



Gastrinoma i zespół Zollingera-Ellisona

Aleksander Kuś

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Opis przypadku

Pacjent:

- kobieta 39 l.

Objawy:

- splątanie
- senność
- zaburzenia zachowania



Wywiad chorobowy:

- choroba wrzodowa
- Makrogruczolak przysadki leczony chirurgicznie ok. 20 r.ż.

Na podstawie: Sul Ra Lee, Moon Chan Choi, Kyu Jeung Ahn: A Case of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 with Primary Liver Gastrinoma, J Korean Med Sci 2010; 25: 953-6

Opis przypadku

Odchylenia w badaniach laboratoryjnych:

- Glikemia przy przyjęciu: 30 mg/dl
- Glikemia po 4h na czczo (skrótowa próba głodowa): 30 mg/dl
- Insulina: 15 uIU/ml (norma do 6 mIU/ml)
- Peptyd C: 4,16 ng/ml (norma do 0,6 ng/ml)

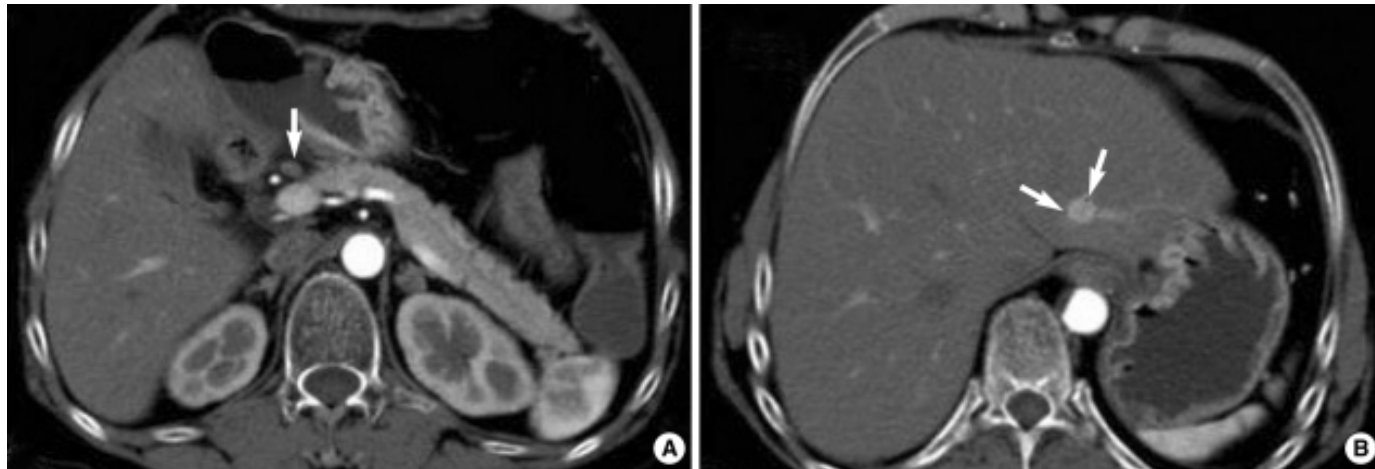
- Gastryna: 447 pg/ml (norma 0-110 pg/ml)
- Ca 12,1 mg/dl (norma 8,4-10,2 mg/dl)
- PTH 233,3 pg/ml (norma 8-76 pg/ml)

Na podstawie: Sul Ra Lee, Moon Chan Choi, Kyu Jeung Ahn: A Case of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 with Primary Liver Gastrinoma, J Korean Med Sci 2010; 25: 953-6

Opis przypadku

CT jamy brzusznej:

- Dobrze unaczyniona zmiana ogniskowa w głowie trzustki o wymiarach 1,5 x 1,2 cm
- Dobrze unaczyniona zmiana ogniskowa w bocznym segmencie wątroby

