

Gastrinoma: Aspectos Diagnósticos e Terapêuticos de Um Caso*

CLÁUDIO OLTRAMARI CONTE
BEATRIZ MARIA ASSIS BRASIL
ALCEU MIGLIAVACCA
CARLOS E. BACCHI
LIGIA MARIA BARBOSA-COUTINHO

UNITERMOS:

Tumor pancreático; Gastrinoma; Síndrome de Zollinger-Ellison; Úlcera péptica recidivante

SINOPSE

Os autores relatam o caso de uma paciente feminina com 46 anos, com úlceras pépticas recidivantes há dois anos. Ela foi submetida a tratamento clínico e cirúrgico sem resultados, com recidiva de úlcera de neoboca. Na segunda cirurgia, realizada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, constatou-se a presença de processo expansivo comprometendo o corpo do pâncreas, com invasão da cabeça e cauda, infiltrando estruturas vizinhas como o duodeno, antro gástrico e linfonodos regionais. O exame histo-patológico revelou neoplasia de células das ilhotas de Langerhans, cujo estudo imuno-histoquímico demonstrou secreção de gastrina e de enolase neuronal específica pelas células tumorais, caracterizando-o como um gastrinoma e síndrome de Zollinger-Ellison. O caso relatado mostrou níveis séricos de gastrina persistentemente normais, fato que justifica o seu relato, além da sua raridade.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Zollinger-Ellison foi descrita pela primeira vez pelos autores que deram nome à síndrome em 1955, e a caracterizaram como uma doença com taxas extremamente altas de secreção ácida gástrica, com úlceras crônicas gastrointestinais graves e recorrentes e a presença de tumores de células não beta das ilhotas de Langerhans pancreáticas (8). Estes autores sugeriram que a neoplasia produziria uma substância que estimularia a secreção ácida gástrica. Mais tarde, as técnicas de radioimunoensaio permitiram caracterizar esta substância como sendo a gastrina, que estaria presente em altos níveis no tumor e no soro de pacientes com sín-

drome de Zollinger-Ellison (8, 9). Estas neoplasias foram denominadas, por esta razão, gastrinomas. Alguns destes tumores não provocam a doença ulcerosa, sendo a diarreia a única manifestação clínica (8). Os gastrinomas podem, também, apresentar localização extrapancreática, diferindo desta forma da descrição de Zollinger e Ellison (1).

O objetivo deste trabalho é descrever os aspectos diagnósticos, anatomopatológicos e a conduta terapêutica de um caso de gastrinoma estudado pelos serviços de Cirurgia Geral e Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

RELATO DO CASO

D.L., feminina, branca, 46 anos, casada, natural de Carazinho, atendida no HCPA. O quadro iniciou-se em outubro de 1983 com dor abdominal, mais intensa na região epigástrica, em ardência, acompanhada de náuseas e vômitos pós-prandiais e emagrecimento importante: cerca de 10 kg em um ano. A radiografia do esôfago, estômago e duodeno da época mostrou uma úlce-

ra do bulbo duodenal. Foi submetida a tratamento com antiácidos durante nove meses. Em agosto de 1984, apesar do tratamento, apresentou quadro de abdômen agudo, tendo sido internada e submetida à laparotomia exploradora em outro serviço médico de Porto Alegre. Foi encontrada úlcera duodenal gigante, com penetração para o pâncreas e vias biliares. Nesta ocasião, foi realizada vagotomia troncular e gastroêntero anastomose trans-mesocólica isoperistáltica. Houve melhora da sintomatologia por quatro meses, após os quais a paciente reiniciou com vômitos pós-prandiais, dor abdominal, emagrecimento e diarreia alternada com constipação. Internou no HCPA em julho de 1985 por dor abdominal mais intensa em região epigástrica, náuseas e vômitos pós-prandiais e diarreia episódica sem relação com a alimentação. Apresentava emagrecimento de 8 kg em 6 meses e referia um episódio de melena.

