

Investigação e manejo de Hipergastrinemia no contexto de Hiperparatireoidismo e Macroadenoma Hipofisário: relato de caso

Investigation and management of Hypergastrinemia in the context of Hyperparathyroidism and Pituitary Macroadenoma: case report

DOI:10.34119/bjhrv6n3-074

Recebimento dos originais: 10/04/2023

Aceitação para publicação: 10/05/2023

Rodrigo Oliveira de Almeida

Especialista em Gastroenterologia

Instituição: Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV) – Manaus

Endereço: Rua Tomas de Vila Nova, 300, Centro, Manaus - AM, CEP: 69020-170

E-mail: rodrigoalmei@gmail.com

Aline de Vasconcelos Costa e Sá Storino

Especialista em Gastroenterologia e Endoscopia

Instituição: Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV) – Manaus

Endereço: Rua Tomas de Vila Nova, 300, Centro, Manaus - AM, CEP: 69020-170

E-mail: alinestorino@gmail.com

Wilson Marques Ramos Junior

Especialista em Gastroenterologia e Hepatologia

Instituição: Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV) – Manaus

Endereço: Rua Tomas de Vila Nova, 300, Centro, Manaus - AM, CEP: 69020-170

E-mail: wilsonmarquesam@gmail.com

RESUMO

A hipergastrinemia é uma condição decorrente da secreção aumentada de ácido gástrico, que pode ter como origem diversas condições clínicas, dentre elas, os tumores denominados gastrinomas, que se desenvolvem principalmente no pâncreas. A esta condição podem estar associadas também alterações nas glândulas hipófise e paratireoides, podendo este quadro ser um indicativo de uma síndrome genética conhecida como neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM-1). No presente estudo, foi realizado o acompanhamento de uma paciente que apresentou uma série de sintomas sugestivos de NEM-1, com alterações nos exames laboratoriais (níveis de gastrina, prolactina e paratormônio) e de imagens (Endoscopia digestiva Alta, Tomografia de abdome e Ressonância Magnética de crânio). Foi prescrito deslansoprazol, um Inibidor da Bomba de Protons (IBP), na dose de 60 mg/dia, resultando em rápida melhora dos sintomas gastroesofágicos, além de carbegolina na dose de 1 mg/semana, para controle da hiperprolactinemia decorrente da disfunção hipofisária. Além disso, foi cogitada a necessidade de intervenção cirúrgica em caso de possibilidade de cura, ou do surgimento de novos tumores com potencial malignidade.

Palavras-chave: Hipergastrinemia, Hiperprolactenemia, Hiperparatireoidismo, NEM-1.

ABSTRACT

Hypergastrinemia is a condition resulting from increased secretion of gastric acid, resulting from several clinical conditions, including tumors called gastrinomas, which develop mainly in the pancreas. This condition may also be associated with changes in the pituitary and parathyroid glands, which may be indicative of a genetic syndrome known as multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1). In the present study, a patient was monitored who presented a series of symptoms suggestive of MEN-1, with considerable alterations (remove) in laboratory tests (gastrin, prolactin and parathyroid hormone levels) and images (Upper digestive endoscopy and resonance Skull magnetic). Deslansoprazole, a Proton Pump Inhibitor, at a dose of 60 mg/day, resulting in rapid improvement of gastroesophageal symptoms, was prescribed, in addition to cabergoline at a dose of 1 mg/week, to control hyperprolactinemia resulting from pituitary dysfunction. In addition, the need for surgical intervention was considered in case of possibility of cure, or the appearance of new tumors with malignant potential.

Keywords: Hyperastrinemia, Hyperprolactenemia, Hyperparathyroidism, MEN-1.

