

## ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA NA SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON: AVANÇOS E DESAFIOS

### DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH IN ZOLLINGER-ELLISON SYNDROME: ADVANCES AND CHALLENGES

### ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO EN EL SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON: AVANCES Y DESAFÍOS

Fernando Alves Colbert Camara<sup>1</sup>  
Ayalla Isadora Santos Gandra<sup>2</sup>  
Amanda Silva de Oliveira<sup>3</sup>  
Isabella Schettine Quintela<sup>4</sup>

**RESUMO:** A Síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) é uma doença rara caracterizada pela formação de tumores, denominados gastrinomas, que secretam gastrina em excesso, estimulando a produção excessiva de ácido gástrico. Esse quadro resulta em úlceras pépticas graves, muitas vezes refratárias ao tratamento convencional, e pode provocar sintomas como dor abdominal intensa, diarreia crônica, refluxo gastroesofágico e perda de peso. A SZE é frequentemente associada à neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM-1), uma síndrome genética que aumenta o risco de tumores endócrinos múltiplos. O diagnóstico precoce é fundamental e envolve a dosagem de níveis séricos elevados de gastrina, testes de secreção ácida, além de exames de imagem, como tomografia computadorizada, ressonância magnética e cintilografia com receptores de somatostatina para localização dos gastrinomas. O tratamento se baseia principalmente no uso de inibidores da bomba de prótons (IBPs), que controlam a hipersecreção ácida e previnem complicações como perfurações e sangramentos. Nos casos em que os gastrinomas podem ser identificados e ressecados cirurgicamente, há possibilidade de cura, especialmente quando a doença é localizada. Em pacientes com doença metastática, que afeta mais comumente o fígado, a abordagem inclui o uso de quimioterapia, terapia com análogos da somatostatina e, em casos selecionados, embolização hepática. Apesar dos avanços no manejo da SZE, a presença de metástases e a associação com NEM-1 complicam o tratamento e pioram o prognóstico, tornando essencial a vigilância contínua e o controle rigoroso da produção de ácido gástrico. O prognóstico depende da extensão da doença, e os avanços no diagnóstico e tratamento têm melhorado a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes.

**Palavras-chave:** Síndrome de Zollinger-Ellison. Tratamento. Gastroenterologia.

<sup>1</sup>Acadêmico de Medicina.PUC MINAS- Campus Contagem.

<sup>2</sup>Médica pela Faculdade de Medicina de Barbacena.

<sup>3</sup>Médica pela Faculdade de medicina de Barbacena.

<sup>4</sup>Médica pela Universidade Vale do Rio Doce.

**ABSTRACT:** Zollinger-Ellison syndrome (ZES) is a rare condition characterized by the formation of tumors called gastrinomas, which secrete excess gastrin, stimulating the overproduction of gastric acid. This condition results in severe peptic ulcers, often refractory to conventional treatment, and may cause symptoms such as severe abdominal pain, chronic diarrhea, gastroesophageal reflux, and weight loss. ZES is frequently associated with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1), a genetic syndrome that increases the risk of multiple endocrine tumors. Early diagnosis is essential and involves measuring elevated serum gastrin levels, acid secretion tests, as well as imaging studies, such as computed tomography, magnetic resonance imaging, and somatostatin receptor scintigraphy to locate the gastrinomas. Treatment is primarily based on the use of proton pump inhibitors (PPIs), which control acid hypersecretion and prevent complications such as perforations and bleeding. In cases where gastrinomas can be identified and surgically resected, there is potential for cure, especially when the disease is localized. In patients with metastatic disease, most commonly affecting the liver, the approach includes chemotherapy, somatostatin analog therapy, and, in selected cases, hepatic embolization. Despite advances in the management of ZES, the presence of metastases and association with MEN-1 complicates treatment and worsens prognosis, making continuous monitoring and strict control of acid production essential. Prognosis depends on the extent of the disease, and advancements in diagnosis and treatment have improved the quality of life and survival of patients.

