gastrina são produzidas pelo(s) tumor(es); isso faz com que o estômago produza ácido em excesso, o que pode acarretar úlceras pépticas.

diarreia (comum)

- Ocorre em 37% a 73% dos pacientes.[\[1\]](#) [\[2\]](#)

Outros fatores de diagnóstico

dor abdominal epigástrica (comum)

- Ocorre em 70% a 100% dos pacientes. Essa dor ou queimação abdominal, que pode ser localizada ou difusa e frequentemente é aliviada por alimentos ou antiácidos, é decorrente de úlcera péptica.[\[1\]](#)

doença do refluxo gastroesofágico (comum)

- Ocorre em 44% dos pacientes.[\[1\]](#)

esteatorreia (incomum)

- Decorrente da má absorção de lipídeos como resultado da desativação das enzimas pancreáticas.

sangramento gastrointestinal (incomum)

- Pode estar associada à úlcera péptica refratária ou recorrente.

dor óssea (incomum)

- Pacientes com metástases ósseas podem se queixar principalmente de lombalgia.

Exames diagnósticos

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
gastrina sérica em jejum <ul style="list-style-type: none">• Os médicos devem ter conhecimento da variabilidade de medição entre os kits de ensaio disponíveis comercialmente. Foram demonstradas concentrações falsamente altas e falsamente baixas de gastrina, quando o grau de hipergastrinemia é leve (50-400 pg/mL). Isso pode resultar em investigações desnecessárias em pacientes normais ou erro diagnóstico e subtratamento de pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison.[11] [12]	>481 picomoles/L (>1000 picogramas/mL)

Exame	Resultado
secreção ácida (basal e máxima) <ul style="list-style-type: none"> Se o nível de gastrina sérica em jejum for elevado, a secreção de ácido deve ser medida para confirmar a presença de hipersecreção de ácido gástrico e síndrome de Zollinger-Ellison (e para descartar a presença de acloridria secundária à gastrite atrófica crônica). Esse valor laboratorial também é usado no monitoramento do grau de controle da secreção de ácido gástrico com medicamentos.[23] 	secreção ácida basal >10 mEq/hora; secreção máxima de ácido (SMA) >45 mEq/hora
teste de infusão de secretina <ul style="list-style-type: none"> Se a secreção ácida basal for elevada e a gastrina sérica ficar entre 48 e 481 picomoles/L (100 a 1000 picogramas/mL), um teste de provocação deverá ser realizado para confirmar o diagnóstico.[15] De curta duração, tem poucos efeitos adversos e também pode ser usado para diagnosticar a síndrome de Zollinger-Ellison se a medição da secreção ácida basal não for uma opção viável.[15] Mais sensível e específico se comparado com o teste de infusão de cálcio. No entanto, pode ser difícil obter uma secretina recombinante. 	aumento de >96 picomoles/L (>200 picogramas/mL) acima da linha basal em 15 minutos de infusão de secretina
teste de infusão de cálcio <ul style="list-style-type: none"> O teste de infusão de cálcio também pode ser usado para diagnóstico, pois tumores secretores de gastrina expressam receptores de cálcio.[13] [14] Uma alternativa para o teste de infusão de secretina, mas menos sensível e específico. 	aumento de >192 picomoles/L (>400 picogramas/mL) acima da linha basal em 60 minutos de infusão

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
endoscopia digestiva alta <ul style="list-style-type: none"> Ocorrem em cerca de 90% dos pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison; visualizadas com endoscopia.[24] 	pregas gástricas proeminentes
ultrassonografia endoscópica (USE) <ul style="list-style-type: none"> Como quase metade dos gastrinomas ocorrem na parede duodenal e tendem a ser pequenos (<1 cm), a USE pode ser uma modalidade de imagem importante para detectá-los. A USE também se mostrou muito sensível na detecção de tumores de ilhotas pancreáticas. 	tumores geralmente são identificados como redondos, homogêneos e levemente hipoeoicos
ressonância nuclear magnética (RNM) hepática <ul style="list-style-type: none"> A RNM mostrou maior sensibilidade para detecção de metástases hepáticas que a tomografia computadorizada (TC) ou a ultrassonografia. É útil na determinação da localização das metástases. 	detecção de gastrinomas hepáticos
tomografia computadorizada (TC) espiral do fígado <ul style="list-style-type: none"> É útil na determinação da localização das metástases. 	detecção de gastrinomas hepáticos
cintilografia dos receptores da somatostatina (CRS) <ul style="list-style-type: none"> A CRS mostrou-se superior à RNM ou TC na detecção de comprometimento extra-hepático e de linfonodos. 	detecção de gastrinomas hepáticos e extra-hepáticos
gálio (Ga)-68 DOTATATE <ul style="list-style-type: none"> Esse exame de imagem apresenta alta sensibilidade para avaliação da presença de tumores neuroendócrinos.[20] 	detecção de tumores neuroendócrinos

Exame	Resultado
teste do glucagon <ul style="list-style-type: none"> • Pode ser uma alternativa adequada ao teste de secretina no diagnóstico da síndrome de Zollinger-Ellison, embora não seja realizado rotineiramente na prática clínica.[16] No entanto, com a dificuldade de obtenção da secretina recombinante, o teste do glucagon deve ser considerado como alternativa ao teste da secretina. 	gastrina sérica elevada
grelina sérica <ul style="list-style-type: none"> • Alguns estudos observaram que a grelina é liberada pelos tumores neuroendócrinos e que os níveis de grelina são elevados em pacientes com metástase hepática.[17] Assim, a grelina pode ser um marcador útil para determinar se há metástases na síndrome de Zollinger-Ellison. 	pode ser positivo na presença de metástases

