

GASTRINOMA DE LOCALIZAÇÃO PILÓRICA NUMA DOENTE COM ÚLCERA PÉPTICA RECORRENTE

PEDRO DUARTE, ZAIDA LUZ, ISABEL LOURENÇO, BALCÃO REIS, ANTÓNIO ALVELOS

Serviços de Gastreenterologia e Cirurgia 5. Hospital de S. António dos Capuchos. Lisboa.

RESUMO

Apresenta-se o caso clínico de uma mulher de 56 anos, raça branca, com úlcera duodenal e esofagite com 3 anos de evolução apesar de terapêutica mantida com bloqueadores dos receptores H_2 . O valor da gastrina sérica basal estava ligeiramente acima dos limites superiores do normal. O teste de estimulação de secretina foi sugestivo de gastrinoma. Com tomografia axial computadorizada e arteriografia selectiva não se localizou o tumor. Na laparotomia exploradora encontrou-se um nódulo pilórico que se demonstrou corresponder ao gastrinoma. Dezoito meses após a cirurgia a doente encontrou-se assintomática e os exames de controle são negativos.

SUMMARY

Pyloric gastrinoma in a patient with recurrent peptic ulcer

We report a clinical case of a woman, 56 years old, with a history of duodenal ulcer and esophagitis, under medication with H_2 receptors blockers during 3 years. Plasma basal gastrin was near normal levels. A stimulation test with secretin was suggestive of gastrinoma. CT scan and selective angiography didn't localize the tumor. At laparotomy we found a pyloric nodule that prove to be the gastrinoma. Eighteen months after surgery the patient is asymptomatic and with a normal endoscopic examination and secretin stimulation test.

INTRODUÇÃO

A úlcera péptica é uma das situações clínicas mais frequentes numa consulta de gastreenterologia. As terapêuticas actualmente disponíveis controlam a sintomatologia rapidamente e favorecem a cicatrização da úlcera em 4-8 semanas na larga maioria dos doentes. Naqueles em que se verifica a persistência de lesões e/ou sintomas apesar de uma terapêutica correcta e cumprida, mesmo que existiam factores conhecidos como retardantes da cicatrização¹, deve-se pensar na hipótese da existência de um gastrinoma (Quadro 1).

A descrição desta entidade clínica foi feita pela primeira vez por Sailer e Zininger em 1946². Em 1955 Zollinger e Ellison descreveram dois doentes com úlcera péptica recorrente, hipersecreção ácida gástrica e tumores dos ilhéus, e propuseram a teoria de que seria um *factor humoral ulcerogénico* produzido pelo pâncreas o responsável pela ulceração péptica⁴. Esta tríade ficou com o nome de Síndrome de Zollinger-Ellison. Posteriormente demonstrou-se a existência de grandes quantidades de gastrina no soro e nos tumores dos doentes com este síndrome^{5,6}. Dado que estes doentes frequentemente não apresentam um ou mais dos sintomas clássicos, o termo gastrinoma é mais apropriado que o de síndrome de Zollinger-Ellison⁸.

CASO CLÍNICO

Mulher de 56 anos de idade, casada, raça branca, reformada, natural e residente em Lisboa, internada em Outubro de 1989 por epigastralgias e vômitos.

Em 1986, por epigastralgias frequentes, sem irradiação, agravadas pelo jejum e aliviadas pela ingestão alimentar, por vezes acompanhadas de náuseas e vômitos, recorre ao Médico, tendo sido feito o diagnóstico radiológico de úlcera duodenal. Inicia terapêutica oral com ranitidina 300 mg/dia,