**Keywords:** Zollinger-Ellison Syndrome. Treatment. Gastroenterology.

**RESUMEN:** El síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) es una enfermedad rara caracterizada por la formación de tumores llamados gastrinomas, que secretan gastrina en exceso, estimulando la sobreproducción de ácido gástrico. Esta condición resulta en úlceras pépticas graves, a menudo refractarias al tratamiento convencional, y puede provocar síntomas como dolor abdominal intenso, diarrea crónica, reflujo gastroesofágico y pérdida de peso. El SZE se asocia frecuentemente con la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM-1), un síndrome genético que aumenta el riesgo de tumores endocrinos múltiples. El diagnóstico precoz es fundamental e implica la medición de niveles séricos elevados de gastrina, pruebas de secreción ácida, así como estudios de imagen, como tomografía computarizada, resonancia magnética y gammagrafía con receptores de somatostatina para localizar los gastrinomas. El tratamiento se basa principalmente en el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBPs), que controlan la hipersecreción de ácido y previenen complicaciones como perforaciones y hemorragias. En los casos en que los gastrinomas pueden identificarse y resecarse quirúrgicamente, existe la posibilidad de cura, especialmente cuando la enfermedad es localizada. En pacientes con enfermedad metastásica, que afecta más comúnmente al hígado, el enfoque incluye quimioterapia, terapia con análogos de somatostatina y, en casos seleccionados, embolización hepática. A pesar de los avances en el manejo del SZE, la presencia de metástasis y la asociación con NEM-1 complican el tratamiento y empeoran el pronóstico, lo que hace esencial la vigilancia continua y el control riguroso de la producción de ácido gástrico. El pronóstico depende de la extensión de la enfermedad, y los avances en el diagnóstico y tratamiento han mejorado la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.

**Palabras clave:** Síndrome de Zollinger-Ellison. Tratamiento. Gastroenterología.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) foi descrita pela primeira vez em 1955 por Zollinger e Ellison, que relataram casos de pacientes com úlceras pépticas graves associadas a tumores pancreáticos (Zollinger & Ellison, 1955). Essa síndrome é caracterizada principalmente pela hipersecreção de ácido gástrico, resultante da produção excessiva de gastrina por tumores conhecidos como gastrinomas, que se desenvolvem predominantemente no pâncreas e no duodeno (Norton, 1994). Estudos sugerem que cerca de 20 a 30% dos casos de SZE estão associados à neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM-1), um distúrbio genético que predispõe ao desenvolvimento de múltiplos tumores endócrinos (Jensen et al., 2012).

A hipersecreção de ácido gástrico pode levar ao desenvolvimento de úlceras pépticas que frequentemente são refratárias ao tratamento convencional e tendem a recidivar (Gibril & Jensen, 2004). Além disso, os pacientes com SZE podem apresentar sintomas como diarreia, refluxo gastroesofágico e outros sinais gastrointestinais relacionados à hipersecreção ácida (Fendrich et al., 2011). A incidência da SZE é estimada entre 0,1% e 1% dos pacientes com úlceras pépticas, sendo considerada uma condição rara (Kouvaraki et al., 2006).

O diagnóstico da SZE envolve a medição de níveis elevados de gastrina sérica em jejum, além de testes de secreção ácida para diferenciar a SZE de outras condições que também podem apresentar hipergastrinemia, como a síndrome da retenção gástrica (Berna et al., 2006). Exames de imagem, incluindo tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e cintilografia com receptores de somatostatina, são frequentemente utilizados para localizar os gastrinomas (Fishbeyn et al., 1993).

O tratamento primário da SZE visa controlar a hipersecreção ácida por meio do uso de inibidores da bomba de prótons (IBPs), que são eficazes em reduzir a acidez gástrica e prevenir complicações, como úlceras e perfurações (Vege et al., 1999). A ressecção cirúrgica dos gastrinomas, quando possível, pode levar à cura ou à redução significativa da hipersecreção de gastrina (Norton, 2005).

