CIR. DEL URUGUAY, V. 48, Nº 6: 497-504, noviembre/diciembre 1978

CASOS CLINICOS

Síndrome de Zollinger - Ellison

Dres. Washington Liard, Héctor Geninazzi, Hugo Bertullo, Carlos Pizzarrosa, Beatriz Aguirre de García, Q. F. Ana M. Roble, Dres. Ismael Otegui, Roberto Perdomo y Eduardo Touya

Los autores realizan una recopilación de los conocimientos actualizados sobre la etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento del Síndrome de Zollinger - Ellison a propósito de la primera observación clínica que se presenta en nuestro medio, con individualización del tumor pancreático y sus metástasis hepáticas; diagnosticados por la histología y por la dosificación por RIE de la gastrina circulante y contenida en el tejido tumoral.

Palabras clave (Key words, Mots clés) MEDLARS: Zollinger/ Ellison / Syndrome.

En el año 1955, R. M. Zollinger y E. H. Ellison publicaron dos observaciones de úlcera yeyunal primaria con gran hipersecreción gástrica ácida, asociada a tumor insular pancreático de células no Beta (56).

A partir de ese momento se despertó un enorme interés por esta asociación lesional, y comenzaron a aparecer numerosas comunicaciones.

Un año después, 1956, Ellison recopiló 24 casos (12), y Eisseman propuso la denominación de *"Síndrome de Zollinger - Ellison"* (SZE) para esta entidad (11).

Al año siguiente, 1957, Priest y Alexandre completaron su descripción, insistiendo en la presencia de diarreas y trastornos hidroelectrolíticos severos, particularmente hipopotasemia (43).

En 1959, Gregory y Tracy lograron aislar la gastrina de Edkins en estado puro, a partir de la mucosa antral (24) y un año después extrajeron de un tumor pancreático de una paciente con SZE un elemento similar que denominaron "Gastrin - like" (25), sustancia que también es encontrada por Grossman y Friesen, en las metástasis de un tumor ulcerogénico del páncreas (17).

Finalmente en 1964, Anderson y Gregory logran sintetizar la gastrina (2), y en 1968, McGuigan y Trudeau pusieron a punto un procedimiento de dosificación de gastrina en suero por Radio - Inmuno - Ensayo (RIE) (33, 34).

Profesor Adjunto, Asistentes de Cirugía, Asistente de Anatomía Patológica, Asistentes de Medicina Nuclear, Asistente de Endocrinología y Prof. Agdo. de Cirugía, Director del Dpto. de Medicina Nuclear. Fac. Med. Montevideo.

Dirección: Av. Millán 2917 (Dr. W. Liard).

Trabajo de las Clínicas Quirúrgica F Prof. Luis Praderi y Endocrinológica Prof. A. Navarro y de los Departamentos de Medicina Nuclear y Anatomía Patológica del Hospital de Clínicas. Montevideo.

La casuística mundial está clasificada en el "Zollinger - Ellison Tumor Registry", que incluye a la fecha un número aproximado a los mil casos (13, 16, 59).

En Uruguay, en 1973, Rodríguez de Armas, Castiglioni y col. (44), publicaron una observación de úlcera recidivante, en la que se sospechó el diagnóstico en base a la evolución clínica, y el Test de PSU (Poder Secretagogo Urinario) según la técnica de Ghosh Lai (10), aunque sin confirmación histológica ni dosificación de gastrina.

El interés de la observación que presentamos, reside precisamente en que tuvimos la posibilidad de realizar por primera vez en nuestro medio, la dosificación de gastrina por RIE así como de obtener la confirmación histológica del diagnóstico.

CASO CLINICO

R.H. Hospital de Clínicas. Registro Nº 174.811. Mujer de 35 años que ingresa por Emergencia el 3/V/76 por epigastralgias y vómitos.

Enfermedad actual. — Comienza en enero de 1976 con dispepsia ulcerosa severa, progresiva, con remisiones parciales con tratamiento médico; para reinstalarse con mayor intensidad.

En abril/76 diarreas profusas reiteradas, con esteatorrea.

Repercusión general importante, con anorexia, astenia y adelgazamiento marcado.

Ingresa por nuevo empuje ulceroso, esta vez con intenso dolor irradiado a izquierda y dorso, y epigastralgias cólicas que calmaban con vómitos profusos de alimentos y biliosos.

Al examen: se destaca la marcada repercusión general con anemia, deshidratación y desnutrición, siendo negativo el examen abdominal.

Todo esto aconteciendo en una paciente sin antecedentes personales ni familiares a destacar.

Evolución. — Durante su estadía en Sala, señalamos:

- Dolor permanente, rebelde a toda medicación.
- Se aspiraron diariamente 1,5 a 2,5 litros por sonda nasogástrica, de aspecto bilioso y mucoso.

- Se estudió con tránsito gastroduodenal cuyo aspecto no era habitual; mostraba una ausencia de lesión aparente, un buen pasaje pilórico, pero un marcado edema mucoso, sobre todo bulbar.
- No se repitió el quimismo gástrico dado que un estudio previo erróneamente atribuido a la paciente, mostraba una hipoclorhidria.
- Marcadas hipopotasemias (2,6 - 3,5 mEqu./lt.) e hipoproteinemias (P.T. 4,30 gm./lt.). Hematocrito: 41 %. Leucocitosis: 11.200.
- Resto de los exámenes dentro de rangos normales.

El 15/V/76 presenta brúscamente una hemorragia digestiva copiosa (hematemesis y melenas) con gran repercusión hemodinámica por lo que se interviene de urgencia (1ª operación). Gran úlcera de cara posterior, primera porción duodenal penetrada en páncreas y sangrante. Se efectúa hemostasis del lecho, vaguectomía y píloroplastia; y biopsia de un nódulo pancreático.