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Gastrite atrófica	<ul style="list-style-type: none"> • Difícil de diferenciar clinicamente. 	<ul style="list-style-type: none"> • A análise secretória gástrica mostra secreção ácida reduzida.
Úlcera péptica decorrente de infecção por <i>Helicobacter pylori</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Difícil de diferenciar clinicamente. 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrina sérica em jejum elevada na presença de acloridria (decorrente de <i>H pylori</i>).[25] • A resposta exagerada do nível de gastrina sérica ao alimento cessa após a erradicação do <i>H pylori</i>.
Hipersecreção gástrica idiopática	<ul style="list-style-type: none"> • Difícil de diferenciar clinicamente. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersecreção pós-prandial de ácido sem presença de tumor secretor de gastrina.[26] • Níveis de gastrina normais.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hiperfunção e hiperplasia das células G antrais	<ul style="list-style-type: none"> Difícil de diferenciar clinicamente. 	<ul style="list-style-type: none"> O teste de infusão de secretina é positivo na síndrome de Zollinger-Ellison (aumento na gastrina >96.2 picomoles/L [200 picogramas/mL] acima do nível basal), mas negativo na hiperfunção das células G antrais.[26] Esse quadro é diferenciado da síndrome de Zollinger-Ellison. A presença de tumor liberador de gastrina na síndrome de Zollinger-Ellison forneceria resultados de gastrina sérica elevada para 96.2 picomoles/L (200 picogramas/mL) em 15 minutos após a infusão de secretina e gastrina sérica em jejum >481 picomoles/L (>1000 picogramas/mL). Esses resultados não são observados na hiperfunção e na hiperplasia.
Insuficiência renal crônica	<ul style="list-style-type: none"> Fadiga, fraqueza, dispneia, dor pleurítica, pernas inquietas e prurido podem ser sintomas de diferenciação. Palidez, unhas marrons, hematomas e edema podem ser sinais de diferenciação. 	<ul style="list-style-type: none"> Os níveis de gastrina não são afetados pela hemodiálise, mas retornam ao normal após o transplante renal.[27] [28] Creatinina sérica elevada e taxa de filtração glomerular reduzida, não observadas na síndrome de Zollinger-Ellison.
Síndrome do antro retido	<ul style="list-style-type: none"> Difícil de diferenciar clinicamente. Pode haver uma história de ressecções prévias de Billroth I e II. 	<ul style="list-style-type: none"> Teste de infusão de secretina negativo.[26]
Anemia perniciosa	<ul style="list-style-type: none"> Características comuns incluem cansaço, dispneia, parestesia, língua dolorida e vermelha, diarreia e icterícia leve. 	<ul style="list-style-type: none"> Quando o paciente recebe fator intrínseco, e o nível de vitamina B12 está normal, os níveis de gastrina se normalizarão. Acloridria.
Mastocitose sistêmica	<ul style="list-style-type: none"> Lesões cutâneas urticariformes podem ocorrer. 	<ul style="list-style-type: none"> Biópsias da mucosa gástrica ou intestinal podem revelar um aumento nos mastócitos.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Obstrução da saída gástrica	<ul style="list-style-type: none"> • Apresentações comuns incluem náuseas, vômitos e incapacidade de tolerar alimentação oral. 	<ul style="list-style-type: none"> • Exames de imagem abdominal podem ser sugestivos ou confirmatórios.
Uso de inibidor da bomba de prótons (IBP)	<ul style="list-style-type: none"> • Difícil de diferenciar clinicamente. 	<ul style="list-style-type: none"> • O uso de IBP pode causar uma hipergastrinemia de jejum apropriada. Para diagnosticar síndrome de Zollinger-Ellison em pacientes em terapia com IBP, o nível de gastrina sérica em jejum pode ser repetido 1 semana após a descontinuação do IBP. Como alternativa, a secreção ácida basal medida na terapia com IBP deve ser baixa (<10 mEq/hora), enquanto a secreção ácida basal medida em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison deve ser alta para fazer o diagnóstico.

Abordagem passo a passo do tratamento

O principal objetivo do tratamento é controlar a hipersecreção de ácido gástrico com inibidores da bomba de prótons (IBP). Se um paciente apresentar doença localizada, mas sem síndrome da neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 1, a cirurgia pode ser uma opção.

Metástases são tratadas dependendo do comprometimento extra-hepático.

Teste de gastrina positivo com necessidade de supressão de ácido em longo prazo

O tratamento de primeira linha é o controle da hipersecreção de ácido gástrico com IBP; não há preferência entre agentes.[1] Não há efeitos adversos maiores conhecidos com o uso de IBP. Raramente foi descrita hipersensibilidade aos IBPs. Os efeitos adversos menores mais comuns associados ao uso de IBPs incluem cefaleia, dor abdominal e diarreia.

A ausência de dor e sintomas não prediz de forma confiável nem está correlacionada à ausência de lesão na mucosa gastroduodenal. O nível de supressão de ácido é o único parâmetro que prediz de forma confiável a lesão na mucosa gastroduodenal.