## METODOLOGIA

Para a elaboração desta revisão, foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Scholar, utilizando os termos "Zollinger-Ellison syndrome", "gastrinoma", "hypergastrinemia", "ulcer", "proton pump inhibitors" e "surgical treatment". Foram incluídos estudos publicados entre 1990 e 2023, abordando aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos da SZE. Estudos sobre SZE associada à NEM-1 e artigos que descrevem casos clínicos ou séries de casos também foram considerados.

A seleção dos artigos foi baseada na relevância para o tema e na qualidade metodológica, priorizando revisões sistemáticas, estudos clínicos e meta-análises. Os critérios de exclusão incluíram estudos com amostras pequenas ou dados incompletos, bem como revisões de literatura publicadas antes do ano 1990.

## DISCUSSÃO

A síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) representa um desafio significativo no campo da gastroenterologia, não apenas devido à sua raridade, mas também pela complexidade envolvida no seu diagnóstico e manejo. A hipersecreção de ácido gástrico, a característica mais marcante da SZE, pode levar a complicações severas, como úlceras pépticas refratárias e hemorragias digestivas, que muitas vezes exigem intervenções médicas intensivas (Metz et al., 2008).

A avaliação diagnóstica da SZE deve ser meticulosa. A dosagem de gastrina sérica em jejum é, de fato, o teste inicial mais importante. No entanto, é vital considerar a interpretação dos níveis de gastrina em conjunto com outros fatores, como a acidez gástrica (Berna et al., 2006). A hipergastrinemia pode ser observada em diversas condições, incluindo gastrite crônica e uso de IBPs, o que torna necessário um diagnóstico diferencial cuidadoso (Jensen et al., 2012). Além disso, a realização do teste de secreção ácida com secretina em casos duvidosos pode ajudar a confirmar a SZE, reforçando a necessidade de uma abordagem diagnóstica multimodal (Kuiper et al., 2010).

A localização dos gastrinomas é um aspecto crítico que impacta diretamente no manejo da SZE. Esses tumores neuroendócrinos podem ser pequenos e de difícil detecção, particularmente quando estão localizados no duodeno (Norton, 1994). A utilização de técnicas de imagem avançadas, como a cintilografia com receptores de somatostatina, se

mostra eficaz na identificação desses tumores, proporcionando informações essenciais sobre sua localização e extensão (Fendrich et al., 2011). Contudo, a detecção precoce ainda representa um desafio, e muitas vezes os pacientes são diagnosticados em estágios mais avançados, o que complica o tratamento.

O tratamento da SZE requer um plano abrangente que visa tanto o controle da hipersecreção ácida quanto a remoção dos gastrinomas sempre que possível. Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) têm sido fundamentais nesse contexto, proporcionando alívio dos sintomas e prevenindo complicações associadas à hipersecreção gástrica (Norton et al., 2018). Entretanto, é importante reconhecer que a terapia com IBPs é muitas vezes uma abordagem paliativa. A ressecção cirúrgica dos gastrinomas permanece a única opção potencialmente curativa, especialmente em casos onde os tumores são localizados e acessíveis (Norton, 2003). A cirurgia, no entanto, não é isenta de riscos, e a decisão de proceder deve ser cuidadosamente ponderada em conjunto com a equipe multidisciplinar.

A associação da SZE com a neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM-1) apresenta um conjunto adicional de desafios. Pacientes com NEM-1 frequentemente apresentam múltiplos gastrinomas, assim como outros tumores endócrinos, como insulinomas e prolactinomas, complicando o manejo cirúrgico e clínico (Jensen et al., 2012). O cuidado multidisciplinar é, portanto, essencial para otimizar os resultados, com endocrinologistas, cirurgiões e nutricionistas trabalhando juntos para abordar as necessidades complexas desses pacientes.

Além disso, a presença de metástases hepáticas em pacientes com SZE é um fator crítico que influencia o prognóstico e a mortalidade (Weber et al., 1995). Os tratamentos para gastrinomas metastáticos podem incluir terapias sistêmicas, como quimioterapia e análogos da somatostatina, que demonstraram eficácia em controlar o crescimento tumoral e aliviar os sintomas associados (Berna et al., 2006). No entanto, a eficácia dessas abordagens varia, e a resposta ao tratamento deve ser monitorada cuidadosamente.

