

Síndrome de Zollinger-Ellison y carcinoide bronquial

Dr. Mario Bounous, Dr. Juan Paperán,
Dr. Luis Perrone, Dra. María del Carmen Gutiérrez,
Dr. Mario Pamparato.

Los autores presentan un nuevo caso de síndrome de Zollinger-Ellison con la característica de coexistir con un carcinoide bronquial, analizándose su inserción dentro de los Tumores Endócrinos Múltiples.

Se trata de la primer comunicación en nuestro medio. Se analizan aspectos etiopatogénicos, de diagnóstico y de tratamiento. Ha tenido una sobrevida de dos años al momento actual, sin evidencias de enfermedad residual pulmonar, excelente evolución del punto de vista funcional digestivo pero con hipergastrinemia mantenida.

PALABRAS CLAVE (KEY WORDS, MOTS CLÉS) MEDLARS:
Zollinger-Ellison Syndrome / Carcinoid Tumor.

SUMMARY: Zollinger- Ellison's Syndrome and Bronchial Carcinoid.

The authors present a new case of Zollinger-Ellison's syndrome being characterized by the co-existence tumours being analyzed.

It is the first communication in this respect in Uruguay. Etiopathogenic, diagnostic and treatment aspects are analyzed.

Two years after, the patient has thus far not evidenced any pulmonary residual disease, having had an excellent evolution from the digestive point of view but with sustained hypergastrinemia.

Presentado como Tema Libre al 34° Congreso Uruguayo de Cirugía, Montevideo, 27 de noviembre al 1° de diciembre de 1983.

Residentes, Cirujano, Anatómo Patólogo y Cirujano del M.S.P.

Dirección: Larravide 2464 ap. 3, Montevideo.
(Dr. M. Bounous).

Instituto de Cirugía para Postgraduados y Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Pasteur M.S.P., Montevideo.

RÉSUMÉ: Syndrome de Zollinger-Ellison et Carcinoide bronchial.

Les auteurs présentent un nouveau cas du syndrome de Zollinger Ellison, avec la caractéristique de coexister avec un carcinoide bronchial et analysent leur insertion dans le cadre des Tumeurs Endocrines Multiples.

Il s'agit de la première communication dans notre milieu. Ils analysent les aspects étiopathogéniques, diagnostiques et du traitement.

Le malade a eu une survie de 2 années jusqu'à présent, sans présenter évidences de maladie résiduelle pulmonaire et une excellente évolution du point de vue fonctionnel digestif, mais avec une hypergastrinémie maintenue.

INTRODUCCION

Se ha visto la asociación de Carcinoide bronquial y úlceras digestivas en pacientes portadores de tumores endócrinos múltiples o con enfermedad carcinoide metastásica^(15, 26).

Esta presentación analiza el caso de una paciente con síndrome de Zollinger Ellison y Carcinoide bronquial que creemos es la primera asociación descrita en nuestro medio. En la literatura nacional existen publicaciones de síndrome de Zollinger Ellison, en las cuales no había asociación con otro tumor endócrino.

CASO CLINICO

M.A. 29 años. Operada por úlcus perforado yuxtapilórico a los 21 años, efectuándosele cierre simple y epiploplastia.

Dos años después, síndrome pilórico. Úlcera de cara posterior de bulbo duodenal penetrada en páncreas. Gastrectomía subtotal Billroth II.

Un año después: Sufrimiento dispéptico comprobándose úlcus de la neoboca y yeyunitis. Se inicia tratamiento médico con el que se dominan los síntomas pero no las lesiones.

Un año después: Ingresa a este Hospital y es vista por los autores por síndrome ulceroso con dolor epigástrico, anemia, hipoproteinemia e hiperclorhidria de 5g%.

Gastroduodeno (Fig. 1): úlcus de la neoboca a nivel del asa aferente con importante proceso plástico a ese nivel. Gastrinemia basal: 200 pg/ml. Centellograma pancreático: normal. Radiografía de tórax: imagen nodular parahiliar derecha pulmonar (Fig. 2).

Continúa con tratamiento médico incluyendo cimetidina con lo que mejora la sintomatología.

Un año después: reactivación de su síndrome ulceroso con repercusión general y anemia. Fibrogastroscofia: úlcus de la neoboca y yeyunitis erosiva. Gastrinemia: basal 440 pg/ml. Post comida de prueba 1100pg/ml. Se confirma el diagnóstico de síndrome de Zollinger Ellison. Tomografía computada abdominal: normal. Se insiste con tratamiento médico, mejorando.

