

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Síndrome de Zollinger Ellison – A propósito de uma causa rara de diarreia crónica

Ana Margarida Aguiar Monteiro Gobert Sabino

M

2021



Síndrome de Zollinger Ellison – A propósito de uma causa rara de diarreia crónica

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Estudante: Ana Margarida Aguiar Monteiro Gobert Sabino

6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço de correio eletrónico: margarida.gobert.sabino@gmail.com

Orientadora: Professora Doutora Isabel Pedroto

Professora Catedrática Convidada da Unidade Curricular Medicina I e Especialidades Médicas – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Assistente Graduada Sénior de Gastreenterologia do Centro Hospitalar Universitário do Porto

Diretora do Serviço de Gastreenterologia do Centro Hospitalar Universitário do Porto

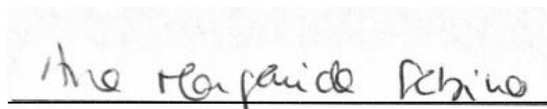
Coorientador: Dr. Tiago Guedes

Interno de Formação Específica de Gastreenterologia do Centro Hospitalar Universitário do Porto

Porto, abril de 2021

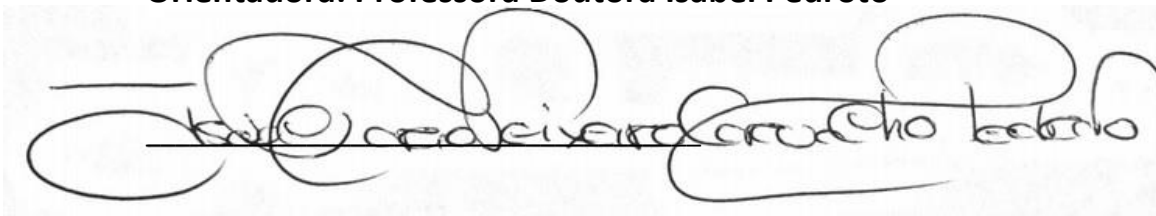
Síndrome de Zollinger Ellison – A propósito de uma causa rara de diarreia crónica

Estudante: Ana Margarida Aguiar Monteiro Gobert Sabino



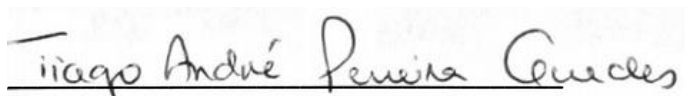
Ana Margarida Aguiar Monteiro

Orientadora: Professora Doutora Isabel Pedrito



Isabel Pedrito

Coorientador: Dr. Tiago Guedes



Tiago André Pereira Guedes

Porto, abril de 2021

Agradecimentos

À Professora Doutora Isabel Pedroto, gostaria de agradecer a orientação, auxílio na escolha do tema, e revisão de conteúdos desta dissertação.

Ao Dr. Tiago Guedes, agradeço o empenho, a motivação, e o apoio ao longo da elaboração deste trabalho.

Ao Professor Doutor Rui Henrique, pela disponibilidade e auxílio na escolha das imagens do exame anatomopatológico e sua descrição.

Aos meus amigos, e à Tuna Feminina de Biomédicas, por me terem acompanhado ao longo destes 6 anos.

Finalmente, à minha família, por me apoiarem incondicionalmente.

Resumo

Introdução: A presente dissertação tem como objetivo a descrição de um caso clínico real, de um doente que se apresenta com diarreia crónica, e com diagnóstico final de Síndrome de Zollinger-Ellison.

Metodologia: A descrição do caso clínico foi baseada na análise e resumo dos registos clínicos presentes no processo clínico eletrónico do doente em questão, presentes no sistema informático *SClínico*[®]. A revisão teórica foi baseada em artigos encontrados na plataforma Pubmed[®], e em alguns livros de referência na área da Gastreenterologia.

Descrição do Caso Clínico: Homem de 49 anos, que se apresenta com queixas de diarreia com 1 semana de evolução, associadas a náuseas, vómitos e dor abdominal, referindo episódios iterativos semelhantes ao longo de 3 anos. Foi internado para estudo, tendo sido diagnosticado com um gastrinoma. Os exames de imagem permitiram apenas identificar focos ganglionares peri-duodenais, aquando do diagnóstico, mantendo-se após 1 ano de seguimento. Foi decidido tratamento com inibidor da bomba de prótons e análogo da somatostatina, encontrando-se atualmente estável e em vigilância clínica e imagiológica.

Revisão teórica: A Síndrome de Zollinger-Ellison é causada por um tumor neuroendócrino produtor de gastrina. Apresenta-se geralmente por dor abdominal e diarreia crónica, estando o tumor primário habitualmente localizado no duodeno ou no pâncreas.

Discussão e Conclusões: Apresenta-se um caso de uma patologia rara, com uma apresentação clínica inespecífica, o que contribui para um atraso diagnóstico, que se verificou neste doente. Os focos tumorais identificados têm uma localização muito atípica, podendo tratar-se de metástases de primário oculto, ou o próprio foco primário, o que torna este caso notável. O seguimento a longo prazo permitirá esclarecer a origem primária tumoral, e decidir o tratamento final.

Palavras-chave: Síndrome de Zollinger-Ellison; Gastrinoma; Gânglio Linfático; Diarreia Crónica; Úlcera péptica; Tumores neuroendócrinos gastrointestinais.

Abstract

Background: This dissertation aims to describe a real clinical case of a patient who presents with chronic diarrhea, and with a final diagnosis of Zollinger-Ellison Syndrome.

Methods: The description of the clinical case was based on the analysis and summary of the clinical records of the electronic clinical process of the patient in question, present in the *SClínico*® computer system. The theoretical review was based on articles found on the *Pubmed*® platform, and on some reference books in the area of Gastroenterology.

Case Presentation: A 49-year-old man, who presents with complaints of diarrhea for 1 week, associated with nausea, vomiting and abdominal pain, and mentions similar repetitive episodes over 3 years. He was admitted for study, having been diagnosed with a gastrinoma. Imaging exams were only able to identify peri-duodenal ganglion foci at the time of diagnosis, and after 1 year of follow-up. Treatment with a proton pump inhibitor and somatostatin analog was started, and the patient is currently stable and under clinical and imaging surveillance.

Theoretical Review: Zollinger-Ellison syndrome is caused by a gastrin-producing neuroendocrine tumor. It usually presents with abdominal pain and chronic diarrhea, with the primary tumor usually being located in the duodenum or pancreas.

Discussion and Conclusions: A case of a rare pathology is presented, with a nonspecific clinical presentation, which contributes to a delay in diagnosis, that occurred in this patient. The identified tumor foci have a very atypical location, which indicates that it may be metastases of a cancer of unknown primary, or the primary focus, which makes this case remarkable. Long-term follow-up will make it possible to clarify the primary tumor origin, and to decide the final treatment.

Keywords: Zollinger-Ellison Syndrome; Gastrinoma; Lymph Node; Chronic Diarrhea; Peptic Ulcer; Neuroendocrine Gastrointestinal Tumors.

Lista de Abreviaturas

ANA – anticorpo antinuclear

CgA – Cromogranina A

ECL – Enterochromaffin-like

EDA – Endoscopia Digestiva Alta

IBP – Inibidor da Bomba de Prótons

MEN-1 – Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1

PET - Tomografia por Emissão de Pósitrons

PTH – Hormona Paratiroide

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

SZE – Síndrome de Zollinger-Ellison

TAC – Tomografia Axial Computorizada

TNE – Tumor Neuroendócrino

Índice

Agradecimentos	i
Resumo.....	ii
Abstract	iii
Lista de Abreviaturas.....	iv
Índice	v
Lista de Tabelas	vi
Lista de Figuras	vii
Introdução	1
Metodologia	1
Descrição do Caso Clínico.....	2
Revisão teórica	5
Epidemiologia	5
Fisiopatologia	6
Manifestações clínicas	7
Diagnóstico.....	8
Estadiamento	11
Tratamento.....	12
Prognóstico	14
Discussão	16
Conclusões	17
Referências Bibliográficas	19
Tabelas	23
Figuras	24
Anexo - Parecer da Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário do Porto.....	38

Lista de Tabelas

Tabela I: Resultados analíticos de marcadores endócrinos	23
--	----

Lista de Figuras

Figura 1: EDA - Esófago inferior com erosões lineares	24
Figura 2: EDA - Corpo gástrico com pregas espessadas	25
Figura 3: EDA - Porção DII do duodeno com úlcera escavada e pigmento hemático	26
Figura 4: EDA - Porções DIII/DIV do duodeno com múltiplas erosões	27
Figura 5: PET com Ga68-DOTA-TOC - lesão hipercaptante	28
Figura 6: Ecoendoscopia - lesão nodular de maior dimensão	29
Figura 7: Citologia – células isoladas e em agregado tipo “roseta”. Ampliação 10x10.	30
Figura 8: Citologia - Células com fenótipo plasmacitóide, citoplasma pálido e núcleo com cromatina nuclear em "sal e pimenta". Ampliação 10x40.....	31
Figura 9: Imunohistoquímica – células neoplásicas com imunorreatividade para CAM 5.2. Ampliação 10x10.	32
Figura 10: Imunohistoquímica – células neoplásicas com imunorreatividade para Sinaptofisina e Cromogranina. Ampliação 10x10.	33
Figura 11: EDA - Esófago inferior sem lesões após 1 ano de tratamento	34
Figura 12: EDA - Porção DII do duodeno com resolução da úlcera péptica.....	35
Figura 13: EDA - Porções DIII/DIV do duodeno com resolução das erosões	36
Figura 14: PET com Ga68-DOTA-TOC – exame de seguimento.....	37

Introdução

Em 1955, Robert M. Zollinger e Edwin H. Ellison descreveram dois casos clínicos, sugerindo uma síndrome caracterizada por doença ulcerosa péptica atípica, e de muito difícil controlo, hipersecreção ácida grave e tumores pancreáticos de células não Beta.¹

Assim ficou designada a rara Síndrome de Zollinger-Elison (SZE), uma doença causada por um tumor produtor de gastrina, que resulta numa hipersecreção ácida.²⁻⁵ Apresenta-se comumente por dor abdominal, diarreia crónica e pirose, sendo diagnosticada através do doseamento de gastrina sérica e determinação de um pH gástrico em jejum ≤ 2 .^{3,5-10} A base do tratamento é a supressão da secreção ácida, com inibidores da bomba de protões (IBP's), e a ressecção do tumor primário, em alguns casos.^{8,11-17} O prognóstico baseia-se sobretudo nas características tumorais, como a presença de metástases. No entanto, na globalidade dos casos, o prognóstico é bom.^{8,14,16,18-20}

O principal objetivo da presente dissertação consiste na descrição de um caso clínico real, decorrente do estudo de diarreia crónica e com identificação ulterior de um gastrinoma com o diagnóstico final de Síndrome de Zollinger Ellison. Adicionalmente, é apresentada uma revisão teórica da síndrome de Zollinger Ellison como uma patologia rara, para discussão do caso relatado.

Metodologia

A descrição do caso clínico foi baseada na análise e resumo dos registos clínicos presentes no processo clínico eletrónico do doente em questão, presentes no sistema informático *SClinico*®. Foram considerados os registos diretamente relacionados com o diagnóstico de Síndrome de Zollinger-Elison, referentes à investigação, diagnóstico, seguimento e tratamento. Os restantes registos, de internamentos, consultas externas e exames complementares de diagnóstico não diretamente relacionados com o tema desta revisão não foram incluídos na descrição do caso.

Para elaboração da revisão teórica, foi realizada uma pesquisa bibliográfica através da plataforma digital *Pubmed*®. Os artigos científicos de investigação e de revisão foram obtidos através da pesquisa de palavras-chave (MeSH do Index Medicus) relacionadas com a temática, nomeadamente “Zollinger Ellison Syndrome” e “Gastrinoma”. Atendendo à raridade da entidade foi feita uma pesquisa adicional em alguns livros e *guidelines* de referência na área da gastroenterologia. Para seleção dos artigos, foram apenas incluídos artigos escritos na língua inglesa, não tendo sido feita nenhuma restrição quanto à data de publicação. No entanto, foi dada preferência a artigos mais recentes e/ou com maior número de citações. Para a organização das referências bibliográficas, foi utilizado o programa *EndNote*®.

Descrição do Caso Clínico

Apresenta-se o caso de um doente do sexo masculino, de 49 anos, autónomo e serralheiro mecânico de profissão. Como antecedentes pessoais, destacam-se fatores de risco cardiovascular (hipertensão arterial, dislipidemia e hábitos tabágicos de 35 UMA), sem acometimento de órgãos-alvo conhecido, síndrome depressiva, e episódio resolvido de nefrolitíase com cólica renal. Tinha um consumo alcoólico regular de aproximadamente 90 gr/dia. Sem outros antecedentes de relevo conhecidos, nomeadamente cirúrgicos ou familiares. Medicado cronicamente com lisinopril 20 mg, pantoprazol 20 mg, oxazepam 15 mg e sertralina 100 mg.

Foi admitido no serviço de urgência do Centro Hospitalar Universitário do Porto em fevereiro de 2019, por queixas de diarreia, descritas como aumento do número de dejeções diárias, com cerca de 10-20 dejeções de fezes líquidas, em pequena quantidade, sem sangue ou muco, presentes no período noturno, sem relação com a ingestão alimentar e com cerca de 1 semana de evolução. Associadamente, náuseas e vómitos, com 3 dias de instalação, cerca de 15-20 episódios por dia, de conteúdo aquoso, e dor abdominal nos quadrantes superiores. Apresentava ainda queixas de mialgias e câibras localizadas nas extremidades distais dos membros inferiores, e hipersudorese, sem febre objetivada. Referia agravamento da diarreia com a ingestão de álcool e melhoria com a restrição de fibras. Negava perdas hemáticas, ou agravamento dos sintomas com a ingestão alimentar. Negava também astenia, perda de peso e perceção de tumefações.

Relatava vários episódios iterativos semelhantes ao longo de 3 anos, motivando internamentos prévios no estrangeiro (por razões laborais), mas sem um diagnóstico estabelecido.

À admissão, apresentava-se hemodinamicamente estável, apirético, sem dor e sem sinais de dificuldade respiratória. Anictérico, com mucosas secas e coradas. Do exame abdominal destacava-se um abdómen mole e depressível, com dor à palpação profunda epigástrica, sem defesa.

Analiticamente, apresentava leucocitose (22 000/mm³), policitemia (18.7 g/dL), aumento da proteína C reativa (15 mg/dL), aumento da creatinina (4.02 mg/dL) e da ureia (76 mg/dL), hipocalemia (3.3 mEq/L), hipocalcemia (1.13 mg/dL), aumento da desidrogenase láctica (342 U/L), e aumento marcado da mioglobina (1367 g/L).