O uso de antagonistas do receptor da histamina 2 foi substituído quase que inteiramente pelos IBPs devido à sua maior eficácia. Devido à diferença no mecanismo de ação, os IBPs têm um perfil menor de efeitos adversos e não demonstram a tolerância que foi relatada com antagonistas do receptor da histamina 2.[1] [29] O desenvolvimento recente de formulações intravenosas de IBPs permite o tratamento de pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison que não toleram IBPs orais ou no período perioperatório. Para evitar complicações da secreção elevada de ácido gástrico, é recomendado que a secreção de ácido gástrico seja controlada para <10 mEq/hora em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison esporádica e <5 mEq/hora em pacientes com síndrome NEM tipo 1.[1]

A descontinuação dos IBPs é muito arriscada em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison, e protocolos adequados devem ser seguidos.[30] [31]

Doença esporádica localizada

A ressecção cirúrgica exploratória é recomendada em pacientes com gastrinoma esporádico mesmo que os exames de imagem pré-operatórios falhem na localização do tumor. Foi demonstrado que cirurgiões experientes podem encontrar o gastrinoma na maioria dos pacientes e obter uma taxa de cura e sobrevida livre de doença semelhante às de pacientes com achados de imagem positivos.[32] A ressecção bem-sucedida de gastrinomas esporádicos pode proteger contra a morbidade e morte decorrente de alteração maligna e disseminação metastática. A ressecção cirúrgica completa é realizada em 35% a 45% dos pacientes. Se o tumor for removido completamente, há uma taxa de sobrevida de 5 anos >90%.[33] No entanto, pacientes que não quiserem ser submetidos à cirurgia podem ser mantidos em IBPs enquanto os IBPs conseguirem controlar seus sintomas.

A ressecção cirúrgica geralmente não é recomendada em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison como parte da síndrome de NEM tipo 1, porque a natureza multifocal dos tumores na NEM tipo 1 quase sempre descarta a cura da hipersecreção da gastrina. Isso pode estar relacionado ao fato de que pacientes com NEM tipo 1 geralmente apresentam tumores multifocais pequenos no duodeno.

Na literatura, há muita controvérsia relacionada ao manejo da síndrome de Zollinger-Ellison em pacientes com síndrome NEM1. Esses pacientes são mantidos apenas com IBPs, como no tratamento clínico de pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison esporádica. A ressecção cirúrgica não tem sido recomendada tradicionalmente nesses pacientes, pois acredita-se que a natureza multifocal dos tumores na NEM1 impeça que a cura bioquímica seja obtida. No entanto, vários estudos pequenos recentemente demonstraram sucesso na cura em longo prazo da hipersecreção de gastrina e na prevenção de metástases à distância com ressecção cirúrgica precoce e agressiva do gastrinoma em pacientes com NEM1.[34] [35]

Pacientes com presença de metástase com comprometimento hepático predominante

O tratamento desses pacientes é com análogos da somatostatina. Interferona pode ser usada em combinação com análogos da somatostatina; no entanto, pesquisas adicionais são necessárias para justificar o uso dessa combinação.[36] [37] [38]

Os pacientes são mantidos com IBPs porque ainda apresentam risco de evoluir para hipersecreção de ácido gástrico e, conseqüentemente, úlcera péptica.

Everolimo e sunitinibe podem ser considerados como opções de segunda linha para esses pacientes. Everolimo é um inibidor do sinal de proliferação com propriedades antiproliferativas e imunossupressoras, e foi demonstrado que inibe o remodelamento vascular e o espessamento da camada íntima.[39] Sunitinibe é um inibidor de timidina quinase multialvo que mostrou atividade contra tumores neuroendócrinos.[40]

Embolização da artéria hepática e ablação por radiofrequência podem ser realizadas se o paciente não for candidato à cirurgia. A embolização arterial hepática na maioria das vezes só é aplicada como tratamento paliativo em pacientes com metástases hepáticas sintomáticas que não são candidatos à ressecção cirúrgica. A embolização da artéria hepática pode ser realizada com ou sem infusão na artéria hepática de quimioterapia. No entanto, a embolização raramente é realizada, e não é recomendada como parte do tratamento de rotina desses pacientes.

Presença de metástase com comprometimento extra-hepático

O regime tradicional escolhido foi estreptozocina, fluoruracila e doxorrubicina em combinação com radioterapia.[41] [42] [43] No entanto, esses tratamentos atuais apresentam benefícios limitados em vários pacientes.

Metástases presentes nos linfonodos ou no fígado ainda são capazes de excretar quantidades excessivas de gastrina, contribuindo, assim, para a hipersecreção de ácido gástrico induzida por hipergastrinemia. Por esse motivo, é comum manter esses pacientes com uma dose suficientemente alta de IBP para controlar a hipersecreção de ácido gástrico de forma adequada.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo**(resumo)**

Agudo (resumo)		
doença localizada: esporádica		
	1a	inibidor da bomba de prótons (IBP)
	adjunto	cirurgia
doença localizada: síndrome MEN1		
	1a	inibidor da bomba de prótons (IBP)
doença metastática: predominantemente hepática		
	1a	análogo da somatostatina
	mais	inibidor da bomba de prótons (IBP)
	2a	everolimo ou sunitinibe
	mais	inibidor da bomba de prótons (IBP)
	3a	embolização arterial hepática
doença metastática: extra-hepática		
	1a	inibidor da bomba de prótons (IBP)
	mais	estreptozocina + fluoruracila + doxorubicina + radioterapia

Opções de tratamento

Agudo

doença localizada: esporádica

1a inibidor da bomba de prótons (IBP)