Exame Físico: regular estado de nutrição, mucosas úmidas e hipocoradas, emagrecida. Sinais vitais normais. Aparelho respiratório e cardio-vascular sem alterações. Abdômen plano, com cicatriz para-retal esquerda supra-umbilical. Dor à palpação profunda em hipocôndrio direito e região epigástrica. Nesta, palpava-se massa de consistência elástica, imóvel e de limites imprecisos.

Exames Complementares: Hematócrito: 34%; Hemoglobina: 7,3 g/dl. Provas de função hepática normais. Demais exames sem alterações. Realizou esôfago-gastro-duodenoscopia que mostrou úlcera com 3,0 cm de diâmetro, profunda, na região da gastro-entero anastomose (úlcera de neo-boca).

Cirurgia: observou-se massa de linfonodos aumentados no pedículo biliar e na grande curvatura gástrica. Havia foco de endurecimento com retração central em uma alça jejunal, correspondente à úlcera de neo-boca. Após abertura do ligamento gastro-hepático, evidenciou-se tumor de cor vinhosa ocupando o corpo, parte da cauda e cabeça do pâncreas, invadindo também o duodeno, antro gástrico e retro-peritônio. À inspeção e palpação, não se observaram metástases hepáticas. Foi realizada a biópsia incisional do tumor pancreático, ressecção dos linfonodos do pedículo biliar, colecistectomia, gastrectomia sub-total com ressecção da gastro-entero anastomose. Reconstrução com gastro-entero anastomose em "Y" de Roux, deixando-se uma jejunostomia para alimentação precoce.

Exame Anatomopatológico: a vesícula biliar apresentava, na região do colo e infundíbulo três nódulos firmes e elásticos, medindo em média, 1,0 cm de diâmetro. Anexo, foi enviado nódulo pancreático. O espécime da gastrectomia constava de um segmento distal de estômago e duodeno proximal, que, à abertura, mostrava na grande curvatura gástrica grande lesão ulcerada, medindo 3,0 cm de diâmetro. O exame microscópico mostrou a presença de tumor constituído por células epiteliais dispostas em colunas e separadas por estroma vascular delicado no nódulo pancreático, nos linfonodos do hilo biliar e em um linfonodo da grande curvatura gástrica. O tumor também invadia a parede gástrica determinando ulceração na parede do antro. A úlcera gigante localizada na grande curvatura gástrica era be-

nigna à microscopia. O estudo imuno-histoquímico do tumor demonstrou positividade para gastrina e enolase neuronal específica, concluindo-se o diagnóstico de gastrinoma comprometendo pâncreas, estômago e linfonodos adjacentes.

Evolução: no segundo dia pós-operatório, houve aparecimento de fístula intestinal, provavelmente por ruptura do coto duodenal. Este coto foi de difícil fechamento devido à presença do tumor invadindo as paredes duodenais. O fechamento da fístula se fez rapidamente com a utilização de nutrição parenteral total. Com o diagnóstico de gastrinoma, iniciou-se terapêutica com cimetidina, 1.200 mg/dia. Foi realizada a dosagem de gastrina sérica por radioimunoensaio após suspensão da terapêutica, a qual foi de 102 pg/ml (valores normais: até 150 pg/ml). Dois e quatro meses mais tarde, realizaram-se novas dosagens, cujos valores foram respectivamente 78 pg/ml e 46 pg/ml.

