

Prikaz primera/Case report

ZOLLINGER-ELLISONOV SINDROM: PRIKAZ PRIMERA

ZOLLINGER-ELLISON SYNDROME: A CASE REPORT

Mitja Krajnc, Miro Čokolič

Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Prispelo 2006-06-07, sprejeto 2006-09-29; ZDRAV VESTN 2006; 75: Supl. II: 111-5

Ključne besede *Zollinger-Ellisonov sindrom; gastrinom; diagnostični postopek; diferencialna diagnostika; zdravljenje*

Izvleček

Izhodišča *Zollinger-Ellisonov sindrom je izjemno redka bolezen, ki je posledica čezmernega in avtonomnega izločanja gastrina iz gastrinomskih celic. Za bolezen je značilna huda in na zdravljenje odporna oblika ulkusne bolezni prebavil, ki lahko ogroža življenje bolnika. Tumor je v večini primerov malignen. Prikazan je primer 44-letnega bolnika s to boleznijo.*

Zaključki *Predstavljamo načela sodobne obravnave bolnika s sumom na Zollinger-Ellisonov sindrom: klinično sliko, laboratorijsko diagnostiko in preiskave za zamejitev tumorja ter osnove zdravljenja. Tumor je bil pri našem bolniku patohistološko opredeljen kot karcinoid z manjšim deležem gastrinomskih celic.*

Key words *Zollinger-Ellison syndrome; gastrinoma; diagnostics; differential diagnosis; treatment*

Abstract

Background *Zollinger-Ellison syndrome is the consequence of excessive and autonomous secretion of gastrin from gastrinoma cells. The disease is exceptionally rare and characterized by severe and treatment-resistant peptic disease that can become life-threatening for a patient. In most cases, gastrinoma is malignant. A case of 44-year patient is presented.*

Conclusions *We present clinical manifestations, laboratory diagnostic tests, modalities of tumor localization and forms of treatment that are clinically relevant in a patient, suspected of having this rare disease. Pathohistologically, our patient's tumor was identified as a carcinoid with minor gastrinoma fraction.*

Uvod

Zollinger in Ellison sta leta 1955 opisala sindrom, ki ga opredelijo ulceracije v zgornjem dela jejunuma, čezmerno izločanje želodčne kisline in nebetacelični tumorji trebušne slinavke (1, 2). Kasneje je bilo ugotovljeno, da je za pojav sindroma odgovorno čezmerno izločanje gastrina iz celic gastrinoma – nevrogen-

dokrinega tumorja prebavil (2, 3). Pri bolnikih z Zollinger-Ellisonovim sindromom (ZES) peptično bolezen prebavil povzroča avtonomno in čezmerno izločanje gastrina ter pogosto napreduje. Navadno je odporna na zdravljenje z zdravili in lahko ogroža življenje bolnika. Tumor je v večini primerov malignen in pogosto zaseva, najpogosteje v jetra in kosti (4).

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Prim. asist. Miro Čokolič, dr. med., specialist internist, Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Natančne epidemiologije bolezni ne poznamo. V ZDA so ocenjevali, da se incidenca giblje med 0,1–1 % bolnikov s peptično razjedo (5). Ocena slovenskih avtorjev znaša 0,1–3 primere na 10 milijonov prebivalcev (3), obe oceni pogostnost najverjetneje podcenjuje. Bolniki z neugotovljenim ZES imajo namreč pogosto simptome peptične bolezni, ki se jih da obvladati z običajnimi odmerki zaviralcev želodčne sekrecije. Večino bolnikov odkrijemo med 20. in 50. letom, moških je 1,5-krat več kot žensk (6). Gastrinom je po pogostosti tik za inzulinomom (2). Več kot dve tretjini gastrinomov se pojavlja sporadično, ostali pa v sklopu multiple endokrine neoplazije tipa I (Wermerjev sindrom), kjer se poleg ZES pojavljata še primarni hiperparatiroidizem in prizadetost sprednjega režnja hipofize (6).

Gastrinom nastane iz pluripotentne endodermalne matične celice. Gastrin je prevladujoč peptid v sekrecijskih zrnih gastrinomskih celic, občasno pa so prisotni še drugi hormoni (npr. glukagon, VIP) (7). Približno 85 % tumorjev se nahaja v trebušni slinavki, 13 % v dvanajstniku, večina preostalih pa v t.i. gastrinomskem trikotniku, ki ga omejujejo sotočje cističnega voda in žolčevoda zgoraj, prehod drugega v tretji del dvanajstnika spodaj, medialno pa prehod vratu v telo trebušne slinavke (2, 3).