QUADRO 1 — Manifestações clínicas sugestivas de Gastrinoma²

- Úlceras múltiplas do tracto GI superior
- Úlcera péptica em localização pouco comum
- Úlcera resistente à terapêutica médica
- Recorrência frequente e precoce após paragem terapêutica
- Recorrência pós-operatória
- História familiar carregada de doença ulcerosa
- Presença de hipercloridria basal
- Diarreia ou esteatorreia prolongada, não explicada
- História de sintomas de hipercalcemia associada
- História familiar de adenoma dos ilhéus pâncreas, hipófise, paratiroide
- Pregas gástricas ou duodenais espessadas, associadas com doença ulcerosa

com remissão parcial dos sintomas. Mantém esta terapêutica durante cerca de 1 ano, com queixas esporádicas, até que, por agravamento da sintomatologia, é internada. Faz endoscopia alta (EA) verificando-se existência de esofagite, hérnia do hiato de cerca de 5 cm, bulbo deformado e com úlcera de cerca de 3 mm. Mantém terapêutica com ranitidina 300 mg/dia cerca de 14 meses, sem controlo médico.

Em Janeiro de 1989, por iridoclite faz glaucoma agudo, pelo que é medicada com indometacina. Dois dias depois tem súbito agravamento das epigastralgias, pirose e náuseas, seguidas de episódio de hematemeses e malenas, sendo de novo internada (2.º internamento). Na EA verifica-se esofagite erosiva com hemorragia em toalha, úlcera do corpo gástrico com coágulo aderente, e bulbite erosiva. Inicia cimetidina 800 mg/dia e metoclopramida 30 mg/dia oral, com desaparecimento dos sintomas. Tem alta mantendo a medicação e com aconselhamento de medidas anti-refluxo. Cinco meses depois, assintomática, efectua EA de controlo. Mantém esofagite, bulbite erosiva e úlcera de 8 mm no apex. Aumenta-se a dose de cimetidina para 1200 mg/dia oral, e inicia domperidona 3 comp./dia por atribuir sonolência à

metoclopramida. Em Outubro, sob medicação e sem qualquer factor desencadeante aparente, tem recorrência de sintomas, com epigastralgias intensas, sem irradiação, sem alívio com a ingestão de alimentos ou antiácidos, acompanhadas de vômitos alimentares e aquosos, azia e pirose, pelo que é reinternada.

Nos antecedentes pessoais, destaca-se a existência de doença pulmonar crónica obstrutiva, medicada com aminofilina oral. Em 1980 diagnóstico de doença do nódulo sinusal, sendo medicada com orciprenalina oral até Maio de 1989 quando coloca pacemaker definitivo. Em 1984 é colecistectomizada por litíase biliar não complicada. Em Janeiro de 1989 tem glaucoma agudo do olho esquerdo. Nega cefaleias, hipertensão arterial, diabetes, galactorreia, história de litíase renal ou alterações do trânsito intestinal. Nega hábitos tabágicos, consumo de bebidas alcoólicas e toma frequente de AINE. Desconhece antecedentes de doenças heredofamiliares.

O exame objectivo revelou uma doente obesa (92 Kg de peso e 155 cm de altura), com parâmetros vitais dentro da normalidade. Diminuição da acuidade visual do olho esquerdo. O exame pulmonar revelou sibilos dispersos predominantemente expiratórios. A palpação abdominal profunda era dolorosa no epigastro e hipocôndrio direito, sem defesa. Não se palpavam hepatoesplenomegalia nem tumores abdominais. A avaliação laboratorial incluiu Erit. = $5,3 \times 10^5/\text{mm}^3$, Hgb = 15,4 g/dl, Htc = 46,4%, VGM = $88,5 \mu^3$, CMHG = 33,2%, Leuc. = $9300/\text{mm}^3$ com contagem diferencial normal, VS = 16 mm, Glicemia = 89 mg/dl, Ureia = 50 mg/dl, Creatinina = 0,9 mg/dl, Prot = 6,7 gr/dl, Alb. = 3,4 gr/dl, Cálcio = 8,2 mg/dl, Amilase = 94 UI/L, TGO = 19 UI/L, TGP = 13 UI/L, FA = 69 UI/L, Bilirrubina = 0,31/0,89 mg/dl, Na = 148 Eq/l, K = 3,7 mEq/l, Cl = 98 mEq/l.