Devido ao quadro de diarreia crónica com desidratação, e rabdomiólise associada a lesão renal aguda, foi internado para estudo. Durante o internamento foi inicialmente privilegiada a hidratação e correção dos distúrbios hidroeletrólíticos, com boa evolução clínica e analítica.

Foi então realizada uma investigação etiológica para caracterização da diarreia crónica.

As coproculturas foram negativas, assim como a pesquisa da toxina A/B de *Clostridioides difficile*, estudo parasitológico e teste de antígeno de *Giardia*. A ecografia abdominal também não apresentou achados de relevo.

A endoscopia digestiva alta (EDA) revelou erosões lineares no esôfago distal, com 20mm de maior extensão, coalescentes (Fig. 1), sugerindo uma esofagite de refluxo grau C (classificação de *Los Angeles*); pregas gástricas do corpo proximal aparentemente espessadas (Fig. 2); presença de uma úlcera duodenal escavada com pigmento hematínico e cerca de 12mm de maior dimensão em DII (Fig. 3), e múltiplas erosões até DIII (Fig. 4). Foram realizadas biópsias do antro, corpo e duodeno, que revelaram achados compatíveis com gastrite crônica, sem lesões pré-malignas ou infecção por *H. pylori*.

Foi também realizada uma ileocolonoscopia, que detetou um pólipó plano de 7 mm no cego, removido com ansa a frio, caracterizando-se histologicamente como um adenoma tubular com displasia de baixo grau. Sem outras lesões da mucosa detetadas nos segmentos percorridos, tendo sido realizadas biópsias ao longo do cólon sem achados de relevo, nomeadamente os associados a colite microscópica.

Do estudo imunológico realizado salientou-se ANA's negativos e ausência de consumo de complemento, valores de IgG ligeiramente diminuídos e IgM e IgA normais, e anticorpo anti-transglutaminase tecidual negativo.

Perante a exclusão das patologias mais frequentes, prosseguiu-se para a hipótese de uma causa hormonal como responsável pelo quadro clínico, tendo sido doseados alguns péptidos. O estudo hormonal foi posteriormente completado em ambulatório, em consulta externa, cerca de 1 mês após a alta. Os resultados obtidos estão descritos na Tabela I.

Destes resultados, é de destacar os valores significativamente aumentados da gastrina sérica em jejum, ainda que sob terapêutica com IBP, e de cromogranina A. Assim, foi equacionada a hipótese de hipergastrinemia secundária a gastrinoma, tendo-se avançado para exames complementares com o objetivo de identificação tumoral.

A Tomografia Axial Computorizada (TAC) abdominal com contraste revelou a presença de 4 nódulos de natureza ganglionar, entre a cabeça do pâncreas e o duodeno, com dimensões de maior eixo de 5, 7, 10 e 11 mm. Foi também visível um espessamento difuso das paredes gástricas, mas não foram visíveis lesões duodenais, pancreáticas, hepáticas, ou ósseas de relevo.

A Tomografia por Emissão de Positrões (PET) com Ga-68 DOTA-TOC e PET-CT de corpo inteiro, revelou duas formações nodulares com hipercaptação anómala de radiofármaco, sugerindo

tratar-se de lesões tumorais com intensa expressão de recetores de somatostatina, entre o duodeno, cabeça do pâncreas e veia cava inferior (Fig. 5).

De seguida, a ecoendoscopia permitiu confirmar a localização de três lesões ganglionares entre a parede da 2ª/ 3ª porções do duodeno, veia cava inferior e cabeça do pâncreas, de morfologia nodular, adjacentes, homogêneas, hipoecóicas, com bordos regulares e bem delimitadas, com maiores diâmetros transversais de 12 x9 mm, 9.1x6.3 mm e 7.5x 6.5 mm (Fig. 6). Foi realizada punção aspirativa da maior lesão com agulha fina, para análise citológica e imunohistoquímica.

A análise citológica revelou uma amostra hipercelular, constituída por células isoladas e, ocasionalmente, em agregados do tipo "roseta", com fenótipo plasmocitóide, citoplasma pálido e núcleo com cromatina nuclear em "sal e pimenta", sem evidência de nucléolo, e Ki67 <2% (Fig. 7 e Fig. 8). O estudo imunohistoquímico mostrou uma imunorreatividade para citoqueratina CAM 5.2 (Fig. 9), Sinaptofisina e Cromogranina (Fig. 10). Estes achados foram compatíveis com um tumor neuroendócrino bem diferenciado (grau 1).

Perante estes achados, foi assumido o diagnóstico de SZE, tendo o doente iniciado terapêutica com IBP em alta dose. Durante o internamento, e após instituição desta terapêutica, apresentou melhoria completa dos sintomas, tendo tido alta com 2 refeições por dia, de fezes pastosas, sem vestígios hemáticos, com melhoria dos parâmetros da função renal e sem dor abdominal. Foi orientado para a consulta de Gastreenterologia para continuação de estudo e orientação.

Cerca de 2 semanas após a alta, em ambulatório, foi realizada uma pHmetria gástrica com um resultado de pH gástrico <2 durante 2 horas de jejum, firmando assim o diagnóstico de hipergastrinemia no contexto de gastrinoma. Ressalva-se que este exame foi realizado sem IBP, o que motivou um agravamento transitório das suas queixas.

Devido à associação frequente da SZE à síndrome Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (MEN-1), foi pedido um doseamento de PTH, cálcio, prolactina, e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) da sela turca, pedindo-se observação por Endocrinologia para a exclusão de MEN-1. O estudo analítico descrito não apresentou alterações de relevo. A RMN cranioencefálica revelou um possível microadenoma na vertente lateral esquerda do compartimento selar, mas sela turca e hipófise com dimensões e conformação normais. Adicionalmente, foi realizado um teste genético, para pesquisa de mutações no gene MEN-1, que foi negativo, ficando esta hipótese virtualmente excluída.

Neste contexto, o caso clínico foi apresentado pelo médico assistente na consulta multidisciplinar de tumores hepatobiliopancreáticos em junho de 2019, tendo ainda sido consultado um centro europeu com experiência na área. Assumindo-se a probabilidade de se tratar de um gastrinoma primário ganglionar *versus* metastização ganglionar de primário ainda não detetável, e atendendo aos resultados da PET, foi decidido iniciar terapêutica com análogo da somatostatina (octreótido intramuscular 30mg/mês) e manutenção de terapêutica com esomeprazol em alta dose (40+80mg) iniciando seguimento na consulta de Oncologia e mantendo vigilância na consulta de Gastreenterologia.

Durante o seguimento em consulta, sem registo de novos sintomas, interrompeu o consumo alcoólico. Manteve reavaliação regular clínica, analítica e imagiológica.

A última endoscopia digestiva alta, realizada cerca de 1 ano após o diagnóstico e início do tratamento, mostrou cicatrização das lesões esofágicas previamente visualizadas (Fig. 11), assim como resolução das úlceras/erosões duodenais (Fig. 12 e Fig. 13). A última PET com Ga-68-DOTA-TOC e PET-CT de corpo inteiro, realizadas mais de 1 ano após o diagnóstico, foram sobreponíveis com as realizadas ao diagnóstico, mantendo-se dois focos de hiper captação de radiofármaco sugestivos de tumores com hiperexpressão dos recetores da somatostatina (Fig. 14).

Atualmente, encontra-se em vigilância na consulta de Oncologia e Gastreenterologia, sob terapêutica com IBP e análogo da somatostatina.

Revisão teórica

Epidemiologia

A SZE é uma doença rara, causada por um tumor produtor de gastrina, um gastrinoma.² Os gastrinomas são tumores neuroendócrinos, predominantemente localizados no duodeno e pâncreas, e a sua incidência anual é estimada em 0.5 a 3/ milhão.^{2,7,21-23} As crianças são muito raramente afetadas, sendo que o pico de incidência ocorre em adultos entre os 40-55 anos.^{7,10,24,25} A incidência em homens e mulheres é semelhante, com uma ligeira predominância nos homens (54-56%).^{7,10}

Os gastrinomas são mais frequentemente encontrados no duodeno, e, de seguida, no pâncreas.^{23,25} Os gastrinomas do duodeno perfazem cerca de 50-88% do total das síndromes de Zollinger-Ellison esporádicas, e 70-100% das síndromes associadas a síndromes MEN-1.^{3,4,7,23} De uma maneira geral, 60-90% dos gastrinomas encontram-se no chamado “triângulo dos gastrinomas”, uma região limitada pelo duodeno, pâncreas e vias biliares.³ Raramente, podem ser encontrados gastrinomas noutras localizações, mais atípicas, como sejam os gastrinomas

abdominais primários do estômago, fígado, vias biliares, ovários, e gânglios linfáticos, estimando-se uma prevalência de 5-15%.^{13,23,26} Gastrinomas primários dos gânglios linfáticos foram encontrados em cerca de 9-15% dos casos esporádicos de SZE.^{3,26,27} Foram também descritos gastrinomas extra-abdominais, ainda mais raros (0.5%), em localizações como o coração ou o carcinoma de pequenas células do pulmão.^{3,7,13,22}

Podemos distinguir os gastrinomas esporádicos, não hereditários, dos associados a uma síndrome hereditária, MEN-1. Cerca de 20-30% dos doentes com SZE apresentam também uma síndrome MEN-1, sendo que, nestes casos, a apresentação do gastrinoma é geralmente por tumores duodenais múltiplos, e em idades mais jovens (média de 32-35 anos).^{7,10,24,25,28,29}

Fisiopatologia

A fisiopatologia dos gastrinomas baseia-se na secreção ectópica de gastrina, levando a uma hipergastrinemia.^{3-5,30} A gastrina é secretada fisiologicamente imediatamente antes, ou após uma refeição, ao contrário do que acontece na presença de um gastrinoma, em que a secreção de gastrina é autónoma e independente de qualquer estímulo.³¹ A hipergastrinemia crónica provoca um achado clássico da SZE, uma hiperplasia das células parietais do estômago, que leva tanto a um aumento da capacidade máxima de secreção, como da secreção basal de ácido por estas células, atingindo-se, em média, uma secreção ácida basal 4-6x superior ao normal, podendo chegar a 10x mais, em alguns doentes.²⁻⁵

Assim, estes doentes apresentam-se com sintomatologia diretamente relacionada com a hipersecreção ácida, manifestações estas que resolvem com o tratamento da hiperacidez.^{3,5}

Outra consequência do excesso crónico de gastrina em circulação é o desenvolvimento de hiperplasia de células *enterochromaffin-like* (ECL), para além das células parietais, devido aos efeitos tróficos e proliferativos da gastrina nas células da mucosa do estômago. Consequentemente, os doentes apresentam pregas gástricas muito aumentadas, sendo este um achado quase universal em doentes com SZE.^{2,3,5,10,31-34}

A diarreia crónica presente nestes doentes resulta, em parte, do dano direto na mucosa do intestino delgado, causado pelo excesso de ácido não absorvido. Por outro lado, a produção de ácido em excesso leva a um pH demasiado baixo, que inativa as lípases pancreáticas, e provoca uma precipitação de ácidos biliares não emulsificados, lesando assim também o epitélio intestinal e provocando esteatorreia. Finalmente, as concentrações elevadas de gastrina inibem a reabsorção de sódio e água pelo intestino delgado, resultando numa diarreia secretora. O facto de a diarreia

ser resolvida com terapêutica inibidora da secreção ácida comprova que este sintoma é devido à hipersecreção ácida.^{2,3,8,9}

Manifestações clínicas

A SZE caracteriza-se por hipersecreção gástrica, que é responsável por doença do refluxo gastroesofágico avançada e/ou doença ulcerosa péptica, geralmente refratárias. Assim, as manifestações iniciais do gastrinoma são sintomas gastrointestinais secundários ao excesso de produção de ácido.^{5,7,32}

A maioria dos doentes apresentam-se com dor abdominal epigástrica, concordante com doença ulcerosa péptica e doença do refluxo gastroesofágico e está presente em cerca de 73%-98% dos casos.^{3,5-10} No entanto, a dor abdominal relacionada com doença ulcerosa esporádica não é distinguível da dor causada por doença ulcerosa associada a SZE. Assim, a associação com outros sintomas sugestivos de gastrinoma e a ausência de infeção por *Helicobacter pylori* devem fazer suspeitar do diagnóstico de gastrinoma.^{3,6} Estima-se que mais de 90% dos doentes com gastrinomas venham a desenvolver úlceras pépticas a certo ponto da sua doença, localizadas maioritariamente na primeira porção do duodeno. Os doentes com SZE podem também apresentar-se com úlceras múltiplas, recorrentes, e em localizações atípicas, como na porção distal do duodeno ou no jejuno, ainda que seja uma apresentação menos frequente. Atualmente, a maioria dos doentes apresenta-se com uma úlcera péptica típica.^{3,7,8} As manifestações de complicações da doença ulcerosa são também uma possível apresentação desta doença, como por exemplo, com perfuração, hemorragia ou estenose.^{3,5,8} Ainda assim, cerca de 20% dos doentes não apresentam qualquer manifestação de doença ulcerosa ao diagnóstico.⁸

A diarreia é o segundo sintoma mais comum, estimando-se uma prevalência de 60-75%, e pode ser o sintoma predominante ou único à apresentação.^{3,5-7,9,10} A combinação de dor abdominal e diarreia é comum, estando presente em mais de metade dos doentes.^{3,9,10}

De referir também a pirose, como um dos principais sintomas, presente em cerca de 44-56% dos doentes. Com a introdução dos inibidores da bomba de protões, este sintoma tornou-se menos frequente. Outros sintomas que podem estar presentes são a perda de peso (7-53%), as náuseas e os vómitos (12-30%) bem como, complicações esofágicas, como disfagia, estenose, inflamação, ulceração e perfuração (até 10%). Um défice de vitamina B12 por mal absorção, por interferência do pH demasiado baixo com o fator intrínseco, pode verificar-se.⁵⁻¹⁰

Finalmente, existem alguns achados típicos na endoscopia digestiva alta, sendo o mais importante as pregas gástricas muito proeminentes, presentes em aproximadamente 94% dos

casos.^{6,9,10} Este achado contrasta com a perda de pregas gástricas em doentes com hipocloridria, um diagnóstico diferencial da hipergastrinemia.³

A SZE pode ocorrer como parte de uma MEN-1 em 10-38% dos casos, tratando-se de uma doença autossômica dominante, que se caracteriza por neoplasias das glândulas pituitária, paratiroides e pâncreas.^{6,31,35} O gastrinoma é o tumor pancreático mais comum nos doentes com MEN-1. Nos doentes que se apresentam com gastrinomas, cerca de 20-25% apresentam também MEN-1 e, nestes, cerca de 45% têm como primeira manifestação da síndrome hereditária os sintomas de SZE.^{6,10,31} As manifestações clínicas são semelhantes, com exceção da diarreia, que é menos frequente nos doentes com MEN-1.^{3,10,35} Desta forma, deve suspeitar-se de SZE em qualquer doente com doença ulcerosa péptica associada a história familiar ou pessoal de endocrinopatias, antecedentes pessoais de cólica renal e/ou nefrolitíase ou apresentação numa idade precoce.^{3,6,10,31} Não obstante, cerca de 25% dos doentes que se apresentam com SZE e MEN-1 não têm história familiar de relevo, pelo que é essencial rastrear todos os doentes diagnosticados com gastrinoma para outras neoplasias endócrinas.⁷