1 INTRODUÇÃO

A gastrina é um hormônio produzido pelas células G do estômago, em resposta à presença de alimento no antro gástrico, ou à estimulação neural. Este hormônio atua induzindo as células parietais do estômago a secretar o pepsinogênio, que é convertido em pepsina na presença do ácido gástrico. A hipergastrinemia, é uma condição decorrente da secreção aumentada de ácido gástrico. Nessa condição, observa-se uma hipersecreção de ácido gástrico decorrente de uma secreção ectópica por um gastrinoma (Gonzales *et al.*, 2022; Carballo *et al.*, 2016; Mcguigan & Wolfe, 1980).

Os gastrinomas são tumores neuroendócrinos, que produzem gastrina de forma anormal, que em cerca de 95% dos pacientes encontram-se localizados no pâncreas, duodeno e linfonodos, caracterizando a síndrome de Zollinger-Ellison (SZE). No entanto, em 5% dos casos podem se apresentar em diferentes órgãos como o coração, fígado, estômago, ovário, paratireoide, jejuno e nos rins (Norton *et al.*, 2004). Para o tratamento da SZE, a primeira escolha são os inibidores da bomba de prótons que apresentam eficácia duradoura para o controle dos níveis de gastrina, devendo se atentar ao fato que a descontinuação do tratamento pode ocasionar aumento súbito da acidez gástrica, potencialmente perigoso (Poitras *et al.*, 2018).

Os tumores endócrinos do trato digestivo são raros, todavia, demandam por um tratamento multidisciplinar, sendo a intervenção cirúrgica para a excisão, o único tratamento curativo, permitindo controlar uma possível síndrome hormonal e prevenir complicações locais (Kianmanesh *et al.*, 2004).

Ellison e Johnson (2009) relatam que presença dos gastrinomas pode estar também associada ao diagnóstico de uma síndrome genética conhecida como neoplasia endócrina múltipla tipo 1, originada por mutação no gene NEM-1, também denominada como Síndrome de Wermer, na qual são observados hiperparatireoidismo e tumores da hipófise e mais comumente do pâncreas, ocorrendo em cerca de 70% dos pacientes, sendo assim conhecidos como tumores nos 3P's. Uma outra condição pode levar à mutação no proto-oncogene RET, causando a neoplasia endócrina múltipla do tipo 2 (NEM-2) (Steiner *et al.*, 1968), que não compreende o escopo do presente estudo.

A Síndrome da NEM-1 é uma doença hereditária rara, que apresenta uma baixa prevalência de 2-3 casos por 100.000 pessoas, sendo observada no sexo feminino e no sexo masculino em proporções semelhantes, sem que tenha sido evidenciada também uma relação entre raça e área geográfica (Romei *et al.*, 2008). Além disso, foi constatado que alguns indivíduos são diagnosticados com a síndrome da NEM-1 sem histórico familiar, e nesses casos a doença é classificada como NEM-1 esporádica (Pardi *et al.*, 2017). Para o diagnóstico da NEM-1 faz-se necessária a confirmação de tumores em pelo menos dois dos locais mais frequentes (paratireoides, pâncreas, hipófise), de forma que o diagnóstico precoce e adoção imediata da intervenção terapêutica, assumem grande importância na redução da morbidade e mortalidade posteriores ao descobrimento da doença (Guimarães, 2007). Além disso, segundo Holff e Hauache (2005), é importante que seja realizado o rastreamento genético e bioquímico do NEM-1, posto que a detecção precoce de alterações genéticas pode auxiliar na prevenção e/ou tratamento de algumas morbidades associadas.

Para o tratamento da NEM-1, deve ser considerada a individualização de cada caso de acordo com os órgãos acometidos e manifestações clínicas do paciente e no caso de se optar por intervenção cirúrgica, o possível surgimento de sequelas como hipoparatiroidismo, hipopituitarismo e insuficiência pancreática exócrina e endócrina devem ser levado em conta (Holff & Hauache, 2005).

Portanto, trata-se de uma doença para a qual o tratamento é complexo e a cura é difícil, uma vez que podem ser indicados diversos procedimentos cirúrgicos assim como a terapêutica medicamentosa. Além disso, é importante destacar que os tumores apresentam alto potencial de recidivas e podem desencadear síndromes hormonais relevantes (Marx *et al.*, 1998).

