Síndrome de Zollinger-Ellison: informe de un caso

Torres-Mansur R,[1] Miranda-de León MA,[2] Zamudio-Tiburcio H.[1]

[1] Cirujano general adscrito.
[2] Residente de cirugía.
Servicio de Cirugía General, Hospital General Dr. Norberto Treviño Zapata. Ciudad Victoria, Tamaulipas, México.

Correspondencia: Dr. Rafael Torres Mansur. 10 y 13 Michoacán, Fraccionamiento Valle de Aguayo, C.P. 87020. Ciudad Victoria, Tamaulipas, México, Teléfono y fax: (834) 110 2676 y (834) 110 3004. *Correo electrónico:* rafamansur@hotmail.com

Resumen

Paciente de 42 años de edad sin antecedentes de importancia, con dolor ardoroso en el epigastrio de tres años de evolución, irradiado al hipocondrio derecho y acompañado de náusea y vómito posprandial, en ocasiones incluso con intolerancia a los alimentos y al final aparición de esteatorrea. La paciente se trató durante dos años con bloqueadores de los receptores H2, sin experimentar mejoría. Se realizó una colecistectomía laparoscópica por litiasis vesicular sin mejoría clínica. Luego presentó hemorragia del tubo digestivo alto debida a esofagitis y gastritis graves. Se inició tratamiento con inhibidores de la bomba de protones a dosis elevadas, con mejoría parcial. Se solicitó un ultrasonido abdominal que identificó una tumoración en la cabeza del páncreas. La tomografía axial computarizada no confirmó la información del ultrasonido. Se obtuvo gastrina sérica, que se encontró elevada (17 251 µg/L). Con auxilio de ultrasonido transoperatorio, se localizó y resecó una tumoración de la cabeza del páncreas, sin complicaciones. El análisis histopatológico de la lesión demostró un gastrinoma. A un año de evolución, la paciente se encuentra asintomática y lleva una vida normal.

Abstract

Forty-two year-old woman, with no relevant medical history, presented with 3-year burning epigastric pain radiating to right upper quadrant, accompanied by nausea and vomiting, food intolerance and estheatorrea. She was treated by 2 years with H2 blockers. Cholelithiasis was found and laparoscopic cholecystectomy was performed without changes in clinical picture. She presented upper gastrointestinal bleeding secondary to severe esophagitis and gastritis. Proton pump inhibitors at high doses were added to the treatment with partial improvement. Abdominal ultrasound showed tumor in pancreatic head but it was not confirmed by computed tomography. High levels of serum gastrin (17,251 µg/L) were detected. Patient underwent laparotomy and with the aid of ultrasound the mass in the head of the pancreas was localized and resected. Recovery was uneventful. The pathology report was a gastrinoma. At one year follow up, patient remains asymptomatic.

Key words: *gastrinoma, Zollinger-Ellison syndrome, pancreatic tumor, pancreas, gastrin, Mexico.*

Palabras clave: gastrinoma, síndrome de Zollinger-Ellison, gastrina, tumores pancreáticos, páncreas, México.

Introducción

Los tumores endocrinos del páncreas son poco frecuentes. Su prevalencia es de 1 a 5 por 1 000 000 de personas al año.[1-3] Se clasifican de acuerdo con el tipo de hormona que secretan y el síndrome clínico que producen.[1-3] El gastrinoma, o tumor productor del síndrome de Zollinger-Ellison, en honor de quienes lo describieron por primera vez, en 1955,[4,5] es un tumor neuroendocrino que secreta gastrina. La hipergastrinemia crónica produce una notable hipersecreción de ácido gástrico, crecimiento de la mucosa gástrica, aumento del número de células parietales y proliferación de las células enterocromafines gástricas.[6] De 20% a 25% de los pacientes que desarrollan una neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM-1)[7] presenta hiperparatiroidismo y gastrinoma. Se ha descrito una mutación en el gen 11q13 en gastrinomas esporádicos y también existe exposición del protooncogén HER-1.[8] En condiciones normales, la gastrina se inhibe por la exposición de las células G antrales a concentraciones elevadas de ácido (pH, 3 a 1.5) y por la secretina. La gastrina produce un mayor flujo sanguíneo en la mucosa gástrica y secreción de ácido clorhídrico por las células parietales en el epitelio fúndico, secreción de histamina por las células enterocromafines y secreción de pepsinógeno por las células pépticas. La hipersecreción ácida también inactiva de manera irreversible la lipasa, con lesión de la mucosa y alteración de la motilidad. Los síntomas de presentación más comunes del gastrinoma son dolor abdominal, reflujo gastroesofágico y diarrea en 10% a 20% de los casos.[6] Las úlceras pépticas pueden presentarse en sitios poco comunes, pero la mayoría de los enfermos tiene una úlcera duodenal típica. En consecuencia, la presencia de úlcera péptica con diarrea, úlcera péptica múltiple o en un sitio atípico y úlcera péptica persistente o resistente al tratamiento sugiere el diagnóstico de gastrinoma.[1,9]