Procedeu-se a nova EA que mostrou antro, bulbo e 2.^a porção do duodeno com erosões. Fez prova de pentagastrina — BAO = 14,4 mmol/h, MAO = 81,1 mmol/h, PAO = 99,1 mmol/h. A gastrina sérica era de 148 pg/ml (valor normal até 110 pg/ml). Realizou-se a prova de estimulação com secretina Kabi¹⁰ e verificou-se aos 2,5 min. uma subida dos níveis de gastrina sérica, em relação aos valores basais, superior a 300 pg/ml (Quadro 2).

Neste contexto clínico considerámos como hipótese mais provável a existência de um gastrinoma. Iniciámos o estudo para localização do tumor e exclusão simultânea da presença de um síndrome endócrino múltiplo (MEN I) e instituiu-se terapêutica com Omeprazole 60 mg/dia, oral.

A tomografia axial computadorizada (TAC) abdominal mostrou ligeira irregularidade de cauda do pâncreas que apenas foi valorizada no contexto clínico, embora sem capacidade diagnóstica dada a sua inespecificidade. Fez angiografia selectiva do tronco celiaco que foi também inconclusiva. A radiografia da sela turca não apresentou alterações. Os níveis séricos de hormona paratiróide, prolactina, cálcio e fósforo e o doseamento urinário de cálcio, fósforo e péptido C estavam dentro dos valores normais.

Excluía a presença de um síndrome endócrino múltiplo e apesar da impossibilidade de localização do tumor, propôs-se à doente uma laparotomia exploradora.

Na laparotomia verificou-se irregularidade da cauda do pâncreas pelo que se fez pancreatectomia caudal. Na palpação das restantes regiões identificaram-se um nódulo pilórico de cerca de 5 mm e um gânglio de cadeia hepática, de 10 mm, tendo-se feito exereses destes. Foi realizada piloroplastia e vagotomia troncular bilateral.

O exame histológico do nódulo pilórico revelou a existência de um tumor neuroendócrino (Fig. 1) de localização submucosa, existindo invasão dos vasos sanguíneos intra-murais. A imunohistoquímica foi negativa para a bombesina, a substância P e o glucagon e com positividade duvidosa para a insulina. Foi fortemente positiva para a gastrina. O exame das restantes peças operatórias não revelou alterações.



Fig. 1 — Parede do piloro — nódulo na submucosa.

No pós-operatório imediato, que decorreu sem complicações, a doente manteve-se com omeprazole 60 mg oral, até à data de alta. Aos 2 meses, assintomática e sem medicação, fez prova de secretina que foi normal (Quadro 2), e a EA não revelou lesões. Actualmente, 18 meses após cirurgia encontra-se totalmente assintomática.

DISCUSSÃO

O gastrinoma, embora pouco comum, não é raro. A doença ulcerosa péptica, ou suas complicações, é a forma de apresentação clínica mais frequente, verificou-se em mais de 90% dos doentes durante o curso da doença². Outras manifestações que podem aparecer como parte de um síndrome, ou de forma isolada, são a diarreia ou esteatorreia (em 1/3 a metade dos casos), sintomas esofágicos por doença de refluxo¹¹, perda de peso e malnutrição. Pode-se manifestar em qualquer idade, sendo a maioria diagnosticados entre a 3.^a e a 5.^a década de vida⁸. O intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico é em média de 3 a 5 anos⁹. Estudos populacionais estimam a prevalência deste síndrome em 0,1% no grupo de doentes com úlcera duodenal², sendo

QUADRO 2 — Gastrina sérica em resposta à infusão de secretina*

Níveis de gastrina sérica (pg/ml)					
	Basal	2,5 min	5,0 min	10,0 min	20,0 min
Pré-cirurgia	124	590	459	257	191
Pós-cirurgia	20	23	20	16	19

IPO — Laboratório de Medicina Nuclear — Serv. de Gastrenterologia

* infusão ev. de 2 U/Kg de secretina Kabi.

no entanto lícito pensar que, no meio hospitalar especializado, o diagnóstico possa ser feito em até 2% a 5% dos doentes dado ser um grupo selecionado⁷.