Čezmerno in avtonomno izločanje gastrina spodbuja izločanje velikih količin hiperacidnega želodčnega soka preko dveh mehanizmov: gastrin deluje trofično na parietalne in enterokromafinom – podobne celice (ECL), obenem preko sproščanja histamina spodbuja delovanje parietalnih celic (8). Več kot 90 % bolnikov razvije peptične razjede, ki so največkrat številne in merijo manj kot 1 cm v premeru, najpogostejše so v začetnem in končnem delu dvanajstnika ter v jejunumu (9). Bolniki imajo pogoste driske, kar je posledica nezmožnosti reabsorpcije velikih količin želodčnega soka, inaktivacije encimov trebušne slinavke ob nizkem pH. Razvijeta se malabsorpcija in steatoreja. Sekrecijske komponente – gastrin v visokih koncentracijah – inhibirajo absorpcijo natrija in vode v ozkem črevesu. Bolnike lahko ogroža hipokaliemija (3, 6).

Predstavitev bolnika in diagnostičnega postopka

Na endokrinološkem oddelku Splošne bolnišnice Maribor smo decembra 2005 v dnevni bolnišnici zaradi prevedbe na zdravljenje z inzulinom obravnavali 44-letnega M. M. Pri bolniku smo 2 meseca prej odkrili sladkorno bolezen. Med obravnavo je navajal večtedenske težave: 5- do 6-krat dnevno je odvajal neformirano blato brez sluzi ali krvi (tudi ponoči) in bruhal zaužito hrano in tekočino. Navajal je hude pekoče bolečine v zgornjem delu trebuha in v dveh mesecih pred sprejemom izgubil 8 kg. Zaradi teh težav smo ga zadržali na oddelku zaradi zdravljenja in opredelitve etiologije. V anamnezi smo zasledili še kajenje in čezmerno uživanje alkohola. Med družinskimi člani so bili bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 in rakom na želodcu. Bolnik se je v preteklosti zdravil zaradi epi-

lepsije. M. M. je bil ob sprejemu shujšan, indeks telesne mase 18,5, zobovje je bilo kariozno, trebuh pod ravni prsnega koša, boleč v žlički in pod desnim rebrnim lokom ob globoki palpaciji, peristaltika pa slišna.

Osnovni laboratorijski izvidi: rdeča in bela krvna slika v mejah normale, povišana lipaza 1,9-krat nad zgornjo mejo normale, povišan tumorski označevalec CA-19-9 140 (normalna vrednost do 37 mkat/l); hematesti blata in koprokultura na patogene bakterije in viruse negativni; dušični retenti, Na, K, Cl, Ca, P, alkalna fosfataza in ostali biokemijski izvidi v mejah normale, TSH in ščitnični hormoni prav tako.

Rentgenska kontrastna preiskava želodca in dvanajstnika: želodec in začetni del tankega črevesa poln tekočine na tešče, ki redči kontrast. Reliefa sluznice ni mogoče oceniti, izražene pa so zadebeljene gube descendenta dvanajstnika in začetnega jejunuma.

Ultrazvočna preiskava trebuha: morfološko spremenjena trebušna slinavka z neravnimi robovi, nepravilno potekajoč in zvijugan pankreatični vod širine okoli 7 mm, izrazita izpolnjenost prebavne cevi s tekočino, upočasnjena peristaltika.

Endoskopija zgornjih prebavil: refluksni ezofagitis z izraženimi erozijami, v svetlini želodca mnogo kalnega soka, odsotna peristaltika, hiperemična in vnetno spremenjena sluznica želodca, za bulbusom dvanajstnika številne različno velike (do pol cm) razjede s hiperemično in ranljivo sluznico v okolici (neobičajno izražena poliulceroza) – histologija: kronična peptična razjeda.

Koloskopija: notranji hemoroidalni vozlič.

Računalniška tomografija (CT) trebuha: trebušna slinavka v predelu trupa raznolike strukture, pankreatično izvodilo razširjeno; povečana, nehomogena glava s kalcinacijami.