O presente estudo teve como objetivo a descrição do acompanhamento de um caso clínico de paciente do sexo feminino, que foi atendida no setor de Gastroenterologia do Hospital Universitário Getúlio Vargas, em Manaus – AM, com suspeita de NEM-1, associada à hipergastrinemia.

2 METODOLOGIA

Este trabalho foi desenvolvido na forma de um relato de caso clínico, em conformidade com o Código de Ética Médica, cujo Artigo 75, determina ser “vedado ao médico fazer referência a casos clínicos identificáveis, exibir pacientes ou seus retratos em anúncios profissionais ou na divulgação de assuntos médicos, em meios de comunicação em geral, mesmo com autorização do paciente”. Assim, no presente relato de caso, não foram publicadas informações que permitissem a identificação do paciente por pessoas alheias a equipe. Os dados foram obtidos por meio de revisão do prontuário e entrevista com a paciente e documentado com a aplicação de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) com a concordância da mesma.

2.1 RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 36 anos, sem comorbidades prévias com queixa de pirose e refluxo gastroesofágico refratário à terapia com IBP há 2 anos (omeprazol e pantoprazol). Evoluiu com astenia, diarreia, amenorreia, cefaleia frontal e turvação visual. Em história familiar possui irmã com diagnóstico de gastrinoma. Realizou endoscopia digestiva alta com achados de esofagite grau D de Los Angeles, pangastrite e hiperrugosidade em mucosa de fundo e corpo gástricos. A biópsia gástrica evidenciou áreas de metaplasia intestinal incompleta e hiperplasia foveolar, sugestiva de uso crônico de IBP, além da presença de *Helicobacter pylori*.

Os exames laboratoriais evidenciaram dosagem de gastrina igual a 1000 pg/ mL (referência < 115 pg/ mL), além de prolactina de 197 pg/ mL (referência < 29 pg/mL) e paratormônio de 189 pg/ mL (referência < 88 pg/mL). A tomografia de abdome evidenciou focos arredondados em região caudal do pâncreas, inespecíficos. A ressonância de encéfalo demonstrou macroadenoma hipofisário com 4,7 x 4,7 x 3,7 cm. A paciente apresentou melhora dos sintomas com uso de deslansoprazol 60 mg/ dia e em acompanhamento com a endocrinologia foi prescrito carbegolina 1 mg/ semana.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi observado que a paciente apresentou níveis de gastrina, muito superiores ao máximo do valor de referência, sugerindo a condição de hipergastrinemia o que estava causando o refluxo gastroesofágico, devido a hipersecreção ácida estomacal. Conforme evidenciado nos exames bioquímicos, a paciente apresentou dosagem de gastrina de 1000 pg/mL, e de acordo com a literatura, valores superiores a 300 pg/ mL são sugestivos de gastrinoma. Vale enfatizar ainda a presença de *Helicobacter pylori*, que também está associada às lesões ulcerosas e

reincidência de gastrite e úlceras gástricas e duodenais (Goodwin, 1997). A paciente também apresentou valores elevados de prolactina e paratormônio, evidenciando disfunções da hipófise e paratireoide, respectivamente. Esta tríade de sintomas caracteriza a NEM-1, com gastrinoma, hiperparatireoidismo primário e tumor de hipófise (Efracimidis *et al.*, 2022; Rossi *et al.*, 2021).

As alterações nos exames laboratoriais solicitados para a paciente neste caso, são condizentes com a sintomatologia que pode caracterizar a neoplasia endócrina múltipla. Fortes e outros (2021) encontraram em uma paciente de 60 anos com diagnóstico conclusivo de NEM-1 e alterações semelhantes ao presente estudo, com valores elevados de prolactina, gastrina e paratormônio.