Ocho meses después: Reactivación de la sintomatología ulcerosa, con dolor epigástrico e intolerancia digestiva, se comprueba Weber positivo. Fibrogastroscofia: estenosis permeable de la neoboca con doble lesión ulcerada en ambas asas yeyunales, sobre todo la eferente que está estenosada.

Tres meses después: nueva fibroscofia que muestra neoboca intensamente edematosa de escaso calibre, más lesiones ulceradas que en el estudio anterior. La lesión ulcerada del estudio anterior ha aumentado de tamaño.

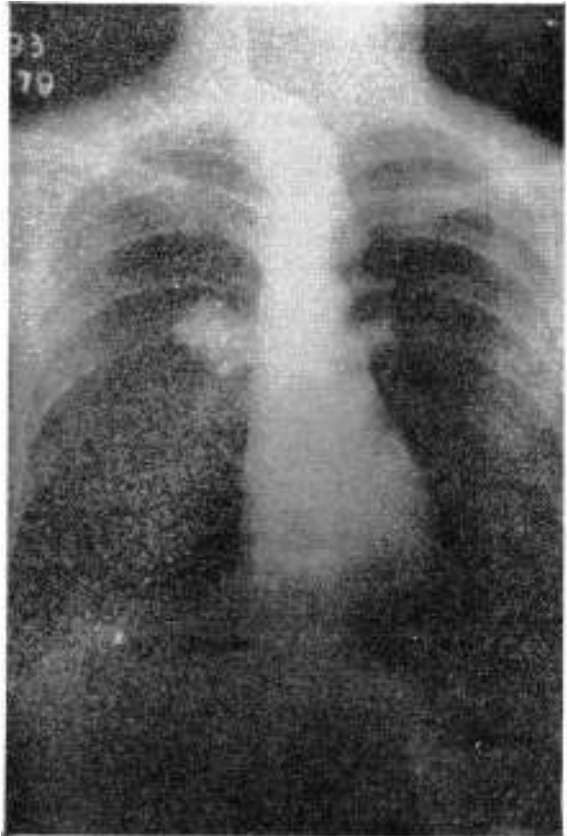
Paralelamente se estudia el nódulo pulmonar. Broncoscopia: Compresión extrínseca del bronquio del segmento anterior del lóbulo superior. Cepillado bronquial: Sin células neoplásicas. Funcional Respiratorio: normal. Estudio inmunológico hidático: negativo. Tomografía computada de tórax: proceso expansivo multinodular sólido hilar derecho por delante del bronquio fuente del lóbulo medio y superior. Ecografía abdominal: normal.



Exploración abdominal: Duodeno: sin alteraciones. Páncreas: sin tumor macroscópico. Grandes úlceras de neoboca penetradas en páncreas con importante proceso plástico y adherencial. Hígado normal.

El resto de la exploración abdominal normal. Se realiza gastrectomía total con reconstrucción del tránsito según técnica de Nakayama modificada por Sato. Biopsia ganglionar y pancreática. Buena evolución postoperatoria recuperando 14 kg en dos meses.

Dos meses después: Toracotomía derecha. Lobectomía superior y media de pulmón derecho y excéresis de adenopatía mediastinal y yuxtahiliar, macroscópicamente colonizada, de la que se hizo biopsia extemporánea. Buena evolución inicial. Posteriormente falta de expansión pulmonar empiema y supuración pulmonar que obliga a completar la neumonectomía. Buena evolución alejada. Actualmente lleva dos años del tratamiento quirúrgico asintomática y con buen estado general. Gastrinemia de control actual: 451 pg/ml.



Anatomía Patológica.

1.31/8/81. AP: 3032. Pieza de gastrectomía residual con segmento yeyunal anastomosado. Úlcera de la neoboca, esclerosa, con edema periulceroso. Con las técnicas histológicas habituales la mucosa gástrica es normal. Biopsia pancreática normal.

2.16/12/1981. AP: 3411. Pieza de lobectomía superior y media derechas. Biopsia extemporánea: Ganglio linfático con metástasis de tumor carcinoide.

Macroscopía: Lóbulos superior y medio derechos sin cisura, que miden 15 × 10 × 6 cm; a la palpación se reconoce un nódulo duro de 50 × 40mm, topografiado en segmento anterior de lóbulo superior. Se canalizó bronquio segmentario anterior y se hacen cortes seriados. Se observa una tumoración, bien circunscrita, que infiltra la pared del bronquio, de coloración blanco grisácea irregular y de límites netos (Fig. 3).