Opções primárias

» **omeprazol**: 60 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 360 mg/dia administrados em doses fracionadas

OU

» **rabeprazol**: 60 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 120 mg/dia

OU

» **pantoprazol**: 40 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 240 mg/dia; 80 mg por via intravenosa a cada 8-12 horas

OU

» **lansoprazol**: 60 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 120 mg/dia administrados em doses fracionadas

OU

» **esomeprazol**: 40 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 240 mg/dia

» IBPs se mostraram eficazes e seguros na supressão rápida e prolongada do ácido. Eles são os medicamentos antissecretores mais efetivos administrados para tratamento da hipersecreção de ácido gástrico e para promover a cicatrização de úlcera.[1] [23] [26]

» Pacientes que não desejam ser submetidos à cirurgia ou que não sejam candidatos à cirurgia podem ser mantidos em IBPs enquanto os IBPs conseguirem controlar seus sintomas.

» Mesmo após a cirurgia, no entanto, até 40% dos pacientes precisarão de tratamento prolongado com medicamentos antissecretores,

Agudo

como IBPs, para controlar a hiperacidez após a ressecção cirúrgica curativa. Isso se deve aos efeitos tróficos residuais dos níveis de gastrina cronicamente elevados, que resultam do excesso de células parietais gástricas que permanecem após a remoção do tumor.

» A descontinuação dos IBPs é muito arriscada em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison, e protocolos adequados devem ser seguidos.[30] [31]

adjunto **cirurgia**

» A cirurgia só é indicada para doença localizada. A cirurgia geralmente é considerada se o local primário estiver causando sintomas, ou se o local primário e as metástases tiverem potencial de cura com a ressecção. Uma proporção significativa de pacientes (até 40%) pode ser curada com a ressecção do gastrinoma.[33] A ressecção cirúrgica exploratória é recomendada em pacientes com gastrinoma esporádico mesmo que os exames de imagem pré-operatórios falhem na localização do tumor. Foi demonstrado que cirurgiões experientes podem encontrar o gastrinoma na maioria dos pacientes e obter uma taxa de cura e sobrevida livre de doença semelhante às de pacientes com achados de imagem positivos.[32]

» Até 40% dos pacientes precisarão de terapia antissecretora prolongada após a ressecção para controlar a hiperacidez após a ressecção cirúrgica. Eles também vão precisar de monitoramento para hipersecreção de ácido. Isso ocorre porque o excesso residual de células parietais gástricas causam níveis de gastrina cronicamente elevados.

doença localizada: síndrome MEN1

1a **inibidor da bomba de prótons (IBP)**

Opções primárias

» **omeprazol**: 60 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 360 mg/dia administrados em doses fracionadas

OU

» **rabeprazol**: 60 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 120 mg/dia

OU

Agudo

» **pantoprazol**: 40 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 240 mg/dia; 80 mg por via intravenosa a cada 8-12 horas

OU

» **lansoprazol**: 60 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 120 mg/dia administrados em doses fracionadas

OU

» **esomeprazol**: 40 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 240 mg/dia

» IBPs se mostraram eficazes e seguros na supressão rápida e prolongada do ácido. Eles são os medicamentos antissecretores mais efetivos administrados para tratamento da hipersecreção de ácido gástrico e para promover a cicatrização de úlcera.[1] [23]

» A descontinuação dos IBPs é muito arriscada em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison, e protocolos adequados devem ser seguidos.[30] [31]

» A ressecção cirúrgica geralmente não tem sido recomendada nesses pacientes, pois acredita-se que a natureza multifocal dos tumores na NEM1 impeça que a cura bioquímica seja obtida. No entanto, vários estudos pequenos recentemente demonstraram sucesso na cura em longo prazo da hipersecreção de gastrina e na prevenção de metástases à distância com ressecção cirúrgica precoce e agressiva do gastrinoma em pacientes com NEM1.[34] [35]

**doença metastática:
predominantemente hepática**

1a

análogo da somatostatina

Opções primárias

» **octreotida**: 200 microgramas/dia por via subcutânea administrados em 2-4 doses fracionadas até a supressão dos níveis de gastrina, consultar um especialista para obter orientação adicional quanto à posologia

OU

Agudo

» **lanreotida**: 30 mg por via intramuscular a cada 5-10 dias durante 7 meses, consultar um especialista para obter orientação adicional quanto à posologia

» O fígado é o local metastático mais comum dos gastrinomas. O segundo local mais comum são os ossos.

» Por causa da doença avançada, os pacientes não são candidatos à terapia cirúrgica. A inibição do crescimento tumoral e dos sintomas pode ser obtida com análogos da somatostatina, pois muitos desses tumores expressam receptores da somatostatina subtipos 2 e 5.

» A experiência com quimioterapia sistêmica para gastrinoma metastático é limitada nesse momento. Foi sugerido que o tratamento com octreotida deve substituir a quimioterapia como padrão de tratamento para esses pacientes, especialmente pacientes com tumores de crescimento lento.^[38]

mais

inibidor da bomba de prótons (IBP)

Opções primárias

» **omeprazol**: 60 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 360 mg/dia administrados em doses fracionadas

OU

» **rabeprazol**: 60 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 120 mg/dia

OU

» **pantoprazol**: 40 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 240 mg/dia; 80 mg por via intravenosa a cada 8-12 horas

OU

» **lansoprazol**: 60 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 120 mg/dia administrados em doses fracionadas

OU

» **esomeprazol**: 40 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de

Agudo

acordo com a resposta, máximo de 240 mg/dia

» IBPs se mostraram eficazes e seguros na supressão rápida e prolongada do ácido. Eles são os medicamentos antissecretores mais efetivos administrados para tratamento da hipersecreção de ácido gástrico e para promover a cicatrização de úlcera.[1] [23]

» Pacientes que não quiserem ser submetidos à cirurgia ou que não forem candidatos à cirurgia (por exemplo, com doença metastática) podem ser mantidos em IBPs enquanto os IBPs conseguirem controlar seus sintomas.