El objetivo del presente caso es enfocar la atención en esta entidad poco frecuente que se manifiesta con datos clínicos diversos.

Informe del caso

Paciente femenino de 42 años, sin antecedentes de consideración para el padecimiento que inició tres años antes con dolor en el epigastrio de tipo ardoroso, que se irradiaba de modo ocasional al hipocondrio derecho y espalda, acompañado de náusea y vómito. Los síntomas se acentuaron en forma progresiva, con aparición concurrente de vómito posprandial, que propició intolerancia a los alimentos, y se asoció con esteatorrea. Se sometió a tratamiento durante más de dos años con bloqueadores de los receptores H_2 de la histamina (BH_2). Se detectó litiasis vesicular, razón por la cual se la programó para colecistectomía laparoscópica, pero el resultado no fue satisfactorio. Continuó con pérdida de peso involuntaria y significativa mayor de 10 kg en el último año. Presentó hematemesis y ello obligó a efectuarle una esofagogastroduodenoscopia que demostró esofagitis y gastritis graves. Se inició tratamiento con bloqueadores de la bomba de protones (IBP) a dosis altas, con mejoría parcial. Se realizó una ecografía abdominal que delineó la presencia de una masa homogénea en la cabeza del páncreas de 1.95 x 2.24 cm (**Figura 1**). Sin embargo, la tomografía computarizada de abdomen no confirmó ese hallazgo. Se decidió suspender la administración de IBP para cuantificar la gastrina sérica, que se encontró en concentraciones de 17 251 µg/L (normal, 110 µg/L), por lo que se estableció el diagnóstico de gastrinoma. Se propuso realizar una laparotomía exploradora con ultrasonografía transoperatoria, que permitió localizar la tumoración en la cabeza del páncreas, que se logró enuclear (**Figuras 2 y 3**). También se reconocieron tres lesiones metastásicas en el lóbulo hepático izquierdo (**Figura 4**).

Figura 1.
Ultrasonido abdominal que muestra una imagen nodular en la cabeza del páncreas, homogénea e hipoecoica, con diámetro de 1.95 x 2.24 cm.

Figura 2.
Tumoración identificada en la cabeza del páncreas durante la intervención quirúrgica.

Figura 3.
Tumoración enucleada.

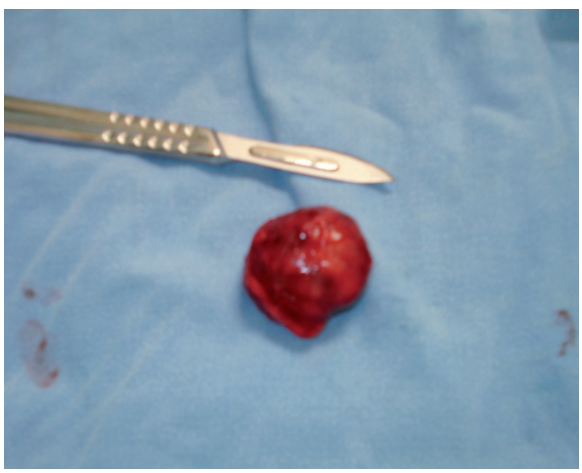

Figura 4.
Metástasis hepática en el lóbulo izquierdo de diámetro pequeño.

No hubo complicaciones perioperatorias. En el posquirúrgico inmediato, los síntomas descritos experimentaron una mejoría notoria.