A paciente permaneceu assintomática até 11 meses após a última cirurgia, quando começou a apresentar pirose importante com vômitos ocasionais. Reapareceu diarreia intensa com episódio de melena e dor epigástrica. Foi novamente internada, realizando esôfago-gastro-duodenoscopia, a qual revelou uma úlcera gigante (5,0 x 2,5 cm), nas paredes posterior e lateral, profunda, na região da gastro-entero anastomose (úlcera de neo-boca). A paciente foi novamente colocada em nutrição parenteral total devido ao seu estado nutricional e submetida a nova cirurgia. Realizou-se então, em agosto de 1986, gastrectomia total, ressecando-se a gastro-entero anastomose, com reconstrução através do esôfago-jejuno anastomose término-lateral em "Y" de Roux. Não se observaram alterações do tumor em relação à cirurgia anterior. Não se evidenciaram metástases hepáticas. A paciente teve boa evolução no pós-operatório imediato. Reiniciou com alimentação via oral pouco tempo depois. No presente momento, encontra-se assintomática, sem indícios de recidiva da doença ulcerosa péptica.

DISCUSSÃO

Os tumores endócrinos do pâncreas são pouco freqüentes, sendo excepcionalmente raros aqueles que produzem a síndrome de Zollinger-Ellison, com incidência de 1 : 1.000.000 habitantes. São mais freqüentes em homens entre 20 e 50 anos de idade (8).

A maioria dos gastrinomas está localizada na cabeça e cauda do pâncreas e, menos freqüentemente, no corpo, como no caso aqui relatado. Outras localizações, como na parede gástrica, duodenal, hilo esplênico e linfonodos regionais são menos comuns (8, 14, 17).

O quadro clínico destes pacientes é caracterizado por doença ulcerosa péptica persistente, progressiva e menos responsiva à terapêutica (8, 11, 17). Nossa paciente apresentou dois episódios agudos de úlcera péptica, ambos após tratamentos — clínico ou cirúrgico. Além disso, as recidivas pós-cirúrgicas ocorreram mais precocemente do que o habitual em pacientes com úlcera péptica clássica. Outro sintoma que é encontrado em uma terça parte dos pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison é a diarreia, que também esteve presente

em nossa paciente. Esta deve-se à presença de grande quantidade de ácido clorídrico no trato gastro-intestinal superior (8).

O diagnóstico é suscitado pelo quadro clínico e confirmado pela dosagem de gastrina sérica por radioimunoensaio (3, 16, 17). Esta está acima de 150pg/ml nos casos de síndrome de Zollinger-Ellison. Se a dosagem de gastrina não estiver suficientemente elevada em jejum, ou existirem outras situações que provoquem hipergastrinemia (p. ex.: anemia perniciosa, gastrite crônica e acloridria, estenose pilórica, síndrome do antro retido), deve-se utilizar os chamados "testes provocativos (administração de secretina, cálcio ou de uma refeição padrão)" (3, 8, 11). As dosagens de gastrina em nossa paciente após a cirurgia foram normais. Como a neoplasia não foi ressecada, este resultado foi inesperado e não nos foi útil para firmar o diagnóstico. Entretanto, encontramos três casos descritos na literatura em que havia dosagens repetidamente normais de gastrina sérica mesmo em presença incontestada de um tumor secretor de gastrina (2, 10, 18). O diagnóstico histopatológico foi tumor de ilhotas de Langerhans, e somente o estudo imuno-histoquímico do mesmo, demonstrando secreção de gastrina, nos deu o diagnóstico definitivo de gastrinoma. A enolase neuronal específica confirma a origem neuroendócrina da neoplasia (1, 13).

O tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison talvez seja hoje o aspecto mais discutido pela literatura. Há uma década, a gastrectomia total era a única maneira aceita de tratamento e para alguns permanece até hoje (16). A justificativa é de que os gastrinomas nem sempre são encontrados e, quando isto ocorre, nem sempre são ressecáveis, ou então são múltiplos, impedindo a sua ressecção. Além disso, a ressecção parcial do estômago não parece ser suficiente, pois há uma hiperplasia das células parietais resultante do efeito trófico da hipergastrinemia, o que mantém a hipersecreção ácida gástrica e seus efeitos subseqüentes. Assim, a única maneira de eliminar esta hipersecreção seria a retirada total destas células, o que se consegue pela gastrectomia total. A reconstrução preferida pelos autores é aquela em "Y" de Roux, pelo ponto de vista nutricional e porque evita a esofagite alcalina (3, 8).