São tumores frequentemente malignos no seu comportamento (60%), multifocais (60%), e podem localizar-se no pâncreas (70-90%), parede duodenal (15-20%) ou em localização extraintestinais (5-15%) como o tecido linfático ou o fígado^{12,13}. Mais de 90% localizam-se no triângulo do gastrinoma limitado pela 3.^a porção do duodeno, transição cabeça-corpo do pâncreas e hilo hepático¹⁴. Em cerca de 25% dos casos o gastrinoma insere-se num quadro clínico de uma endocrinopatia múltipla (MEN I), descrita por Wermer¹⁵, e do qual podem fazer parte uma hiperfunção das paratiroides, ilhéus do pâncreas, hipófise, suprarenais e tireoide.

Em Portugal existem até hoje muito poucos casos descritos¹⁰.

No caso clínico que descrevemos, a doente tem o primeiro diagnóstico de úlcera duodenal 3 anos antes do diagnóstico do gastrinoma. Manteve-se praticamente sempre medicada com inibidores dos receptores H₂. Nas diversas endoscopias verificou-se sempre existência de úlcera e/ou esofagite. A medição da secreção ácida demonstrou a existência de um estado hipersecretor. Esta prova, não sendo considerada decisiva é útil na estratégia diagnóstica, uma vez que em situações de hipocloridria a prova de secretina pode ter um comportamento idêntico ao do gastrinoma¹⁶. O doseamento da secreção ácida basal (BAO) é suficiente, não existindo vantagens na estimulação com pentagastrina⁹.

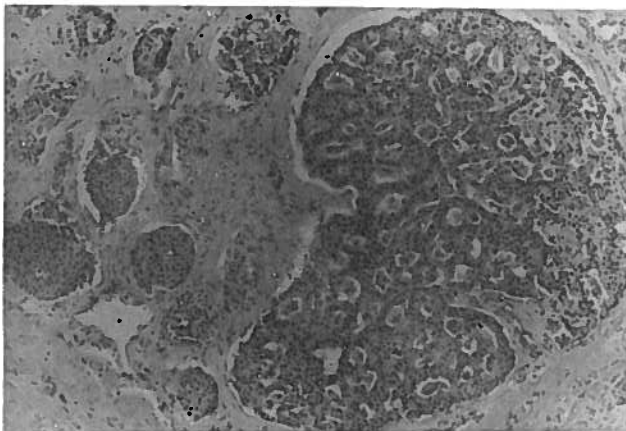


Fig. 2 — Pormenor do gastrinoma: padrão misto sólido e glandular (Hematoxilina-Eosina, X 125).

Num doente com hipersecreção ácida gástrica, um valor basal de gastrina sérica superior a 1000 pg/ml é considerado diagnóstico de gastrinoma. Um valor inferior necessita de confirmação, tendo já sido descritos casos de gastrinomas com valores basais persistentemente dentro dos limites normais¹⁷⁻²⁰. Além disso os valores basais de gastrina podem flutuar em diferentes dias, existindo por vezes necessidade de mais de um doseamento^{9,17,19}.

O teste de secretina é actualmente considerado como o mais sensível e específico no diagnóstico de um gastrinoma². A prova de infusão de cálcio tem demasiados efeitos acessórios e a prova de estimulação com refeição padrão é pouco sensível.