Microscopía: Se trata de un TUMOR CARCINOIDE BRONQUIAL, constituido por cordones, túbulos, trabéculas y nidios de células regulares, pequeñas, de núcleos esféricos u ovoideos y citoplasma anfófilo o debilmente basófilo. No se ven atipias ni mitosis. El tumor está parcialmente encapsulado y se ve invasión de la cápsula y embolización linfática. La mucosa respiratoria está conservada a pesar de que el tumor infiltra toda la pared del bronquio (Fig. 4).

4.11.1982. AP: 3462. Lóbulo inferior derecho, bronconeumonía con áreas de condensación neumónica, sin elementos neoplásicos.

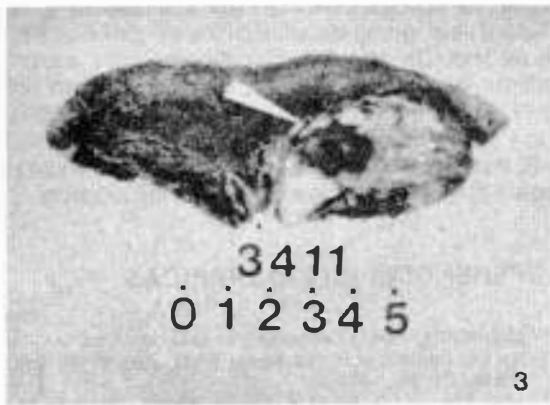


Fig. 3: Corte frontal mediano de lóbulo superior de pulmón derecho donde se observa una grosera tumoración basal anterior que crece comprimiendo el bronquio segmentario (flecha) e infiltrando los tejidos peribronquicos. El resto del pulmón no presenta alteraciones.

COMENTARIOS

Ante la coexistencia de un síndrome de Z.-E. y un carcinoide bronquial debemos pensar que estamos ante una Adenomatosis Endócrina Múltiple (MEA). Con esta denominación se entiende un grupo de síndromes frecuentemente familiares en los que dos o más glándulas endócrinas sufren hiperplasia o formación de tumor en forma simultánea o consecutiva. Las glándulas afectadas tienen hiperfunción con liberación de hormonas normales o anormales (síndromes orto y paraendócrinos⁽²⁹⁾). El MEA I incluye, síndrome

de Zollinger Ellison, y tumores carcinoides en un alto porcentaje de los casos. Suele acompañarse de un hiperparatiroidismo en un 90% de los casos, de participación de adenohipófisis en 65% de los casos así como de hiperplasia diseminada del sistema APUD. El concepto de sistema APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxilation) fue elaborado por Pearse (1968) quien además sugirió un origen embriológico común para estas células en la cresta neural⁽³⁰⁾. En el momento actual hay evidencias de que las células endócrinas del tracto digestivo y respiratorio tienen origen endócrino^(1, 23).

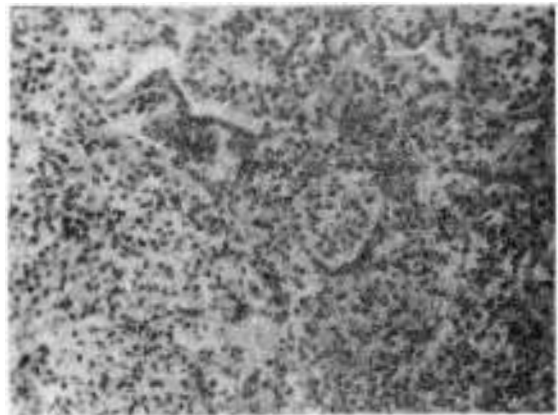


Fig. 4: Corte histológico a mediano aumento donde se reconoce una distribución trabecular y sólida a pequeñas células características del carcinoide. El estroma es muy vascularizado.

El síndrome de Zollinger Ellison puede ser causado por^(15, 22): a) Un tumor carcinoide de células G (gastrinoma), en localización pancreática, duodenal o menos frecuentemente gástrica. Este es el sustrato morfológico más frecuente.

b) Menos frecuentemente puede corresponder a una hiperplasia de células G del antro gástrico (no tumoral).

c) En forma excepcional puede corresponder a una hiperplasia de células de los islotes de Langherans.

El caso que presentamos fue explorado en la oportunidad de la última gastrectomía y no se le encontró tumor pancreático, duodenal ni gástrico. Este hecho no es categórico, ya que en un porcentaje de 15% de los casos el tumor secretante es muy pequeño u oculto y no detectable. En el caso que presentamos se descarta la hiperplasia de células G del antro gástrico como causa del

síndrome de Zollinger Ellison ya que continuaba con hipergastrinemia pese a habersele resecado el antro gástrico.

Tratamiento del Síndrome de Zollinger Ellison^(30, 14): Debe comenzar en todos los casos con tratamiento médico en base a cimetidina (bloqueador H2) y con ello combatir la hiperacidez. Con ello es posible controlar inicialmente los síntomas.