A partir de 1976, com a descoberta de um novo bloqueador de receptores H₂, a cimetidina, iniciou-se o debate entre o tratamento clínico e o tratamento cirúrgico da hipersecreção ácida gástrica. A eficácia do tratamento com cimetidina convenceu a muitos da superioridade do tratamento clínico sobre o cirúrgico. Isto era favorecido pelo grande risco cirúrgico e pelos problemas nutricionais a longo prazo nos pacientes submetidos à gastrectomia total e à ressecção do tumor e suas metástases (11, 21). Após anos de experiência com este medicamento, observaram-se as desvantagens de um tratamento médico a longo prazo, com necessidade de progressivos aumentos na dosagem do medicamento, a incapacidade de controlar adequadamente a sintomatologia, a presença de efeitos colaterais e o aparecimento de sérias complicações (6, 11, 19). Além disso, gastrinomas solitários e benignos não poderiam ser removidos se os pacientes não fossem submetidos a uma laparotomia exploradora (20). A cirurgia, então,

novamente se tornou indicada em um grande número de pacientes.

Richardson e cols., em 1979, sugeriram que a vagotomia gástrica proximal seria o procedimento de escolha nos pacientes que tivessem metástases hepáticas, pois a denervação das células parietais gástricas facilitaria o controle da hipersecreção ácida pela cimetidina e, além disso, teria uma menor morbidade e mortalidade do que a gastrectomia total (12, 21).

Harmon e cols., em 1984, estabeleceram um protocolo para o tratamento de pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison. O tratamento clínico exclusivo com bloqueadores H₂ estaria indicado naqueles pacientes com metástases detectadas clinicamente e naqueles que, mesmo sem metástases, não apresentavam boas condições clínicas para serem submetidos a uma intervenção cirúrgica. O tratamento clínico complementar estaria indicado naqueles pacientes que, à laparotomia exploradora, apresentavam gastrinoma metastático ou tumores irressecáveis ou cujo tumor não tenha sido encontrado. O tratamento cirúrgico exclusivo do tumor só estaria indicado quando se podia ressecar completamente a neoplasia (5).

Deveney, em 1978, e Landor, em 1984, indicam sempre a ressecção do tumor quando este é solitário e localizado na cabeça ou cauda do pâncreas, ou então quando é uma lesão localizada no duodeno, realizando também um tratamento complementar com bloqueadores H₂. A ressecção do tumor daria uma chance de cura a estes pacientes, além de eliminar os riscos de uma gastrectomia total. Se o tumor não fosse completamente removido, o tratamento clínico complementar com bloqueadores H₂ estaria indicado para prevenir os efeitos de uma hipergastrinemia residual (3, 7).

O gastrinoma permanece assim como o único tumor pancreático em que o debate persiste: deve a cirurgia ser realizada? Qual cirurgia realizar? Gastrectomia total ou ressecção do tumor? No caso de paciente aqui relatado, o tumor primário era irressecável devido à invasão do duodeno, estômago, retro-peritônio e linfonodos regionais, e também pelas condições locais e gerais da paciente. A única cirurgia possível de ser tentada seria a duodenopancreatectomia total, contra-indicada no momento pelas condições gerais da paciente e pela sua alta mortalidade. Assim, optou-se por uma cirurgia mais conservadora, a gastrectomia subtotal com reconstrução em "Y" de Roux, devido aos seus bons resultados no tratamento das úlceras de neo-boca e pela sua menor morbidade e mortalidade. O controle da hipersecreção ácida do coto gástrico seria feito através da administração de cimetidina. Neste caso, entretanto, mesmo o tratamento clínico complementar foi ineficaz para impedir que a hipersecreção ácida gástrica residual causasse uma nova úlcera de neo-boca. Assim, como o tumor permanecia irressecável, fomos obrigados a realizar uma gastrectomia total com ressecção da gastro-jejuno anastomose. A reconstrução em "Y" de Roux se deve aos motivos explicados acima. Neste caso, então, houve ineficácia de cirurgias mais conservadoras para evitar a recidiva da doença ulcerosa péptica, necessitando a paciente, após 3 anos de diversos tratamentos, ser submetida a uma gastrectomia total. No entanto,

