

CONFERENCIA

Síndrome de Zollinger-Ellison

Dr. Jean Moreau

El síndrome de Zollinger-Ellison es producido por un tumor endócrino, que se sitúa en el páncreas o en el duodeno, que segrega gastrina, la gastrina condiciona una hipersecreción ácida gástrica que puede estar en el origen, sea de la producción de úlceras, sea en la producción de diarreas.

El tumor segrega gastrina, hay un aumento de la gastrina sérica, ella condiciona un aumento del ácido clorhídrico en el estómago, hay una hipertrofia de las células parietales de la mucosa gástrica que a su vez condiciona un aumento de la gastrina.

Ese aumento de la secreción condiciona la aparición de úlceras, que son a menudo múltiples, es decir úlceras y por otro lado la diarrea tiene un origen variado, por un lado la propia hipersecreción gástrica y por otra parte esta hipersecreción gástrica condiciona actuando sobre el duodeno un aumento de la secreción de secretina, que a su vez condiciona un aumento de la secreción de bicarbonato y de agua hacia el tubo digestivo, en definitiva la hipersecreción ácida y el aumento del bicarbonato y del agua son las que condicionan la diarrea.

Este síndrome está originado habitualmente por un tumor pancreático y en un 70% de los casos se trata de un tumor maligno. Se pueden observar tumores tan voluminosos como el que muestra el presente diapositivo, que se trata de un tumor del páncreas caudal con infiltración directa del bazo.

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

El caso habitual en cambio es el de tumores muy pequeños, y este sería un caso un poco extremo, un tumor muy pequeño situado en la ampolla de Vater, se ve como un tumor tan pequeño puede dar todo el síndrome con las manifestaciones ya dichas; se trata de un tamaño tan pequeño que no es palpable exteriormente y solamente es un hallazgo del anatomopatólogo.

Un breve recuerdo de la patología, los dos principales síntomas son la enfermedad ulcerosa que se ve en el 80% de los casos y la diarrea en el 20% de los casos. Se debe recordar que la úlcera duodenal puede ser totalmente banal y que nunca se puede excluir en la presencia de un síndrome de Zollinger-Ellison, por el carácter simple y banal de la úlcera duodenal.

Habitualmente lo más frecuente, en particular cuando la enfermedad está avanzada, la úlcera tiene algunas características anormales; sea que asienta en un terreno inhabitual, sea que se acompaña de diarreas, sea de que se trate de úlceras múltiples, que su situación esté en duodeno II, que resista particularmente al tratamiento médico, o que recidive después de un tratamiento quirúrgico considerado como correcto y el cirujano se sorprende de que después de un tratamiento que él consideró y que se desarrolló correctamente, vuelve a aparecer la úlcera en estos enfermos.

Algunas de las características radiológicas, uno de los signos precoces o tempranos puede ser la presencia de estasis en distintos niveles del aparato digestivo superior, una estasis gástrica como muestra este tránsito esofago-gastro-duodenal, o también una estasis en el duodeno y en el yeyuno proximal, sin que exista ningún obstáculo orgánico que justifique esta situación.

Este diapositivo es para mostrar una topografía inhabitual de la úlcera, es una gruesa úlcera exteriorizada de la segunda porción del duodeno.

Esta es otra forma inhabitual de presentación, una duodenitis muy intensa, se ve que el duodeno ha perdido prácticamente todos sus pliegues normales, existe una zona estrecha en la parte alta de la segunda porción y a lo largo de la cuarta porción una serie de ulceraciones pequeñas escalonadas.

Otra forma de presentación en que se ven múltiples úlceras, una úlcera gigante de bulbo duodenal, una segunda úlcera de la porción post-bulbar de la primera porción, sobre la cara interna del duodeno, una tercera úlcera seguramente en el comienzo de la tercera porción y posiblemente otra en la segunda porción alta. Por lo tanto úlceras duodenales múltiples de las cuales una es gigante en el bulbo.