En caso de haberse demostrado la presencia de un gastrinoma debe realizarse la exéresis del mismo, si es único, circunscrito y sin metástasis (25% de los casos). La cirugía exploradora igualmente está indicada a los efectos de detectar tumor no diagnosticado en el preoperatorio.

La gastrectomía total está particularmente indicada ante la falta de respuesta al tratamiento médico con agravación progresiva de las lesiones como en el caso que presentamos, así como ante la imposibilidad de localizar el tumor secretante o ser este irsecable por su grado de invasión o por la presencia de metástasis.

La evolución y sobrevida siempre es mejor cuando se hace la gastrectomía total, aún en presencia de tumor metastásico, puesto que la amenaza de vida inmediata es por su diátesis ulcerosa y los tumores suelen ser de lenta evolución y aún se ha descrito regresión.

Los Carcinoides Bronquiales son tumores raros; constituyen según los autores un 0.8 a 2,8% de los tumores malignos del pulmón. La descripción original fue hecha por Meller (1882)^(13, 15, 4).

En la literatura antigua eran conocidos como Adenomas Bronquiales; hoy se sabe que con esta denominación se incluía al Carcinoides Bronquial (90%), al Cilindroma (8%) y al tumor Mucoepidermoide (2%).

Tratamiento del Carcinoides Bronquial^(13, 25).

Desde el punto de vista terapéutico hay acuerdo unánime de que el tratamiento es quirúrgico. El procedimiento más empleado ha sido la lobectomía con vaciamiento ganglionar^(4, 13), con el cual se ha obtenido los mejores resultados. También se han empleado procedimientos menores, resecciones menores atípicas, segmentectomías, o ampliadas con resecciones bronquiales en manguito, o aún mayores (neurnonectomía).

En el caso que presentamos debimos hacer lobectomía superior y media de necesidad debido al tamaño del tumor y a la ausencia de cisura horizontal. Más tarde se debió completar (a los 20 días) la neumonectomía por complicación infecciosa postoperatoria. Esta fue la suerte de 5 de 67 pacientes estudiados por Lawson y colaboradores⁽¹³⁾.

Pronóstico:

Por el Síndrome de Z-E: Pronóstico vital bueno pero condicionado a la existencia de un Gastrinoma maligno (62%)⁽¹⁴⁾. En este paciente la mantención de cifras elevadas de gastrinemia indica la persistencia de tumor hormonosecretante.

Desde el punto de vista funcional de la gastrectomía total la evolución y el pronóstico es muy bueno.

Por el Carcinoides Bronquial: Se considera que tiene relativo buen pronóstico entre los tumores malignos del pulmón, incluso en presencia de metástasis^(4, 13). A pesar de que el concepto general es de que no hay elementos morfológicos de valor pronóstico en los tumores carcinoides⁽¹¹⁾, algunos autores han hecho una correlación entre atipia histológica y comportamiento agresivo^(13, 22).

El caso que presentamos corresponde a un carcinoides típico (sin atipias citológicas ni elevado número de mitosis) a pesar de que tiene elementos indudables de malignidad como lo son la invasión de la cápsula y la metástasis ganglionar. En líneas generales, la sobrevida de los pacientes con carcinoides bronquiales ha sido estimada en un 95% a los 5 años, 86% a los 10 años y 75% a los 15 años del acto quirúrgico^(4, 11, 13).

El caso analizado lleva dos años de evolución sin elementos de recidiva neoplásica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ANDREW A.: Further evidence that enterochromaffin cells are not derived from the neural crest. *J. Embryol. Exp. Morph.*, 31: 589, 1974.
2. ANGULO J.M., PASTOR A., DE LA RIVA C., FLORES M., MARTINEZ M., BILBAO F., AGUIRRE C.: Tumor carcinoides bronquial con síndrome carcinoides. Estudio de dos pacientes. *Rev. Clin. Esp.*, 153: 159, 1979.
3. BENSCH K., BONIKOS D., HOCKBERGER P.: Pulmonary carcinoid tumors in tissue and organ culture. *Cancer*, 38: 2006, 1976.
4. BLONDAL T., GRIMELIUS L., NOU 'E., WILANDER E., ABERG T.: Argiophil carcinoid tumors of the lung. *Chest*, 78: 840, 1980.
5. BRISSELLI M., MARK F., GRILLO H.: Tracheal carcinoids. *Cancer*, 42: 2870, 1978.
6. CEBELIN M.: Melanocytic Bronchial carcinoid tumor. *Cancer*, 46: 1843, 1980.
7. COONEY T., SWEENEY E., LUKE D.: Pulmonary carcinoid tumours a comparative regional study. *J. Clin. Pathol.*, 32: 1100, 1979.
8. D'AURIA A., REISSEMWEBER N., ESTRUGO R., CASINELLI D., GARDIOL W., PERDOMO R., BONIFACIO J., ACOSTA FERREIRA W., DE LOS SANTOS J., BONABA R., FERNANDEZ I.: Tumores carcinoides del aparato digestivo. *Cir. Urug.*, 47: 494, 1977.
9. DE PACE N., ELQUEZABAL A., HARDENGURG H.: Pulmonary carcinoid tumor associated with nephrotic syndrome. *Arch. Intern. Med.*, 140: 552, 1980.
10. DIAZ F., PRADERI R., PIGNATA D., FERRAZ J., TOUYA E., RUBINSTEIN J.: Síndrome de Zollinger Ellison. *Cir. Urug.*, 50: 361, 1980.
11. GODWIN J.: Carcinoid tumors. An analysis of 2.837 cases.