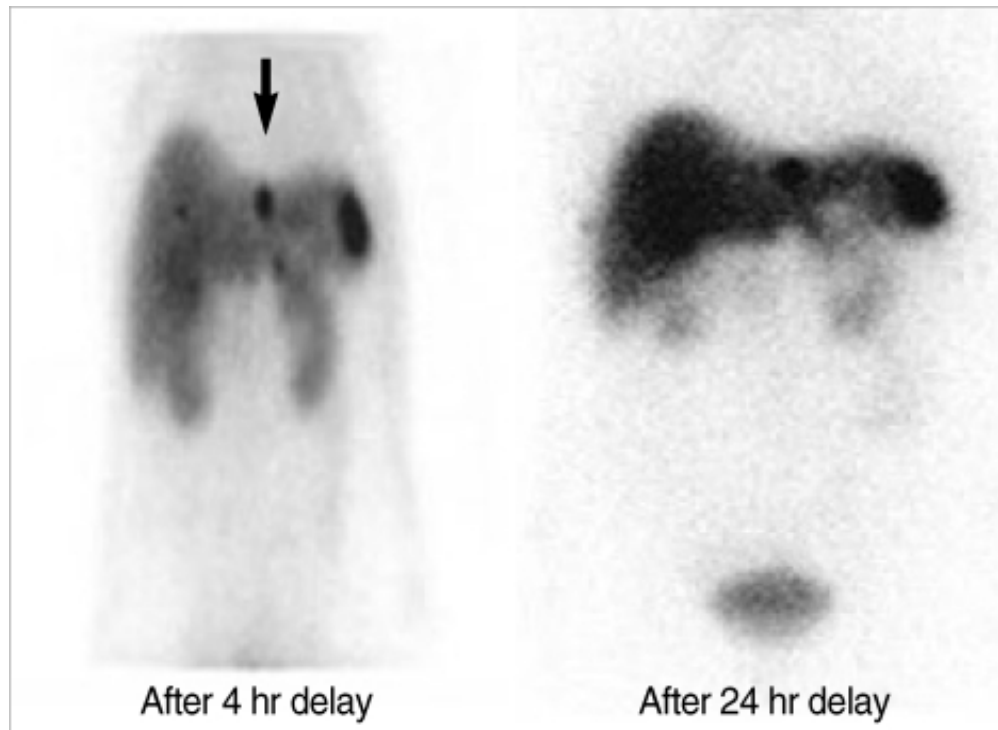


CT scan of abdomen, (A) Arrowhead points to 1.5×1.2 cm size hypervascular mass in the pancreas head portion. (B) Arrow showed hypervascular mass at liver lateral segment.

Na podstawie: Sul Ra Lee, Moon Chan Choi, Kyu Jeung Ahn: A Case of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 with Primary Liver Gastrinoma, J Korean Med Sci 2010; 25: 953-6

Opis przypadku

Scyntygrafia receptorowa z użyciem analogu somatostatyny



Somatostatin-receptor scintigraphy with [111In] DTPA octreotide showed strong uptake of the radiotracer in the left lateral segment at the site of the hepatic mass.

Na podstawie: Sul Ra Lee, Moon Chan Choi, Kyu Jeung Ahn: A Case of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 with Primary Liver Gastrinoma, J Korean Med Sci 2010; 25: 953-6

Opis przypadku

CT szyi

- Guz 2x1cm w tylnej części lewego płata tarczycy – guzek tarczycy/gruczolak przytarczyc

Tc99 MIBI scan

- Zmiany gorące w okolicy obu dolnych biegunów tarczycy

Na podstawie: Sul Ra Lee, Moon Chan Choi, Kyu Jeung Ahn: A Case of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 with Primary Liver Gastrinoma, J Korean Med Sci 2010; 25: 953-6