» A descontinuação dos IBPs é muito arriscada em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison, e protocolos adequados devem ser seguidos.[30] [31]

2a

everolimo ou sunitinibe

Opções primárias

» **everolimo**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **sunitinibe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O everolimo é um inibidor do sinal de proliferação com propriedades antiproliferativas e imunossupressoras. Ele inibe a proliferação celular estimulada por fator de crescimento, provocando a interrupção do ciclo celular no final da fase G1. Além de inibir a proliferação impulsionada por fator de crescimento das células musculares lisas vasculares, o everolimo previne a expansão clonal das células T ativadas. Foi demonstrado que ele inibe o remodelamento vascular e o espessamento da camada íntima. Até hoje, o everolimo tem sido bem tolerado em combinação com a octreotida. Ensaios clínicos mostraram atividades antitumorais promissoras e ensaios clínicos adicionais estão sendo realizados para avaliar esse composto em grupos maiores de pacientes.[39]

» O everolimo é aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento do tumor neuroendócrino pancreático que evoluiu e não pode ser tratado com cirurgia. Não se sabe se o everolimo é seguro e efetivo para o tratamento

Agudo

de tumores carcinoides e são necessários mais estudos.

» O sunitinibe é aprovado pela FDA para o tratamento do tumor neuroendócrino pancreático que se agravou e não pode ser tratado com cirurgia. Sunitinibe é um inibidor de quinase que inibe a sinalização celular. Isso ajuda a deter ou lentificar a disseminação das células cancerosas e pode ajudar a reduzir os tumores. Em ensaios clínicos, esse agente foi bem tolerado com pouca toxicidade hematológica grave.[40]

mais inibidor da bomba de prótons (IBP)

Opções primárias

» **omeprazol**: 60 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 360 mg/dia administrados em doses fracionadas

OU

» **rabeprazol**: 60 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 120 mg/dia

OU

» **pantoprazol**: 40 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 240 mg/dia; 80 mg por via intravenosa a cada 8-12 horas

OU

» **lansoprazol**: 60 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 120 mg/dia administrados em doses fracionadas

OU

» **esomeprazol**: 40 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 240 mg/dia

» IBPs se mostraram eficazes e seguros na supressão rápida e prolongada do ácido. Eles são os medicamentos antissecretores mais efetivos administrados para tratamento da hipersecreção de ácido gástrico e para promover a cicatrização de úlcera.[1] [23]

Agudo

» Pacientes que não quiserem ser submetidos à cirurgia ou que não forem candidatos à cirurgia (por exemplo, com doença metastática) podem ser mantidos em IBPs enquanto os IBPs conseguirem controlar seus sintomas.

» A descontinuação dos IBPs é muito arriscada em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison, e protocolos adequados devem ser seguidos.[30] [31]

3a embolização arterial hepática

» Pode-se realizar embolização arterial hepática e ablação por radiofrequência. A embolização arterial hepática na maioria das vezes só é aplicada como tratamento paliativo em pacientes com metástases hepáticas sintomáticas que não são candidatos à ressecção cirúrgica. Ela pode ser realizada com ou sem infusão de quimioterapia na artéria hepática. No entanto, a embolização raramente é realizada, e não é recomendada como parte do tratamento de rotina desses pacientes.

doença metastática: extra-hepática

1a inibidor da bomba de prótons (IBP)

Opções primárias

» **omeprazol**: 60 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 360 mg/dia administrados em doses fracionadas

OU

» **rabeprazol**: 60 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 120 mg/dia

OU

» **pantoprazol**: 40 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 240 mg/dia; 80 mg por via intravenosa a cada 8-12 horas

OU

» **lansoprazol**: 60 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 120 mg/dia administrados em doses fracionadas

OU

Agudo

» **esomeprazol**: 40 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 240 mg/dia

» IBPs se mostraram eficazes e seguros na supressão rápida e prolongada do ácido. Eles são os medicamentos antissecretores mais efetivos administrados para tratamento da hipersecreção de ácido gástrico e para promover a cicatrização de úlcera.[1] [23]

» Pacientes que não quiserem ser submetidos à cirurgia ou que não forem candidatos à cirurgia (por exemplo, com doença metastática) podem ser mantidos em IBPs enquanto os IBPs conseguirem controlar seus sintomas.