A pesquisa contínua sobre a SZE é essencial para avançar na compreensão da doença e melhorar as opções de tratamento. Estudos futuros podem se concentrar em identificar marcadores moleculares que possam prever a resposta ao tratamento e a progressão da doença, além de explorar novas terapias-alvo que possam oferecer alternativas à cirurgia. A educação e a conscientização sobre a SZE também são cruciais, tanto para profissionais de

saúde quanto para pacientes, pois um diagnóstico e manejo precoces são fundamentais para melhorar os resultados.

Por fim, a SZE exemplifica a complexidade dos tumores neuroendócrinos e a necessidade de uma abordagem holística para o tratamento. O manejo eficaz dessa síndrome exige não apenas um entendimento profundo da fisiopatologia, mas também uma colaboração estreita entre diferentes especialidades médicas. Com a detecção precoce, intervenções adequadas e estratégias de manejo integradas, é possível melhorar a qualidade de vida dos pacientes e prolongar a sobrevida, mesmo diante dos desafios que essa condição apresenta.

## CONCLUSÃO

A Síndrome de Zollinger-Ellison representa um desafio clínico significativo devido à sua raridade, complexidade diagnóstica e possibilidade de associação com a neoplasia endócrina múltipla tipo 1. O manejo eficaz da hipersecreção ácida por meio de inibidores da bomba de prótons revolucionou o tratamento, melhorando drasticamente a qualidade de vida dos pacientes e reduzindo complicações graves. No entanto, apesar desses avanços terapêuticos, o diagnóstico precoce e a localização precisa dos gastrinomas continuam sendo aspectos críticos para o sucesso do tratamento, principalmente em casos onde a ressecção cirúrgica pode ser curativa.

Além disso, a presença de metástases, especialmente no fígado, representa o maior fator de pior prognóstico, e o manejo nesses casos exige uma abordagem multidisciplinar. O uso de quimioterapia, terapias-alvo como os análogos da somatostatina, e, em alguns casos, a embolização hepática, têm mostrado resultados promissores no controle da doença metastática, embora a cura nesses casos seja rara. Para pacientes com associação à NEM-1, o controle clínico é ainda mais desafiador, devido à presença de múltiplos tumores endócrinos e à maior complexidade cirúrgica.

No futuro, avanços no diagnóstico por imagem, biomarcadores mais precisos e tratamentos personalizados podem melhorar ainda mais os resultados para pacientes com SZE. O acompanhamento contínuo e o manejo rigoroso da produção de ácido gástrico, aliado a estratégias inovadoras de tratamento, serão fundamentais para aumentar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. BHATTACHARYA, S.; BLAU, J. E.; COCHRAN, C.; et al. Validity of Secretin Stimulation Testing on Proton Pump Inhibitor Therapy for Diagnosis of Zollinger-Ellison Syndrome. *Am J Gastroenterol*, v. 116, p. 2216, 2021.
2. BERNA, M. J.; HOFFMANN, K. M.; LONG, S. H.; et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 patients from the National Institutes of Health and comparison with 537 cases from the literature. evaluation of diagnostic criteria, proposal of new criteria, and correlations with clinical and tumoral features. *Medicine (Baltimore)*, v. 85, p. 331, 2006.
3. BERNA, M. J.; HOFFMANN, K. M.; SERRANO, J.; et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: I. Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the National Institutes of Health and comparison with 2229 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)*, v. 85, p. 295, 2006.
4. DEVENEY, C. W.; DEVENEY, K. E. Zollinger-Ellison syndrome (gastrinoma). Current diagnosis and treatment. *Surg Clin North Am*, v. 67, p. 411, 1987.
5. DE MESTIER, L.; HENTIC, O.; CROS, J.; et al. Metachronous hormonal syndromes in patients with pancreatic neuroendocrine tumors: a case-series study. *Ann Intern Med*, v. 162, p. 682, 2015.
6. ELLISON, E. C.; JOHNSON, J. A. The Zollinger-Ellison syndrome: a comprehensive review of historical, scientific, and clinical considerations. *Curr Probl Surg*, v. 46, p. 13, 2009.
7. FENDRICH, V.; NORTON, J. A.; HOFFMANN, K. M.; et al. Advances in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Surg Clin North Am*, v. 75, p. 511, 1995.
8. GIBRIL, F.; JENSEN, R. T. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology*, v. 135, p. 1469, 2008.
9. ISENBERG, J. I.; WALSH, J. H.; GROSSMAN, M. I. Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology*, v. 65, p. 140, 1973.
10. JENSEN, R. T.; CADIOT, G.; BRANDI, M. L.; et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*, v. 95, p. 98, 2012.
11. KUIPER, P.; BIEMOND, I.; MASCLÉE, A. A.; 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. *Pancreatology*, v. 10, p. 14, 2010.