Endoskopski ultrazvok (EUS) (Sl. 1): tumor glave trebušne slinavke velikosti 4,5×2,5 cm, pred tumorsko zaporo je Virsungov vod razširjen do 0,7 cm in neravnega poteka, drobni kalcifikati v tkivu (kronični pankreatitis); v okolici organa so bezgavke v velikosti do 1 cm.

Gastrin v serumu na tešče: 919 pg/ml (normalna vrednost 25–115 pg/ml).

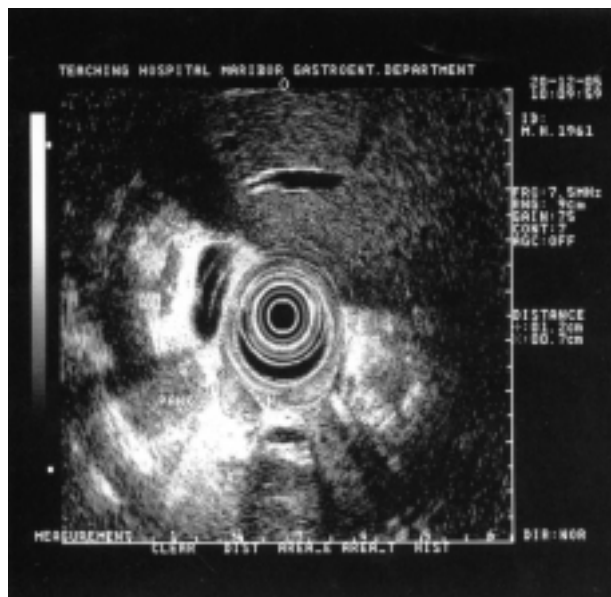
Kromogranin A: 911 mcg/l (normalna vrednost 19,4–98,1 mcg/l).

Scintigrafija z In-111 – oktreotidom (octreoscan): kopičenje označenega oktreotida v področju glave trebušne slinavke (kar govori za prisotnost neuroendokrinega tumorja) – Slika 2.

Ultrazvočno vodena biopsija tumorja glave trebušne slinavke (ponovljen transabdominalni ultrazvok trebuha) – histološki izvid: neuroendokrini tumor trebušne slinavke z manj kot 1 % gastrinskih celic.

5-hidroksiindolacetna kislina v urinu (5-HIAA): bolnik je trikrat dal 24-urne vzorce urina – v vseh vzorcih so bile vrednosti 5-HIAA v mejah normale.

Pri bolniku smo na osnovi izvidov navedenih preiskav ugotovili Zollinger-Ellisonov sindrom z enteroendokrinim tumorjem trebušne slinavke brez zasevkov. Izključili smo povezavo z Wermerjevim sindromom (MEN I). Bolnika smo predstavili abdominalnemu kirurgu, ki je izvedel operacijo po Whippleju in ugotovil



Sl. 1. Tumor glave trebušne slinavke (EUS).

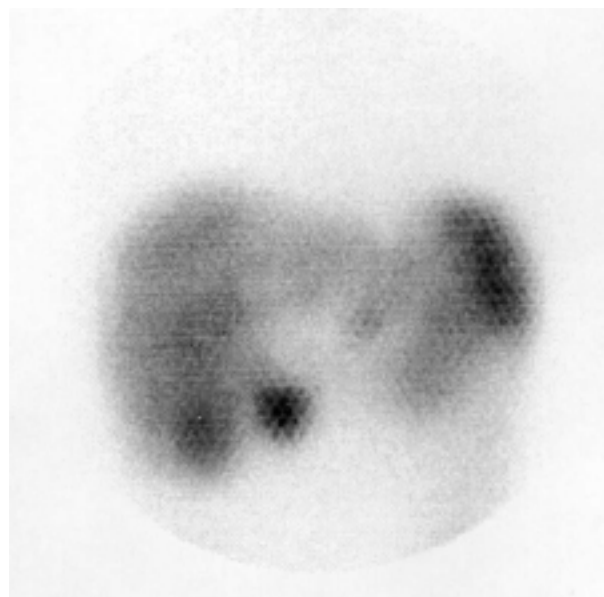
Figure 1. Tumor in the head of the pancreas (EUS).

lokalno širjenje tumorja (T3N1M0). Tumor je bil patohistološko opredeljen kot karcinoid z manjšim deležem gastrinomskih celic. Predoperativno je bolnik prejemal visoke odmerke zaviralca protonске črpalke (pantoprazol 120 mg dnevno), po čemer je prišlo do pomembnega izboljšanja simptomov bolezni. Bolnika po opravljeni operaciji spremljajo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Glede na lokalno razširjenost tumorja so odredili adjuvantno onkološko zdravljenje.