Al 5º día, reintervención por nueva hemorragia digestiva grave (sin tener aún informe histológico de biopsia pancreática). En la segunda operación se efectúa gastrectomía subtotal. Bilroth II, oral parcial transmesocólica y biopsia de un nódulo hepático y ganglios subpilóricos. Tuvo una buena evolución durante tres semanas. Recién entonces se obtiene el informe histológico que mostró: *Carcinoma de células insulares y metastasis hepática.*

Se realiza dosificación de *gastrina* por Radio - Inmuno - Ensayo (RIE) en sangre: - 210 pg/ml, y en macerado de tumor - 2.400 pg/ml.

El nuevo quimismo gástrico realizado post - gastrectomía y vaguectomía reveló hiperacidez basal y post-histamina con cifras de 4,5 mEqu./lt., y 9 mEqu./lt., respectivamente.

Presentó nuevamente melenas a la tercera semana, por lo que se efectuó fibrogastroscopía que mostró úlcera de neoboca.

Con diagnóstico confirmado de *Síndrome de Zollinger - Ellison* se reinterviene el 25/VI/76, para realizarse gastrectomía total (3ª operación), restableciendo el tránsito por esófago - yeyunostomía con asa en Y de Roux.

La evolución fue mala, presentando al 5º día una peritonitis por falla de sutura que se drenó de urgencia (4ª operación), pasando la enferma al CTI. Presentó una mejoría transitoria con agravación al 10º día, por sepsis. Se reintervino nuevamente el 12/VII/76, presentando un absceso subfrénico derecho, por dehiscencia de la anastomosis esófago - yeyunal como causa del cuadro séptico (5ª operación). Se agregó en el postoperatorio una fístula yeyunal en la comisura inferior de la herida.

Se mantuvo bien compensada con tratamiento médico, reposición y aspiración continua, en preparación para un nuevo intento de corrección del tránsito esófago - yeyunal; pero al 15º día sufrió una brusca agravación con hipotensión, fiebre, oligoanuria, planteándose una descarga séptica severa e irreversible, falleciendo a los 88 días de su ingreso.

Se efectuó *necropsia* cuyo informe concluye:

"Peritonitis aguda, difusa, fibrinopurulenta con colecciones subfrénicas y subhepáticas, por dehiscencia de anastomosis esófago - yeyunal. Fístula yeyunal externa doble. Foco de alveolitis fibrino - polimorfonuclear y pleuritis fibrinosa en lóbulo pulmonar inferior izquierdo. Riñón de shock. Esteatosis hepática. *Tumor maligno de los islotes de Langerhans,* de células no-beta, probablemente de tipo D, con metástasis hepáticas con extensa necrosis. Ulcera péptica duodenal crónica: *Síndrome de Zollinger - Ellison.* Ausencia de adenomas o hiperplasias en las restantes glándulas endócrinas examinadas. *Causa de muerte*: Sepsis - peritonitis aguda."

COMENTARIO

El caso clínico que presentamos permite extraer conclusiones que pueden resultar de interés para quien le toque tratar un caso similar en el futuro.

Ante todo debemos señalar que nuestra falta de experiencia en el manejo de estos enfermos, portadores de una patología poco frecuente, nos llevó a cometer una sucesión de errores diagnósticos y terapéuticos; que tuvieron como lógica consecuencia una mala evolución de la paciente.

Recordemos que la característica primordial del SZE es la hipersecreción gástrica ácida responsable de la diátesis ulcerosa grave y de la diarrea; la cual es provocada por un tumor pancreático insular secretante de gastrina (5).

El 5 % de las células insulares pancreáticas son del tipo "α_1" o "G" o "D" o "δ" según las clasificaciones, y segregan normalmente gastrina; motivo por el cual, cuando son asiento de procesos tumorales se les denomina *gastrinomas* (1).

Estos tumores pueden ser ulcerogénicos, y dar origen al SZE; o ser diarreogénicos (sin úlcera) y provocar el Síndrome de Verner - Morrison (Watery Diarrhea Hypopotasemia Achlorydria - WDHA) (4, 48, 58).

Este dispositivo biológico se integra al *Sistema A.P.U.D. Cells* (Amino - Precursor Uptake & Decarboxylation Cells), descrito por Pearse en 1966 (40), y que comprende un conjunto de células pluripotenciales de similares caracteres histoquímicos, y con unidad embriológica por su origen común en la cresta neural (50). Actualmente este sistema se considera formado por los melanocitos, las células de la médula suprarrenal, las células de los ganglios simpáticos, de las formaciones paraganglionares, las células tiroideas secretantes de calcitonina, las células paratiroideas, las células hipofisarias secretantes de ACTH y MSH, las células "G" antrales gastrino secretantes; y como queda dicho, las células insulares pancreáticas (38, 51).

Este sistema APUD puede ser el punto de origen de tumores cuyas características varían de acuerdo al tipo celular afectado y a su topografía (36). A su vez el proceso tumoral puede ser único o múltiple, afectando en forma simultánea o sucesiva numerosas glándulas, dando origen a una pluriendocrinopatía tumoral que se conoce con el nombre de: *Múltiple Endocrine Adenomatosis* (M.E.A.); que a su vez puede ser de Tipo I (Síndrome de Wermer) o de Tipo II (Síndrome de Sipple) según el tipo de glándulas afectadas (36).