Diagnóstico

O diagnóstico de SZE tem, em média, um atraso de 4-6 anos.^{3,8,31,32} Isto pode dever-se a vários fatores, nomeadamente à sintomatologia pouco específica e à utilização generalizada de IBP's.^{3,31,36} Este atraso diagnóstico pode ter consequências nefastas para os doentes, com aumento de morbilidade associada a complicações frequentes de perfuração, e esofagite avançada, bem como a mortalidade inerente.^{31,36}

O diagnóstico de SZE implica, primariamente, a demonstração de hipergastrinemia, na presença de hipersecreção gástrica.³ Assim, o primeiro estudo a realizar numa suspeita de gastrinoma é o doseamento de gastrina sérica em jejum.^{2,32}

Atualmente, considera-se que se a gastrina sérica estiver aumentada mais de 10 vezes o valor normal (> 1000 pg/mL), e o pH gástrico seja ≤ 2 , o diagnóstico de SZE fica estabelecido.^{32,37} No entanto, a maior parte dos doentes não apresenta valores tão elevados de gastrina em jejum.^{2,31,37} Assim, na maioria dos doentes, que se apresentam num intervalo intermédio, é necessário confirmar o diagnóstico com testes provocativos.² Caso a medição de gastrina seja normal, num doente com suspeita de gastrinoma, é importante repetir a medição, já que existe variação diurna da sua concentração sérica, assim como realizar um teste provocativo com secretina. Valores consistentemente normais em doentes com SZE são muito raros, sendo o diagnóstico de gastrinoma improvável nestes casos.^{2,3,37}

Excepcionalmente, poderemos encontrar doentes com medições repetidas de gastrina normais e gastrinoma. Alguns exemplos são *status* pós-recessão do tumor, pós-paratireoidectomia em doentes com MEN-1 e SZE com hiperparatireoidismo, medição não realizada em jejum ou teste de gastrina defeituoso.³⁷

No entanto, a medição de gastrina não é suficiente, nem o valor absoluto de gastrina sérica aumentado é patognomónico de gastrinoma. De facto, no caso de gastrite atrófica crónica, por exemplo, o valor de gastrina pode estar aumentado até 70 vezes mais, e a grande maioria de doentes com SZE apresentam valores abaixo de 1000 pg/mL.^{2,3,31,37} Assim, é necessário distinguir entre hipergastrinemia inadequada e hipergastrinemia fisiológica (situações de hipocloridria com uso crónico de IBP's e atrofia gástrica, por exemplo), e, para isso, deve ser medido o pH gástrico.^{3,32} Outras causas de hipergastrinemia adequada incluem cirurgia redutora de secreção ácida (como vagotomia), doença renal crónica (devido à diminuição da *clearance* de gastrina), hiperplasia de células G primária, síndrome de antro gástrico retido, cancro gástrico e infeção por *H. pylori*. Assim, hipergastrinemia em jejum não é uma situação rara, especialmente quando associada a sintomas gastrointestinais.^{2,3,39}

Desta forma, perante um doente com aumento da gastrina sérica e suspeita de SZE, o passo seguinte é a medição do pH gástrico em jejum, sendo considerado o valor de $\text{pH} \leq 2$ para confirmação do diagnóstico. Um doente com hipergastrinemia, mas com uma medição de pH em jejum > 2 , tem o diagnóstico de gastrinoma virtualmente excluído.^{3,31,37}

O teste provocativo com secretina baseia-se na capacidade da secretina de estimular um aumento paradoxal de gastrina sérica em doentes com gastrinoma, um achado característico desta patologia e não encontrado em outras causas de hipergastrinemia.^{3,21,31,36,39} Este exame complementar de esclarecimento diagnóstico está indicado em (1) doentes com valores de gastrina sérica intermédios, isto é, aumentados acima do limite normal ($>100\text{-}150$ pg/mL), mas abaixo de 1000 pg/mL, e pH gástrico < 2 ; (2) doentes com MEN-1 e SZE que foram submetidos a uma paratireoidectomia; (3) doentes que foram submetidos a ressecção cirúrgica do gastrinoma, mas que não estão necessariamente curados; ou (4) doentes com suspeita clínica muito elevada de SZE, mas doseamentos de gastrina sérica normais.^{3,31,32,39} A secretina aumenta paradoxalmente a concentração de gastrina sérica através da estimulação direta de células do gastrinoma, que contêm recetores de secretina e que provocam a secreção da gastrina.^{3,21,31,36} Este exame é realizado com uma injeção intravenosa de secretina de 2 unidades/kg, e colheita de sangue aos 0, 2, 5 e 10 minutos, para avaliar a concentração de gastrina sérica. Geralmente admite-se um teste positivo quando há um valor acima de 120 pg/mL de gastrina numa das medições.^{3,21,31,39} Apesar de

ser um teste muito específico, todos os doentes testados devem ter um pH gástrico inferior a 2, pois a estimulação com secretina origina falsos positivos em doentes com hipo ou acloridria.³¹

A cromogranina A (CgA) é outro marcador que foi descrito na avaliação dos gastrinomas, e trata-se de uma glicoproteína produzida em diversos tipos de tumores neuroendócrinos.³¹ Não é muito sensível nos restantes tumores neuroendócrinos, mas encontra-se geralmente elevado no caso dos gastrinomas, e é doseado em casos de suspeita de SZE.^{31,40,41} No entanto, apesar de os gastrinomas causarem um aumento de CgA, não é um marcador muito específico, sendo significativamente inferior à gastrina sérica. É ainda menos útil em doentes com gastrinoma e MEN-1. Ainda assim, apesar de não ser um exame essencial para o diagnóstico, poderá ser útil como marcador tumoral, para monitorizar a resposta ao tratamento.³¹

Caso os doentes com suspeita de SZE estejam medicados com IBP's, estes, ao diminuírem a secreção gástrica, aumentam os níveis séricos de gastrina, alterando o resultado do teste de secretina, e o doseamento de cromogranina A, o que dificulta o diagnóstico.^{3,36,42,43} Estes fármacos têm uma semivida sérica curta, mas duração de ação longa, pelo que se recomenda a sua suspensão com pelo menos uma semana de antecedência dos exames.^{3,31,38} Durante a suspensão dos IBP's, deve fazer-se a substituição da supressão ácida com antagonistas dos recetores de histamina H2, em doses suficientes para controlar a hipersecreção gástrica. Nas últimas 24 a 30 horas, o doente deve cessar a ingestão de todos os fármacos supressores de secreção ácida, e, caso surjam sintomas como náuseas e vómitos, diarreia ou dor abdominal, deve apresentar-se no serviço de urgência para que seja tratado com aspiração nasogástrica, de forma a poder manter os exames de diagnóstico marcados.³⁸ É muito importante referir, no entanto, que a suspensão abrupta dos IBP's pode ter consequências graves para os doentes. Isto pode ser explicado pelo facto de a secreção ácida ir aumentando, à medida que a doença se vai desenvolvendo, mas contrabalançada, em parte, pela produção de bicarbonato pelo pâncreas. Quando o estímulo é retirado, a secreção básica deixa de existir, quando se inicia a terapêutica com IBP's. Assim, caso estes sejam suspensos abruptamente, existe uma secreção ácida reflexa, que não tem mecanismos compensatórios instalados, e que leva a complicações pépticas eventualmente fatais, como por exemplo perfurações esofágicas, ou recorrência de diarreia crónica, levando a desidratação grave e/ou lesão renal aguda.^{3,31,36,38}

A produção ácida basal não é geralmente medida, no entanto, em casos de doentes com um pH entre 3-6, está indicada avaliação formal, através da aspiração e quantificação de ácido gástrico, por sonda nasogástrica, durante 1 hora. Considera-se uma secreção basal aumentada se

superior a 15 mEq/h, em doentes sem cirurgia redutora de produção ácida prévia, ou se superior a 5 mEq/h em doentes previamente submetidos a essa cirurgia.^{3,32,36}

A localização do tumor é um passo essencial na gestão do doente, já que influencia a abordagem cirúrgica e melhora o prognóstico.³¹ Faz-se, em primeiro lugar, com TAC abdominal com contraste, e/ou RMN com imagem ponderada por difusão, no entanto, estes exames são pouco sensíveis para tumores <1 cm.^{19,31} Outro exame de extrema importância nestes doentes é a ecoendoscopia, pois permite uma melhor deteção de lesões pancreáticas e hepáticas, mas, acima de tudo, permite a realização de aspiração por agulha fina para análise citológica e também biópsia para diagnóstico histopatológico.^{19,31} Finalmente, o exame mais sensível para detetar estes tumores neuroendócrinos é a PET com o radioisótopo Gálio-68, que tem afinidade para peptídeos que se ligam a recetores de somatostatina dos tumores. Assim, os exames com Ga-68-DOTATATE, Ga-68-DOTANOC ou Ga-68-DOTATOC são superiores em termos de maior sensibilidade, menor duração do exame, menor exposição a radiação e capacidade de quantificar a absorção do marcador relativamente ao mesmo exame com outro radioisótopo utilizado previamente, o ¹¹¹In-pentetreótídeo.^{19,20,31,44-46} Outros exames que poderão estar indicados são a cintigrafia, tomografia computadorizada por emissão de protão único (SPECT), ou a PET com ¹⁸F-fluoro-deoxiglucose.¹⁹

Estadiamento

O estadiamento dos gastrinomas é feito com base nos critérios da Organização Mundial de Saúde e da Sociedade Europeia de Tumores Neuroendócrinos. Para isto, é necessária uma avaliação histológica da peça cirúrgica (caso o tumor seja removido) ou de uma amostra de biópsia.¹⁹ O diagnóstico de tumor neuroendócrino (TNE) é suscitado ao exame histológico e citológico, e confirmado por métodos de imunohistoquímica, com marcadores de sinaptofisina e cromogranina A.¹⁹

As colorações para a identificação de hormonas específicas, como a gastrina, podem ser realizadas, no entanto, nem sempre existe correspondência entre a sintomatologia e os achados imunohistoquímicos, pois os tumores podem produzir hormonas sem as secretar, passando a designar-se tumores não funcionantes. Outros biomarcadores ou marcadores moleculares também podem ser utilizados, para melhor caracterização do tumor.¹⁹

As neoplasias neuroendócrinas podem ser classificadas em tumores neuroendócrinos, que são tumores bem diferenciados, desde grau 1 a grau 3, dependendo do índice mitótico (por 2 mm²) e do índice de proliferação (Ki-67); e em tumores mal diferenciados, ou carcinomas neuroendócrinos, que são sempre de grau 3. Em caso de discordância entre o índice mitótico e o índice de proliferação, considera-se o parâmetro de maior grau.^{19,47,48}

Os TNE's podem ainda ser classificados segundo o sistema de estadiamento "*Tumor, Node and Metastasis*" (TNM), que avalia o grau de invasão local do tumor primário – T; o atingimento de gânglios linfáticos adjacentes ao tumor primário – N; e a presença de metástases à distância – M.^{19,47}

Tratamento

Tratamento médico

Inicialmente, os doentes diagnosticados com SZE eram tratados cirurgicamente, com gastrectomia total, vagotomia ou antrectomia, como únicos métodos para controlar a hipersecreção ácida. Com o aparecimento de antagonistas dos recetores H₂, e, posteriormente, de inibidores da H⁺/K⁺ ATPase (Inibidores da Bomba de Protões), o controlo do excesso de secreção ácida passou a ser feito medicamente.^{8,11,32,49} O tratamento médico permitiu, então, a diminuição da morbilidade e mortalidade dos doentes com gastrinoma, prolongando a sua sobrevivência, e permitindo também perceber a história natural desta patologia. Assim, a sobrevida a longo prazo está parcialmente dependente de uma inibição ácida eficaz.⁴⁹

Considera-se que, para se atingir uma inibição ácida eficaz, é necessário diminuir a secreção ácida abaixo de 10 mEq/h durante a hora anterior à dose seguinte de antiácido, sendo que o controlo sintomático é, geralmente, considerado um parâmetro pouco fiável.^{8,11,32,33,50} Utilizando, para isto, um antagonista dos recetores H₂, como a ranitidina, seria necessária uma dose diária muito elevada, tomas frequentes (a cada 4 a 6 horas) e um aumento gradual da dose prescrita.^{11,32,51} Adicionalmente, foram relatados muitos casos de falência terapêutica com estes antiácidos.^{11,32}

Por outro lado, os inibidores da H⁺/K⁺ ATPase são uma classe de fármacos mais potente, com maior duração de ação.^{8,11,32} As doses habituais de omeprazol são entre 60-100mg/d, de lansoprazol entre 60-90mg/d, e de pantoprazol de 40-80mg/d, ainda assim, alguns doentes necessitam de duas tomas por dia, ou doses até 200mg/d.^{8,11,32,50,51} Os IBP's atuam ligando-se à H⁺/K⁺ ATPase das células parietais, inibindo a secreção ácida basal e estimulada.^{8,11,51}

O tratamento com IBP's permite a resolução de úlceras pépticas e patologia esofágica, sendo que, após o tratamento de fase aguda, podem diminuir-se as doses administradas, em doentes com ausência de complicações.^{32,52,53}

Outro fármaco por vezes utilizado para controlo da hipercloridria é o octreótido, um análogo de longa duração da somatostatina, que inibe diretamente a secreção ácida e diminui os níveis de gastrina séricos. Pensa-se que este fármaco possa ter um efeito antitumoral, e possa reverter os efeitos tróficos da hipergastrinemia crónica, ao diminuir os níveis séricos de gastrina.¹¹

Desta forma, o tratamento médico consegue controlar de forma segura e eficaz a hipersecreção ácida nos doentes com gastrinoma, sendo o tratamento inicial de escolha.^{11,12} O fármaco utilizado como primeira linha é o omeprazol, devido à sua duração de ação, potência, facilidade de uso, e ausência de efeitos adversos graves a longo prazo.^{8,11,51,53}

Tratamento cirúrgico

Todos os doentes com SZE esporádica e sem contraindicações, como a presença de doença metastática irressecável, devem ser submetidos a cirurgia com intuito curativo, já que a ressecção tumoral nestes doentes resulta em maior sobrevida, quando comparada com tratamento conservador.^{8,12-17,26,27,54,55}