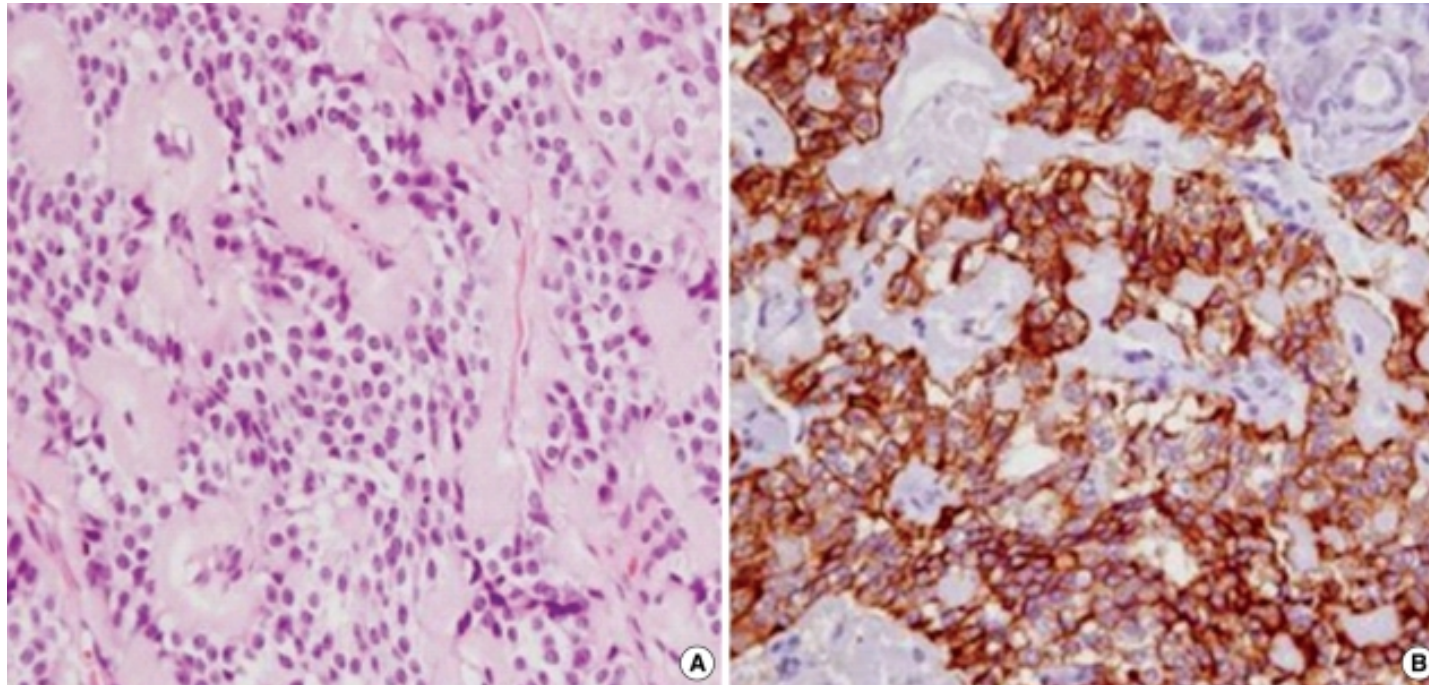
Opis przypadku

Leczenie

- Paratyroidektomia
- Operacja Whipple'a
- Segmentektomia segmentu bocznego wątroby

Na podstawie: Sul Ra Lee, Moon Chan Choi, Kyu Jeung Ahn: A Case of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 with Primary Liver Gastrinoma, J Korean Med Sci 2010; 25: 953-6

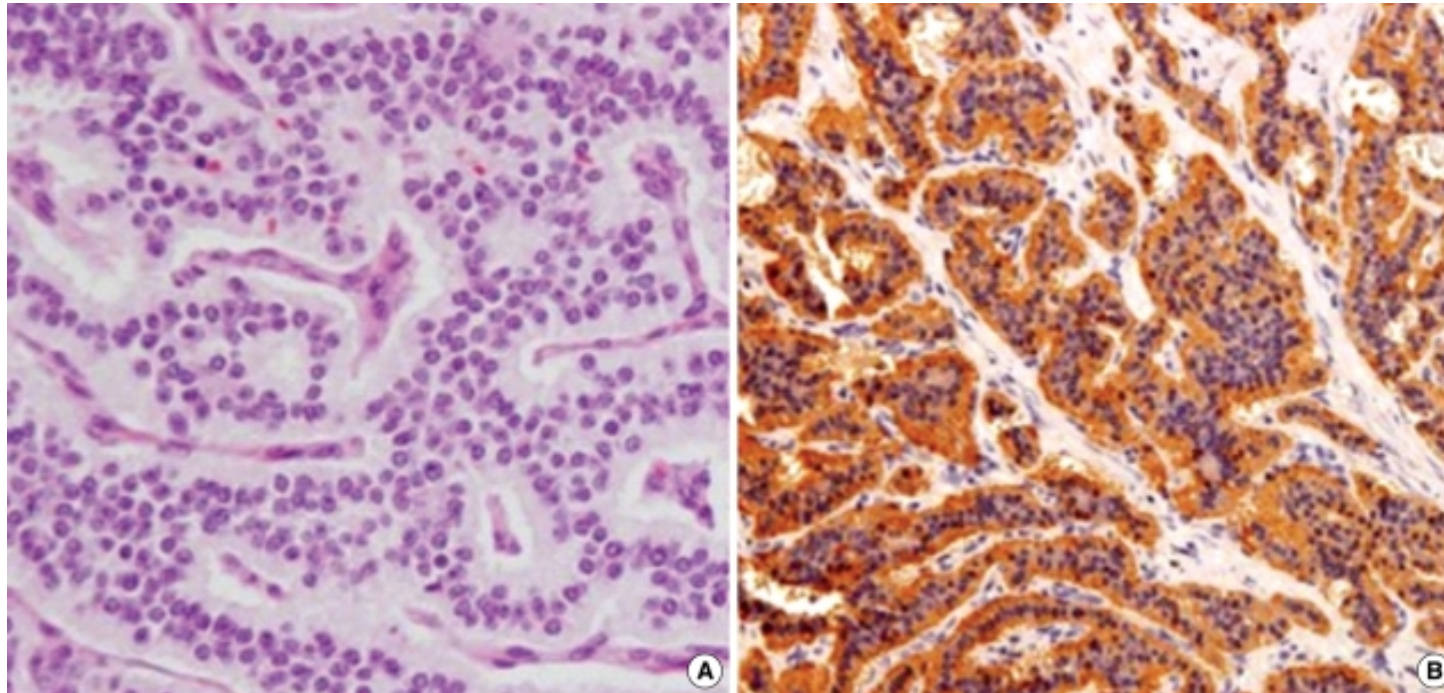
Opis przypadku



- Histopathological findings of the pancreas tumor. **(A)** Hematoxylin/eosin stained sections show a well differentiated pancreatic neuroendocrine tumor (original magnification, $\times 100$). **(B)** Immunohistochemical stains of neuroendocrine tumor are positive for insulin (original magnification, $\times 100$).