- Cáncer, 36: 560, 1975.
12. GORIN J., LEGER L.: Tumeurs carcinoides et ulcères digestifs. *Nouv. Press Med.*, 5: 1135, 1976.
 13. LAWSON R., RAMANATHAN L., HURLEY G., HINSON K., LENNOX S.: Bronchial adenoma: review of an 18 year experience at the Brompton Hospital. *Thorax*, 31: 245, 1976.
 14. LIARD W., GENINAZZI H., BERTULLO H., PIZARROSA C., AGUIRRE DE GARCIA B., ROBLE A., OTEGUI I., PERDOMO R., TOUYA E.: Síndrome de Zollinger Ellison. *Cir. Urug.*, 48: 497, 1978.
 15. MARKS Ch., MARKS P.: Bronchial carcinoids and hormonal disorder. *South. Med. J.*, 71: 108, 1978.
 16. MASSET F., MEGEVAND R.: Les tumeurs bronchiques benignes. *Rev. Med. Suisse Romande*, 96: 539, 1976.
 17. McDOWELL E., SOROKIN S., HOYT R., Y TRUMP B.: An unusual bronchial carcinoid tumor, light and electron microscopy. *Hum. Pathol.*, 12: 338, 1981.
 18. MORSON B., DAWSON I.: *Gastrointestinal Pathology*. 2nd ed. Oxford, Blackwell, 1979.
 19. PEARSE A.: The cytochemistry and ultrastructure 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.
 20. PEARSE A., POLAK J.: Neural crest origin of the endocrine polypeptide (APUD) cells of the gastrointestinal tract and pancreas. *Gut*, 12: 783, 1971.
 21. PINTACUDA S., VIGNERI S.: Síndrome carcinóide da adenoma bronchiale. *Min. Med.*, 71: 963, 1980.
 22. RODRIGUEZ DE ARMAS R., CASTIGLIONI BARRIERE J., KONINCKZ A., SACCONI R., VIGNOLO W.: Valoración continua de la secreción ácida por el estómago de rata. Su aplicación al diagnóstico de los Síndromes ulcerogénicos del páncreas. *Cir. Urug.*, 43: 73, 1973.
 23. SIDHU G.: The endodermal origin of Digestive and Respiratory Tract APUD Cells. *Histopathologic Evidence and Review of the Literature*. *Am. J. Pathol.*, 96: 5, 1979.
 24. SOROKIN S., HOYT R., McDOWELL E.: Un unusual bronchial carcinoid tumor analyzed by conjunctive staining. *Hum. Pathol.*, 12: 302, 1981.
 25. SPENCER H.: *Pathology of the lung*. London. Saunders, 1977.
 26. WILLIAMS E., CELESTINE L.: The association of bronchial carcinoid and pluriglandular adenomatosis. *Thorax*, 17: 120, 1962.
 27. WILLIAMS E., SANDLER M.: The classification of carcinoid tumours. *Lancet*, 1: 238, 1963.
 28. WILLIAMS E.: Los tumores del sistema endócrino difuso. En: *Tipos histológicos de tumores endócrinos. Clasificación histológica internacional de tumores*. N° 23. Ginebra. Organización Mundial de la Salud, 1980.
 29. WELBOURN R.: Current Status of the Apudomas. *Ann. Surg.*, 185: 1, 1977.
 30. ZOLLINGER R., ELLISON E.Ch., GRABRI P., JOHNSON J., SPARKS J., CAREY L.: Primary Peptic Ulceration of the jejunum Associated with Islet cell tumors. *Ann. Surg.*, 192: 442, 1980.