En cuanto a los elementos de que se dispone para hacer el diagnóstico de esta enfermedad, en primer lugar la hipersecreción gástrica ácida y el tránsito gastroduodenal, la fibroscopía que confirma la existencia de úlceras múltiples y pese a todos los adelantos que han habido en materia diagnóstica, sigue teniendo un valor fundamental para el diagnóstico de esta afección el tubaje gástrico. En cuanto al tubaje gástrico, se ve en el diapositivo las cifras por encima de las cuales se hace el diagnóstico de esta afección, un gasto superior de 15 meq por hora y una concentración ácida basal superior a 100 meq por litro; insisto en el hecho de que lo que cuenta son las cifras basales, no importa las cifras obtenidas luego de una estimulación, ya que habitualmente estos enfermos están en una situación de hipersecreción ácida máxima.

Destaco la importancia de la dosificación de la gastrina sérica, pero recalco de que no siempre se encuentran aumentos espectaculares de las cifras de gastrina, en algunas situaciones se observan cifras hasta diez veces superiores a la normal, pero a veces el aumento es mucho más moderado, apenas doble de lo normal o incluso inferior; de modo que no siempre se puede sospechar la existencia de esta afección por la dosificación aislada de la gastrina.

En estas situaciones de gastrinemia no muy elevada, es fundamental realizar un test complementario y de todos los que se han descrito el mejor es el test a la secretina. La inyección de secretina condiciona en los enfermos con un Zollinger-Ellison, un aumento muy importante de la gastrinemia y ello es totalmente específico de esta afección y permite separar francamente los síndromes de Zollinger-Ellison de las úlceras simples hipersecretantes.

La otra etapa dentro de la etapa diagnóstica, son por un lado la búsqueda del tumor respon-

sable del síndrome, sobre lo cual volveré más adelante, y por último la búsqueda de otras afecciones endócrinas, ya que con cierta frecuencia el síndrome de Zollinger y Ellison se inscribe dentro de una poliadenomatosis endócrina y hay que buscar en particular una afectación de las paratiroides, por lo cual es fundamental e indispensable realizar un estudio del balance del metabolismo fosfo-cálcico. En segundo lugar la hipofisis, para lo cual es esencial realizar una radiografía de cráneo, mucho menos frecuentemente otras localizaciones.

Existe una posología standard para estos medicamentos, lo que hay que asegurarse es que sean realmente eficaces, vigilando los pacientes sobre la base de criterios clínicos, endoscópico y de su factor secretorio y en ese sentido recalco la importancia del registro continuo del pH gástrico durante las 24 hs.

Optamos por un tratamiento exclusivamente médico de la enfermedad, el mismo debe prolongarse en forma indefinida, por vida del enfermo. En todos los casos su eficacia debe ser vigilada regularmente, porque suele pasar de que pueda ser necesario un aumento de la posología a medida que transcurre la enfermedad.

En este cuadro se muestra lo que ha quedado como tratamiento quirúrgico desde el advenimiento de los bloqueadores H₂. El fin fundamental de la cirugía es la exéresis de todo el tejido secretor de gastrina, es una operación simple la escisión de un adenoma duodenal, o la enucleación de un gastrinoma pancreático.

A veces uno se ve obligado a realizar gestos más amplios, como la pancreatectomía izquierda, o como una duodeno-pancreatectomía cefálica. Al respecto pensamos que es un poco discutible que se llegue a usar este procedimiento para tratar un Zollinger-Ellison, ya que uno no está totalmente seguro de poder curar la enfermedad con el mismo. En el caso de una recidiva se expone a una úlcera anastomótica, o a la necesidad de totalizar luego la pancreatectomía.

No existe ningún procedimiento totalmente seguro que permita al cirujano asegurarse de que ha realizado una exéresis completa de todo el tejido tumoral. En un tiempo se pensó que la caída de las cifras de gastrinemia podía ser un elemento de importancia en ese sentido, pero actualmente sabemos que no tiene ese valor.

La gastrectomía total que hasta hace algunos años era el tratamiento de elección del síndrome de Zollinger-Ellison, prácticamente ha caído en desuso ya que su eficacia es equivalente al tratamiento médico de la enfermedad.