Na podstawie: Sul Ra Lee, Moon Chan Choi, Kyu Jeung Ahn: A Case of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 with Primary Liver Gastrinoma, J Korean Med Sci 2010; 25: 953-6

Opis przypadku



- Histopathological findings of the liver tumor. **(A)** Hematoxylin/eosin stained sections show a well differentiated liver neuroendocrine tumor (original magnification, $\times 100$). **(B)** Immunohistochemical stains of neuroendocrine tumor are positive for gastrin (original magnification, $\times 100$).

Na podstawie: Sul Ra Lee, Moon Chan Choi, Kyu Jeung Ahn: A Case of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 with Primary Liver Gastrinoma, J Korean Med Sci 2010; 25: 953-6

Opis przypadku

Po leczeniu

- Gastryna: 34,6 pg/ml
- Glukoza na czczo: 85 mg/dl
- Insulina na czczo: 3,8 uIU/ml
- Brak potrzeby IPP
- Brak nawrotów po roku obserwacji

Na podstawie: Sul Ra Lee, Moon Chan Choi, Kyu Jeung Ahn: A Case of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 with Primary Liver Gastrinoma, J Korean Med Sci 2010; 25: 953-6

Zespół Zollingera-Ellisona

- Zespół Zollingera i Ellisona obejmuje guz nowotworowy produkujący gastrynę (guz gastrynowy, gastrinoma) oraz uporczywie nawracające owrzodzenia trawienne.

Szczeklik A. (red.): Choroby Wewnętrzne, Kraków 2010

- Został po raz pierwszy opisany w 1955 roku przez amerykańskich chirurgów: Roberta M. Zollingera i Edwina H. Ellisona