Razpravljanje

Najpogostejša simptoma Zollinger-Ellisonovega sindroma sta bolečina v trebuhu in driska, ki se pojavljata pri več kot 70 % bolnikov; manj pogosto bolniki navajajo hujšanje, zgago, slabost, bruhanje in simptome krvavitve iz prebavil (3, 10). Pri bolniku smo opravili osnovne diagnostične preiskave prebavil. Ugotovljene so bile erozije v požiralniku, v svetlini želodca veliko kalnega soka, odsotna peristaltika, hiperemična in vnetno spremenjena sluznica želodca, za bulbusom dvanajstnika številne različno velike (do pol cm) razjede s hiperemično in ranljivo sluznico v okolici. Preiskovalec je menil, da gre za neobičajno izraženo poliulcerozo. Histološko so potrdili kronične peptične spremembe. Značilne zadebeljene sluznične gube so opisane na kontrastni rentgenski preiskavi želodca in dvanajstnika. Izvid se dopolnjuje z izvidom endoskopije.

Na ZES je še zlasti potrebno pomisliti, kadar ima bolnik številne peptične razjede, razjede distalno od bulbusa dvanajstnika in kadar je ob peptični bolezni prisotna tudi driska, pa tudi pri nepojasnjenih, na zdravljenje neodzivnih driskah, v primeru ugotovljenih zadebeljenih želodčnih gub ali kadar se peptična bole-



Sl. 2. Kopičenje označenega oktreotida v glavi trebušne slinavke.

Figure 2. Cumulation of radiolabelled octreotide in the head of the pancreas.

zen ne odziva na zdravljenje s standardnimi odmerki zaviralcev protonске črpalke (2, 3, 11).

Glede na klinično utemeljen sum na ZES smo odredili nadaljnje preiskave. Pomembni diagnostični testi so:

- Določanje serumske koncentracije gastrina na tešče in po vsaj enem tednu brez zdravljenja z inhibitorji protonске črpalke: normalna vrednost je 25–115 pg/ml. V primerih, ko je pH želodčnega soka pod 4, je vrednost gastrina nad 1000 pg/ml diagnostična. Merjenje pH je potrebno zaradi izključitve sekundarne hipergastrinemije zaradi aklorhidrije. Pri večini bolnikov z ZES so vrednosti gastrina med 150 in 1000 pg/ml, pri čemer je potrebno diferencialno diagnostično izključiti ledvično odpoved, resekcijo tankega črevesa, hiperplazijo G-celic, uporabo zaviralcev izločanja želodčne kisline, motnje na izhodu iz želodca, ki so lahko vzrok sekundarne hipergastrinemije na tešče (3, 6, 12).
- Stimulacijski test s sekretinom omogoča razlikovanje gastrinoma od drugih vzrokov hipergastrinemije in je uporaben pri vrednostih serumskega gastrina na tešče v nediagnostičnem območju. Ker sekretin spodbudi izločanje gastrina iz gastrinomskih celic, pride po infuziji sekretina navadno do pomembnega dviga koncentracije gastrina (občutljivost 95 %). Sekretin zavira izločanje gastrina iz normalnih G-celic. Ob izraženem kliničnem sumu na gastrinom v primeru negativnega rezultata stimulacijskega testa s sekretinom svetujejo nadaljnje spremljanje (11, 12). Pri našem bolniku je bilo stimulacijsko testiranje s sekretinom glede na vrednost serumskega gastrina na tešče na mestu, vendar se za test zaradi težav pri izvedbi in izvida endoskopske ultrazvočne preiskave in scintigrafije z oktreotidom, ki sta potrdili prisotnost tumorja v glavi trebušne slinavke, nismo odločili.