Estas enfermedades son habitualmente familiares, dado que se deben a un defecto genético, de tipo autosómico dominante, que depende del grado de penetración del mismo la afectación de una u otra glándula y su manifesta-

FIG. 1.— Cara superior del hígado mostrando múltiples nódulos metastásicos subcapsulares.

ción clínica exclusiva o asociada (23).

Así, por ejemplo, la presentación aislada de un SZE sería una variedad del Síndrome de Wermer, sin la manifestación usual de hipófisis y paratiroides (51).

La consecuencia práctica a extraer de este concepto es la necesidad imperiosa de efectuar una Encuesta endócrina completa, frente a todo enfermo portador de un SZE, extendiéndola a una investigación genética familiar (36)

En nuestra paciente, la autopsia demostró que no hubo afectación de otras glándulas; y el interrogatorio familiar no reveló la existencia de antecedentes de endocrinopatías clínicas.

ANATOMIA PATOLOGICA

En el SZE el tumor pancreático o gastrinoma puede presentarse como un nódulo limitado, de topografía superficial o profunda, de consistencia firme, vascularizado y de coloración gris rosada. Su tamaño es variable, generalmente pequeño pero puede sobrepasar los 5 cms. con invasión de los órganos vecinos. Puede ser único o múltiple, predominando netamente en la cabeza y en la cola, siendo la proporcion cabeza - cuerpo - cola de 4 : 1 : 4, para las lesiones únicas. Cuando son múltiples, pueden ser confluentes, interesando dos territorios pancreáticos a la vez en el 29 %; o diseminados en toda la glándula en el 19 % (1, 13, 45).

Las localizaciones ectópicas son frecuentes, sobre todo duodenales (17 %), más excepcionalmente gástricas o biliares (55).

En el 61 % de los casos se trata de lesiones *malignas,* que en el 44 % presentan *metastasis* ganglionares, hepáticas, etc. (13).

Nuestra paciente presentó varios nódulos pancreáticos, de naturaleza maligna, con metástasis ganglionares subepilóricas y hepáticas múltiples.

La existencia de microadenomatosis generalizada, de tumores múltiples, de ectopías tumorales, de formas malignas con metástasis en un elevado porcentaje, limita la importancia de la reseccion tumoral en el tratamiento de la enfermedad (55).

Cabe la posibilidad de no encontrar un gastrinoma, o una metástasis de un primitivo no localizable, o una micro - adenomatosis, o una hiperplasia insular; y que el origen de la hipergastrinemia radique en una *hiperplasia de las células "G" antrales,* como lo han mostrado Polak y Pearse (42), estableciendo una distinción entre dos tipos de SZE:

Tipo I Con Hiperplasia de Células "G".
Tipo II = Con Gastrinoma (54).

El gastrinoma es en general de crecimiento lento, con apariencia citológica y estructural de benignidad, pero con comportamiento maligno en el 61 % de los casos; ya sea por ser localizado pero angioinvasor en el 17 %; o como vimos con metástasis a distancia en el 44 %: ganglionares (paraduodenales, peripancreáticos, del hilio esplénico, subpilóricas) y hepáticas con mayor frecuencia (13).

CLINICA

De acuerdo al análisis de más de 800 casos del Registro de Tumores, la edad promedio de los pacientes, es de 38 años (de 7 a 83 años), con un máximo en la 3ª, 4ª y 5ª décadas de vida. Predomina el sexo masculino sobre el femenino en una proporción de 3:2 (16).

Dolor ulceroso. — El 80 % de los pacientes con SZE se presentan con las características de un ulcus duodenal típico, en general de larga evolución. Sin embargo, lo más sugestivo del SZE es la diátesis ulcerosa fulminante, rebelde, que recidiva a pesar del tratamiento médico intenso o quirúrgico supuestamente adecuado; así como las úlceras múltiples, o las de localización atípica, yeyunales por ejemplo (13).

uestra paciente presentó una enfermedad ulcerosa grave, recidivante, rebelde al tratamiento, y que llegó rápidamente a la complicación hemorrágica; mantenida a pesar de reiterados tratamientos quirúrgicos para yugularla.

Diarreas. — Toda vez que un ulceroso tenga diarreas intensas, hay que pensar en un SZE (13).

Se encuentra presente en un 30 % de los casos, y también las registramos en los antecedentes del nuestro.

Son intensas, de varias deposiciones diarias muy abundantes, verdaderas diarreas coleriformes, similares a las del adenoma velloso, resistentes a todo tratamiento; con grave repercusión hidroelectrolítica, sobre todo hipokalemia (43) (2,6 - 3,5 mEqu./lt. para nuestro caso). Es debida a la gran hipersecreción ácida y mucosa que pasa al yeyuno, con aceleración del tránsito, e insuficiente digestión gástrica. Se acompaña de esteatorrea, a causa de la inhibición por la hiperacidez de la lipasa pancreática (1).

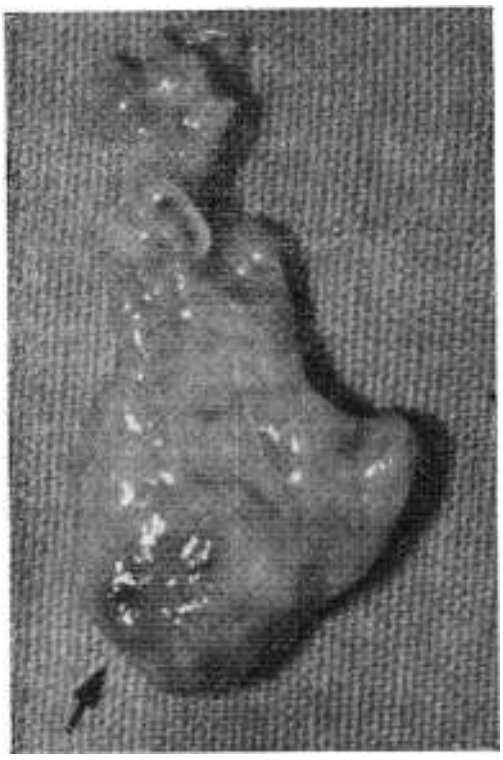

FIG 2.— Corte transversal de páncreas a nivel del cuerpo, visualizándose el tumor primitivo en su borde inferior (flecha).