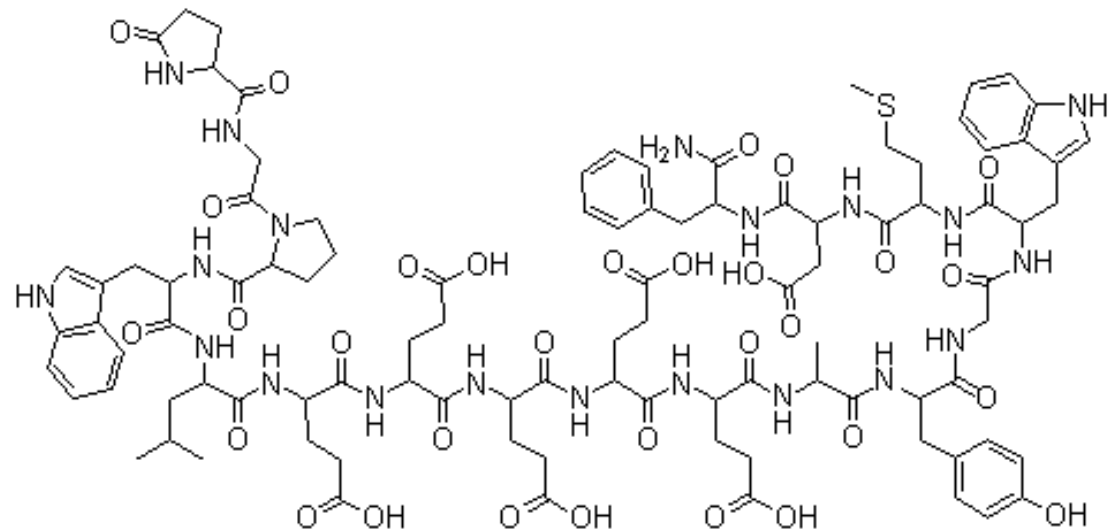
Gastryna

Produkowana przez kom. G odźwiernika i części proksymalnej dwunastnicy

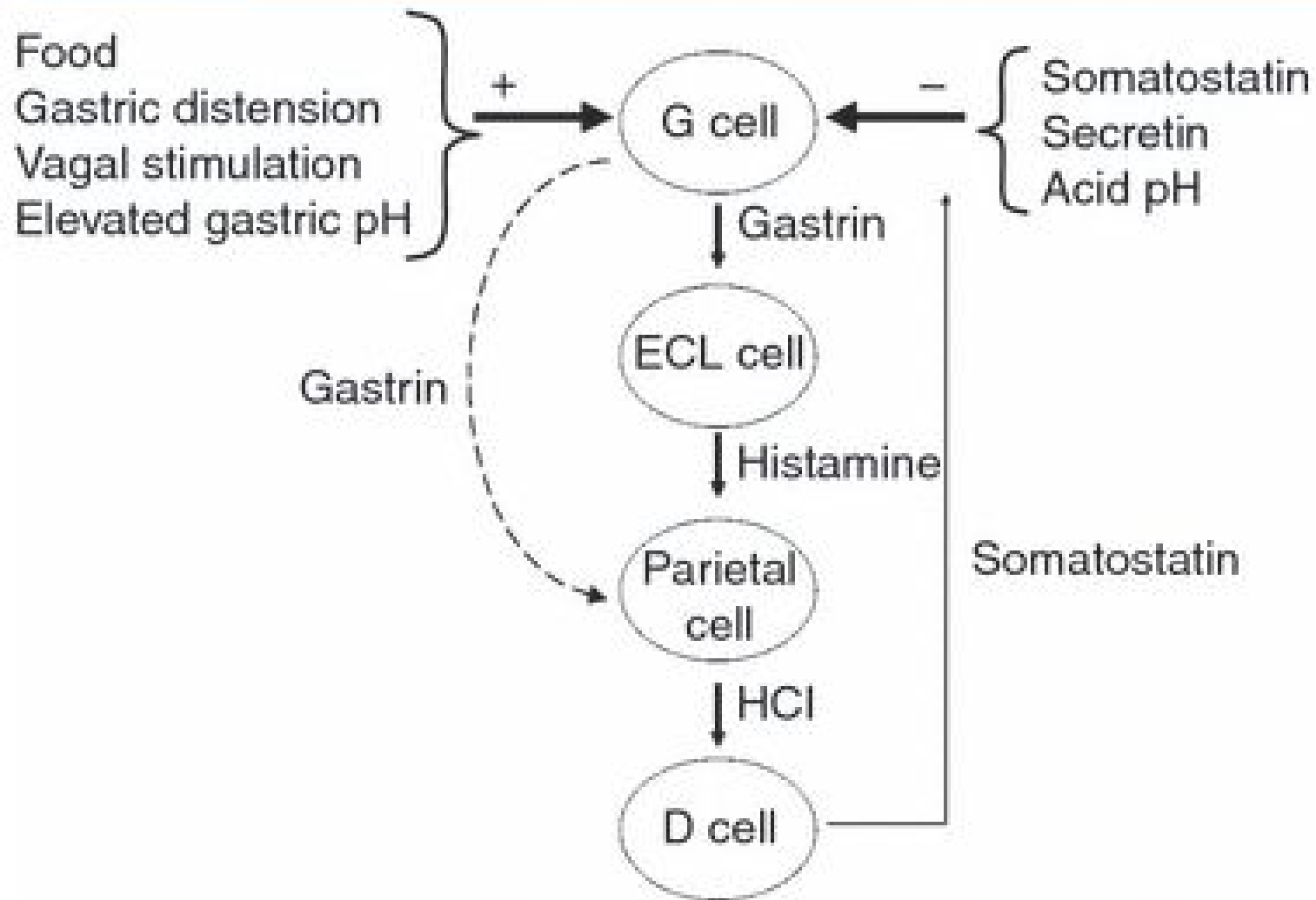
Mieszanka peptydów: gastryna-34, gastryna-17, gastryna-14

Działanie: stymulacja sekrecji HCl

regulacja motoryki żołądka



pGlu-Gly-Pro-Trp-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH₂



Gastrinoma - epidemiologia

- 1-2 przypadki/ mln osób/ rok
- Drugi co do częstości NET trzustki
- Średni wiek chorych wynosi 50 lat
- M:K = 3:2
- 0,1 – 1% wszystkich owrzodzeń trawiennych przewodu pokarmowego

Gastrinoma - lokalizacja

- 90% zlokalizowana w obrębie „trójkąta gastrinoma”
- Guzy w obrębie dwunastnicy częściej niż w obrębie trzustki?
- **Węzły chłonne**, odźwiernik, jelito czcze, drogi żółciowe, wątroba, krezka, nerki, jajnik, serce