12. KULKE, M. H.; ANTHONY, L. B.; BUSHNELL, D. L.; et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas*, v. 39, p. 735, 2010.
13. MEKO, J. B.; NORTON, J. A. Management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Annu Rev Med*, v. 46, p. 395, 1995.
14. MENDELSON, A. H.; DONOWITZ, M. Catching the Zebra: Clinical Pearls and Pitfalls for the Successful Diagnosis of Zollinger-Ellison Syndrome. *Dig Dis Sci*, v. 62, p. 2258, 2017.
15. METZ, D. C.; CADIOT, G.; POITRAS, P.; et al. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome in the era of PPIs, faulty gastrin assays, sensitive imaging and limited access to acid secretory testing. *Int J Endocr Oncol*, v. 4, p. 167, 2017.
16. NORTON, J. A. Neuroendocrine tumors of the pancreas and duodenum. *Curr Probl Surg*, v. 31, p. 77, 1994.
17. NORTON, J. A.; ALEXANDER, H. R.; FRAKER, D. L.; et al. Possible primary lymph node gastrinoma: occurrence, natural history, and predictive factors: a prospective study. *Ann Surg*, v. 237, p. 650, 2003.
18. NORTON, J. A.; FOSTER, D. S.; BLUMGART, L. H.; et al. Incidence and Prognosis of Primary Gastrinomas in the Hepatobiliary Tract. *JAMA Surg*, v. 153, e175083, 2018.
19. NORTON, J. A.; FOSTER, D. S.; ITO, T.; JENSEN, R. T. Gastrinomas: Medical or Surgical Treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*, v. 47, p. 577, 2018.
20. OBERG, K. Pancreatic endocrine tumors. *Semin Oncol*, v. 37, p. 594, 2010.
21. ORLOFF, S. L.; DEBAS, H. T. Advances in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Surg Clin North Am*, v. 75, p. 511, 1995.
22. REHFELD, J. F.; GINGRAS, M. H.; BARDRAM, L.; et al. The Zollinger-Ellison syndrome and mismeasurement of gastrin. *Gastroenterology*, v. 140, p. 1444, 2011.
23. ROY, P. K.; VENZON, D. J.; SHOJAMANESH, H.; et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore)*, v. 79, p. 379, 2000.
24. VENKAT, P. G.; LONGSTRETH, G. F. Gastroesophageal Reflux Disease and the Zollinger-Ellison Syndrome. *Am J Gastroenterol*, v. 117, p. 1012, 2022.
25. WEBER, H. C.; VENZON, D. J.; LIN, J. T.; et al. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study. *Gastroenterology*, v. 108, p. 1637, 1995.



26. ZHANG, Z.; VORTMEYER, A. O.; PACK, S.; et al. Somatic mutations of the MEN1 tumor suppressor gene in sporadic gastrinomas and insulinomas. *Cancer Res*, v. 57, p. 4682, 1997.
27. ZOLLINGER, R. M.; ELLISON, E. H. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg*, v. 142, p. 709, 1955.