Vómitos. — Son abundantes, con gran contenido mucoso, también debidos a la gran hipersecreción gástrica, llegando a plantearse el diagnóstico de síndrome pilórico (8); como en nuestra observación, que tenía una retención gástrica de 1,5 a 2,5 lts./día.

Un 35 % de los pacientes del Registro de Tumores se presentaron debutando con una complicación aguda de la enfermedad ulcerosa, repartiéndose en igual frecuencia *hemorragia* y *perforación* (13, 45).

Otras veces se trata de pacientes que ya han recibido tratamiento supuestamente radical por su enfermedad ulcerosa, y han recidivado, a veces en más de una ocasión (8, 16, 45).

En el caso analizado se llegó a la hemorragia, como final de la evolución de la enfermedad ulcerosa; y la misma siguió repitiéndose a pesar de dos intervenciones pretendidamente correctoras, como sucede habitualmente en el SZE.

RADIOLOGIA

Tránsito contrastado esófago - gastro - duodenal. — El 80 % de los pacientes tiene signos directos de ulcus duodenal típico, o bien úlceras múltiples, gigantes o de localización atípica. Hay, sin embargo, signos indirectos que pueden permitir al radiólogo experimentado sugerir el diagnóstico de SZE (13):

a) pliegues muy engrosados del cuerpo y fondo gástrico, con gran dilatación y edema, por hiperplasia mucosa; b) íleo duodeno - yeyunal c) floculación del bario; d) tránsito yeyunal muy rápido (13).

Arteriografía selectiva. — Es de poca utilidad. Se ha efectuado hasta el presente en 50 pacientes, fue anormal en menos de 25; y en ningún caso permitió topografiar el tumor. Sólo serviría para gastrinomas de más de 5 mms. de diámetro (13).

Pero el elemento fundamental para el diagnóstico de SZE es la *hipersecreción gástrica pronunciada.*

Es una secreción gástrica aumentada, tanto en volumen (más de 1.000 c.c. en 12 horas), como en acidez: (más de 100 mEqu. en 12 horas) o bien una secreción basal de más de 15 mEqu./hora, sin que experimente gran aumento Post - Histamina Máxima, (apenas un 60 % mayor), de modo tal que el *índice BAO-MAO* = 0.6 (Basal/Maximum - Acid Outcut) (Producción Basal/máxima de Acido = PBA/PMA) (8).

Esta hipersecreción se mantiene a pesar de las intervenciones corrientes para el ulcus, como pudimos comprobarlo en nuestra paciente, ya que ni la vaguectomía, ni la gastrectomía parcial, modifican los niveles de gastrinemia secretados por el tumor; y mientras queden células parietales secretoras de ácido, seguirán respondiendo al estímulo extragástrico gastrino secretante (41). O sea que toda vez que un operado por ulcus mantenga hipersecreción ácida, cualquiera sea el procedimiento empleado, y descartado un error en el mismo, hay que pensar en el SZE (47).

Ya vimos en el caso presentado, como la acidez basal y posthistamina seguía siendo elevada aún después de efectuada la vaguectomía y la gastrectomía parcial; 4,5 y 9 mEqu. res-respectivamente.

HIPERGASTRINEMIA

Desde que Mc Guigan (33) puso a punto la técnica radioinmunológica de Yallow y Berson en 1968 (3), ha sido posible dosificar la gastrina circulante, que en condiciones normales oscila entre 50 y 200 pg/ml. (picogramos), pudiendo aumentar hasta tres veces su valor postcomida de prueba (31).

En los pacientes con ulcus péptico, la gastrinemia en ayunas es normal, pudiendo llegar hasta 600 pg/ml. postcomida de prueba (22, 30, 31, 35).

En el *gastrinoma* la gastrinemia en ayunas es siempre mayor de 500 pg/ml., y aumenta muy poco postcomida de prueba (3, 31, 33, 34). En los 60 pacientes del Registro de Tumores dosificados hasta la fecha, ha oscilado siempre entre 1.000 y 10.000 pg/ml. (13).

En nuestra paciente, recién después de tener el diagnóstico histológico de gastrinoma, se efectuó —por primera vez en nuestro medio— la dosificación de gastrina por RIE, en sangre (210 pg/ml.) y en macerado de tumor (2.400 pg/ml).

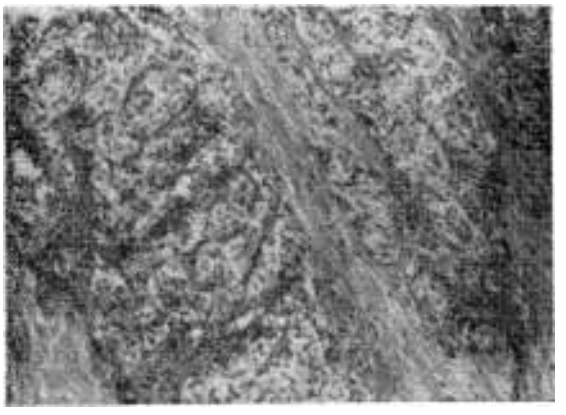

FIG. 3.— Estructura histopatológica del tumor pancreático formada por cordones sólidos de células poliédricas, monomorfas, de núcleo hipercromático (H.E. × 250).