» A descontinuação dos IBPs é muito arriscada em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison, e protocolos adequados devem ser seguidos.[30] [31]

mais

estreptozocina + fluoruracila + doxorrubicina + radioterapia

Opções primárias

» **estreptozocina**

-e-

» **fluorouracil**

-e-

» **doxorrubicina**

-e-

» **radioterapia**

» O regime tradicional escolhido foi estreptozocina, fluoruracila e doxorrubicina em combinação com radioterapia.[41] [42]

» Efeitos adversos, que podem incluir a mielossupressão prolongada e insuficiência renal, têm limitado a aceitação disseminada da quimioterapia como terapia de primeira linha padrão para pacientes com gastrinomas metastáticos.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

Novidades

Alfainterferona

Pesquisas limitadas demonstraram um possível benefício da combinação da alfainterferona com análogos da somatostatina. Pesquisas adicionais são necessárias para justificar o uso dessa combinação com análogos da somatostatina.[36] [37] [44]

Netazepida

Netazepida é um antagonista do receptor da gastrina/colecistoquinina (CCK)-2 que está sendo investigado como possível tratamento para o tipo de carcinoides gástricos que se desenvolvem em pacientes com gastrite atrófica e para carcinoides gástricos associados à presença de neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 1 e síndrome de Zollinger-Ellison .[45]

Terapia com radionuclídeo para receptor de peptídeo (PRRT)

A PRRT é um novo tratamento que combina octreotida com um radionuclídeo e atualmente passa por estudos investigacionais. São utilizados três radionuclídeos: índio 111 (^{111}In), ítrio 90 (^{90}Y) e lutécio 177 (^{177}Lu). Esses radiopeptídeos são direcionados especificamente aos tumores neuroendócrinos e destroem as células tumorais por emissão radioativa com radiação gama e/ou beta. Os resultados da PRRT com ^{177}Lu mostram uma redução no tamanho do tumor, uma redução nos sintomas e a interrupção da progressão do tumor.[46] Os efeitos colaterais da PRRT incluem insuficiência renal rara, mas, mais comumente, náuseas, vômitos e dor abdominal. PRRT deve ser considerada em pacientes com tumores visualizados por cintilografia dos receptores da somatostatina (CRS) ou tomografia por emissão de pósitrons (PET)/tomografia computadorizada (TC) com Ga-68 DOTATATE e sem resposta clínica aos tratamentos atuais.

Recomendações

Monitoramento

A secreção ácida basal deve ser medida 1 hora antes da administração da próxima dose do inibidor da bomba de prótons (IBP). A meta da terapia é atingir uma secreção ácida basal de <10 mEq/hora. O paciente deve ter supressão total de ácido. A dose de IBP deve ser reduzida em 50%, e o paciente deve ser reavaliado quanto à inibição total da secreção de ácido.

Em cerca de 10% dos pacientes, a secreção ácida basal continua acima de 10 mEq/hora com o tratamento IBP padrão. Nesses pacientes, a dose de IBP deve aumentar em incrementos.

Os pacientes devem ser avaliados quanto à recorrência com dosagem da gastrina sérica em jejum, teste de secretina e exames de imagem anuais ou semianuais.

Depois que a secreção de ácido estiver bem controlada, a dose pode ser reduzida com segurança em incrementos até cerca de 50% da dose inicial.^{[1] [30]}

Instruções ao paciente

Os pacientes são aconselhados a retornar para avaliação anual ou semestral. Se houver recorrência dos sintomas, como dor ou queimação abdominal epigástrica, diarreia ou hemorragia digestiva, o paciente é aconselhado a retornar antes de 1 ano. Os pacientes também são aconselhados a manter a adesão terapêutica com medicamentos e a não ajustar a dose, a menos que consultem um médico primeiro.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
complicações relacionadas à úlcera péptica	variável	alta
Perfuração, obstrução e hemorragia digestiva podem ocorrer como complicações das úlceras pépticas.		
anemia	variável	alta
Decorrente da hemorragia crônica secundária à úlcera péptica.		
nefrolitíase	variável	baixa
Comum em pacientes com neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 1.		

Prognóstico

Metástases

Gastrinoma metastático é a causa mais comum de mortalidade em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison. Em um estudo de 185 pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison que foram acompanhados prospectivamente durante uma média de 12.5 anos, foi observado o seguinte:[47]

- No momento do diagnóstico, 24% dos pacientes apresentavam metástase hepática, e a maioria deles apresentavam neoplasia pancreática primária
- Pacientes com metástase hepática apresentaram uma sobrevida de 10 anos de somente 30%
- Apenas 6% dos pacientes com neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 1 apresentavam metástase no diagnóstico inicial.

Sem metástase

Pacientes com doença esporádica sem metástases apresentam uma sobrevida de 15 anos de 85%.[47]

Em pacientes com NEM tipo 1 sem metástase hepática, a taxa de sobrevida foi de 100% em 20 anos.[47]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

ENETS consensus guidelines for the standard of care in neuroendocrine tumors

Publicado por: European Neuroendocrine Tumor Society

Última publicação em:
2009

Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2

Publicado por: Journal of Clinical Endocrinological Metabolism

Última publicação em:
2001

América do Norte

NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor

Publicado por: North American Neuroendocrine Tumor Society

Última publicação em:
2010

Diretrizes de tratamento

Europa

ENETS consensus guidelines for the standard of care in neuroendocrine tumors

Publicado por: European Neuroendocrine Tumor Society

Última publicação em:
2009

Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours

Publicado por: UKNETwork for neuroendocrine tumours

Última publicação em:
2005

Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2

Publicado por: Journal of Clinical Endocrinological Metabolism

Última publicação em:
2001

América do Norte

NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas

Publicado por: North American Neuroendocrine Tumor Society

Última publicação em:
2010

Artigos principais

- Nieto JM, Pisegna JR. The role of proton pump inhibitors in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2006 Feb;7(2):169-75.
- Pisegna JR. The effect of Zollinger-Ellison syndrome and neuropeptide-secreting tumors on the stomach. *Curr Gastroenterol Rep*. 1999 Dec;1(6):511-7.
- Benya RV, Metz DC, Venzon DJ, et al. Zollinger-Ellison syndrome can be the initial endocrine manifestation in patients with multiple endocrine neoplasia-type I. *Am J Med*. 1994 Nov;97(5):436-44.
- Pisegna JR. Zollinger Ellison syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 1999 Jun;2(3):195-204.
- Phan J, Benhammou JN, Pisegna JR. Gastric hypersecretory states: investigation and management. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2015 Dec;13(4):386-97. [Texto completo](#)
- Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al. Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Ann Surg*. 2006 Sep;244(3):410-9. [Texto completo](#)