- Merjenje bazalnega izločanja kisline postaja manj pomembno (pri gastrinomu se navadno izloči več kot 15 mEq/h, normalno manj kot 10mEq/h) (11, 12). Pri našem bolniku preiskave nismo izvedli.
- Kromogranin A je nespecifičen tumorski označevalec za nevroendokrine tumorje. Povišan je pri večini bolnikom z gastrinomom, njegova koncentracija pa pozitivno korelira s prostornino tumorja. Zato se uporablja za spremljanje uspešnosti zdravljenja (13). Opisani bolnik je imel pomembno povišano vrednost.
- Test s kalcijem je manj specifičen in občutljiv kot sekretinski (3, 12).

Vzporedno z laboratorijskimi testi smo pri bolniku z morfološkimi preiskavami iskali mesto gastrinoma. Najučinkovitejši metodi za opredelitev mesta tumorja pri sumu na gastrinom sta:

- Octreoscan (scintigrafija z ¹¹¹In-oktreotidom - temelji na prikazu somatostatinskih receptorjev) ima najvišjo občutljivost in najbolj prikaže metastaze v jetrih in kosteh (3, 12). V našem primeru je preiskava potrdila prisotnost nevroendokrinega tumorja v glavi trebušne slinavke, ovrgla pa prisotnost zasevkov.
- Endoskopski ultrazvok je uporaben zlasti za prikaz majhnih endokrinih tumorjev v trebušni slinavki (velikih nad 5 mm) in omogoča tankoigelnio biopsijo za patohistološko opredelitev (3, 11, 14). Tudi pri našem bolniku je preiskava natančno zamejila tumor in opredelila njegovo velikost.

Z omenjenima metodama se da najti več kot 90 % gastrinomov. Če sta neuspešni, obstaja pa utemeljen klinični sum na gastrinom, so uporabne metode še spiralna računalniška tomografija, magnetnoresonančno slikanje, angiografija, ASVS (stimulacija preko arterije, odvzem vzorca iz vene), laparotomija ali medoperativna ultrazvočna preiskava (14). Na podlagi izkušenj z našim bolnikom, ki smo mu opravili tudi računalniškotomografsko slikanje in ultrazvočno preiskavo trebuha, ki gastrinoma nista opredelili, lahko potrdimo diagnostično vrednost scintigrafije z oktreotidom in endoskopske ultrazvočne preiskave pri ZES.

Cilj zdravljenja z zdravili pri ZES je obvladovanje posledic avtonomnega izločanja gastrina. Zdravljenje z zdravili je zaradi večžariščne narave tumorja pogosto edino zdravljenje pri bolnikih z gastrinomom v sklopu MEN I (11, 15). Bolniki s sporadičnim gastrinomom in brez dokazanih zasevkov so kandidati za eksplorativno laparotomijo, s katero se radikalno odstrani tumor in doseže ozdravitev (16). Danes so vodilni vzrok smrtnosti bolnikov z ZES zasevki. Med možnostmi zdravljenja razširjenega gastrinoma so uporaba analogov somatostatina (oktreotida), interferona alfa, citotoksičnih kemoterapevtikov, kirurške resekcije jetrnih zasevkov in kemoembolizacije jetrne arterije. Vse te metode imajo le omejeno vrednost (17). Opisanega bolnika smo pred operacijo zdravili z visokimi odmerki pantoprazola (120 mg dnevno), s čimer smo dosegli pomembno izboljšanje kliničnih težav. Naredili smo osnovne preiskave za izključitev MEN I, ki so bile negativne. Glede na odsotnost jetrnih zasevkov se je abdominalni kirurg odločil za operativno zdrav-

ljenje. Zaradi razširjenosti tumorja v bližnje bezgavke (T3N1M0) se je kasneje onkolog odločil tudi za pooperativno adjuvantno zdravljenje. Na preživetje bolnikov z gastrinomom pomembno vpliva benignost oz. malignost gastrinoma, prisotnost jetrnih zasevkov (30 % 10-letno preživetje ob prisotnih zasevkih, 83 % 15-letno preživetje pri bolnikih brez prisotnih zasevkov) in koncentracija serumskega gastrina v krvi pred operacijo (nižje vrednosti korelirajo z višjim 10-letnim preživetjem) (18).