Devem ser realizados estudos para localização do tumor, e, no caso de o tumor primário não ser localizado, pode optar-se por tratamento conservador, ou por cirurgia exploratória. A identificação tumoral intracirúrgica é feita em mais de 90% dos doentes, influenciando positivamente a sobrevida.^{8,12,13,32,33,56-58}

A exploração cirúrgica deve incluir a pesquisa de metástases hepáticas e peritoneais, exploração do duodeno na sua totalidade e do pâncreas, mobilizando-os de forma a possibilitar a visualização do triângulo do gastrinoma, e pode incluir a ressecção do duodeno e dos gânglios periduodenais.^{18,58} A análise do pâncreas deve ser auxiliada por ecografia intraoperatória, e poderá ser utilizada endoscopia com transiluminação intraoperatória para avaliar o duodeno.^{12,18,58}

Quando o tumor é removido na sua totalidade, a sobrevida aos 5 anos é de 70-100%, no entanto, quando não é ressecado totalmente, a sobrevida a 5 anos varia entre 14-95% e a 10 anos é de 25%.⁸ Caso haja recorrência da doença, é recomendado cirurgia para ressecção do novo tumor.^{59,60}

Aquando da ressecção tumoral, os gânglios linfáticos da região da cabeça do pâncreas e duodeno devem ser removidos por rotina, mesmo se tiverem aparência normal, pois poderão conter células tumorais microscópicas. A sua ressecção rotineira foi associada a maior sobrevivência livre de doença.^{13,14}

Uma pancreatoduodenectomia, ou cirurgia de Whipple, sugerida em casos de doentes com prováveis tumores múltiplos, tumores da cabeça do pâncreas não ressecáveis, doentes sem localização precisa pré-operatória, ou com adenopatias múltiplas adjacentes à cabeça do pâncreas, não é atualmente recomendada, pois a maioria dos doentes tem um bom prognóstico. No entanto, pode estar indicada em casos isolados.^{13,14,17,32}

Após a remoção do gastrinoma, mais de metade dos doentes mantêm uma hipersecreção ácida, apesar de estarem em normogastrinemia. Pensa-se que isto seja devido a uma persistência da hiperplasia de células ECL e células parietais, que mantêm uma secreção exagerada, após um período prolongado de hipergastrinemia, apesar de se desconhecer os mecanismos por detrás deste achado. Assim, estes doentes requerem a manutenção de terapêutica supressora ácida após a cirurgia.³⁴

Tratamento da doença metastática

No caso dos doentes com doença metastática, pode ser realizada ressecção das metástases, simultaneamente à remoção do tumor primário, caso esta esteja limitada ao fígado, a sua remoção não comprometa a função hepática, e seja possível remover uma quantidade significativa de tumor (>90%).^{4,18,61,62} A transplantação hepática poderá ser considerada em casos isolados, de doentes jovens, doença metastática limitada ao fígado, sintomática, não controlada com outras armas terapêuticas, e com um bom estado geral e esperança de vida aos 5 anos elevada.^{4,62} Outras opções que podem ser consideradas em doentes com doença metastática exclusiva ao fígado são a quimioembolização, ablação por radiofrequência ou crioablação.^{4,18,23,62-64}

A quimioterapia tradicional pode também ser uma opção terapêutica nestes doentes, nomeadamente com esquemas de streptozocina/doxorubicina, streptozocina/fluorouracilo ou streptozocina/ doxorubicina/ fluorouracilo, podendo ser associados com cisplatina e etoposida.^{4,18,23,62} Outras opções mais recentes de quimioterapia são temozolomida, como substituição da streptozocina, em monoterapia, ou em combinação com capecitabina.^{4,23,65} Terapêuticas biológicas com bevacizumab, sunitinib, ou sorafenib foram também propostas.^{4,23,62}

Pode também considerar-se a prescrição de octreótido em doentes com metastização, já que, em alguns casos, este fármaco tem um efeito antitumoral, inibindo o crescimento das metástases, e estabilizando as concentrações de gastrina sérica.^{4,18,23,62,66,67}

Prognóstico

Existem vários determinantes prognósticos nos doentes com SZE. Considera-se o estadio e grau tumoral e doença metastática como os fatores de avaliação prognóstica mais importantes.^{8,14,16,18-20} Antes do tratamento generalizado com inibição da secreção ácida, a hipersecreção gástrica era uma causa importante de morbimortalidade, pelas complicações da doença péptica, no entanto, não se considera atualmente uma causa de morte em doentes com SZE.^{22,68,69}

Os gastrinomas malignos podem ter dois comportamentos distintos de crescimento. A maioria, cerca de 75%, têm um comportamento benigno, com um crescimento indolente e potencial metastático limitado. Os restantes, no entanto, terão um crescimento agressivo, com crescimento tumoral progressivo e aparecimento de metástases hepáticas.^{3,14,16,22,25,68,69} O comportamento agressivo do gastrinoma é mais comum em mulheres e doentes com doença esporádica (não associada a MEN-1), e está associado a níveis mais elevados de gastrina sérica ao diagnóstico, doença com menor duração, tumores de maior dimensão e localização pancreática.^{14,22,25,69}

Sabe-se que os doentes sem metastização hepática têm uma sobrevida média superior, estimando-se que a sobrevivência a 10 anos nestes casos seja 80-95%. No caso de existirem metástases no fígado, apenas 30% sobrevivem aos 10 anos.^{3,22,31,69} À data de diagnóstico, cerca de 25-50% dos doentes apresentam metástases hepáticas.^{8,32}

A localização do tumor não parece ter influência no prognóstico por si só, no entanto, verificou-se que os gastrinomas pancreáticos são mais agressivos, tendo maior dimensão ao diagnóstico (≥ 3 cm) e apresentando mais frequentemente metástases hepáticas e/ou ósseas, o que lhes confere pior prognóstico quando comparados com tumores duodenais, em que a grande maioria são pequenos (≤ 1 cm) e sem metastização hepática.^{2-4,14,22,25,69} A metastização óssea ou síndrome de Cushing ectópico secundário ao gastrinoma são também fatores de mau prognóstico, com uma sobrevida média inferior a 2 anos após o diagnóstico.^{3,22,69} Quanto à metastização para gânglios linfáticos adjacentes ao tumor, a sua presença não confere um pior prognóstico e é igualmente frequente em gastrinomas duodenais e pancreáticos.^{22,25}

Relativamente ao diagnóstico de MEN-1 associado ao gastrinoma, este confere um melhor prognóstico. De facto, estima-se que a sobrevida a 10 anos de doentes com SZE/MEN-1 seja superior quando comparada com a sobrevida dos doentes sem MEN-1 (93% vs. 74%). Isto pode dever-se a uma idade mais precoce de diagnóstico e tratamento, menor incidência de metástases hepáticas ou biologia tumoral distinta.^{22,25}

Relativamente aos níveis séricos de gastrina ao diagnóstico, estes podem também ser correlacionados com o prognóstico destes doentes. Níveis mais baixos de gastrina sérica (< 500 pg/mL) estão associados mais frequentemente a tumores primários do duodeno, e menor frequência de doença metastática. Por outro lado, níveis acima de 1000 pg/mL são encontrados com maior frequência em doentes com tumores pancreáticos, metastização hepática e/ou ganglionar, conferindo, portanto, um pior prognóstico a estes doentes. Este trata-se de um

marcador prognóstico facilmente avaliável logo ao diagnóstico, tendo, por isso, grande utilidade clínica.^{22,68,69}

Discussão

A rara incidência desta síndrome, aliada à sua apresentação clínica inespecífica, tornam relevante a descrição do caso apresentado. De facto, este doente apresentou-se com diarreia crónica, e, posteriormente, com náuseas, vómitos e dor abdominal epigástrica, sintomas comuns e inespecíficos, o que resultou num atraso diagnóstico de, pelo menos, 3 anos. Apesar de o doente apresentar os sintomas mais comuns de gastrinoma, este não é frequentemente considerado como primeira hipótese diagnóstica, já que outras patologias muito mais comuns devem ser excluídas primeiro. À endoscopia digestiva alta apresentou também características sugestivas de SZE, como múltiplas úlceras pépticas, em localizações atípicas, e esofagite, sem infeção por *H. pylori*, resultantes da hipercloridria, e pregas gástricas espessadas (também visualizado na TAC), consequência da hipergastrinemia.^{2,3,5-7,10,31}

O diagnóstico foi feito, neste caso, com um doseamento de gastrina muito elevado (>1000 pg/mL), e uma medição de pH gástrico em jejum < 2.^{32,37} A pHmetria foi realizada com suspensão do IBP, o que causou agravamento sintomático transitório. A substituição da medicação habitual durante a semana anterior ao exame com antagonistas dos recetores de histamina H2 teria prevenido este agravamento, apesar de não terem existido complicações agudas decorrentes da interrupção medicamentosa.^{3,31,36,38}

O doente não tinha uma história familiar de relevo, e apresentou-se com uma idade mais avançada do que o geralmente reportado. Contudo, os antecedentes de cólica renal e nefrolitíase, poderiam sugerir uma associação com MEN-1. Dessa forma, foi realizado um estudo complementar para excluir esta patologia.^{3,6,10,31}

A relevância desta descrição prende-se, adicionalmente, com a apresentação de um caso de gastrinoma com uma localização muito atípica. A localização mais frequente do gastrinoma é no duodeno, seguida do pâncreas.^{3,23,25} No caso deste doente, o estudo da localização tumoral, com recurso a múltiplos exames imagiológicos, apenas identificou focos ganglionares. Assim, podemos colocar duas hipóteses, suportadas por relatos semelhantes na literatura: poderá tratar-se de um raro caso de gastrinoma ganglionar primário, ou de um gastrinoma microscópico oculto, com metástases ganglionares. A distinção entre estas duas entidades é feita através de um seguimento a longo prazo. De facto, existem casos relatados de doentes com gastrinomas localizados em gânglios linfáticos, em que, após anos de seguimento, é identificado um novo foco tumoral. Assim,

neste doente, caso se mantenham apenas os focos ganglionares identificáveis, assume-se o diagnóstico de gastrinoma ganglionar primário. Por outro lado, se surgir um novo foco duodenal ou pancreático, assume-se o diagnóstico de metástases de um primário previamente oculto.^{3,26,27}

O tumor neuroendócrino deste doente foi classificado como grau 1, bem diferenciado, e não apresentava metástases hepáticas, o que sugere um bom prognóstico.^{8,14,16,19} Estes achados parecem ter contribuído para a decisão multidisciplinar. Assim, foi definido um tratamento conservador, com medicação inibidora da bomba de prótons para controlo da hiperacidez, e octreótido, para estabilização tumoral e da hipergastrinemia, com seguimento apertado, e vigilância imagiológica, de forma a detetar novos focos da doença, e eventualmente, identificação do foco primário.^{8,11,12,26,27}

Futuramente, poderá ser considerada a realização de cirurgia com intuito curativo, já que o doente se apresenta sem metástases e estável, com bom estado funcional. Nos casos relatados de gastrinomas primários de gânglios linfáticos, a excisão cirúrgica dos gânglios afetados provou-se benéfica, com regressão dos valores séricos de gastrina, e melhoria do prognóstico. Adicionalmente, foram relatados casos de doentes sem identificação imagiológica do foco primário pré-cirúrgica, e em que a exploração por um cirurgião experiente identificou o tumor, permitindo a sua excisão.^{54,55,70}

Conclusões

A SZE é uma patologia rara, que é frequentemente esquecida no diagnóstico diferencial de diarreia crónica. Assim, torna-se relevante encontrar estratégias para diminuir o atraso diagnóstico, e iniciar o tratamento destes doentes o mais precocemente possível.

As manifestações clínicas inespecíficas podem ser muito desafiadoras, como relatado no caso clínico incluído. De facto, a apresentação clínica de diarreia intermitente ao longo de 3 anos, com repercussão sistémica (lesão renal aguda e rabdomiólise secundárias à desidratação), não fariam pensar no diagnóstico de gastrinoma como primeira hipótese. No entanto, tendo-se excluído outras causas mais frequentes de diarreia crónica, como infeção, doença inflamatória intestinal, patologias autoimunes, ou colite microscópica, considerou-se um tumor neuroendócrino como causador do quadro.

O atraso diagnóstico neste doente poderá ter sido devido à apresentação sintomática insidiosa, mas também ao seu seguimento irregular, já que alguns dos seus internamentos prévios decorreram quando se encontrava a trabalhar no estrangeiro.

Atendendo à raridade do caso, e estabilidade clínica apresentada pelo doente, é expectável que este se mantenha em vigilância regular para a progressão tumoral, identificação de um provável foco primário ou, eventualmente, progressão que indique terapêutica cirúrgica com intuito curativo.

Referências Bibliográficas

1. Zollinger RM, Ellison EH. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. 1955. *CA Cancer J Clin*. 1955;39(4):231-247.
2. Berna MJ, Hoffmann KM, Serrano J, Gibril F, Jensen RT. 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)*. 2006;85(6):295-330.
3. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease E-book: pathophysiology, diagnosis, management*. Elsevier Health Sciences; 2015.
4. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas*. 2010;39(6):735-752.
5. Norton JA, Foster DS, Ito T, Jensen RT. Gastrinomas: Medical or Surgical Treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(3):577-601.
6. Gibril F, Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome revisited: diagnosis, biologic markers, associated inherited disorders, and acid hypersecretion. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004;6(6):454-463.
7. Jensen RT, Niederle B, Mitry E, et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology*. 2006;84(3):173-182.
8. Meko JB, Norton JA. Management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Annu Rev Med*. 1995;46:395-411.
9. Roy PK, Venzon DJ, Feigenbaum KM, et al. Gastric secretion in Zollinger-Ellison syndrome. Correlation with clinical expression, tumor extent and role in diagnosis--a prospective NIH study of 235 patients and a review of 984 cases in the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80(3):189-222.
10. Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(6):379-411.
11. Metz DC, Pisegna JR, Fishbeyn VA, Benya RV, Jensen RT. Control of gastric acid hypersecretion in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *World J Surg*. 1993;17(4):468-480.
12. Norton JA, Doppman JL, Jensen RT. Curative resection in Zollinger-Ellison syndrome. Results of a 10-year prospective study. *Ann Surg*. 1992;215(1):8-18.
13. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med*. 1999;341(9):635-644.
14. Bartsch DK, Waldmann J, Fendrich V, et al. Impact of lymphadenectomy on survival after surgery for sporadic gastrinoma. *Br J Surg*. 2012;99(9):1234-1240.
15. Fraker DL, Norton JA, Alexander HR, Venzon DJ, Jensen RT. Surgery in Zollinger-Ellison syndrome alters the natural history of gastrinoma. *Ann Surg*. 1994;220(3):320-328; discussion 328-330.
16. Giovinazzo F, Butturini G, Monsellato D, Malleo G, Marchegiani G, Bassi C. Lymph nodes metastasis and recurrences justify an aggressive treatment of gastrinoma. *Updates Surg*. 2013;65(1):19-24.
17. Norton JA. Surgical treatment and prognosis of gastrinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(5):799-805.
18. Epelboym I, Mazeh H. Zollinger-Ellison syndrome: classical considerations and current controversies. *Oncologist*. 2014;19(1):44-50.
19. Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(7):844-860.
20. Sadowski SM, Neychev V, Millo C, et al. Prospective Study of 68Ga-DOTATATE Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Detecting Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Unknown Primary Sites. *J Clin Oncol*. 2016;34(6):588-596.

21. Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH, Serrano J, Gibril F, Jensen RT. 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)*. 2006;85(6):331-364.
22. Gibril F, Jensen RT. Advances in evaluation and management of gastrinoma in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Curr Gastroenterol Rep*. 2005;7(2):114-121.
23. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):98-119.
24. Ellison EC, Johnson JA. The Zollinger-Ellison syndrome: a comprehensive review of historical, scientific, and clinical considerations. *Curr Probl Surg*. 2009;46(1):13-106.
25. 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;108(6):1637-1649.
26. Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, Venzon DJ, Gibril F, Jensen RT. Possible primary lymph node gastrinoma: occurrence, natural history, and predictive factors: a prospective study. *Ann Surg*. 2003;237(5):650-657; discussion 657-659.
27. Harper S, Carroll RW, Frilling A, Wickremesekera SK, Bann S. Primary lymph node gastrinoma: 2 cases and a review of the literature. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(4):651-655.
28. Anlauf M, Garbrecht N, Henopp T, et al. Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: distinct clinico-pathological and epidemiological features. *World J Gastroenterol*. 2006;12(34):5440-5446.
29. Klöppel G, Anlauf M. Gastrinoma--morphological aspects. *Wien Klin Wochenschr*. 2007;119(19-20):579-584.
30. Gregory RA, Grossman MI, Tracy H, Bentley PH. NATURE OF THE GASTRIC SECRETAGOGUE IN ZOLLINGER-ELLISON TUMOURS. *The Lancet*. 1967;290(7515):543-544.
31. Mendelson AH, Donowitz M. Catching the Zebra: Clinical Pearls and Pitfalls for the Successful Diagnosis of Zollinger-Ellison Syndrome. *Dig Dis Sci*. 2017;62(9):2258-2265.
32. Jensen RT, Fraker DL. Zollinger-Ellison syndrome. Advances in treatment of gastric hypersecretion and the gastrinoma. *Jama*. 1994;271(18):1429-1435.
33. Pisegna JR, Norton JA, Slimak GG, et al. Effects of curative gastrinoma resection on gastric secretory function and antisecretory drug requirement in the Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology*. 1992;102(3):767-778.
34. Ojeaburu JV, Ito T, Crafa P, Bordi C, Jensen RT. Mechanism of acid hypersecretion post curative gastrinoma resection. *Dig Dis Sci*. 2011;56(1):139-154.
35. Mignon M, Cadiot G. Diagnostic and therapeutic criteria in patients with Zollinger-Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia type 1. *J Intern Med*. 1998;243(6):489-494.
36. Shah P, Singh MH, Yang YX, Metz DC. Hypochlorhydria and achlorhydria are associated with false-positive secretin stimulation testing for Zollinger-Ellison syndrome. *Pancreas*. 2013;42(6):932-936.
37. Metz DC, Cadiot G, Poitras P, Ito T, Jensen RT. 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*. 2017;4(4):167-185.
38. Metz DC. Diagnosis of the Zollinger–Ellison syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(2):126-130.
39. Orloff SL, Debas HT. Advances in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Surg Clin North Am*. 1995;75(3):511-524.
40. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(8):2622-2628.

41. Tomassetti P, Migliori M, Simoni P, et al. Diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13(1):55-58.
42. Giusti M, Sidoti M, Augeri C, Rabitti C, Minuto F. Effect of short-term treatment with low dosages of the proton-pump inhibitor omeprazole on serum chromogranin A levels in man. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(3):299-303.
43. Sanduleanu S, Stridsberg M, Jonkers D, et al. Serum gastrin and chromogranin A during medium- and long-term acid suppressive therapy: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(2):145-153.
44. Deppen SA, Liu E, Blume JD, et al. Safety and Efficacy of 68Ga-DOTATATE PET/CT for Diagnosis, Staging, and Treatment Management of Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med*. 2016;57(5):708-714.
45. Hope TA, Bergsland EK, Bozkurt MF, et al. Appropriate Use Criteria for Somatostatin Receptor PET Imaging in Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med*. 2018;59(1):66-74.
46. Srirajaskanthan R, Kayani I, Quigley AM, Soh J, Caplin ME, Bomanji J. The role of 68Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on 111In-DTPA-octreotide scintigraphy. *J Nucl Med*. 2010;51(6):875-882.
47. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2006;449(4):395-401.
48. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182-188.
49. Quatrini M, Castoldi L, Rossi G, Cesana BM, Peracchi M, Bardella MT. A follow-up study of patients with Zollinger-Ellison syndrome in the period 1966-2002: effects of surgical and medical treatments on long-term survival. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(5):376-380.
50. Metz DC, Comer GM, Soffer E, et al. Three-year oral pantoprazole administration is effective for patients with Zollinger-Ellison syndrome and other hypersecretory conditions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(3):437-444.
51. Maton PN, Vinayek R, Frucht H, et al. Long-term efficacy and safety of omeprazole in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study. *Gastroenterology*. 1989;97(4):827-836.
52. Hirschowitz BI, Simmons J, Mohnen J. Clinical outcome using lansoprazole in acid hypersecretors with and without Zollinger-Ellison syndrome: a 13-year prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(1):39-48.
53. Metz DC, Pisegna JR, Fishbeyn VA, et al. Currently used doses of omeprazole in Zollinger-Ellison syndrome are too high. *Gastroenterology*. 1992;103(5):1498-1508.
54. Cavalcanti E, Stasi E, Coletta S, Lorusso D, Rinaldi CM, Armentano R. Primary lymph node gastrinoma: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2020;18(1):80.
55. Chen Y, Deshpande V, Ferrone C, et al. Primary lymph node gastrinoma: A single institution experience. *Surgery*. 2017;162(5):1088-1094.
56. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al. Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Ann Surg*. 2006;244(3):410-419.
57. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Jensen RT. Value of surgery in patients with negative imaging and sporadic Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg*. 2012;256(3):509-517.
58. Network NCC. Neuroendocrine and Adrenal Tumors (Version 2.2020). 2020; https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf. Accessed 09/01/2021.
59. Jaskowiak NT, Fraker DL, Alexander HR, Norton JA, Doppman JL, Jensen RT. Is reoperation for gastrinoma excision indicated in Zollinger-Ellison syndrome? *Surgery*. 1996;120(6):1055-1062; discussion 1062-1053.
60. Grobmyer SR, Vogel SB, McGuigan JE, Copeland EM, Hochwald SN. Reoperative surgery in sporadic Zollinger-Ellison Syndrome: longterm results. *J Am Coll Surg*. 2009;208(5):718-722; discussion 722-714.

61. Fairweather M, Swanson R, Wang J, et al. Management of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases: Long-Term Outcomes and Prognostic Factors from a Large Prospective Database. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(8):2319-2325.
62. Grandhi MS, Lafaro KJ, Pawlik TM. Role of Locoregional and Systemic Approaches for the Treatment of Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumors. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(12):2273-2282.
63. Pericleous M, Caplin ME, Tsochatzis E, Yu D, Morgan-Rowe L, Toumpanakis C. Hepatic artery embolization in advanced neuroendocrine tumors: Efficacy and long-term outcomes. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2016;12(1):61-69.
64. Deol ZK, Frezza E, DeJong S, Pickleman J. Solitary hepatic gastrinoma treated with laparoscopic radiofrequency ablation. *Js/s*. 2003;7(3):285-289.
65. Cives M, Ghayouri M, Morse B, et al. Analysis of potential response predictors to capecitabine/temozolomide in metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(9):759-767.
66. Saijo F, Naito H, Funayama Y, et al. Octreotide in control of multiple liver metastases from gastrinoma. *J Gastroenterol*. 2003;38(9):905-908.
67. 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;94(2):331-343.
68. Berger AC, Gibril F, Venzon DJ, et al. Prognostic value of initial fasting serum gastrin levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol*. 2001;19(12):3051-3057.
69. Yu F, Venzon DJ, Serrano J, et al. Prospective study of the clinical course, prognostic factors, causes of death, and survival in patients with long-standing Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol*. 1999;17(2):615-630.
70. Teng A, Haas C, Lee DY, Wang J, Lung E, Attiyeh F. Primary lymph node gastrinoma. A diagnosis of exclusion. A case for duodenotomy in the setting of a negative imaging for primary tumor: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep*. 2014;5(11):849-852.

Tabelas

Tabela I: Resultados analíticos de marcadores endócrinos

Doseamento	Internamento	Ambulatório	Valor de referência
Gastrina sérica (sob IBP)	1193 pg/mL	1706 pg/mL	13-115 pg/mL
Cromogranina A	10.865 ng/mL	6.141 ng/mL	0-100 ng/mL
Hormona adrenocorticotrófica (ACTH)	59.5 pg/mL		9-52 pg/mL
Cortisol (manhã)	25.1 µg/dL		6.2-19.4 µg/dL
Serotonina	37 ng/mL		50-200 ng/mL
Prolactina		20.2 ng/mL	4.04-15.2 ng/mL
Ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) - urina de 24H		5.8 µg/mg creat	1.3-6.9 µg/mg creat
Peptídeo Vasoativo Intestinal (VIP)	14.2 pmol/L		0-30 pmol/L
Calcitonina	6.47 pg/mL		0-20 pg/mL
Hormona Paratiroide (PTH)		28.8 pg/mL	15-65 pg/mL