La gastrectomía total se reserva actualmente a situaciones sumamente especiales, por ejemplo algunos accidentes agudos o complicaciones de enfermos gastrectomizados, lo cual en fin es excepcional, o enfermos no cooperantes que no colaboran en la toma de su medicación, o que por razones de localización, en fin de lugar donde viven, no pueden conseguirse la medicación apropiada para el tratamiento médico.

Proponemos la vaguectomía supraselectiva a los efectos de disminuir la cantidad de medicamento necesaria para el control de la enfermedad, pero actualmente en que se dispone de medicamentos tan potentes, prácticamente este gesto ha caído también en desuso.

Lo que se ha incorporado en materia de tratamiento de este síndrome, es la quimioterapia específica, mediante la estreptozotocina unida al 5 fluorouracilo, que llamativamente es activa sobre las metástasis sin ser activa sobre los tumores primitivos. Existen estudios prospectivos para valorar este tratamiento que están actualmente en curso.

Ahora mostraremos un poco la estrategia seguida en estos casos, en primer lugar se dan medicamentos antiseoretos a dosis eficaces, y si por alguna causa no se plantea el tratamiento quirúrgico, se prosigue el tratamiento médico exclusivo. Ello sucede en los pacientes con metástasis hepáticas, o en los pacientes en que se descubre una adenomatosis múltiple pancreática, en los cuales uno se pregunta si no debe agregarse también quimioterapia.

La mayor parte de los pacientes aún son sometidos a una exploración quirúrgica, porque es difícil negarle a un paciente la oportunidad de un tratamiento quirúrgico que logre un control de su enfermedad.

Con respecto a la conducta que debe tener un cirujano basándose en nuestra experiencia, creemos que cuando nos encontramos con un síndrome de Zollinger-Ellison confirmado y se solicita que lo operemos.

Ahora bien, antes de operarlo él cree que es indispensable localizar el o los tumores gastrinomas, el estudio radiológico contrastado del esófago gastrointestinal superior, la endoscopia del tracto gastrointestinal, la ultrasonografía no tienen mayor valor en cuanto a detectar el tumor primitivo en sí, pero en cambio la ultrasonografía y el scanner son particularmente útiles para el diagnóstico de la enfermedad metastásica.

Uno de los estudios que tiene mayor interés para la búsqueda, la ubicación del gastrinoma, son la arteriografía selectiva del tronco celíaco y de la arteria mesentérica superior y un examen de in-

roducción más reciente que es el cateterismo pancreático venoso, en busca de obtener muestras de sangre para ir dosificando en distintos lugares la gastrinemia.

Este paciente había sido sometido ya a una pancreatectomía corporo-caudal, creyendo curar al paciente, en fin se hizo frente a la persistencia de los síntomas, un estudio angiográfico que muestra un tumor muy pequeño en el páncreas cefálico residual como se ve en este diapositivo.

Este mapa del sistema venoso portal muestra un poco lo que debe hacerse para emplear el último procedimiento diagnóstico referido, que es el cateterismo por punción transhepática del sistema portal. Se avanza un catéter en forma retrógrada hacia las distintas ramas eferentes del páncreas, se va colocando en distintos lugares, es un procedimiento largo y tedioso que debe hacerse con anestesia general, y se obtienen de cada una de las topografías peripancreáticas muestras de sangre para dosificar en cada una de ellas la gastrina.

Se muestra una cartografía hormonal de un gastrinoma con cifras bastante parecidas, antes de la estimulación con secretina y después de la estimulación con secretina, y dentro de unas cifras bastante constantes del rango de las 300 mU, aparece una zona en el sector alto y derecho de la cabeza pancreática con una cifra de 960 mU, correspondiendo a una muestra tomada de la vena pancreático-duodenal derecha superior, y efectivamente en esa zona existía un pequeño gastrinoma.

En cuanto a la exploración operatoria, lo primero es explorar exhaustivamente el páncreas en toda su extensión, si es posible con la ultrasonografía intraoperatoria, ella a veces permite descubrir pequeños adenomas no perceptibles a la palpación como se muestra en la presente diapositiva.