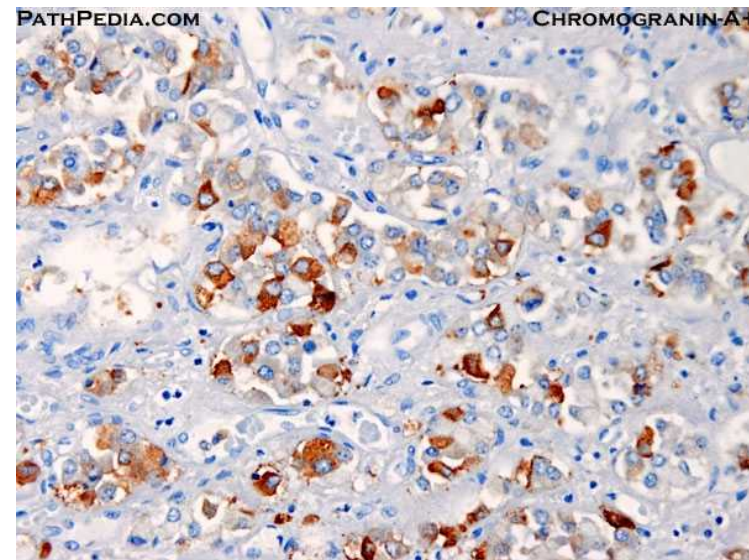
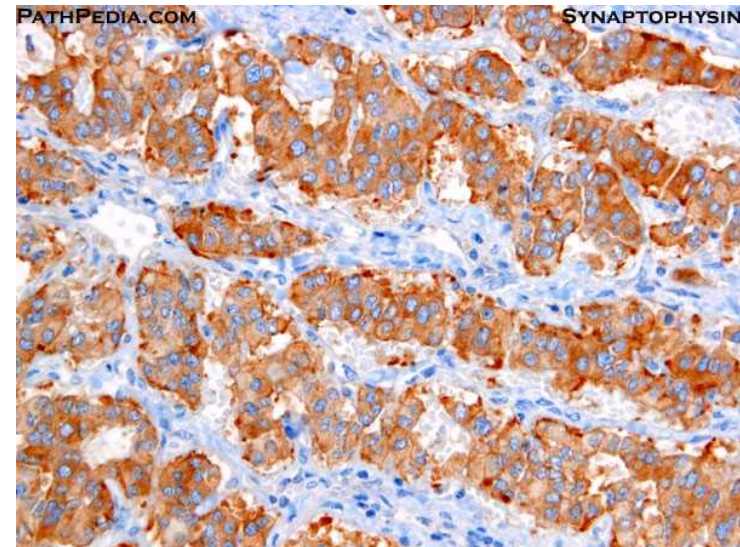
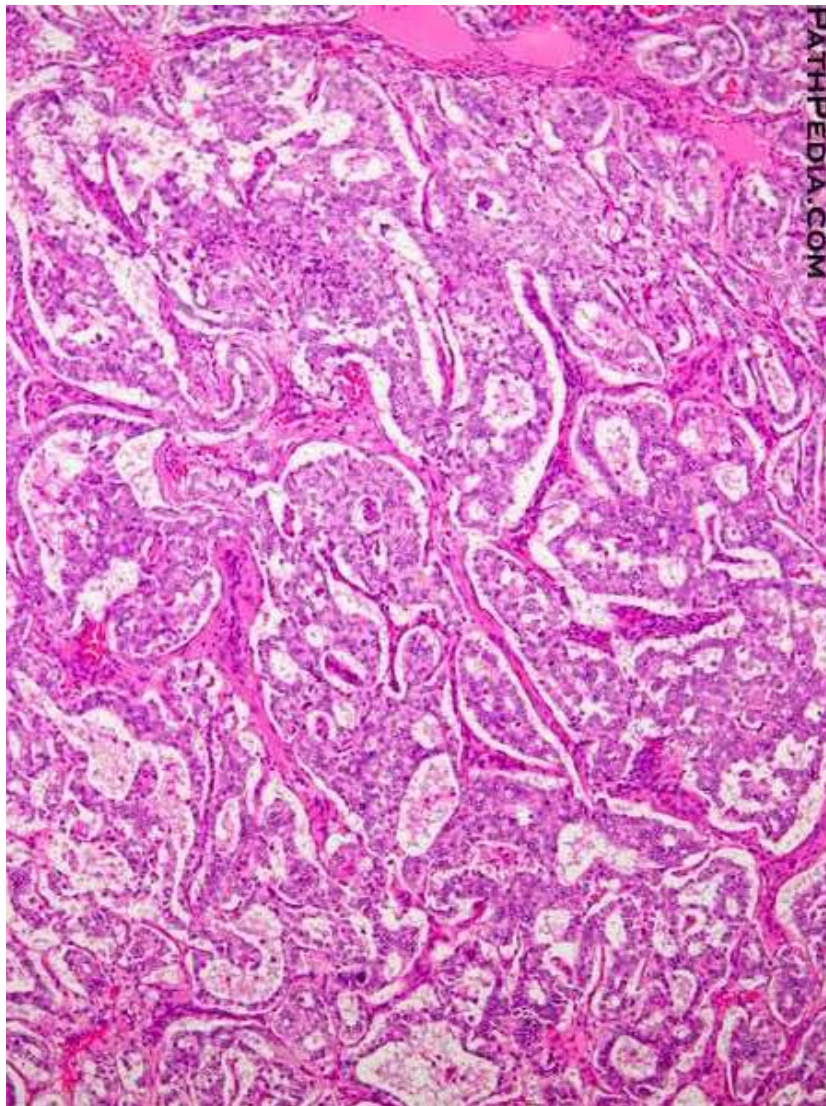
Gastrinoma - przerzuty

- Ok. 60% to zmiany złośliwe (meta/naciek), w ok. 30% przerzuty w chwili rozpoznania
- Guzy trzustki – częściej przerzuty do wątroby
- Przerzuty: wątroba, węzły chłonne, płuca, kości

Gastrinoma – MEN1

- 25% gastrinoma związane z MEN1
- Najczęstszy NET w MEN1, 42% chorych
- Wcześniej, mnogie