Quando fez o primeiro doseamento de gastrina sérica, a doente apresentava valores pouco acima do limite superior do normal (148 pg/ml — normal até 110 pg/ml). A prova de secretina foi positiva (subida superior a 200 pg/ml após esti-

mulação)²¹ estabelecendo o diagnóstico. A conjugação do TAC e arteriografia selectiva, apesar de ser o método mais sensível diagnosticando até 80% dos gastrinomas encontrados na laparotomia (o que corresponde a 50% do total)²², não foi suficiente para a localização do tumor. Não se realizou doseamento de gastrina em amostras colhidas por cateterização selectiva venosa²³ dado ser uma técnica invasiva que não provou ter maior acuidade diagnóstica²⁴. Apesar de até metade dos gastrinomas não serem encontrados mesmo na laparotomia, a cirurgia é o procedimento com maior sucesso diagnóstico e o único método terapêutico disponível. A ultrassonografia intra-operatória²⁵ e a transiluminação endoscópica²⁶ podem ser técnicas de valor na melhoria da acuidade diagnóstica.

A decisão cirúrgica curativa implica a exclusão prévia de um síndrome endócrino múltiplo, situação clínica em que o gastrinoma em geral se encontra disseminado em todo o pâncreas obrigando a uma pancreatectomia total, procedimento com uma mortalidade e morbilidade não justificadas pelas características indolentes do crescimento tumoral e pela incerteza de cura⁹. A clínica e os exames realizados permitiram excluir a presença de uma endocrinopatia múltipla nesta doente pelo que se propôs a laparotomia exploradora.

Na laparotomia, após pancreatectomia caudal por aspecto morfológico suspeito, e na sequência de uma palpação sistemática de toda a parede duodenal, encontrou-se um pequeno nódulo de 5 mm no piloro cujo exame patológico demonstrou ser um tumor neuroendócrino produtor de gastrina. Os gastrinomas benignos e malignos podem apresentar aspectos microscópicos idênticos, e o único método de certeza no estabelecimento de malignidade é a disseminação metastática⁸. O facto de se ter verificado invasão venosa tumoral pressupõe a existência de células em circulação e, eventualmente, existência de metastases sub-clínicas. Durante o internamento, no pós-operatório imediato, e como medida de precaução, manteve-se a doente medicada com omeprazole. Teve alta sem medicação e não voltou a ter sintomatologia. O controlo endoscópico e os doseamentos de gastrina sérica têm sido normais. Uma prova de secretina, feita aos 3 meses do pós-operatório não mostrou alterações (Quadro 2).

O seguimento da Doente em ambulatório tem permanecido desde há 18 meses, mantendo-se esta assintomática. Continua a não existir evidência de metastases à distância.

CONCLUSÃO

A disponibilidade de fármacos altamente eficazes na inibição da secreção ácida e a falta de atenção às situações indicadas no Quadro 1 podem levar a um atraso evitável no diagnóstico deste tumor. É importante a existência de um alto grau de suspeita para um diagnóstico em tempo útil.

Perante a suspeita clínica a verificação de níveis de gastrina sérica normais não deve ser considerado como exclusão de diagnóstico. Se doseamentos em dias diferentes deixam alguma dúvida deve-se proceder a um teste de estimulação pela secretina que, depois de excluída a existência de hipocloridria, é altamente sensível e específico. A ecografia hepática é útil na exclusão de metastases. A TAC abdominal juntamente com a arteriografia selectiva tem a melhor acuidade na localização pré-operatória do gastrinoma (50%). A exclusão de existência de síndrome endócrino múltiplo é considerada obrigatória antes de se avançar para uma laparotomia. Obedecendo a estes critérios, justifica-se em virtualmente todos os restantes casos fazer uma laparotomia exploradora, dado que é ainda a forma diagnóstica com maior acuidade e a única que permite terapêutica definitiva.