Figuras

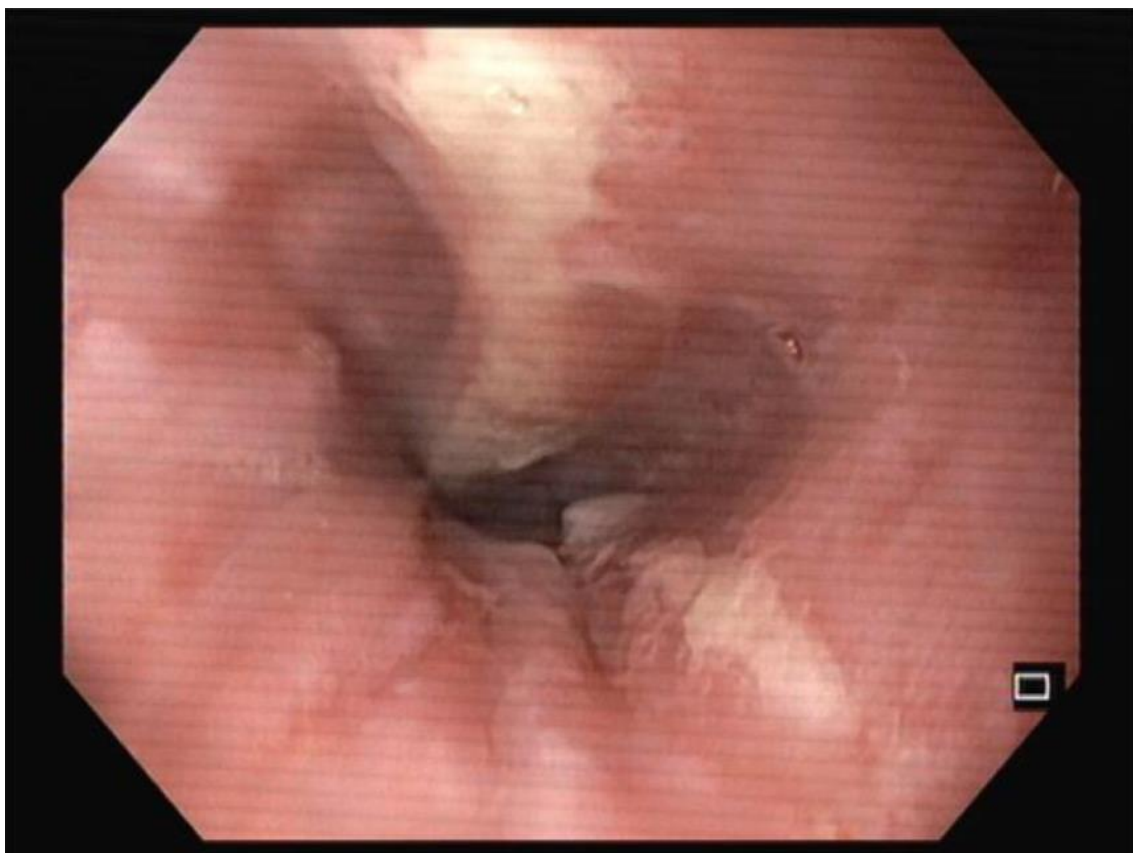


Figura 1: EDA - Esófago inferior com erosões lineares

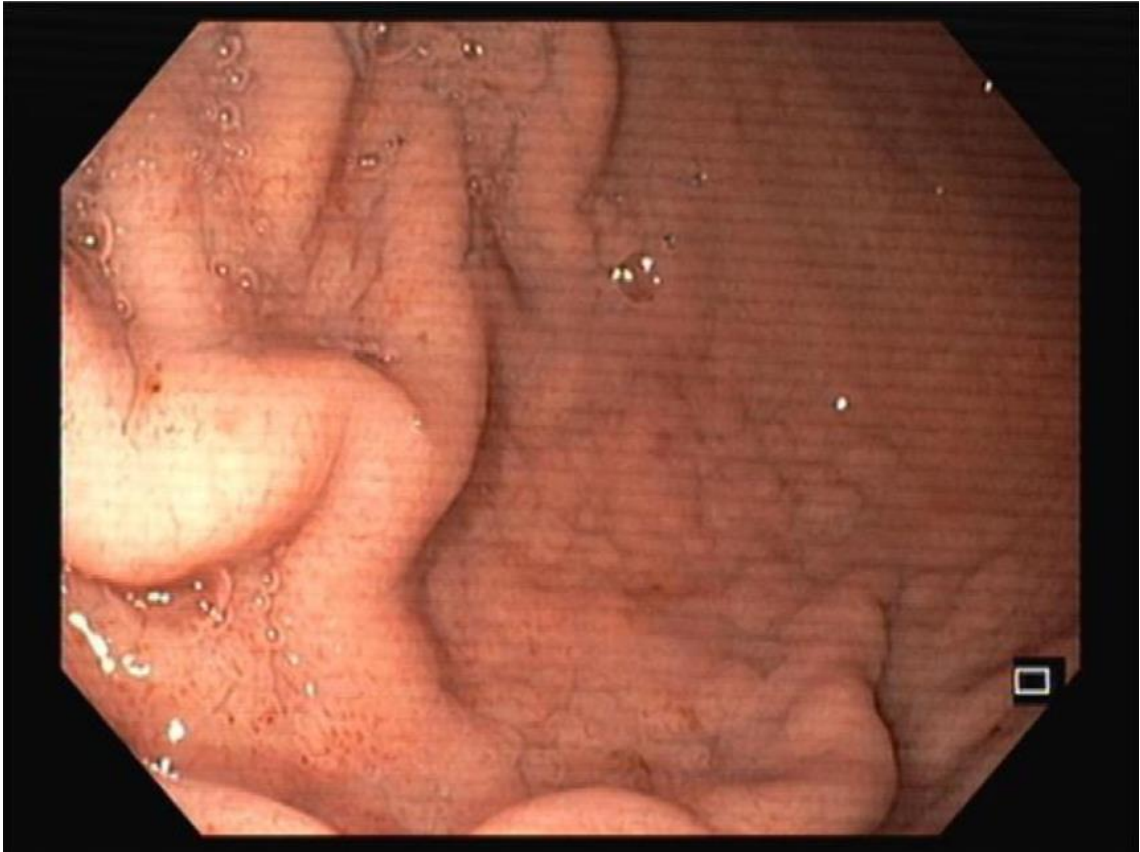


Figura 2: EDA - Corpo gástrico com pregas espessadas

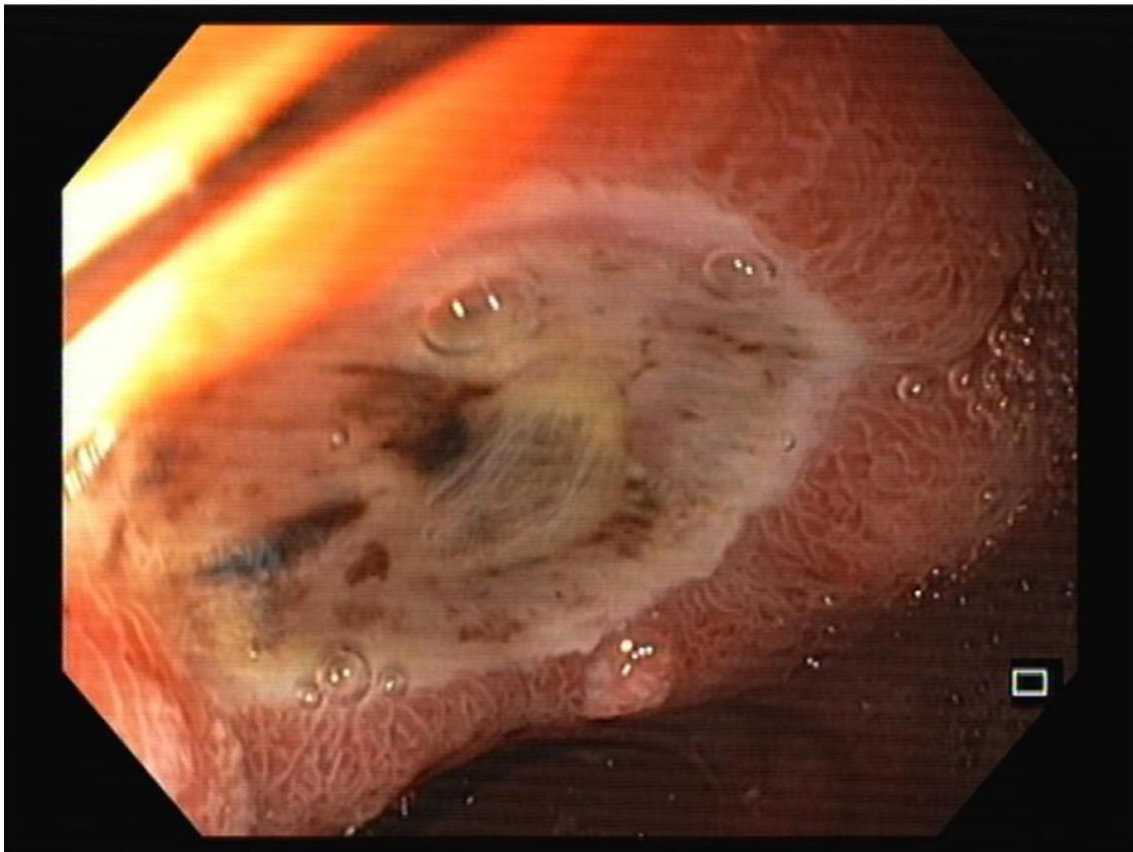


Figura 3: EDA - Porção DII do duodeno com úlcera escavada e pigmento hematínico

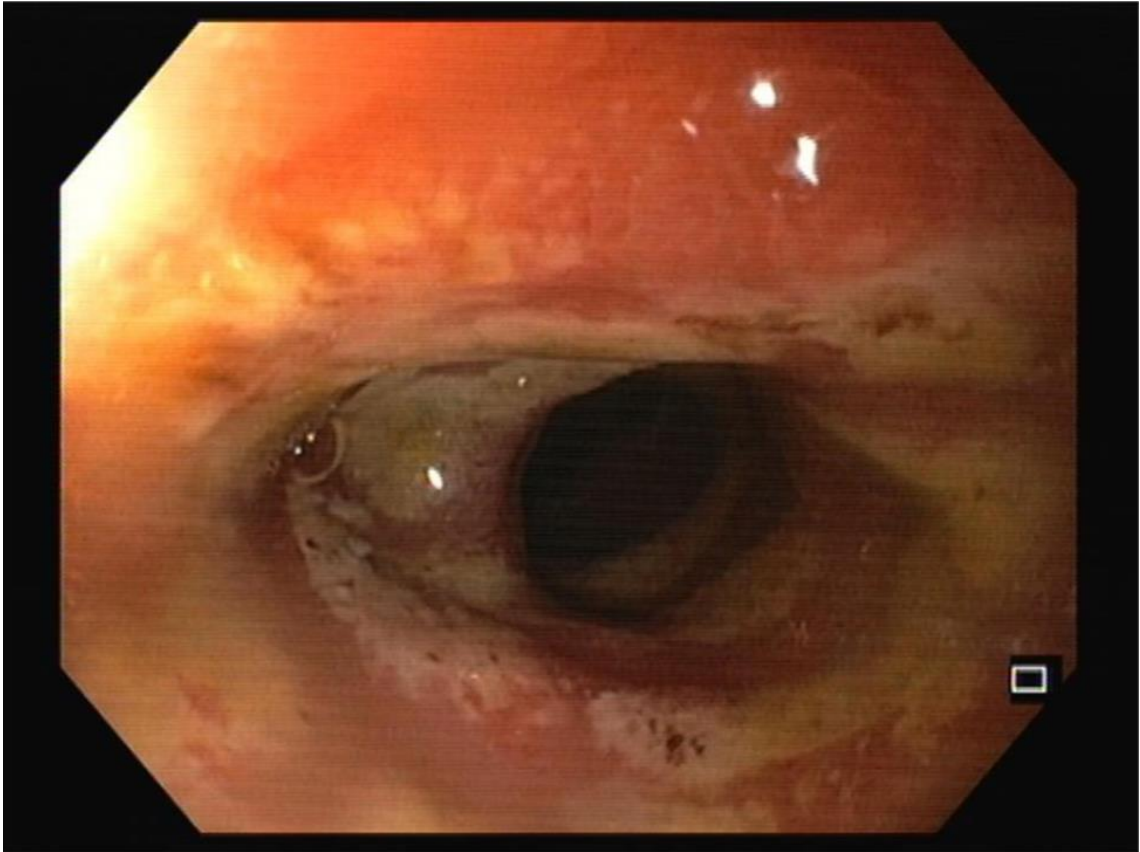


Figura 4: EDA - Porções DIII/DIV do duodeno com múltiplas erosões

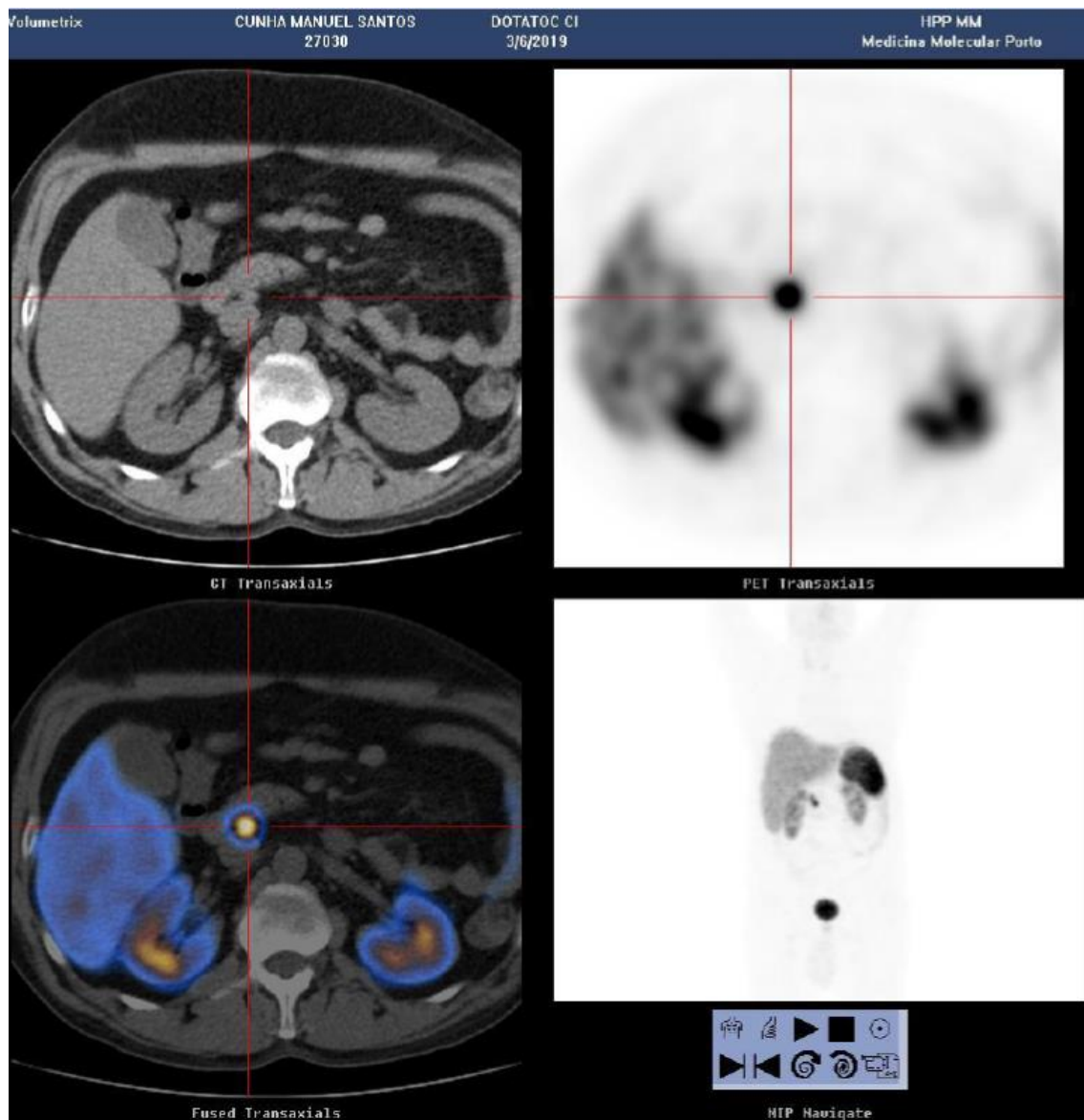


Figura 5: PET com Ga68-DOTA-TOC - lesão hipercaptante

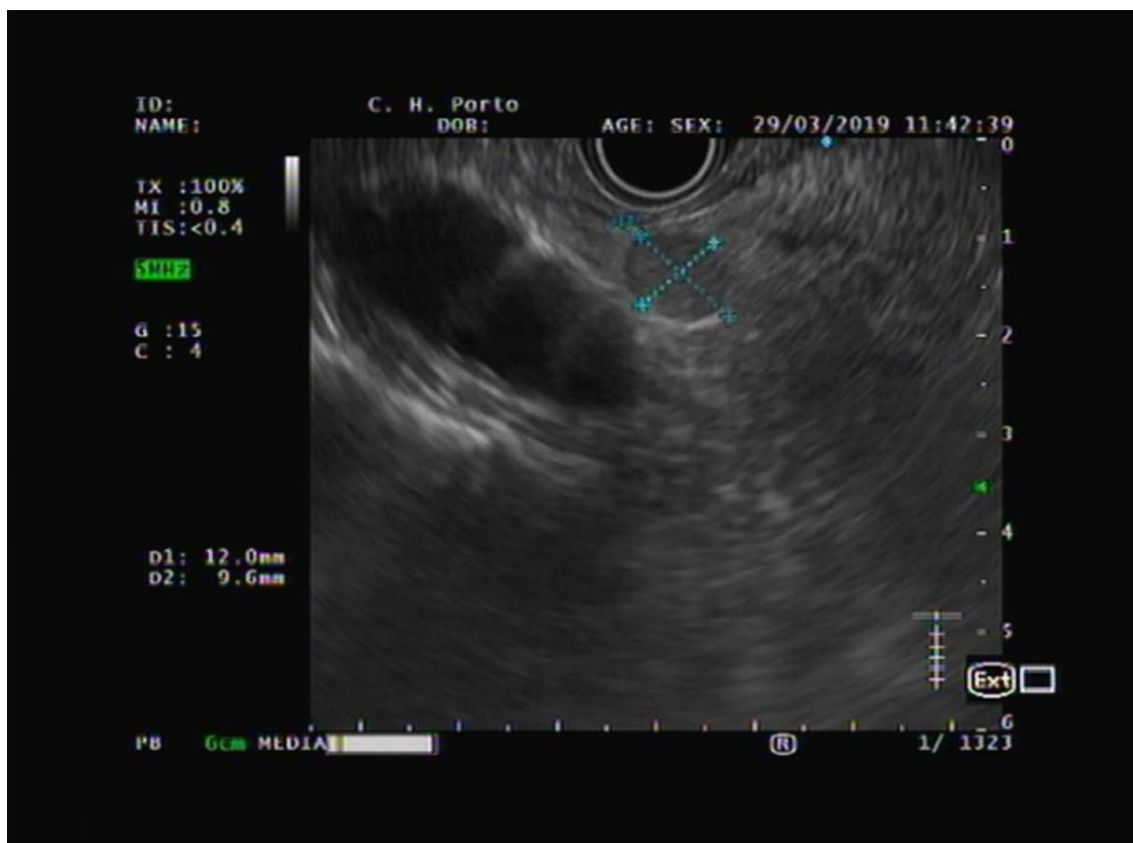


Figura 6: Ecoendoscopia - lesão nodular de maior dimensão