Segundo Guimarães (2007), o hiperparatireoidismo primário é a manifestação clínica mais observada em pacientes portadores da NEM-1, estando presente em até 90% dos casos relatados, seguido de tumores de pâncreas, observados em cerca de 81% dos pacientes. Quando os tumores de pâncreas estão presentes, a sintomatologia varia de acordo com o hormônio pancreático secretado. No presente caso, observou-se hipersecreção de gastrina, sugerindo a presença do gastrinoma, tumor gastroenteropancreático, causador da síndrome de Zollinger-Ellison, na qual se observam úlceras gástricas por vezes refratárias ao tratamento farmacológico, além de diarreia crônica.

Uma recente pesquisa bibliográfica, concluiu que a Síndrome de Zollinger-Ellison é frequente em pacientes com Neoplasia Endócrina Múltipla do tipo 1, sendo de alta conversão o diagnóstico de NEM-1 em pacientes atendidos por gastrinomas. Ressaltando a importância do tratamento de condições como hiperparatireoidismo e descontinuação do uso de Inibidores de Bomba de Prótons por pelo menos 48h para diagnóstico confiável da ZES. A alta incidência dos gastrinomas em pacientes com Neoplasia Endócrina Múltipla do tipo 1, faz seu diagnóstico precoce de suma importância para condução dos casos, visto que a abordagem terapêutica difere entre os casos individuais de Síndrome de Zollinger-Ellison e os casos associados à NEM-1 sendo de alta conversão o diagnóstico de NEM-1 em pacientes atendidos por gastrinomas (Assis *et al.*, 2021).

Quanto às características endoscópicas, estas são inespecíficas e podem incluir erosões, úlceras e dobras gástricas aumentadas (Dacha *et al.*, 2015). Nesta paciente, os achados nas imagens obtidas por endoscopia digestiva alta (EDA) indicaram esofagite distal intensa, conforme apresentado na Figura 1.

Para a condição de hipergastrinemia, é praxe a prescrição de tratamento com inibidores de bomba de prótons (IBP), que têm mostrado eficácia no controle dos sintomas. Como a paciente apresentou refratariedade ao omeprazol e pantoprazol, foi prescrito deslansoprazol na

dose de 60 mg/dia, resultando em rápida melhora dos sintomas. O tratamento prescrito para *Helicobacter pylori* foi com esquema composto por amoxicilina e claritromicina, com manutenção do IBP durante e após o tratamento da bactéria.

Figura 1 – Imagens resultantes da EDA na paciente em estudo.



Fonte: Autores, 2023.

Os adenomas hipofisários incidem em até 65% dos pacientes de NEM-1, todavia, são encontrados como manifestação inicial da doença em apenas 17% dos pacientes, é de envolvimento policêntrico e assim como nos tumores de pâncreas, seus sintomas variam de acordo com o hormônio secretado.

O prolactinoma é a forma mais comum quando o tumor de hipófise está relacionado com a NEM-1, tendo como principais sintomas galactorréia e amenorreia sendo menos comum em adenomas hipofisários familiares isolados, o que auxilia o diagnóstico diferencial (Norton *et al.*, 2004). Neste caso, foi observado que a paciente apresentou elevados níveis de prolactina, compatíveis com a presença de prolactinoma. A classe terapêutica mais indicada para esta situação é a dos agonistas dopaminérgicos, mais especificamente a cabergolina.

Conforme evidenciado na figura 2, a ressonância magnética de crânio (encéfalo) da paciente, revelou a presença de macroadenoma hipofisário, com lesões selar e supra-selar, sugestivas de neoplasia da hipófise.

Diante destes achados, para o tratamento da hiperprolactinemia resultante da disfunção causada pelo tumor hipofisário, foi prescrita cabergolina na dose de 1 mg/semana, tendo sido observada boa resposta inicial ao tratamento, com a paciente apresentando regressão dos sintomas e queda dos níveis séricos de prolactina. Além destas intervenções, a paciente e seus

familiares foram informados sobre a possibilidade de intervenção cirúrgica, ou radioterapia, na possibilidade de terapia curativa e/ou em caso de potencial malignidade.

