

ENFERMEDAD DE ZOLLINGER-ELLISON. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Dres. Adriana Lugo C\*, Miguel Garassini C\*, Juan C. Pozo\*\*, Elías Nakhal\*\*, Jhony Flores\*\*\*\*, Leonardo Sosa\*\*\*\*, David Bandre\*\*\*\*, Bruni Celli\*\*\*\*, Benítez Gustavo\*\*

RESUMEN

Reportamos un caso de Gastrinoma, en una paciente femenina, de 34 años de edad quien presentó cuadro clínico caracterizado por epigastralgia, urente, pirosis, náuseas, vómitos. Además de síndrome diarreico, con 8 evacuaciones líquidas diarias. Los estudios realizados fueron: EDS: múltiples úlceras en estómago y duodeno. Gastrina sérica basal: 1200p/g, y post-estimulación: 1600p/g. US abdominal y TAC de Abdomen: normal. Ultrasonido endoscópico: Tu de 3x3cm en la cola del páncreas.

Se realiza laparotomía con hallazgo operatorio: Tumor exofítico localizado en la cola del páncreas, de 4cm de diámetro (se realiza pancreatomectomía esplenectomía). Dos meses después de la cirugía se realiza TAC de abdomen control, donde se observa lesiones a nivel del parénquima hepático que sugieren MT. Se inicia quimioterapia.

Se revisa la literatura relativa al Síndrome de Zollinger Ellison.

**Palabras Clave:** Síndrome de Zollinger Ellison, Gastrinoma, Metástasis hepática.

SUMMARY

The case concerns gastrinoma in a year old female patient, who experienced the following symptoms: epigastralgia, pyrosis, nausea and vomiting. Furthermore the patient experienced a diarrhea syndrome, with 8 daily evacuations. The following tests were performed: EDS: multiple ulcers in the stomach and duodenum. Basal gastric secretine: 1200 p/g, and post stimulation: 1600 p/g. Ultrasound abdominal and computerized axial tomography of the abdomen: normal. Ultrasound endoscopy: TU of 3x3 cm in the tail of the pancreas. On discovery during operation, a laparotomy is performed, leading to the discovery of an exofitic tumor in the tail of the pancreas, of 4 cm in diameter (a pancreatomectomy and splenectomy are performed). Two months after surgery the computerized axial tomography of the abdomen is checked, showing injuries on the hepatic parenchima, which suggest metastasis. Chemoterapy is started. The relevant literature on the Zollinger Ellison syndrome is reviewed.

**Key Words:** Zollinger Ellison Syndrome, Gastrinoma.

El Síndrome de Zollinger-Ellison (S. Z-E) es una enfermedad poco frecuente descrita por primera vez por Robert Zollinger y Edwin Ellison, en 1955. Es un desorden poco frecuente con una incidencia anual de 0,13% millones de población.

En el grupo de pacientes con úlcera duodenal le corresponde 0,1 a 1%. Predomina en el sexo-masculino, aunque puede presentarse en edades menores, los síntomas mayores se presentan entre los 30 y 50 años.

En los pacientes con S. Z-E, los gastrinomas se ubican con mayor frecuencia en el páncreas. Los gastrinomas por lo general son pequeños, pero su tamaño puede variar entre 0,1 y más de 20 cm de diámetro.

\* Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas.

\*\* Servicio de Cirugía III del Hospital Universitario de Caracas.

\*\*\* Maturín

\*\*\*\* Servicio de Gastroenterología del Hospital General del Oeste

\*\*\*\*\* Clínica La Florida.

\*\*\*\*\*Clínica Atías.

El tumor deriva de células de origen desconocido que tiene además la capacidad de producir otras hormonas. La hormona que predomina es la gastrina 17, la cual determina la gran mayoría de los síntomas.

Se presenta en casos de Síndrome Z-E con metástasis a hígado, cuya presentación clínica fue síntomas ulceropépticos, haciendo énfasis en los hallazgos clínicos, métodos de imágenes y de anatomía patológica.

## CASO CLINICO

Paciente femenina, de 34 años de edad, procedente de Maturín quien presenta en Octubre de 1997, epigastralgia urente, pirosis, náuseas y vómitos de contenido alimentarios inicialmente, posteriormente biliosos. A partir de Noviembre 97, presenta evacuaciones pastosas que evolucionan a líquidas, por lo cual acude a gastroenterólogo en Maturín quien realiza Gastroscofia que reporta: Úlceras duodenales, iniciando tratamiento médico con bloqueantes H<sub>2</sub>, mejorando sintomatología. Se le realiza dos meses después nueva Gastroscofia, evidenciándose múltiples úlceras duodenales, se toma biopsia de los bordes de las úlceras que reportan: "Aparte de proceso inflamatorio crónico activo con áreas de erosión mucosa sin atípias y sin criterios histológicos para linfoma llama la atención una lesión hamartomatosa polipoide de las glándulas de Brunner". En vista de persistir sintomatología con una pérdida de peso de 20 Kg es referida al Servicio de Gastroenterología del HUC.

Al examen físico no había datos positivos. Laboratorio dentro de los límites normales.