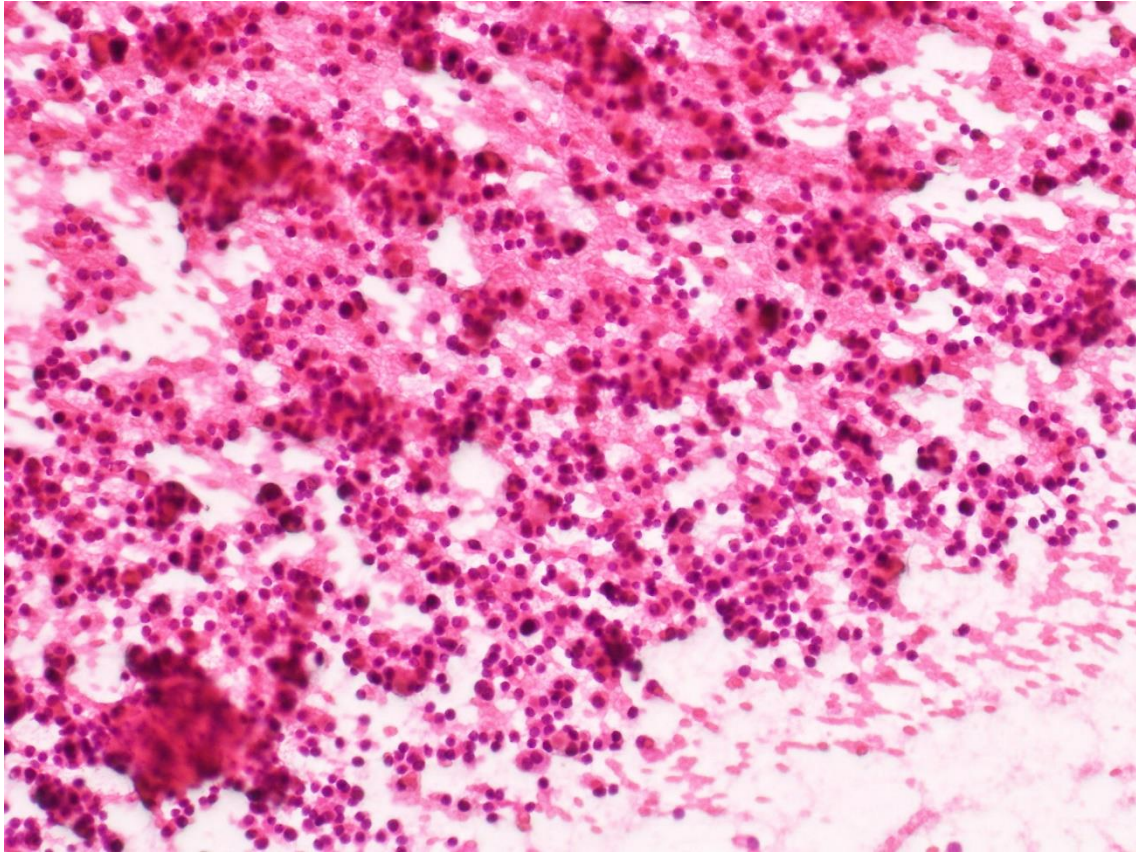


Figura 7: Citologia – células isoladas e em agregado tipo “roseta”. Ampliação 10x10.

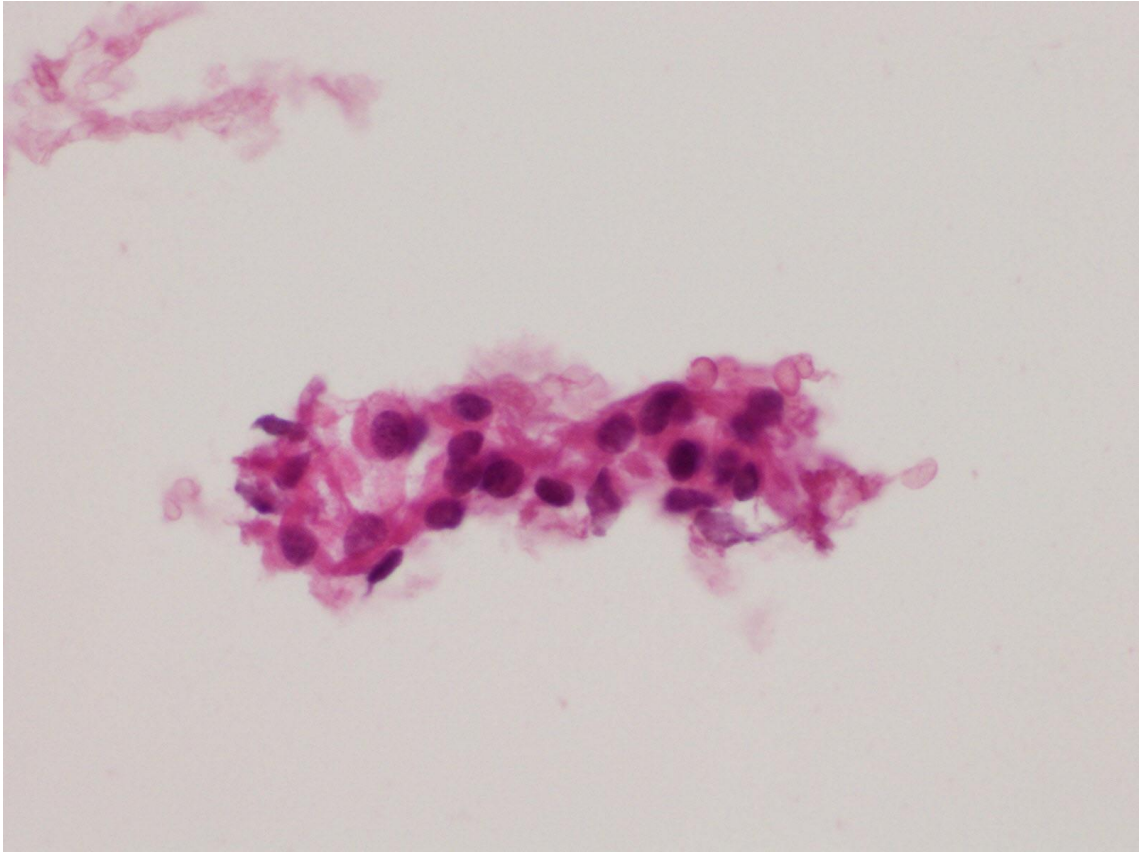


Figura 8: Citologia - Células com fenótipo plasmacitóide, citoplasma pálido e núcleo com cromatina nuclear em "sal e pimenta". Ampliação 10x40.

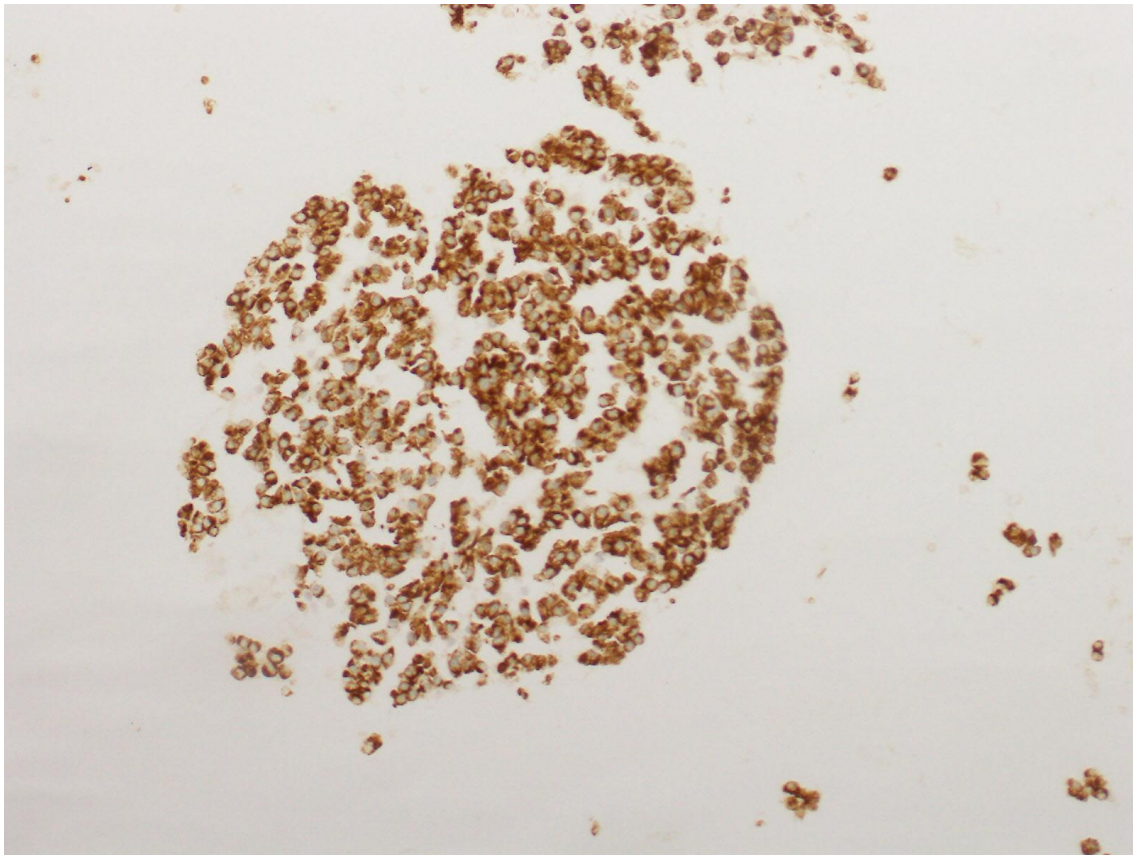


Figura 9: Imunohistoquímica – células neoplásicas com imunorreatividade para CAM 5.2. Ampliação 10x10.

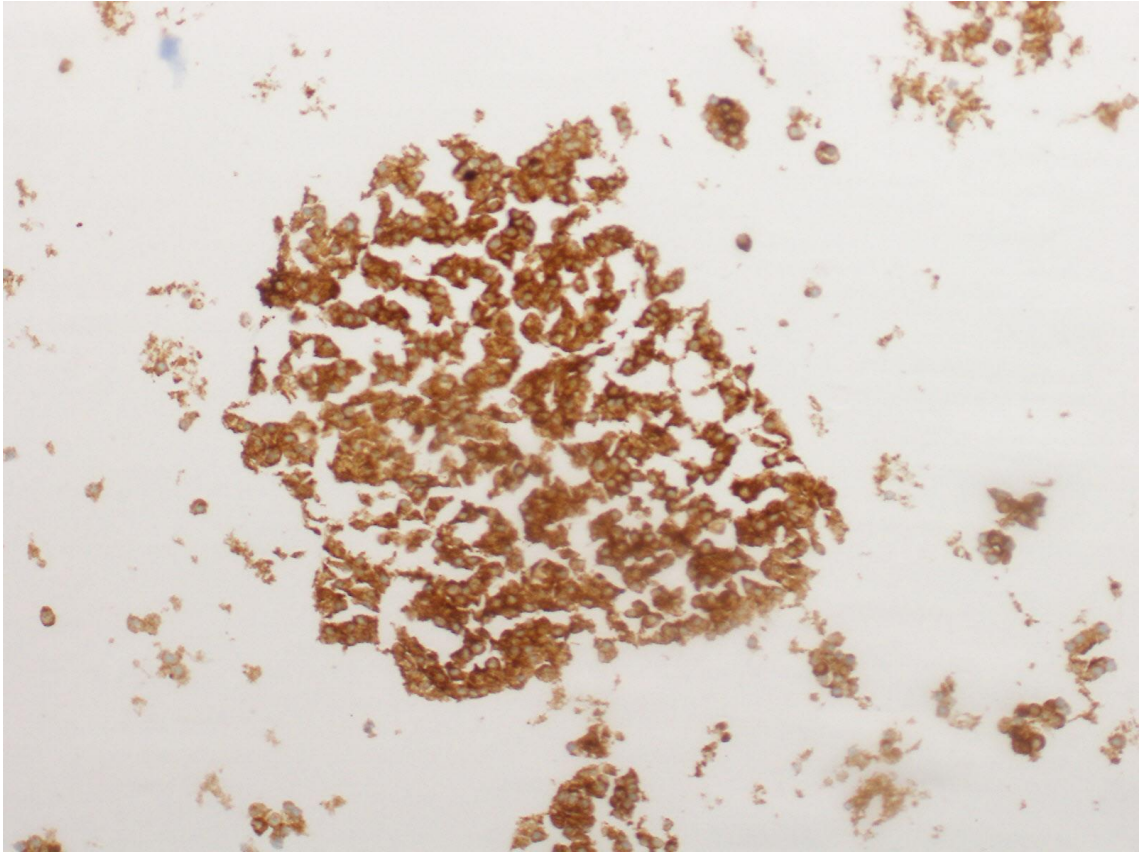


Figura 10: Imunohistoquímica – células neoplásicas com imunorreatividade para Sinaptofisina e Cromogranina. Ampliação 10x10.