Luego de un año de seguimiento, la paciente se encuentra asintomática, con cifras de gastrina sérica de 350 µg/L, y lleva una vida normal que incluye su reincorporación al trabajo.

Discusión

Dentro de los tumores endocrinos del páncreas, el gastrinoma (causante del síndrome de Zollinger-Ellison) es el segundo en frecuencia, con una prevalencia de 1 en 2.5 millones, precedido sólo por el insulinoma. Sin embargo, existen pocos reportes provenientes de centros de referencia,

por lo que se considera una entidad infrecuente. Si bien el gastrinoma puede presentarse hasta en 25% de los enfermos con neoplasia endocrina múltiple tipo 1, el de este relato constituyó un caso esporádico.

Las manifestaciones clínicas principales fueron dolor abdominal y diarrea, que se presentan en más de 50% de los casos.[9] Tan sólo la diarrea aparece en más de 70% de los casos.[9] Por lo general, estos pacientes refieren síntomas de enfermedad acidopéptica, que suele tratarse de forma médica durante un periodo largo de tiempo, sin sospecha de gastrinoma. Este último debe investigarse ante la presencia de úlceras pépticas en pacientes jóvenes, enfermedad acidopéptica agresiva o resistente al tratamiento, úlceras pépticas en localizaciones poco habituales (tercera o cuarta porciones del duodeno) o sujetos con sospecha de neoplasia endocrina múltiple por antecedentes personales o familiares. Los estudios de imagen que ayudan a establecer el diagnóstico presentan una sensibilidad variable; el ultrasonido endoscópico es el estudio de mayor sensibilidad, pero su disponibilidad es limitada. Sin embargo, el ultrasonido abdominal puede detectar los tumores hasta en 50% de los casos y fue el método que permitió reconocer la tumoración en la cabeza del páncreas de esta paciente. En este caso, la tomografía computarizada no pudo confirmar el hallazgo, pero las concentraciones tan elevadas de gastrina sérica (17 251 µg/L) corroboraron la sospecha clínica. El ultrasonido transoperatorio fue una herramienta muy útil en la localización de la neoformación. Cerca de 90% de estos tumores se localiza en el triángulo del gastrinoma (límite superior, en la unión entre los conductos cístico y hepático común; límite inferior, en la unión entre la segunda y tercera porciones del duodeno, y límite medial, en la unión entre cuello y cuerpo del páncreas).[10] Más de 50% se aloja en el duodeno en el siguiente orden de frecuencia y ubicación anatómica: primera porción, 56%; segunda porción, 32%; tercera porción, 6%, y cuarta porción, 6%. En el páncreas, la distribución es de 2:1 (cabeza/cola), 10% en ambos sitios y en 24% no se identifica. Es esencial realizar estudios de imagen minuciosos para localizar la extensión del tumor. El ultrasonido es capaz de detectar entre 20% y 50% de los tumores, la tomografía axial alrededor de 40%, la resonancia magnética del 20% y el ultrasonido endoscópico entre 65% y 85%, por lo cual este último se recomienda como primera opción.[1,9,11] El gastrinoma puede estadificarse de acuerdo con los criterios TNM (estadios 0-III) o por el tamaño del tumor; esto representa notables diferencias en las curvas de supervivencia.[12] Alrededor del 33% de los pacientes presenta metástasis hepáticas, y en menos del 15% de estos casos es posible la resección quirúrgica.

El diagnóstico de gastrinoma requiere la demostración de hipergastrinemia en ayuno y una mayor secreción basal de ácido gástrico (hiperclorhidria). Casi todos los pacientes con gastrinomas tienen hipergastrinemia en ayuno; si la gastrina en ayuno es mayor de 1 000 µg/L (10 veces mayor) y el pH es menor de 2.0, se establece el diagnóstico, lo cual ocurre en 40 a 60% de los pacientes con gastrinoma.[6]

El tratamiento de este padecimiento ha evolucionado desde su descripción. La hipersecreción de ácido gástrico en casi todos los pacientes con gastrinoma puede controlarse con agentes antisecretores gástricos por vía oral. Debido a su larga duración de acción y potencia, que permite una dosificación fragmentada en una o dos tomas al día, los inhibidores de la bomba de protones son los fármacos de elección.[13] El beneficio de los IBP es indudable, ya que han reducido las complicaciones y mejorado el manejo en grado considerable.