La paciente ingresa con diagnóstico de EUP: Úlceras Duodenales, Enfermedad Inflamatoria Intestinal (Crohn). Síndrome de Zollinger-Ellison. Se le realiza Gastroscofia que reporta mucosa de segunda porción congestiva con múltiples úlceras superficiales de 3 a 6 mm, fondo blanquecino, de las cuales se toma biopsia que reporta: "Duodenitis crónica activa severa". Ecosonograma abdominal: Normal. Colonoscopia: Normal. Tránsito intestinal: Normal. TAC de abdomen: Normal. Se le realiza niveles de gastrina con valores basal 1200 p/g y post-estimulación 1600 p/g. En vista de la sospecha de un gastrinoma se indica Ultrasonido endoscópi-

co que reporta: "TU de 3x3 cm en la cola del páncreas".

El 18-12-99 se le practica Laparotomía encontrándose tumor exofítico localizado en la cola del páncreas, de 4 cm de diámetro en relación al hilio esplénico sin evidencia de otra lesión intra-abdominal. En vista de estos hallazgos se le practicó: Pancreatectomía distal y esplenectomía. La paciente evolucionó satisfactoriamente, sin ninguna complicación.

El resultado de anatomía patológica demuestra: "TU endocrino pancreático potencialmente maligno (tamaño 3x2 cm, invasión adiposa, mitosis, siembras tumorales en las luces de los vasos sanguíneos)".

En Enero/99 se realiza tomografía abdominal que demuestra recientemente aparición de lesiones tipo MT en el hígado, así como condición post-quirúrgica en celda pancreática y esplénica. Se indica Gastrina con valor de 324 p/g. Se realiza EDS que reporta mucosa de fundus congestiva con patrón en mosaico. Mucosa de duodeno congestiva con erosiones superficiales, mucosa de segunda porción normal. Se toma biopsia de duodeno que reporta duodenitis crónica reagudizada.

La paciente inicia en Febrero/99 tratamiento con Quimioterapia, 6 ciclos, (esquema) con buena tolerancia. Al segundo ciclo se realiza Ecosonograma abdominal sin evidencia de MT hepáticas.

## DISCUSION

El paciente con Síndrome de Zollinger-Ellison presenta una hipergastrinemia sostenida incontrolada, debido a la presencia de un tumor productor de gastrina. La gran cantidad de gastrina circulante, condiciona un aumento de la secreción gástrica de ácido y pepsina con las consiguientes manifestaciones de enfermedad ulcero-péptica severa, maldigestión, duodenoyeyunitis, esofagitis y diarrea.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de los pacientes con este síndrome corresponden a las de las úlceras pépticas, trastorno que se encuentra presente en un 90 a 95% de los pacientes con gastrinoma. En estos pacientes la distribución de las úlceras en el tracto gastrointestinal es similar a la de los pacientes con una úlcera péptica común. Alrededor de un 75% de las úlceras de los pacientes con el síndrome

de Zollinger-Ellison se localiza en la primera porción del duodeno o con menor frecuencia en el estómago. Las úlceras asociadas con el gastrinoma pueden afectar la segunda, tercera o cuarta porciones del duodeno e incluso el yeyuno. La diarrea se observa en más de un tercio de los pacientes con gastrinoma, la cual puede preceder a los síntomas de úlcera péptica. En alrededor de 7% de los pacientes con gastrinoma la diarrea se produce en ausencia de manifestaciones clínicas de úlcera péptica. La diarrea sería una consecuencia de la gran cantidad de ácido clorhídrico concentrado que pasa hacia el intestino delgado, así como, los efectos directos de la gastrina circulante sobre las propiedades secretoras y absorbivas de la mucosa del intestino delgado<sup>1</sup>.

La producción normal de gastrina está relacionada por la secreción de ácido. En el caso de Síndrome de Zollinger-Ellison (S. Z-E), existe un tumor productor de gastrina que no se inhibe por los altos niveles de ácido lo que condiciona una producción descontrolada de gastrina. El 80% de los gastrinomas se localizan en un área llamada triángulo de los gastrinomas delimitada por el páncreas, duodeno y la unión entre el cístico y ducto biliar común<sup>1,2</sup>. Los que se localizan en el páncreas tienden a ubicarse a predominio de cabeza y cola, el tamaño oscila entre 0,2-2 cm<sup>3</sup>.

La localización del tumor por lo general es difícil y a veces imposible, debido a su tamaño, en general pequeño. Se utilizan diversas técnicas diagnósticas, las cuales incluyen la arteriografía selectiva, la tomografía axial computarizada, la ecografía y más recientemente el ultrasonido endoscópico. En general el ultrasonido abdominal no es considerado el mejor método diagnóstico; la sensibilidad es baja, con una positividad del 15% en pacientes con indicios de gastrinoma, la TAC abdominal permite identificar gastrinomas en alrededor de un 30% de los casos. La TAC con contraste endovenoso tiene una especificidad del 95%, y una sensibilidad de 59%. Aproximadamente 80% de Tumores en páncreas de 3cm son detectables. La realización conjunta de la arteriografía selectiva y la TAC abdominal obtuvo una especificidad del 100% y sensibilidad del 86% para gastrinoma hepático. El ultrasonido endoscópico ha facilitado una alta resolución de imagen del páncreas, permitiendo delimitación de estructuras menores de 5 mm de

diámetro, la especificidad es del 95%. En nuestro caso el gastrinoma de la paciente se detectó a través del Ultrasonido endoscópico.