No nos sorprende que la gastrinemia haya sido normal, puesto que han sido descritos estos hallazgos aún con diagnóstico histológico del tumor como en nuestro caso, corroborando lo cual el macerado de tumor dio un tenor de gastrina muy significativo.

Ha sido descrito incluso (14) un ritmo circadiano en la secreción de gastrina, tanto para el paciente normal, como para el ulceroso y aún para el portador de gastrinoma; lo que equivale a decir que una gastrinemia normal aislada no descarta el SZE, por lo que es necesario repetirla en forma seriada (29).

Cuando en un paciente que se sospecha un SZE, se obtiene por RIE una gastrinemia elevada; será necesario antes de adoptar una decisión terapéutica radical, descartar todas las otras causas posibles de hipergastrinemia, a saber: - anemia perniciosa (21), - obstrucción pilórica, - síndrome de intestino corto (31), - hiperparatiroidismo con gastrinoma de paratiroides (45), - insuficiencia renal (32), - insuficiencia pancreática exócrina (9).

Pero lo que más interesa es diferenciar cuando la hipergastrinemia se debe a un gastrinoma, y cuando se debe a una hiperplasia de las células "G" antrales (42, 54); vale decir distinguir entre los SZE de tipo I y II, y esto es posible con los tests de comida de prueba, y la infusión de calcio y de secretina (9, 29, 39, 46).

De todos modos la causa más común de hipergastrinemia en ayunas es el gastrinoma, siempre y cuando los valores sean significativos; y tanto más elevados cuanto más difuso o metastático (29). Estos valores pueden variar según las distintas técnicas empleadas, o bien como sostiene Isenberg, por razones del propio tumor; pudiendo haber gastrinomas con cifras normales de gastrinemia en ayunas que recién se pongan en evidencia luego de la infusión de calcio o de secretina. Ya vimos que una gastrinemia normal aislada no descarta el gastrinoma.

De lo expuesto precedentemente se desprende que todo paciente en el que se sospeche un SZE, deberá ser estudiado con: *radiografía contrastada esófago - gastro - duodenal; quimismo gástrico;* y *dosificación de gastrinemia por RIE,* en forma seriada y con las pruebas correspondientes de estimulación. Todo ello completado por supuesto, por un relevamiento endocrinológico en cuyo detalle no vamos a entrar, destinado a despistar otras endocrinopatías asociadas.

De acuerdo con Friesen y Wilson, se definen siete circunstancias clínicas en las cuales *debe* sospecharse un SZE (55):

1) Ulcus duodenal crónico, e hipersecreción gástrica ácida notable de ácido.
2) Ulcera de neoboca anastomótica.
3) Diarrea inexplicable.
4) Ulcera péptica más otras anomalías endócrinas (en particular hiperparatiroidismo), así como antecedentes familiares en ese sentido.
5) Ulcera péptica y tumores poco comunes de localización excepcional.
6) Datos radiológicos poco habituales en el tracto gastrointestinal.
7) Ulcera yeyunal primaria.

BASES DEL TRATAMIENTO QUIRURGICO

En base a las características fisiopatológicas de la enfermedad, y teniendo en cuenta que la causa de muerte más frecuente no es la propia evolución del tumor, sino la agresividad de la diátesis ulcerosa, es que se plantea un tratamiento quirúrgico aparentemente paradojal (16). En efecto, la tendencia lógica y natural ante un tumor visceral, es la extirpación del tumor, junto al órgano en que asienta; lo que equivaldría a decir en este caso, pancreatectomía, o duodenopancreatectomía. Sin embargo, esta conducta preconizada por algunos autores, se considera generalmente inadecuada (49) La exéresis pancreática estaría indicada exclusivamente en lesiones únicas, circunscriptas y sin metástasis; posibilidad que sólo se presenta en un 25 % de los casos, y que es prácticamente imposible determinarlo con certeza para cada situación (28).

Ya vimos que las lesiones son frecuentemente múltiples, difusas, a menudo de localización ectópica; que el 60 % son malignas, y que la mitad de ellas tienen metástasis; y que generalmente son difíciles de reconocer en la exploración (13, 16)). A ello se agrega el grupo de SZE tipo I, con hiperplasia de las células "G" antrales. En estas circunstancias, la exéresis tumoral sería incompleta, y la enfermedad seguiría su curso grave.

Por otra parte, los procedimientos de resección pancreática están gravados por una altísima morbi - mortalidad, y si hubiera que recurrir a una gastrectomía total a posteriori, de una duodenopancreatectomía, traeria aparejados problemas nutritivos insolubles (45).

La experiencia hasta el momento ha demostrado que la forma más segura de tratamiento

quirúrgico es la *gastrectomía total* (GT), es decir, romper el ciclo patológico eliminando totalmente el efector, y suprimiendo de tal modo la hipersecreción gástrica ácida (13, 15, 16). Este tratamiento mejoró notablemente las posibilidades de supervivencia, como lo demuestran las cifras de Wilson (52), de las que podemos concluir:

—La mortalidad por GT es sobre todo por complicaciones postoperatorias que refieren más que a la magnitud de la intervención, a las malas condiciones de los enfermos sometidos en general a procedimientos menores insuficientes previamente.

—Los mejores resultados se obtuvieron con diagnóstico preoperatorio seguro, y GT realizado en primera instancia.

—En pacientes con tumores malignos con metástasis se ha observado una supervivencia mayor con GT que con procedimientos menores. Esto es debido a la supresión de la diátesis ulcerosa, y a una eventual regresión tumoral y de las metástasis, observada con procedimientos de "second look" (18).