BIBLIOGRAFIA

1. HASAN M., SIRCUS W.: The factors, determining success or failure of cimetidine treatment of peptic ulcer. *J Clin Gastro* 1981; 3: 225-9.
2. WOLFE M.M., JENSEN R.T.: Zollinger-Ellison syndrome: current concepts in diagnosis and management. *N Eng J Med* 1987; 317: 1200-9.
3. SAILER S., ZINNINGER M.M.: Massive islet cell tumor of the pancreas without hypoglicemia. *Surg Obstet Gynecol* 1946; 82: 301-5.
4. ZOLLINGER R.M., ELLISON E.H.: Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* 1955; 142: 709-28.
5. GREGORY R.A., TRACY H.J., AGARWAL K.L.: Amino acid constitution of two gastrins isolated from Zollinger-Ellison tumor tissue. *Gut* 1969; 10: 603-8.
6. MCGUIGAN 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 Eng J Med* 1969; 278: 1308-13.
7. ANDERSEN D.K.: Current diagnosis and management of Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 1989; 210: 685-703.
8. ISENBERG J.I., WALSH J.H., GROSSMAN M.I.: Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1973; 65: 140-65.
9. JENSEN R.T., GARDNER J.D., RAUFMAN J.P., PANDOL S.J., DOPPMAN J.L., COLLEN M.J.: Zollinger-Ellison syndrome: current concepts and management. *Ann Int Med* 1983; 98: 59-75.
10. CRAVO M., FERRA M.A., LEITÃO C.N., CATITA A.: Hipergastrinemias. Zollinger-Ellison. Diagnóstico e terapêutica. *Rev Gastroenterologia* 1989; 6: 59-66.
11. MILLER L.S., VINAYEK P., FRUCHT H., et al.: Reflux esophagitis in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1990; 98: 341-6.
12. WOLFE M.M., ALEXANDER R.W., MCGUIGAN J.E.: Extraprostatic, extraintestinal gastrinoma: effective treatment by surgery. *N Eng J Med* 1982; 306: 1533-6.
13. ZOLLINGER R.M., ELLISON E.H., O'DORISIO T.M., et al.: Thirty years experience with gastrinoma. *World J Surg* 1984; 8: 427-35.
14. STABILE B.E., MORROW D.J., PASSARO E JR.: The gastrinoma triangle operative implications. *Am J Surg* 1984; 147: 25-31.
15. WERMER P.: Endocrine adenomatosis and peptic ulcer in a large Kindred: inherited multiple tumors and mosaic pleomorphism in man. *Am J Med* 1963; 35: 205-12.
16. FELDMAN M., SCHILLER L.R., WALSH J.H., FORDTRAN J.S., RICHARDSON C.T.: Positive intravenous secretion teste in patients with achlorhydria-related hypergastrinemia. *Gastroenterology* 1987; 93: 59-62.
17. 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* 1975; 140: 721-39.
18. YANDA R.J., OSTROFF J.W., ASHBAUGH C.D., GUIB M.S., COLDBERG H.I.: Zollinger-Ellison syndrome in a patient with normal screening gastrin level. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1929-32.
19. WALSH, J.H., GROSSMAN M.I.: Gastrin. *N Eng J Med* 1975; 292: 1324-34, 1377-84.
20. WOLFE M.M., JAIN D.K., EDGERTON J.R.: Zollinger-Ellison syndrome associated with persistently normal fasting serum gastrin concentrations. *Ann Int Med* 1985; 103: 215-7.
21. MCGUIGAN J.E., WOLFE M.M.: Secretin injection test in the diagnosis of gastrinoma. *Gastroenterology* 1980; 79: 1324-31.
22. MATON P.N., MILLER D.L., DOPPMAN J.L., et al.: Role of selective angiography in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1987; 92: 913-8.
23. VOGEL S.B., WOLFE M.M., MCGUIGAN J.E., HAWKINS I.F., HOWARD R.J., WOODWARD E.R.: Localization and resection of gastrinomas in Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 1987; 205: 550-6.
24. FRAKER D.L., NORTON J.A.: Localization and resection of insulinomas and gastrinomas. *Jama* 1988; 259: 3601-5.
25. HOWARD T.J., PASSARO E., JR.: Gastrinoma: New medical and surgical approaches. *Surg Clin North Am* 1989; 69: 667-81.
26. FRUCHT H., NORTON J.A., LONDON J.F., et al.: Detection of duodenal gastrinomas by operative endoscopy transillumination: a prospective study. *Gastroenterology* 1990; 99: 1622-7.