Povišani vrednosti CA-19-9 in lipaze pri našem bolniku sta ob upoštevanju izvidov morfoloških preiskav skladni s kroničnim pankreatitisom, najverjetneje alkoholne etiologije. Bolnik je imel pred operacijo narejeno še ultrazvočno vodeno biopsijo spremembe v glavi trebušne slinavke, kar v skladu s predstavljenimi načeli obravnave bolnika z gastrinomom ne bi bilo potrebno. Za poseg smo se odločili med čakanjem na izvid serumskega gastrina, da bi pospešili obravnavo bolnika. Bolnikov tumor je bil patohistološko opredeljen kot karcinoid z manjšim deležem gastrinomskih celic. Vrednosti 5-HIAA v urinu so bile v normalnem območju. Občutljivost preiskave je okoli 75 %. Drugih hormonsko aktivnih snovi, ki jih lahko izloča karcinoid, ali njihovih presnovkov pri nas rutinsko ne določamo (3). Kljub prevladujočim karcinoidnim celicam v tumorju bolnik ni navajal značilnih kliničnih težav karcinoida, ampak smo njegove simptome lahko patofiziološko pojasnili z ZES. Osnovne značilnosti, kot sta jih opisala Zollinger in Ellison, so bile namreč pri našem bolniku izražene.

Zaključki

Opisani bolnik nas opozarja, da moramo pri kliničnem delu razmišljati tudi o zelo redkih bolezenskih slikah in povezovati podatke v smiselno celoto. Le tak način razmišljanja omogoča uspešno obravnavo bolnikov.

Zahvala

Avtorja se zahvaljujeva doc. dr. Pavlu Skoku, dr. med., za nasvete pri pripravi prispevka in Davorinu Čeraniču, dr. med., za slike, posnete med endoskopsko ultrazvočno preiskavo.

Literatura

1. Stabile BE. Gastrinoma before Zollinger and Ellison. *Am J Surg* 1997; 174 (3): 232-6.
2. Skok P. Zasevni jetrni gastrinom. *Med Razgl* 1997; 36: 109-16.
3. Nevroendokrini tumorji prebavil. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 889-93.
4. Gibril F, Doppman JL, Reynolds CC, Chen CC, Sutcliffe VE, Yu F, et al. Bone metastases in patients with gastrinomas: A prospective study of bone scanning, somatostatin receptor scanning, and magnetic resonance image in their detection, frequency, location and effect of their detection on management. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1040-53.
5. Isenberg JL, Walsh JH, Grossman MI. Zollinger-Ellison syndrom. *Gastroenterology* 1973; 65: 140-65.
6. Delvalle J, Yamada T. Zollinger-Ellison syndrome (povzetek). In: Yamada T, ed. *Textbook of gastroenterology*. Philadelphia: JB Lippincott; 1995. p. 1430.

7. Warner RR. Enteroendocrine tumors other than carcinoid: a review of clinically significant advances. *Gastroenterology* 2005; 128: 1668–84.
 8. Rehfeld JF. The new biology of gastrointestinal hormones. *Physiol Rev* 1998; 78: 1087–108.
 9. Meko JB, Norton JA. Management of patients with Zollinger-Ellison syndrome (povzetek). *Annu Rev Med* 1995; 46: 395–411.
 10. Roy PK, Venzon DJ, Shojamenesh H, Abou-Saif A, Peghini P, Doppmann JL, et al. Zollinger-Ellison syndrome (povzetek). *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 379–411.
 11. Orloff SL, Debas HT. Advances in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Surg Clin North Am* 1995; 511–24.
 12. Wallach J. Zollinger-Ellison syndrome. Interpretation of diagnostic tests. Philadelphia: Lippincott; 2000. p. 629–31.
 13. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, Lindemans J, DeHarder WW, et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: Comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2622–8.
 14. Thom AK, Norton JA, Doppmann JL. Prospective study of the use of intraarterial secretin injection and portal venous sampling to localize duodenal gastrinomas. *Surgery* 1992; 112: 1002–8.
 15. Lew EA, Pisegna JR, Starr JA, Soffer EF, Forsmark C, Modlin IM, et al. Intravenous pantoprazole rapidly controls gastric acid and hypersecretion in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118: 696–704.
 16. Jensen RT, Fraker DL. Zollinger-Ellison syndrome. Advances in the treatment of gastric hypersecretion and the gastrinoma. *JAMA* 1994; 271: 1429–35.
 17. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326: 519–23.
 18. Weber HC, Venzon DJ, Lin J, Fishbein VA, Orbuch M, Strader DB, et al. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: A prospective long-term study. *Gastroenterology* 1995; 108: 1637–49.
-