conforme já comentamos, não podemos indicar esta cirurgia como o tratamento de escolha em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison baseados somente neste caso.

A descoberta de novas drogas que inibem a secreção ácida gástrica pode diminuir a indicação cirúrgica dos pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison, ou pelo menos tornar as cirurgias menos agressivas, diminuindo a morbidade e mortalidade das mesmas. Um exemplo é o Omeprazol. Esta droga bloqueia a secreção ácida gástrica inibindo a bomba H⁺, K⁺ ATPase na membrana da célula parietal, responsável pela secreção do hidrogênio celular. Em estudos de pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison, constatou-se que o omeprazol inibia profundamente a hipersecreção gástrica, levando a um rápido desaparecimento dos sintomas e à cicatrização das úlceras (4).

A disseminação do tumor é um dado de suma importância para a sua classificação como tumor benigno ou maligno. Sabe-se que a malignidade dos gastrinomas, encontrada em 2/3 dos casos, é baseada na pre-

SUMMARY

The authors report a case of a patient, fem, 46 years old with recurrent peptic ulcers for about two years. Clinical and surgical treatment was tried, without results, so presenting recurrence of a marginal ulcer. In the second surgery, performed in the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, we observed a expansive tumor in

BIBLIOGRAFIA

1. CREUTZFELDT, W.; ARNOLD, R.; CREUTZFELDT, C.; TRACK, N.S. Pathomorfologic, biochemical and diagnostic aspects of gastrinomas (Zollinger-Ellison syndrome). *Hum. Pathol.*, 6(1): 47-76, 1975.
2. DEVENEY, C.W.; DEVENEY, K.S.; JAFFE, B.M.; R.S.; WAY, L.W. Use of calcium and secretin in the diagnosis of gastrinoma (Zollinger-Ellison syndrome). *Ann. Int. Med.*, 87: 680-6, 1977.
3. DEVENEY, C.W.; DEVENEY, K.S.; WAY, L.W. The Zollinger-Ellison syndrome — 23 years later. *Ann. Surg.*, 188(3): 384-93, 1978.
4. DOUGLAS, W.W. Histamine and 5-Hydroxytryptamine (Serotonin) and their antagonists. In: GILMAN, A.G.; GOODMAN, L.S.; RALL, T.W.; MURAD, F. *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*. MacMillan Publishing Company, 7. ed., 1985, p. 604-38.
5. HARMON, J.W. et alii. Removal of gastrinomas for control of Zollinger-Ellison syndrome. *Ann. Surg.*, 200(4): 396-404, 1984.
6. JENSEN, R.T. Basis for failure of cimetidine in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Dig. Dis. Sci.*, 29(4): 363-6, 1984.
7. LANDOR, J.H. Control of the Zollinger-Ellison syndrome by excision of primary and metastatic tumor. *Am. J. Surg.*, 147: 406-9, 1984.
8. MC GUIGAN, J.E. A síndrome de Zollinger-Ellison. In: SLEISINGER, X.Y.E. FORDTRAN. *Tratado de Gastroenterologia* (Gastro-Intestinal Disease). W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1981, p. 717-30.
9. MC GUIGAN, J.E. & TRUDEAU, W.L. Immunochemical measurement of elevated levels of gastrin in the serum of patients with pancreatic tumors of the Zollinger-Ellison variety. *N. Engl. J. Med.*, 278(24): 1308-13, 1968.
10. MEE, A.S.; ISMAIL S. BORNMAN, P.C.; MARKS, I.N. Changing concepts in the presentation, diagnosis and management of the Zollinger-Ellison syndrome. *Q. J. Med.*, 206: 256-67, 1983.