Este tratamiento con GT se plantea incluso en niños. En el Registro de Tumores figuran 15 niños con SZE de los cuales sobreviven 7 de los 8 tratados con GT, con problemas de nutrición y desarrollo totalmente resueltos (53).

TRATAMIENTO

En todo enfermo con planteo diagnóstico de SZE, por la clínica, la radiología, el quimismo gástrico y la hipergastrinemia; será la laparotomía la que dirá la palabra definitiva y determinará el tipo de SZE y el tratamiento adecuado a realizar en cada circunstancia. Por lo tanto, la *exploración intraoperatoria* constituye una etapa fundamental en el diagnóstico de la enfermedad, a la vez que decisiva en la solución terapéutica (16).

Es necesaria una exploración cuidadosa para definir la situación anatómica, que podemos resumir de acuerdo con Fox y col. (16) en cinco posibilidades; adecuando la solución terapéutica a cada una de ellas. Nos podemos encontrar con:

A) *Tumor pancreático con metástasis.* — Por todo lo expuesto sólo cabe la GT.

B) *Tumor pancreático único.* — También GT. Si la ubicación del tumor permite una exéresis pancreática segmentaria (por ejemplo distal) se podrá asociar a la GT. Eventualmente, en casos muy seleccionados y con dosificación de gastrinemias seriadas en el postoperatorio, se podrá efectuar sólo exéresis del tumor (49).

C) *Tumor de la pared duodenal.* — Si es asociada a metástasis, tumor pancreático, o a hiperplasia de células de los islotes, se hará GT. Si es un tumor único, resecable, y siempre que pueda seguirse con gastrinemias en el postoperatorio, se podrá limitar a la exéresis del tumor (27, 28, 37).

D) *Hiperplasia de células de los islotes,* o *microadenomatosis.* — Si en la exploración quirúrgica no se encuentra lesión macroscópica que justifique la hipergastrinemia, se deberá efectuar la pancreatectomía distal, con criterio de biopsia extemporánea. Si ésta muestra hiperplasia insular o microadenomatosis, se deberá realizar GT (16).

E) *No se encuentra lesión.* — Si finalmente la biopsia es negativa, puede tener un gastrinoma oculto, no palpable, o bien, una hiperplasia de las células "G" antrales; (SZE tipo I); en cuyo caso podrá efectuarse vaguectomía con antrectomía, y seguimiento estricto postoperatorio con gastrinemias seriadas. Si ésta permanece elevada en señal de gastrinoma oculto, se habrá de reintervenir, y efectuar GT (42, 54). *No se aconseja la GT de entrada (operación con elevada morbi - mortalidad), sin evidencia histopatológica de tumor.*

La GT destinada a extirpar el órgano blanco del tumor de células insulares gastrinoproductoras, no es obligatoriamente radical y ensanchada como en el caso de las lesiones gástricas malignas; sin embargo, la gastrectomía debe ser *total en un 100 %* (57). No se puede dejar nada de estómago, porque aún la pequeña franja yuxtacardial que se ha dejado para facilitar la anastomosis, ha llegado a producir úlceras recurrentes, sangrado y perforación.

Un párrafo aparte merece el advenimiento de nuevas drogas bloqueadoras de receptores histamínicos H_2, que abre otra perspectiva en el tratamiento de la enfermedad ulcerosa, extendido al SZE aunque no hay experiencia suficiente todavía, y sólo la prueba del tiempo dirá si la utilidad de la *cimetidina* alcanza también al SZE (6).

Ya vimos que el tratamiento por excelencia del SZE es la GT, y sólo en casos excepcionales la exéresis local de un tumor único pancreático o duodenal. En todos los casos deberá proseguirse con gastrinemias seriadas, que permitirá reconocer: un tumor residual, en el caso de exéresis tumoral exclusiva, o controlar la evolución o involución de un gastrinoma luego de la GT (19).

¿COMO MEJORAR EL PRONOSTICO DEL SINDROME DE ZOLLINGER - ELLISON?

Se ha demostrado que el 50 % de las defunciones por SZE ocurren en el postoperatorio inmediato (primer mes), lo que equivale a decir intervención quirúrgica inoportuna, incorrecta y mal indicada (13, 16); tal como aconteció con el caso que presentamos.

Lograremos abatir la morbi - mortalidad del SZE sólo mediante un mejor conocimiento de la enfermedad, un diagnóstico correcto y precoz, y por lo tanto un tratamiento quirúrgico adecuado como tratamiento inicial. Se pretende con este trabajo contribuir en ese sentido.

RESUME

Syndrome de Zollinger - Ellison

Les auteurs réalisent une compilation des connaissances actuelles sur la patologie le diagnostique et traitement du syndrome de Zollinger - Ellison. Ills montrent la première observation clinique qui se présente dans Uruguay avec individualisation du tumeur pancréatique et de ses metastases hépatiques.

Le diagnost a etait fait par la dosification de la gastrine de le malade et dans le tissu tumoral par radioimmunoesai.