Gastrinoma - histopathologia



Gastrinoma - wydzielanie

- **Gastryna** (G-17, G-34, prekursorzy)
- Polipeptyd trzustkowy
- Somatostatyna
- Wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP)
- Lipotropina
- ACTH

ZZE - objawy

- Ból w dołku podsercowym ~75%
- Wykładniki krwawienia z g.o.p.p. ~50%
- Biegunka (w tym tłuszczowa) ~30-75%
- Nudności, wymioty treścią pokarmową
- Spadek masy ciała

Gastrinoma – powikłania

- Rozwój rakowiaka żołądka z komórek ECL
- Przerost i autonomizacja kom. okładzinowych

Gastrinoma – kiedy podejrzenie?

- Mnogie wrzody
- Wrzody o nietypowym umiejscowieniu
- Współwystępujące ciężkie zapalenie przełyku
- Nawroty wrzodów po leczeniu
- Współistnienie: wyspiaka trzustki, guza przysadki lub nadczynności przytarczyc
- Przerost fałdów błony śluzowej żołądka

Gastrinoma - diagnostyka

pH < 2,0-2,5 i gastryna > 1000pg/ml
-> pewne rozpoznanie

pH < 2,5 i gastryna 100-1000pg/ml
-> test prowokacyjny i ocena BAO

pH > 2,5
-> małe prawdopodobieństwo gastrinoma

Gastrinoma – testy prowokacyjne

Test sekretynowy

Dodatni gdy wzrost gastrynemii przekracza 200pg/ml lub 50% wartości wyjściowej

Test z solą wapnia (rzadziej)

Gastrinoma – BAO

Norma:

- Do 5mEq/h, przeciętnie 2mEq/h

W ZZE:

- Ponad 15mEq/h u nieoperowanych
- Ponad 5mEq/h po gastrektomii

Gastrinoma – markery niespecyficzne

Niespecyficzne markery NET

- Chromogranina A (CgA)
- Neuronospecyficzna enolaza (NSE)
- Polipeptyd trzustkowy (PP)

Główne nienowotworowe przyczyny podwyższenia CgA:

- Leczenie IPP
- Niewydolność nerek
- Zanikowe zapalenie żołądka
- Rak prostaty

CgA w NET

- Czułość 71-80%
- Specyficzność 80-100%

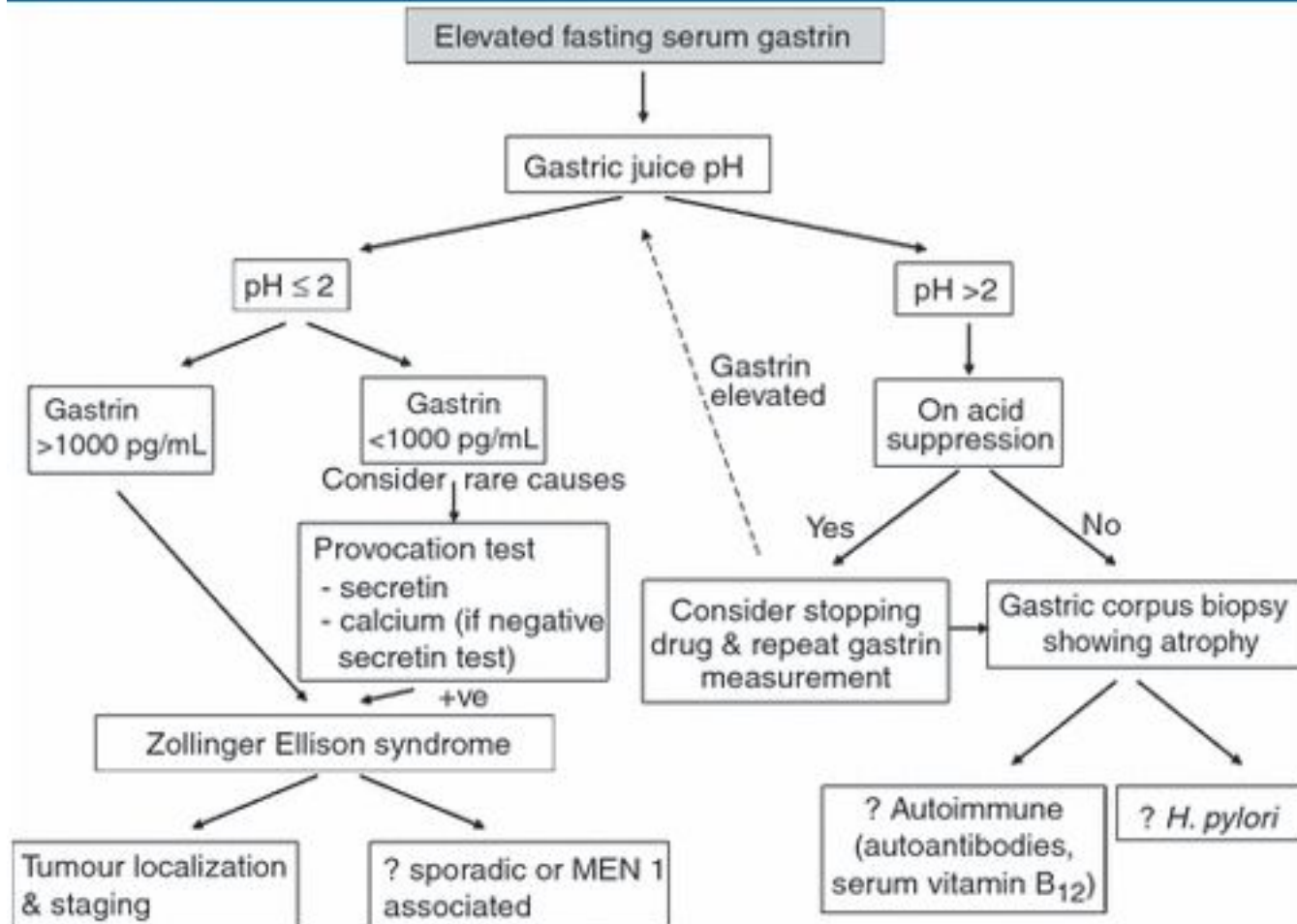
Gastrinoma

Inne niż gastrinoma powody wzrostu stężenia gastryny

- Niewydolność nerek
- Niedokrwistość złośliwa i zanikowe zapalenie żołądka
- Leki zmniejszające wydzielanie żołądkowe
- Infekcja H.pylori
- Zespół krótkiego jelita
- Zwężenie odźwiernika
- Stan po wagotomii
- Stan po operacji typu Bilroth II

Gastrinoma - diagnostyka

Medscape



Source: Aliment Pharmacol Ther © 2009 Blackwell Publishing

Gastrinoma – badania obrazowe

- USG
- TK (z kontrastem)
- MR
- Scyntgrafia
- SPECT
- badanie angiograficzne

Gastrinoma - rokowanie

Czynniki niekorzystne:

- Przerzuty do wątroby, kości
- Duże ognisko pierwotne
- Duże stężenie gastryny
- Brak zespołu MEN1
- Cechy zespołu Cushinga
- Płeć żeńska
- Inne choroby

Gastrinoma – leczenie

Zachowawcze:

- Leki hamujące wydzielanie żołądkowe
- Leki hamujące wzrost nowotworu

Leczenie operacyjne!

Leczenie paliatywne

Gastrinoma – leczenie zachowawcze

- Leki hamujące wydzielanie żołądkowe
 - IPP
 - antagoniści receptora H2

- Leki hamujące wzrost nowotworu
 - Analogi somatostatyny
 - chemioterapia
(streptozotocyna, doksorubicyna, 5-fluorouracyl)
 - (Interferon alfa)

Gastrinoma – leczenie operacyjne

- Wszyscy chorzy bez przerzutów odległych ze sporadycznym gastrinoma
- Pojedyncze przerzuty mogą być usunięte
- Postępowanie operacyjne w MEN1 kontrowersyjne:
 - postępowaniem I rzutu paratyroidektomia
 - wskazana rutynowa tymektomia?

Gastrinoma – leczenie paliatywne

W przypadku przerzutów do wątroby

- Emblizacja tętnicy wątrobowej
- Kriochirurgia
- Ablacja termiczna
- Miejscowe podanie alkoholu
- Przeszczep wątroby

Podsumowanie

- 0,1 – 1% wszystkich owrzodzeń trawiennych przewodu pokarmowego
- Wrzody mnogie, nawracające, nietypowo umiejscowione
- 90% gastrinoma zlokalizowana w obrębie „trójkąta gastrinoma”
- 25% gastrinoma związane z MEN1
- Inne niż gastrinoma powody wzrostu stężenia gastryny!
- Dążyć do leczenia operacyjnego

Bibliografia

- *Sul Ra Lee, Moon Chan Choi, Kyu Jeung Ahn: A Case of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 with Primary Liver Gastrinoma, J Korean Med Sci 2010; 25: 953-6*
- *Krysiak R., Okopień B., Herman Z.S.: Postępy w diagnostyce i leczeniu zespołu Zollingera-Ellisona. Pol. Merk. Lek., 2012, XXXIII, 193, 5*
- *Materiały konferencyjne z konferencji:
„Diagnostyka guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego (GEP-NET)”
„Leczenie guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego (GEP-NET)”*
- *Greenspan FS, Gardner DG [red. wyd. pol. Lewiński A.]: Endokrynologia ogólna i kliniczna, wyd. Czelej Lublin 2004*
- *Szczeklik A. (red.): Choroby Wewnętrzne, Kraków 2010*

Dziękuję za uwagę.



www.sknenocrinus.wum.edu.pl
skn.endocrinus@gmail.com