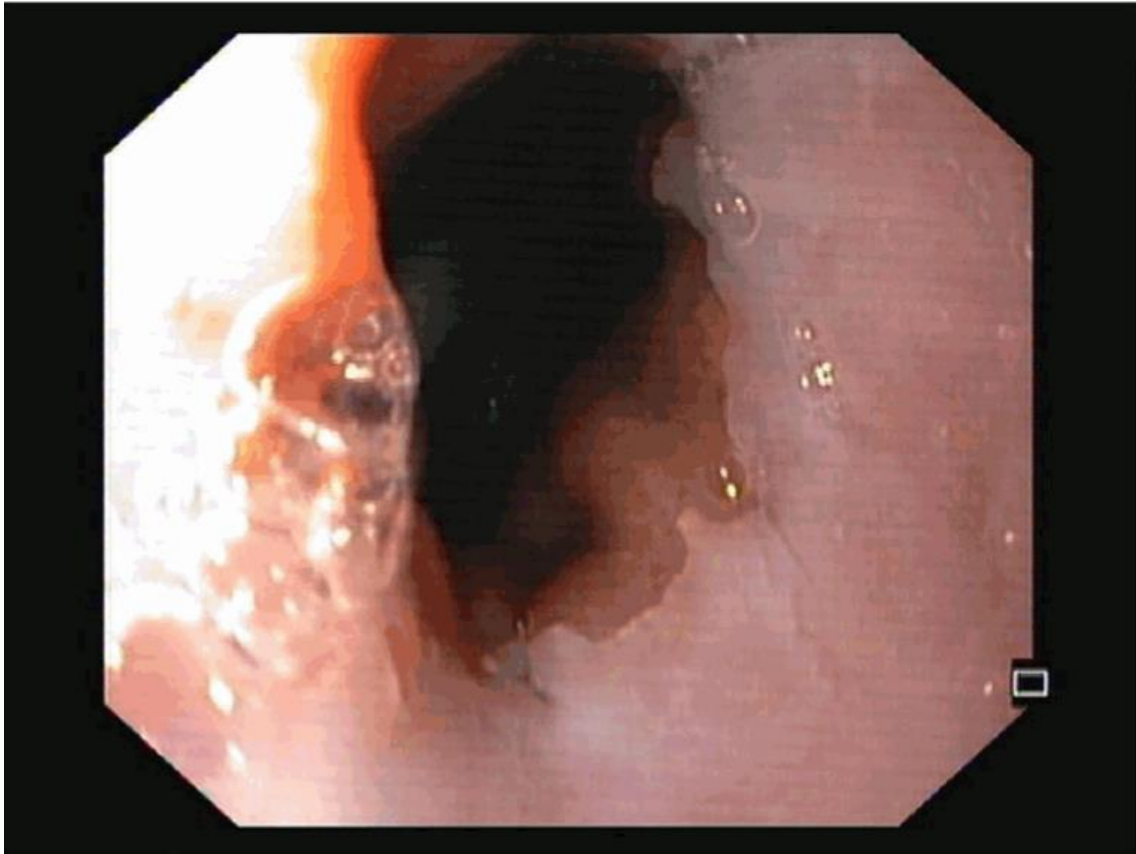


Figura 11: EDA - Esófago inferior sem lesões após 1 ano de tratamento

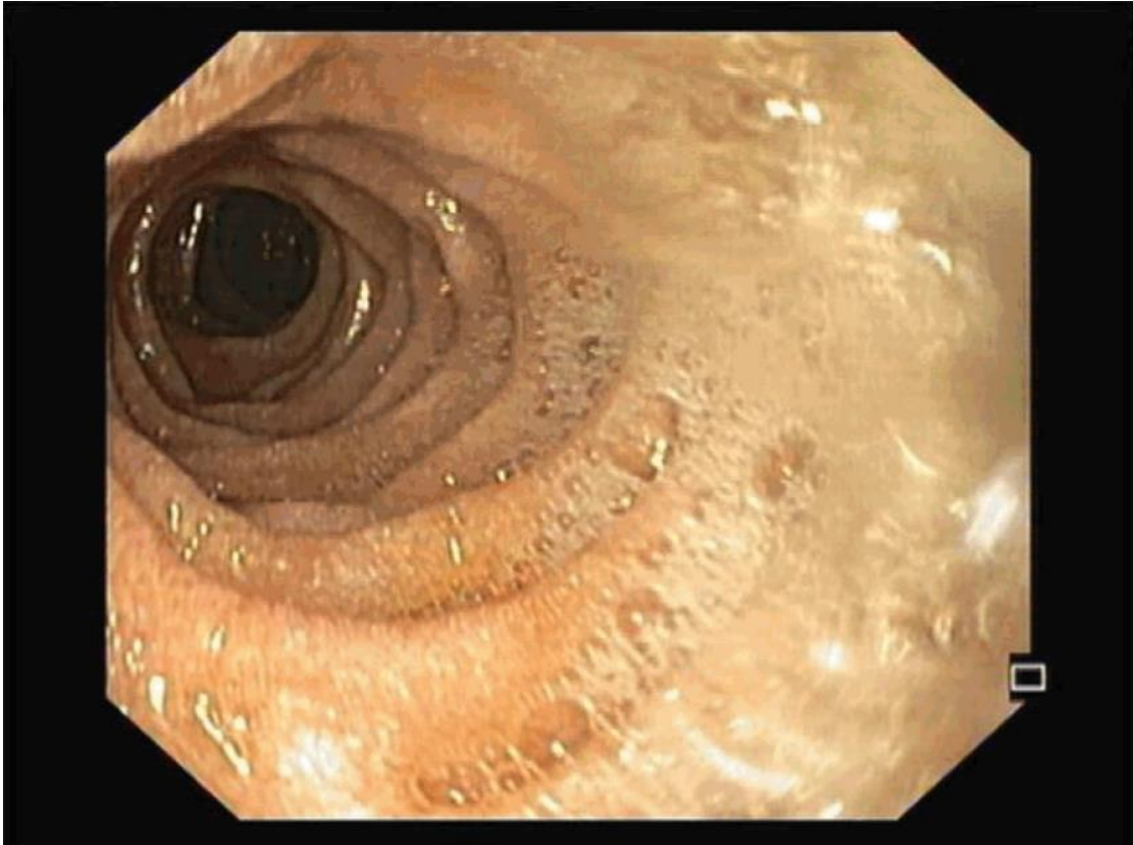


Figura 12: EDA - Porção DII do duodeno com resolução da úlcera péptica

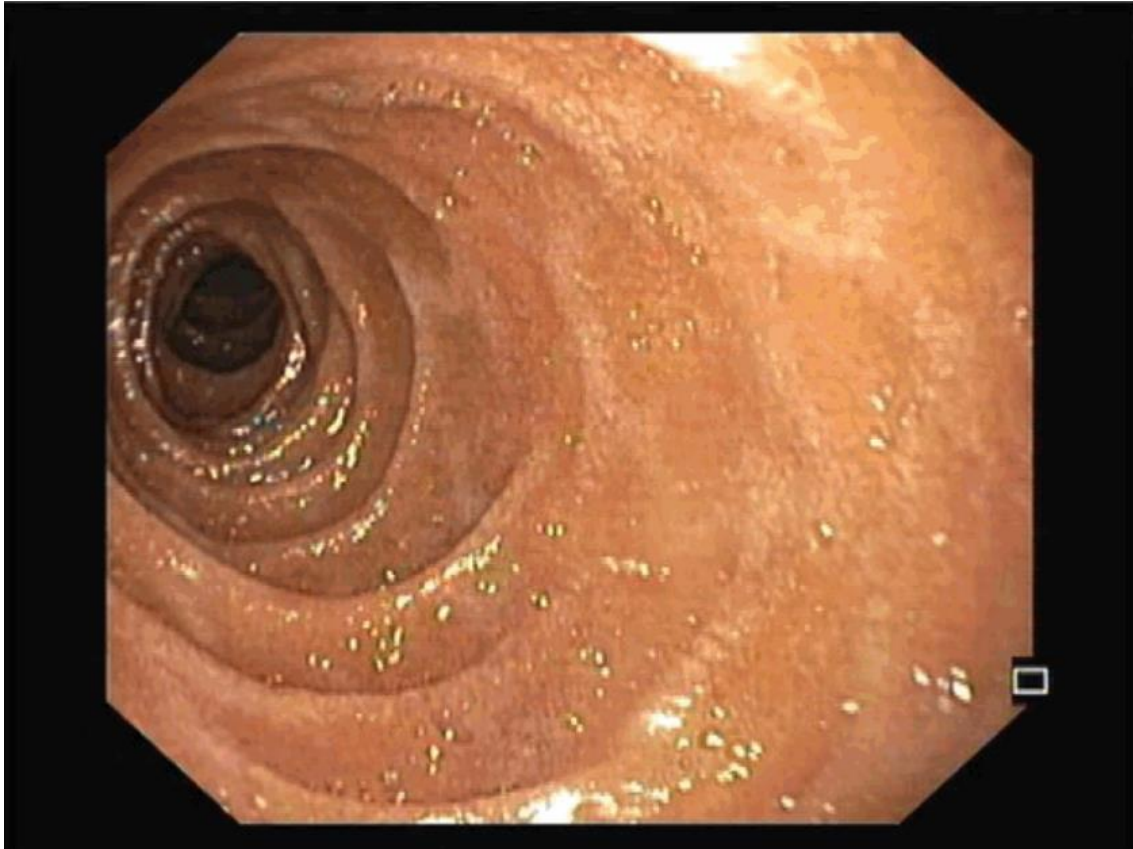


Figura 13: EDA - Porções DIII/DIV do duodeno com resolução das erosões

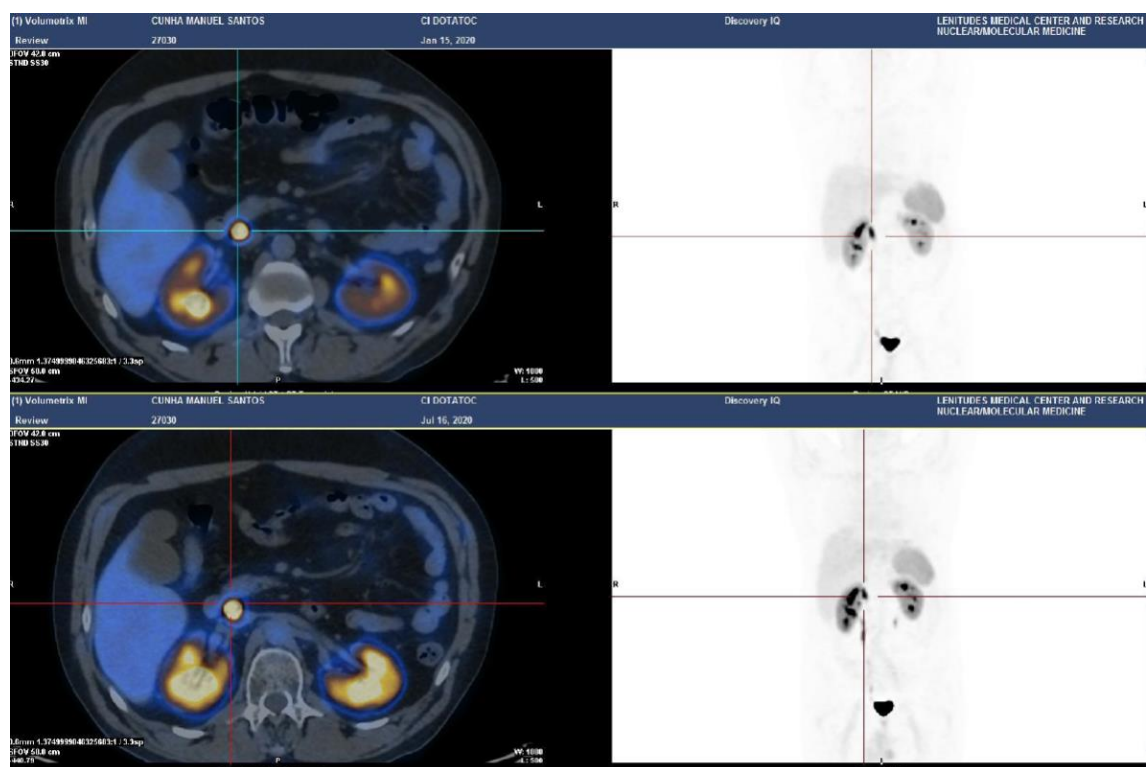


Figura 14: PET com Ga68-DOTA-TOC – exame de seguimento

Anexo - Parecer da Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário do Porto



Exma. Sra. Ana Margarida Sabino
Estudante do ICBAS

ASSUNTO: Caso Clínico - MIM - “Síndrome de Zollinger Ellison – A propósito de uma causa rara de diarreia crónica” – N/ REF.º 2020.279(CC-DEFI/224-CE)

O Conselho de Administração do CHUP autoriza a realização do estudo acima mencionado, a realizar no Serviço de Gastrenterologia desta Instituição e tendo como Investigador Principal Ana Margarida Sabino, estudante do ICBAS.

O estudo foi previamente analisado pela Comissão de Ética do CHUP|ICBAS, pela Direção do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHUP e pelo Presidente do Conselho de Administração, tendo obtido parecer favorável.

Cumprimentos,

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO
8/4/2021

Dr. PAULO BARBOSA	Dr.ª RITA MOREIRA
Presidente	Vogal Executiva
Prof. Doutor JOSÉ BARROS	Dr.ª RITA VELOSO
Diretor Clínico	Vogal Executiva
Enf.º EDUARDO ALVES	
Enfermeiro Diretor	

* Em todas as eventuais comunicações posteriores sobre este estudo é indispensável indicar a nossa ref.º.

APRECIAÇÃO E PARECER PARA A REALIZAÇÃO DE CASO CLÍNICO - MIM

Título: "Síndrome de Zollinger Ellison – A propósito de uma causa rara de diarreia crónica"		Ref.º: 2020.279(CC-DEFI/224-CE)
		Investigador: Ana Margarida Sabino Estudante do ICBAS

DIREÇÃO DE ENFERMAGEM: ☒ NÃO SE APLICA ☐ PARECER FAVORÁVEL ☐ PARECER NÃO FAVORÁVEL Data: _____	PRESIDENTE DO CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO: ☒ PARECER FAVORÁVEL ☐ PARECER NÃO FAVORÁVEL Data: 06 ABR. 2021 _____ Dr. PAULO BARBOSA Presidente do Conselho de Administração do CHUP
--	--

Deferido pelo RAI (Responsável pelo Acesso à Informação) a 27 de março de 2021.

PARECER FAVORÁVEL

06 ABR. 2021

Dr. SEVERO TORRES
Assessor do Presidente do Conselho de Administração

Em conformidade. Pode ser autorizado.

Prof.ª Doutora Luísa Lobato
Diretora do DEFI

Luísa Lobato 30/03/2021
Diretora do DEFI

APRECIAÇÃO E VOTAÇÃO DO PARECER

Deliberação	Data: 13 11 2021	Órgão: Reunião Plenária
Título: "Síndrome de Zollinger Ellison – A propósito de uma causa rara de diarreia crónica"		Ref.º: 2020.279(CC-DEFI/224-CE)
Protocolo/Versão: CC	Promotor: o(a) próprio(a)	Investigador / Local: Ana Margarida Sabino S. de Gastrenterologia - CHUP

A Comissão de Ética CHUP / ICBAS, ao abrigo do disposto no Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de Outubro, em reunião realizada nesta data, apreciou a fundamentação do relator sobre o pedido de parecer para a realização do **CC-MIM** acima referenciado:

Ouvido o Relator, o processo foi votado pelos Membros da Comissão de Ética CHUP / ICBAS presentes:

Presidente: Prof. Doutor João Nuno Melo Beirão

Vice-Presidente: Dr.ª Paulina Aguiar

Dr. Aníbal Albuquerque, Prof.ª Doutora Carla Teixeira, Dr.ª Cármen de Carvalho, Dr.ª Fernanda Manuela Costa, Dr. Gonçalo Senra, Prof. Doutor José António Pinho, ~~Prof.ª Doutora Margarida Araújo~~, Prof.ª Doutora Maria Strecht, ~~Prof.ª Doutora Paula Cristina Pereira~~.

Resultado da votação:

PARECER FAVORÁVEL

A deliberação foi aprovada por unanimidade.

Pelo que se submete à consideração superior.

Data 13 | 11 | 2021

O Presidente da Comissão de Ética CHUP / ICBAS


Prof. Doutor João Nuno Melo Beirão

Imp.10/2019