Figura 2 – Imagem resultante da ressonância magnética de crânio.



Fonte: Autores, 2023.

O TNE (tumores neuroendócrinos) de intestino delgado é uma entidade rara e de curso indolente na maioria dos casos. Esse fato torna seu diagnóstico difícil e, muitas vezes, ele é feito de forma incidental. Grande parte dos pacientes têm o diagnóstico estabelecido quando já estão em quadros avançados de doença, a partir de estudo histopatológico realizado por excisões cirúrgicas. Pacientes com sintomas relacionados à secreção hormonal pelo tumor se beneficiam de terapia medicamentosa, servindo também para diminuir progressão de doença em casos selecionados. O tratamento cirúrgico é bem estabelecido como primeira linha devido à boa sobrevida em tumores iniciais e em alguns casos metastáticos. A terapia medicamentosa é reservada para quadros avançados sem expectativas de cura, com estudos em andamento sobre novas drogas em combinação que atuem na melhoria de sintomas e estabilização do crescimento tumoral (Rocha *et al.*, 2021).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tumores ectópicos secretores de gastrina associados à NEM-1 geralmente localizam-se no pâncreas, todavia podem ser encontrados em outros sítios. Os gastrinomas geralmente crescem lentamente de forma que os pacientes podem apresentar uma longa sobrevida após a descoberta do tumor. Neste caso clínico foi observado que a paciente apresenta nódulos na cauda do pâncreas, que seguem em investigação. Foi constatado também a presença de adenoma hipofisário, com significativa alteração dos níveis séricos de prolactina, além de

alterações nas concentrações séricas de paratormônio, caracterizando hiperfunção das paratiroides.

A NEM-1, é uma condição para a qual é difícil o diagnóstico, ao passo que se não diagnosticada precocemente, pode levar a complicações decorrentes de síndromes hormonais, resultando em considerável piora da qualidade de vida dos pacientes acometidos pela síndrome. Neste relato de caso, a paciente está submetida a minucioso acompanhamento com gastroenterologia, endocrinologia e neurocirurgia, para detectar precocemente o surgimento de novos tumores, além disso, ela será submetida também a realização de teste genético para confirmar ou descartar a hipótese de NEM-1.

Diante do exposto, face às escassas publicações em língua portuguesa abordando este tema, sugerimos que concomitantemente a notificação de novos casos de NEM-1, sejam disponibilizadas pela comunidade acadêmica mais publicações referentes ao tema.

REFERÊNCIAS

Assis, J. C. G., Morais, P., Assis, M. C. G., Paula, F. V., Martins, N. R., Gomes, S. M., Zanon, A. P., Lacerda, T. F., Falcão, C. L., Fernandes, L. L. B., & Rodrigues, G. M. R. (2021). Síndrome de Zollinger-Ellison em pacientes com Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1. *Brazilian Journal of Health Review*, 4 (6), 27921–27928. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n6-344>

Código de ética médica: resolução CFM nº 1.931, de 17 de setembro de 2009 (versão de bolso) / Conselho Federal de Medicina – Brasília: Conselho. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/etica-medica/codigo-2010>.

Dacha, S., Razvi, M., Massaad, J., Cai, Q., & Wehbi, M. (2015). Hypergastrinemia. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. v. 3, n. 3, p. 201-208. <https://doi.org/10.1093/gastro/gov004>.

Effraimidis, G; Knigge, U; Rossing, Maria; Oturai, P; Rasmussen, Å. K.; & Feldt-Rasmussen, U. (2022). Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1) and neuroendocrine neoplasms (NENs). *Seminars In Cancer Biology*, [S.L.], v. 79, p. 141-162. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.04.011>

Ferrandino, C. F. & Umaña-Brenes, A. A. (2016). Síndrome de Zollinger - Ellison. *Med Leg Costa Rica*. v. 33, n. 1, p. 275-81.