Se debe sospechar esta enfermedad en aquellos pacientes con sintomatología de enfermedad úlcero péptica más diarrea o en pacientes con enfermedad úlcero péptica que no mejore.

Histológicamente predomina en los dos tercios de los casos la forma maligna<sup>5</sup> y el 50% de los casos produce metástasis. El crecimiento suele ser lento y progresivo, aunque existen variantes de crecimiento rápido. Las metástasis más frecuentes son hacia ganglios regionales hígado, bazo, huesos, mediastino<sup>4,5</sup>.

El 90% de los pacientes con Síndrome Z-E tienen niveles elevados de gastrina sérica por encima de 100 pg/ml. En pacientes normales o con úlcera duodenal la gastrina en ayuna es de 50-100 pg/ml con un valor máximo de 150 pg/ml. En el caso de gastrinoma el valor puede llegar a 450.000 pg/ml. En caso de que el valor sea mayor a 1000 pg/ml y coexista con clínica sugestiva de diagnóstico de Síndrome Z-E, es muy probable<sup>7</sup>.

El gastrinoma cuando se asocia con metástasis hepática tiene como resultado una marcada reducción de sobrevida. De cualquier modo, un protocolo de quimioterapia estandarizado para pacientes con tumor irrevocable no está muy bien establecido. Ohshio G, Hosotani R. y colaboradores trataron dos pacientes con gastrinoma con múltiples metástasis hepáticas con administración endovenosa de 5-dimetil-triazenomidazol, 4-carboximide (DTIC) a una dosis de 200 mg/Kg por 5 días consecutivos. El primer paciente presentó una marcada disminución de niveles de gastrina en suero, de 338.000 pg/ml a 22.900 pg/ml (rango normal mayor 220 pg/ml). El segundo paciente fue tratado con un total de 10 ciclos de DTIC. Los niveles de gastrina en suero no se incrementaron y en los tumores hepáticos no hubo cambios en el tamaño ni en número por más de 4 años. DTIC es efectivo para controlar las manifestaciones clínicas y bioquímicas asociadas a gastrinoma con metástasis hepática sin severos efectos secundarios. Como la toxicidad de DTIC es mínima (náusea y vómitos), debería ser considerada como terapia frecuente en carcinoma de células de islotes con múltiples metástasis<sup>6</sup>.

En el Instituto Nacional de Diabéticos y Enfermedades digestivas, en Maryland, se realizó

un trabajo prospectivo, en el cual se determinó los factores pronósticos de sobrevida y metástasis en pacientes con Síndrome Z-E. En el mismo se analizaron 185 pacientes consecutivos con Síndrome Z-E. Los resultados obtenidos, demostraron que las metástasis hepáticas presentes en 24% de los pacientes y correlacionando con el tamaño del tumor primario. Las metástasis hepáticas ocurren más frecuentemente ( $P < 0.00001$ ) con tumores pancreáticos que duodenales. La sobrevida de pacientes con metástasis hepática pero sin nódulos linfáticos es de mejor pronóstico.

En un tercio de los pacientes con Síndrome Z-E, existe evidencia de metástasis a ganglios regionales. Cuando el tumor ha hecho metástasis a hígado el pronóstico es muy pobre. En los pacientes en los cuales se logra resección completa del tumor o en aquellos donde no se logra evidenciar tumor durante la cirugía tienen una sobrevida del 60 a 100% a 10 años. En cambio aquellos con tumor irreseccable tienen una sobrevida del 40% a los 3 años. Los asociados a MEN tienen mejor pronóstico. Considerando estos elementos la mayoría de los pacientes con Síndrome Z-E tienen una larga sobrevida.

## BIBLIOGRAFIA

1. James E McGuigan. Zollinger Ellison

Syndrome and other by hypersecretory states. Sleisenger and Fordtram. 1993; 31: 679-97. Fifth Edition. W.B. Souns Company. Philadelphia. Gastroenterology. 1993; 6: 133-78.

2. Salena BJ, Hunt RH. The stomach and duodenum. En: Thompson A, Shaffer E. University Toronto. 1902; 6: 133-78.

3. Jansen R, Gardner J. Zollinger Ellison Syndrome. Clinical Presentation, pathology, diagnosis and treatment. In Zakim D, Dannenber AJ. eds. Peptic ulcer disease and the acid-related disorders. New York: Academic Research Assoc Inc. 1991; 212-20.

4. 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):1637-49.

5. Zollinger Ellison Syndrome: Pathogenesis, diagnosis and management. Am J 1997; 92 (1): 44S-50S.

6. Ohshio G, Hosotani R, Imamura M, et al. Gastrinoma with multiple liver metastases: effectiveness of dacarbazine (DTIC) therapy. J Hepatobiliari Pancreat Surg 1998; 5(3): 339-43.