Referências

1. Nieto JM, Pisegna JR. The role of proton pump inhibitors in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2006 Feb;7(2):169-75.
2. Hung PD, Schubert ML, Mihos AA. Zollinger-Ellison syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2003 Apr;6(2):163-70.
3. Norton JA. Neuroendocrine tumors of the pancreas and duodenum. *Curr Probl Surg*. 1994 Feb;31(2):77-156.
4. Metz DC, Sostek MB, Ruszniewski P, et al. Effects of esomeprazole on acid output in patients with Zollinger-Ellison syndrome or idiopathic gastric acid hypersecretion. *Am J Gastroenterol*. 2007 Dec;102(12):2648-54.
5. Corleto DV, Annibale B, Gibril F, et al. Does the widespread use of proton pump inhibitors mask, complicate and/or delay the diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome? *Aliment Pharmacol Ther*. 2001 Oct;15(10):1555-61. [Texto completo](#)
6. Pisegna JR. The effect of Zollinger-Ellison syndrome and neuropeptide-secreting tumors on the stomach. *Curr Gastroenterol Rep*. 1999 Dec;1(6):511-7.
7. Alexakis N, Neoptolemos JP. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(1):183-205.
8. Mortellaro VE, Hochwald SN, McGuigan JE, et al. Long-term results of a selective surgical approach to management of Zollinger-Ellison syndrome in patients with MEN-1. *Am Surg*. 2009 Aug;75(8):730-3.

9. Benya RV, Metz DC, Venzon DJ, et al. Zollinger-Ellison syndrome can be the initial endocrine manifestation in patients with multiple endocrine neoplasia-type I. *Am J Med.* 1994 Nov;97(5):436-44.
10. Jensen RT. Gastrinomas: advances in diagnosis management. *Neuroendocrinology.* 2004;80(suppl 1):23-7.
11. Rehfeld JF, Gingras MH, Bardram L, et al. The Zollinger-Ellison syndrome and mismeasurement of gastrin. *Gastroenterology.* 2011 May;140(5):1444-53.
12. Metz DC. Diagnosis of the Zollinger-Ellison syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Feb;10(2):126-30.
13. Goebel SU, Peghini PL, Goldsmith PK, et al. Expression of the calcium-sensing receptor in gastrinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Nov;85(11):4131-7.
14. Feng J, Petersen CD, Coy DH, et al. Calcium-sensing receptor is a physiologic multimodal chemosensor regulating gastric G-cell growth and gastrin secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Oct 12;107(41):17791-6. [Texto completo](#)
15. Kuiper P, Biemond I, Masclee AA, et al. Diagnostic efficacy of the secretin stimulation test for the Zollinger-Ellison syndrome: an intra-individual comparison using different dosages in patients and controls. *Pancreatol.* 2010;10(1):14-8.
16. Shibata C, Funayama Y, Fukushima K, et al. The glucagon provocative test for the diagnosis and treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *J Gastrointest Surg.* 2008 Feb;12(2):344-9.
17. Wang HS, Oh DS, Ohning GV, et al. Elevated serum ghrelin exerts an orexigenic effect that may maintain body mass index in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Mol Neurosci.* 2007;33(3):225-31.
18. Krausz Y, Bar-Ziv J, de Jong RB, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in the management of gastroenteropancreatic tumors. *Am J Gastroenterol.* 1998 Jan;93(1):66-70.
19. Pisegna JR, Doppman JL, Norton JA, et al. Prospective comparative study of ability of MR imaging and other imaging modalities to localize tumors in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Dig Dis Sci.* 1993 Jul;38(7):1318-28.
20. Özkan ZG, Kuyumcu S, Balköse D, et al. The value of somatostatin receptor imaging with In-111 octreotide and/or Ga-68 DOTATATE in localizing ectopic ACTH producing tumors. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2013 Aug;22(2):49-55. [Texto completo](#)
21. Calais J, Czernin J, Eiber M, et al. Most of the intended management changes after 68Ga-DOTATATE PET/CT are implemented. *J Nucl Med.* 2017 Nov;58(11):1793-6. [Texto completo](#)
22. Wang J, Benhammou JN, Ghassemi K, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration accurately diagnoses smaller pancreatic neuroendocrine tumors compared to computer tomography-guided fine needle aspiration. *Gastroenterol Pancreatol Liver Disord.* 2017;4(2):1-7. [Texto completo](#)
23. Pisegna JR. Zollinger Ellison syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 1999 Jun;2(3):195-204.

24. Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, et al. Zollinger-Ellison syndrome: clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000 Nov;79(6):379-411.
25. Guzzo JL, Duncan M, Bass BL, et al. Severe and refractory peptic ulcer disease: the diagnostic dilemma: case report and comprehensive review. *Dig Dis Sci*. 2005 Nov;50(11):1999-2008.
26. Phan J, Benhammou JN, Pisegna JR. Gastric hypersecretory states: investigation and management. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2015 Dec;13(4):386-97. [Texto completo](#)
27. Korman MG, Laver MC, Hansky J. Hypergastrinaemia in chronic renal failure. *Br Med J*. 1972 Jan 22;1(5794):209-10. [Texto completo](#)
28. Taylor IL, Sells RA, McConnell RB, et al. Serum gastrin in patients with chronic renal failure. *Gut*. 1980 Dec;21(12):1062-7. [Texto completo](#)
29. Pisegna JR. Pharmacology of acid suppression in the hospital setting: focus on proton pump inhibition. *Crit Care Med*. 2002 Jun;30(6 suppl):S356-61.
30. Metz DC, Pisegna JR, Fishbeyn VA, et al. Currently used doses of omeprazole in Zollinger-Ellison syndrome are too high. *Gastroenterology*. 1992 Nov;103(5):1498-508.
31. Lew EA, Pisegna JR, Starr JA, et al. Intravenous pantoprazole rapidly controls gastric acid hypersecretion in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology*. 2000 Apr;118(4):696-704.
32. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Jensen RT. Value of surgery in patients with negative imaging and sporadic Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg*. 2012 Sep;256(3):509-17. [Texto completo](#)
33. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al. Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Ann Surg*. 2006 Sep;244(3):410-9. [Texto completo](#)
34. Imamura M, Komoto I, Ota S, et al. Biochemically curative surgery for gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. *World J Gastroenterol*. 2011 Mar 14;17(10):1343-53. [Texto completo](#)
35. Lopez CL, Waldmann J, Fendrich V, et al. Long-term results of surgery for pancreatic neuroendocrine neoplasms in patients with MEN1. *Langenbecks Arch Surg*. 2011 Dec;396(8):1187-96.
36. Fazio N. Should interferon-alpha and somatostatin analogs be combined in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor therapy? *Therapy*. 2005;2(2):229-35. [Texto completo](#)
37. Fazio N, de Braud F, Delle Fave G, et al. Interferon-alpha and somatostatin analog in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: single agent or combination? *Ann Oncol*. 2007 Jan;18(1):13-9. [Texto completo](#)
38. Shojamanesh H, Gibril F, Louie A, et al. Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma. *Cancer*. 2002 Jan 15;94(2):331-43. [Texto completo](#)

39. Yao JC, Phan A, Chang DZ, et al. Phase II study of RAD001 (everolimus) and depot octreotide (sandostatin LAR) in advanced low grade neuroendocrine carcinoma (LGNET). *J Clin Oncol*. 2007;25(suppl 16):4503.
40. Kulke M, Lenz HJ, Meropol NJ, et al. A phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of SU11248 in patients (pts) with unresectable neuroendocrine tumors (NETs). *J Clin Oncol*. 2005;23(suppl):S4008.
41. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, et al. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1992 Feb 20;326(8):519-23. [Texto completo](#)
42. Rivera E, Ajani JA. Doxorubicin, streptozocin, and 5-fluorouracil chemotherapy for patients with metastatic islet-cell carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 1998 Feb;21(1):36-8.
43. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, et al. The management of patients with advanced carcinoid tumors and islet cell carcinomas. *Ann Intern Med*. 1994 Feb 15;120(4):302-9.
44. Fjällskog ML, Sundin A, Westlin JE, et al. Treatment of malignant endocrine pancreatic tumors with a combination of alpha-interferon and somatostatin analogs. *Med Oncol*. 2002;19(1):35-42.
45. Moore AR, Boyce M, Steele IA, et al. Netazepide, a gastrin receptor antagonist, normalises tumour biomarkers and causes regression of type 1 gastric neuroendocrine tumours in a nonrandomised trial of patients with chronic atrophic gastritis. *PLoS One*. 2013 Oct 1;8(10):e76462. [Texto completo](#)
46. Bushnell DL Jr, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, et al. 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1652-9. [Texto completo](#)
47. Weber HC, Venzon DJ, Lin JT, et al. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study. *Gastroenterology*. 1995 Jun;108(6):1637-49.

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Joseph R. Pisegna, MD

Professor of Medicine

Chief, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Parenteral Nutrition, David Geffen School of Medicine at University of California, VA Greater Los Angeles Healthcare System, Department of Veterans Affairs, Los Angeles, CA

DIVULGAÇÕES: JRP is an author of a number of references cited in this monograph.

Deepinder Goyal, MD

Clinical Instructor

Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Texas Health Sciences Center, Houston, TX

DIVULGAÇÕES: DG declares that he has no competing interests.

Jilhane Benhammou, MD

STAR Fellow

Division of Digestive Diseases, UCLA, Los Angeles, CA

DIVULGAÇÕES: JB declares that she has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Joseph R. Pisegna, Dr Deepinder Goyal, and Dr Jilhane Benhammou would like to gratefully acknowledge Dr David Oh and Dr Hank Wang, the previous contributors to this monograph. DO and HW declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Peter Draganov, MD

Associate Professor of Medicine Division

Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Florida, Gainesville, FL

DIVULGAÇÕES: PD declares that he has no competing interests.

Petros Perros, BSc, MBBS, MD, FRCP

Consultant Endocrinologist

Freeman Hospital, Newcastle-Upon-Tyne Hospitals Trust, UK

DIVULGAÇÕES: PP declares that he has no competing interests.