González-López, R; Ramírez-Castañeda, J; Ortega-Jiménez, J. A; García-Cano, E; Palacios-Red, M; Núñez-González, R. A; Sosa-Luis, A. S.; & Gutierrez-Quiroz, C. T. (2022). Gastrinoma hepático primario, presentación de caso extremadamente raro y su resolución quirúrgica, en un hospital de tercer nivel en México. *Cir.* 90(1): 109-13. <https://doi.org/10.24875/CIRU.20000825>

Goodwin, C. S. (1997). Helicobacter pylori gastritis, peptic ulcer, and gastric cancer: clinical and molecular aspects. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 25(5), 1017–1019. <https://doi.org/10.1086/516077>

Guimaraes, J. (2007). Neoplasias endócrinas múltiplas. *Acta Med Port*. 20: 65-72.

Hoff, A. O., & Hauache, O. M. (2005). Neoplasia endócrina múltipla tipo 1: diagnóstico clínico, laboratorial e molecular e tratamento das doenças associadas. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, v. 49, n. 5, p. 735–746. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302005000500014>

Kianmanesh, R; O'toole, D; Sauvanet, A; Ruszniewski, P.; & Belghit, V. (2005). Traitement chirurgical des tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques: 2. *Journal de Chirurgie*, v. 142, n. 4, p. 208-219. [https://doi.org/10.1016/S0021-7697\(05\)80906-8](https://doi.org/10.1016/S0021-7697(05)80906-8)

Marx, S. J., Agarwal, S. K., Kester, M. B., Heppner, C., Kim, Y. S., Emmert-Buck, M. R., Debelenko, L. V., Lubensky, I. A., Zhuang, Z., Guru, S. C., Manickam, P., Olufemi, S. E., Skarulis, M. C., Doppman, J. L., Alexander, R. H., Liotta, L. A., Collins, F. S., Chandrasekharappa, S. C., Spiegel, A. M., & Burns, A. L. (1998). Germline and somatic mutation of the gene for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Journal of internal medicine*, 243(6), 447–453. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1998.00348.x>

Norton, J. A., Alexander, H. R., Fraker, D. L., Venzon, D. J., Gibril, F., & Jensen, R. T. Does the use of routine duodenotomy (DUODX) affect rate of cure, development of liver metastases, or survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome? *Ann Surg.*, v. 239, n. 5, p.617-25; discussion 626. doi: 10.1097/01.sla.0000124290.05524.5e.

Pardi, E., Borsari, S., Saponaro, F., Bogazzi, F., Urbani, C., Mariotti, S., Pigliaru, F., Satta, C., Pani, F., Materazzi, G., Miccoli, P., Grantalio, L., Marcocci, C., & Cetani, F. (2017). Mutational and large deletion study of genes implicated in hereditary forms of primary hyperparathyroidism and correlation with clinical features. *PloS one*, 12(10), e0186485. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186485>.

Rocha, C. T. M., Queiroga, H. S., Costa, N. L., Matos, A. V. M., Andrada, B. V., Araújo, R. P., Silva, P. H. A., & Oliveira, S. B. (2021). Small bowel neuroendocrine tumor: case report. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(5), 18779–18793. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n5-026>

Romei, C., Pardi, E., Cetani, F., & Elisei, R. (2012). Genetic and clinical features of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *J Oncol.*; 705036. doi: 10.1155/2012/705036.

Rossi, R. E., Elvevi, A., Citterio, D., Coppa, J., Invernizzi, P., Mazzaferro, V., & Massironi, S. (2021). Gastrinoma and Zollinger Ellison syndrome: A roadmap for the management between new and old therapies. *World journal of gastroenterology*, 27(35), 5890–5907. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i35.5890>

Santana, L. M. M; Filho, O. B. M.; & Gomes, P. A. A. (2021). Relato de caso: múltiplas neoplasias endócrinas tipo 1 (NEM-1). *Brasília Med.* v. 58; 1-5.