SUMMARY

Zollinger - Ellison Syndrome

The latest knowledge on the pathology diagnosis and treatment of the Zollinger - Ellison syndrome are considered. This is the first time in our experience that the pancreatic tumour and its hepatic metastasis has been clinically observed in Uruguay. It was diagnosed from biopsies and by means of a radioimmunology, test of the circulating gastrine and that contained in tumour tissues.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ADLOFF M, OLLIER JC y CINQUALBRE J. Tumeurs Langerhansiennes. *Encyclopédie Médico - Chirurgicale* (Ed. Techniques, París). 7107: A 02, 1974.
2. ANDERSON JC, BARTON MA, GREGORY RA, HARDY PM, KENNER G et MAC LEOD JK. Synthesis of gastrin. *Nature*, 204: 933, 1964.
3. BERSON SA and YALOW RS. Radioinmunoessay in gastroenterology. *Gastroenterology*, 62: 1061, 1972.
4. BLOOM SR, POLAK JM and PEARSE AGE. Vasoactive intestinal peptide and watery diarrhea syndrome. *Lancet*, 2: 14, 1973.
5. BONFILS S and BER ADES P, Zollinger - Ellison syndrome: Natural history and diagnosis. *Clin Gastroenterol*, 3: 539, 1974.
6. BONFILS S, MIG ON M et ACCARY JP. Inhibiteur des récepteurs H_2 à l'histamine et syndrome de Zollinger - Ellison. *Nouv Presse Méd*, 3: 1883, 1974.
7. BRADLEY EL, GALAMBOO JT and LOBLEY CR. Secretin - gastrin relationships in Zollinger - Ellison Syndrome. *Surgery*, 73: 550, 1973.
8. CAMERON AJ and HOFFMAN HN. Zollinger - Ellison Syndrome: Clinical features and long - term follow - up. *Mayo Clin Proc*, 49: 44, 1974.
9. DRELLING DA and GREENSTEIN A. Pancreatic function in patients with the Zollinger - Ellison Syndrome. Observations concerning acid bicarbonate secretion ratios. *Med Chir Digest*, 1: 1, 1972.
10. DUBRASQUET M, BONFILS S et BADER JP. Essai biologique des urines (test P.S.U.) pour le diagnostic et la surveillance post - opératoire du syndrome de Zollinger - Ellison. *Acta Gastroenterol Belg*, 36: 438, 1973.
11. EISSEMAN B, et MAYNARD RM. Zollinger - Ellison Syndrome. Case report. *Gastroenterology*, 31: 296, 1956.
12. ELLISON EH. The ulcerogenic tumor of the pancreas. *Surgery*, 40: 147, 1956.
13. ELLISON EH and WILSON SD. The Zollinger - Ellison syndrome. Reappraisal and evaluation of 260 registered cases. *Ann Surg*, 160: 512, 1964.
14. FEURLE G, KETTERER H, BECKER HD and CREUTZFELDT W. Circadiam Serum Gastrin concentrations in control persons and in patients with ulcer disease. *Scand J Gastroenterol*, 7: 177, 1972.
15. FOX PS, HOFMAN JW, DE COSSE JJ et al. The Influence of total gastrectomy on survival in malignant Zollinger - Ellison tumors. *Ann Surg*, 1974.
16. FOX PS, HOFMANN JW, WILSON SD and DE COSSE JJ. Surgical treatment of the Zollinger - Ellison syndrome. *Surg Clin North Am*, 54: 391, 1974.
17. FRIESEN SR, TRACY HJ, GREGORY RA. Mechanisms of the gastric hypersecretion in the Zollinger - Ellison syndrome: Successful extraction of gastrin - like activity for metastases and primary pancreatico - duodenal islet cell carcinoma. *Ann Surg*, 155: 167, 1962.
18. FRIESEN SR. Effect of total gastroctomy on the Zollinger - Ellison tumor. Observations by second - look procedures. *Surgery*, 62: 609, 1967.
19. FRIESEN SR, BOLINGER RE, PEARSE AGE and MC GUIGAN JE. Serum gastrin levels in malignant Zollinger - Ellison syndrome after total gastrectomy and hypophysectomy. *Ann Surg*, 172: 504, 1970.
20. FRIESEN SR, HERMRECK AS and MANTZ FA. Glucagon, gastrin and carcinoid tumors of the duodenum, pancreas and stomach: Polypeptide "apudomas" of the foregut. *Am J Surg*, 127: 90, 1974.
21. GANGULI PC, CULLEN DR and IRVINE WJ. Radioimmunoessay of plasma - gastrin in pernicious anemia, achlorhydria without pernicious anemia, hypochlorhydria, and in controls. *Lancet*, 1: 155, 1971.
22. GANGULI PC, POLAK JA, PEARSE AGE. Antral gastrin cell hyperplasia in peptic ulcer disease. *Lancet*, 1: 583, 1974.
23. GORIN JP, LEMAIGRE G, LEVY C, GUERRE J, ROUX M et LEGER L. Carcinoides du duodénum. Leurs rapports avec les tumeurs langerhansiennes et le syndrome de Zollinger - Ellison. *J Chir*, 98: 485, 1969.
24. GREGORY RA and TRACY HJ. The preparation and properties of gastrin. *J Physiol*, 156: 523, 1959.
25. GREGORY RA, TRACY HJ, FRENCH JM and SIRCUS W. Extraction of a gastrin like substance from a pancreatic tumor in a case of Zollinger - Ellison syndrome. *Lancet*, 1: 1045, 1968.
26. HANSKY J, SOVENY C and KORMAN MG. Effect of secretin on serum gastrin as measured by immunoessay. *Gastroenterology*, 61: 62, 1971.
27. HIVET M, MOINET P et POILLEUX J. Le syndrome de Zollinger - Ellison sur pancréas aberrants duodénaux. *Ann Chir*, 25: 883, 1971.
28. HOFMANN JW, FOX PS and WILSON SD. Duodenal wall tumors and the Zollinger - Ellison syndrome: Surgical management. *Arch Surg*, 107: 334, 1973.
29. ISEMBERG JI, WALSH JH, PASSARO E Jr, MOORE EW and GROSSMAN ME. Unusual effect of secretin on serum gastrin, serum calcium, and gastric secretion in a patient with suspected Zollinger - Ellison syndrome. *Gastroenterology*, 62: 626, 1972.
30. KORMAN MG, SORENY C and HANSKY J. Serum gastrin in duodenal ulcer. Part. I. Basal levels and effect of food and atropine. *Gut*, 12: 899, 1971.
31. KORMAN MG, SOVENY C and HANSKY J. Effect of food on serum gastrin evaluated by radioimmunoessay. *Gut*, 12: 619, 1971.
32. KORMAN MG, LAVER MC and KANSKU J. Hypergastrinemia in chronic renal failure. *Br Med J*, 1: 209, 1972.
33. MC GUIGAN JE. Inmunochemical studies with synthetic human gastrin. *Gastroenterology*, 54: 1005, 1968.
34. MC GUIGAN JE and TRUDEAU WL. Inmunochemical measurment of elevated levels of gastrin in the serum of patients with pancreatic tumors of the Zollinger - Ellison variety. *N Eng J Med*, 278: 1308, 1968.
35. MC GUIGAN JE and TRUDEAU WL. Diference in rates of gastrin release in normal persons and patients with duodenal - ulcer disease. *N Eng J Med*, 288: 64, 1973.
36. NEWSOME HH. Multiple endocrin adenomatosis. *Surg Clin North Am*, 54: 385, 1974.
37. OBEERHELMAN JA, NELSEN TS, JOHNSON AN et DRAGSTEDT LR. Ulcerogenic tumors of the duodenum. *Arch Surg*, 153: 214, 1961.