sença de metástases hepáticas, não interessando o seu aspecto histológico. A literatura mostra que a mortalidade deste tipo de tumor que não metastatiza para o fígado é a mesma do que a de tumores primários não metastáticos e de tumores benignos (15). No presente caso, apesar de haver neoplasia no estômago e em linfonodos regionais, esta provavelmente seguirá um comportamento biológico benigno, pois a possibilidade de origem multicêntrica do tumor deve ser considerada. Isto pode ser mais ainda evidenciado pelo seguimento da paciente até o presente momento, pois já transcorreram três anos desde o início dos seus sintomas. Além disso, o tumor pancreático palpável nas duas últimas cirurgias permaneceu estável, não causando inclusive metástases hepáticas no ano que se passou. A mortalidade dos pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison geralmente não é devida à invasão maligna do tumor, mas aos extremos efeitos da hipergastrinemia na estimulação da secreção do ácido clorídrico pelas células parietais gástricas, resultando em doenças ulcerosas catastróficas do trato gastrointestinal (8).

the body of the pancreas with head and tail invasion. Duodenum, gastric antrum and regional lymph nodes were infiltrated by this tumor. Histo-pathologic examination revealed a Langerhans islet tumor. The immunohistochemical study of tumoral cells was positive to gastrinoma and Zollinger-Ellison syndrome. Different from other cases, gastrin serum levels were persistently normal, justifying then this report.

11. MODLIN, I.M. & BRENNAN, M.F. The diagnosis and management of gastrinoma. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 158: 97-104, 1984.
12. RICHARDSON, C.T. et alii. Effect of vagotomy in Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology*, 77: 682-6, 1979.
13. SIMPSON, S.; VINIK, A.I.; MARANGOS, P.J.; LLOYD, R.V. Immunohistochemical localization of Neuron-Specific Enolase in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer*, 54(7): 1364-9, 1984.
14. STABILE, B.E.; MORROW, D.J.; PASSARO JR, E. The gastrinoma triangle: operative implications. *Am. J. Surg.*, 147: 25-31, 1984.
15. STABILE, B.E. & PASSARO, E. Benign and malignant gastrinomas. *Am. J. Surg.*, 149: 144-50, 1985.
16. THOMPSON, J.C.; REEDER, D.D.; VILLAR, H.V.; FENDER, H.R. Natural history and experience with diagnosis and treatment of the Zollinger-Ellison syndrome. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 140: 721-39, 1975.
17. WAY, L.W. Stomach and duodenum. In: WAY, L.W. *Current Surgical Diagnosis and Treatment*. Lange Medical Publications, Los Altos, California, 6 ed., 1983, p. 437-73.
18. WOLFE, M.M.; JAIN, D.K.; EDGERTON, J.R. Zollinger-Ellison syndrome associated with persistently normal fasting serum gastrin concentrations. *Ann. Intern. Med.*, 103: 215-17, 1985.
19. ZIEMNIAK, J.A. et alii. Failure of cimetidine in Zollinger-Ellison syndrome. *Dig. Dis. Sci.*, 28(11): 976-80, 1983.
20. ZOLLINGER, R.M. et alii. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors. 25 years experience. *Ann. Surg.*, 192: 422-30, 1980.
21. ZOLLINGER, R.M. & ZOLLINGER JR, R.M. Ulcerogenic tumors of the pancreas and the vipoma syndrome. In: SCHWARTZ, S.I. & ELLIS, H. *Maingot's Abdominal Operations*. Appleton-Crofts/Norwalk, Connecticut, 8 ed., 1985, vol. 2, p. 2171-82.