Se explora el páncreas izquierdo con un gesto parecido al que muestra en este diapositivo, con un dedo delante de cuerpo y cola pancreático y el resto de la mano por detrás.

Luego se explora el estómago y sobre todo el duodeno porque después del páncreas es el lugar más habitual de ubicación del gastrinoma, se explora también el hígado, si es posible también con ultrasonografía intraoperatoria, la región mesentérica, la región retroperitoneal, los ovarios y en forma muy especial todos los ganglios linfáticos peripancreáticos en búsqueda de detectar metástasis de un gastrinoma, si se encuentran deben ser sometidos a un estudio extemporáneo intraoperatorio. Nuestra casuística del Profesor Moreau asciende a 40 casos, pero de ellos sola-

mente 37 tienen una cierta evolución, por lo tanto se va a referir exclusivamente a esos casos, como se ve en el diapositivo se encontraron 25 gastrinomas pancreáticos, 5 duodenales y en 7 no se encontró ningún gastrinoma.

Señalamos la importancia de la afectación múltiple en el páncreas, 13 casos tenían una adenomatosis múltiple, lo que entra dentro del síndrome de neoplasias endócrinas múltiples tipo I. Además de ser múltiples muy a menudo, recalco también el hecho de que con enorme frecuencia estas lesiones pancreáticas se acompañaron de metástasis 15 en 25 casos.

En cuanto a los procedimientos quirúrgicos empleados en esos 37 casos, hubieron 29 gastrectomías totales, eso se explica porque esta serie data de hace 20 años atrás, es decir los primeros casos comenzaron hace 20 años y hasta el año 77 y/o 78, la gastrectomía total era el tratamiento de elección para esta afección, de todos modos ensayamos combinar a la gastrectomía total un intento de exéresis del tumor, y de hecho en 20 casos de los 29, completó la gastrectomía total con una pancreatectomía distal.

En los casos más recientes nos limitaremos a actuar sobre el gastrinoma y así muestra que tiene 7 resecciones de gastrinoma por distintos procedimientos, 3 enucleaciones de gastrinomas duodenales y 4 pancreatectomías distales.

Ultimamente tenemos un caso en que no se hizo más que la vagotomía y esto obedece a que la tendencia actual sobre los criterios actuales de manejo de esta enfermedad indican que si el enfermo está bien bajo el tratamiento médico, instituido previamente, si no se encuentra nada en la operación, no hay que hacer ningún gesto y hay que dejar las cosas así.

Esta es la sobrevida global después de gastrectomía total y corresponde a los casos operados antes de 1974, recalcamos la importancia de las

cifras de sobrevida a 5 años, 13 en 21, e incluso a 10 años, lo que habla de una lenta evolución de estos tumores.

Del estudio global previo aquellos en que el tumor era claramente maligno en la exploración operatoria, los resultados obtenidos son menos buenos, con sólo 6 casos de sobrevida a los 5 años para el tumor maligno sin metástasis, y cuando coexistían con metástasis hepáticas en la exploración operatoria, no hay ninguna sobrevida a 5 años.

Actualmente estos resultados pueden ser mejorados muy netamente con el complemento de la quimioterapia moderna.

En las resecciones aisladas del gastrinoma que son en total 7 casos, después de pancreatectomía distal 4 casos, hubieron 2 muertes por metástasis de la enfermedad, luego de 1 y de 7 años respectivamente y 2 casos de aparentes curaciones, una remisión completa de la sintomatología sin necesidad de mantener la medicación antisecretora.

Los resultados después de enucleación de gastrinomas duodenales fueron menos buenos, hubo sólo una remisión completa, una remisión parcial y uno sin remisión de ningún tipo, lo cual se explica porque seguramente existía otro tejido gastrino-secretante en el duodeno que no fueron resecados.

La tendencia actual es a tratar de resecar por todos los medios el tumor secretante, lo cual no siempre es fácil porque se trata con frecuencia de tumores múltiples y con frecuencia también de tumores malignos.

Usando todas estas técnicas que se han mostrado, uno puede esperar obtener la curación en un 20% de los pacientes y no más de esa cifra, en los otros habrá que continuar de por vida el tratamiento médico.