38. O'NEAL I, KIPNIS D, LUSE S et al. Secretion of various endocrine substances by ACTH secreting tumors - gastrin, melanotropin, norepinephrine, serotonin, parathormone, vasopressin, glucagon. *Cancer,* 21: 1219, 1968.
39. PASSARO E Jr, BASSO N and WALSH JH. Calcium challenge in the Zollinger - Ellison syndrome. *Surgery,* 72: 60, 1972.
40. PEARSE AG. The cytochemistry and ultra structure of polypeptide hormone - producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem,* 17: 303, 1969.
41. POLACEK MA and ELLISON EH. Parietal cell mass and gastric acid secretion in the Zollinger - Ellison syndrome. *Surgery,* 60: 606, 1966.
42. POLAK JM, STAGG B and PEARSE AGE. Two types of Zollinger - Ellison syndrome: inmunofluorescent, cytochemical, and ultrastructural studies of the antral and pancreatic gastrin cells in different clinical states. *Gut,* 13: 501, 1972.
43. PRIEST WM et ALEXANDRE MK. Islet cell tumor of the pancreas with peptic ulceration, diarrhea and hypokalemia. *Lancet,* 2: 1145, 1957.
44. RODRIGUEZ DE ARMAS R, CASTIGLIONI JC, KONINCKS A, SACCONE R y VIGNOLO W. Valoración continua de la secreción ácida por el estómago de rata. Su aplicación al diagnóstico de los tumores ulcerógenos del páncreas. *Cir Uruguay,* 43: 73, 1973.
45. STREMPLE JF. Gastrinomas. *Surg Clin North Am,* 55: 303, 1975.
46. TRUDEAU WL and MC GUIGAN JE. Effects of calcium on serum gastrin levels in the Zollinger - Ellison syndrome. *N Engl J Med.* 281: 862, 1969.
47. TRUDEAU WL and MC GUIGAN JE. Relations between serum gastrin levels and rates of gastric hydrochloric acid secretion. *N Engl J Med,* 284: 408. 1971.
48. VERNER JV and MORRISON AB. Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Am J Med,* 25: 374, 1958.
49. WADDEL WR, COPPINGER WR and LOUGHREY R. Pancratico - duodenoctomy for Zollinger - Ellison syndrome. *Ann Surg,* 168: 641, 1968.
50. WEICHERT RF. The neural ectodermal origin of the peptide secreting endocrine glands. *Am J Med,* 49: 232, 1970.
51. WERMER P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med,* 16: 363, 1954.
52. WILSON SD, ELLISON EH. Survival in patients with the Zollinger - Ellison syndrome treated by total gastrectomy. *Am J Surg,* 11: 787, 1966.
53. WILSON SD, SCHULTE WJ and MEADE RC. Longevity studies following total gastrectomy in children with the Zollinger - Ellison syndrome. *Arch Surg,* 103: 108, 1971.
54. WILSON RY, BOYES BE, STAGG BH, LEWIN MR, POLAK JM, PEARCE AGE, DYMOCK IW and COWLEY DT. Antral G - cell hyperplasia with hypergastrinaemia producing a Zollinger - Ellison syndrome. *Gut,* 13: 848, 1972.
55. WILSON SD. Ulcerogenic tumors of the pancreas: The Zollinger - Ellison syndrome. In: Carey, L. C. (ed.). Pancreas. St. Louis, C. V. Mosby, 1973.
56. ZOLLINGER RM and ELLISON EH. Primary peptic ulceration of the jejunum associated with islet - cell tumors of the pancreas. *Ann Surg,* 142: 709, 1935.
57. ZOLLINGER RM, and ZOLLINGER RM Jr. Atlas of Surgical Operations. New York, Mac Millan, 1967, v. 2.
58. ZOLLINGER RM, TOMPKINS RK, AMERSON JR, ENDAHL CL, KRAFT AR, MOORE FT. Identification of the diarrheogenic hormone associated with non beta islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg,* 168: 502, 1968.
59. ZOLLINGER RM and DAZZAFERRI EL. "Tumors of the islets of Langerhans". *Adv Surg,* 10: 160, 1976.