Por otro lado, el tratamiento quirúrgico del gastrinoma también ha evolucionado; la comprensión cada vez mayor de esta enfermedad ha llevado a desarrollar tratamientos quirúrgicos menos mutilantes, como las gastrectomías totales o las vagotomías tronculares practicadas con anterioridad. El advenimiento de métodos de imagen más sensibles para localizar lesiones pequeñas permite realizar procedimientos más selectivos, por ejemplo la enucleación simple de la tumoración, como sucedió con esta paciente. La curación quirúrgica se puede lograr en 30% a 79% de todos los casos sin neoplasia endocrina múltiple tipo 1 o metástasis hepáticas (40% de todos los pacientes).[14,15] Cabe mencionar que a pesar de presentar metástasis hepáticas, la paciente ha tenido una remisión clínica notable a un año y mejorado su calidad de vida. Esto tiene particular importancia porque en los individuos con esta entidad clínica, incluso en presencia de afección avanzada, la extirpación de la tumoración ofrece una paliación significativa, por lo menos en esta paciente. La gastrina sérica posoperatoria

elevada (350 µg/L) es efecto probable de las metástasis hepáticas. La utilidad de su determinación seriada radica en el seguimiento como una herramienta clínica más.

Conclusión

Para establecer el diagnóstico es preciso comprender mejor esta entidad nosológica y mantener un elevado índice de sospecha. En pacientes jóvenes con diagnóstico de enfermedad acidopéptica de control difícil, refractaria al tratamiento de larga evolución o con úlceras pépticas en situación inusual, debe descartarse el gastrinoma.

Referencias

1. Lozano-Salazar R, Herrera MF, Hernández-Ortiz J, Campuzano M. Tumores endocrinos del páncreas. Rev Gastroenterol Mex 1997;62:212-7.
2. Canto JA, Herrera MF, Gamboa A, y col. Los tumores endocrinos del páncreas en una institución mexicana. Rev Invest Clin 1997;49:25-30.
3. Menéndez-Skertchly AL, Herrera MF, Ortiz-Hidalgo C, y col. Tumores endocrinos del páncreas: experiencia en el Centro Médico ABC. Rev Gastroenterol Mex 2006;71:296-301.
4. Zollinger RM, Ellison EH. Ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. Ann Surg 1955;142:709–28.
5. Ellison EH. The ulcerogenic tumor of the pancreas. Surgery 1956;40:147–70.
6. Jensen RT. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, *et al*, (eds.): **Harrison's principles of internal medicine.** 16th ed. New York, McGraw Hill 2005:2220–30.
7. Pritchard DM. Pathogenesis of gastrinomas associated with multiple endocrine neoplasia type 1. Gut 2007;56:606–7.
8. Debelenko LV, Zhuang Z, Emmert-Buck MR, *et al.* **Allelic deletions on chromosome 11q13 in multiple endocrine neoplasia type 1-associated and sporadic gastrinomas and pancreatic endocrine tumors.** Cancer Res 1997;57:2238–43.
9. Herrera MF, Canto JA. Tumores endocrinos del páncreas. En: Orozco H, Mercado MA (eds.): Temas selectos: hígado, páncreas, vías biliares e hipertensión portal. 2da. Ed. México, Editorial INNSZ 1995:338-44.
10. Roy PK, Venzon DJ, Shojamenesh H, *et al.* Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. Medicine (Baltimore) 2001;79:379-411.
11. Stabile BE, Morrow DJ, Passaro EJr. The gastrinoma triangle: operative implications. Am J Surg 1984;147:25–31.
12. Ruszniewski P, Amouyal P, Amouyal G, *et al.* Localization of gastrinomas by endoscopic ultrasonography in patients with Zollinger-Ellison syndrome. Surgery 1995;117:629-35.
13. Ellison EC, Sparks J, Verducci JS, *et al.* 50-Year appraisal of gastrinoma: recommendations for staging and treatment. J Am Coll Surg 2006;202:897-905.
14. Clark OH, Quan YD, Perrier ND, *et al.*, (editors). Atlas of clinical oncology. London, BC Decker Inc 2003.
15. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, *et al.* **Surgery increases survival in patients with gastrinoma.** Ann Surg 2006;244:410-9.