

GASTROENTEROLOGÍA

SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON (ZES)

Enrique Urbina Mora*

SUMMARY

Zollinger-Ellison syndrome (ZES) is a condition characterized by gastrin-secreting tumors, responsible for causing the formation of multiple, refractory, and recurrent peptic ulcers in the duodenum. Two main variants have been described, sporadic and those found in association with multiple endocrine neoplasia-1 (MEN-1). Biochemical serum evaluation for elevated gastrin, followed by radiological or nuclear localization of the primary lesion, is mandated for establishing diagnosis. The

mainstays of treatment include management of hypersecretory state with medical suppression of gastric acid production and surgical resection of primary tumor for the prevention of malignant transformation and metastatic complications. Medical therapy with proton pump inhibitors has virtually eliminated the need for acid-reducing surgical procedures. Reexcision of recurrent or resection of metastatic disease is a subject of controversy; however, at the present time aggressive cytoreductive approach is favored.⁵

INTRODUCCIÓN

El ZES se caracteriza por ser una enfermedad ulcerativa grave generada por hipersecreción de ácido gástrico a causa de una liberación no regulada de gastrina a partir de un tumor endocrino (gastrinoma).³ La enfermedad fue descrita por primera vez en 1955 por Zollinger y Ellison en 2 pacientes con hipersecreción ácida y enfermedad úlcero-peptica causada por un tumor del páncreas endocrino de células distintas de las beta que resolvió únicamente con gastrectomía total.⁷ Hoy en día el ZES se

* Médico General.

puede curar mediante resección quirúrgica hasta en un 30% de los pacientes.³

EPIDEMIOLOGÍA

Los gastrinomas constituyen los tumores endocrinos pancreáticos más frecuentes tras los insulinomas, con una incidencia anual estimada de 0,5 a 2 por millón de habitantes. La incidencia de ZES varía entre 0,1 y 1% de los individuos que presentan úlcera péptica.³ La mayoría de los pacientes se diagnostican entre los 30 y 50 años de edad, con una mayor incidencia en hombres en comparación con las mujeres. Aproximadamente el 80% de los gastrinomas son tumores esporádicos, mientras un 20-30% ocurren en asociación con neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM1).³ Aunque los gastrinomas son considerados tumores endocrinos pancreáticos, sólo el 25% surgen en el páncreas. Aproximadamente el 50-88% de los pacientes con ZES esporádicos, y de 70-100% de los pacientes con ZES asociados con NEM1, tienen gastrinomas duodenales (tabla 1).⁹

PATOLOGÍA

Alrededor del 60-90% de los gastrinomas se encuentran ubicados dentro del “triángulo de los gastrinomas” (figura 1).³

Tabla 1. ZES esporádico y asociado a NEM 1

	ZES esporádico	ZES asociado a NEM 1
Prevalencia	80%	20%
AHF	No	Si
Endocrinopatías asociadas	No	Si
Tamaño	> 2cm	< 2cm
Localización	Páncreas	Duodeno
Numero de tumores	Único	Múltiples
Porcentaje curación quirúrgico	60%	raro
Potencial malignidad	Alto	Bajo

Fuente: Epelboym, I., & Mazeh, H. (2014). Zollinger-Ellison Syndrome: Classical Considerations and Current Controversies. *The Oncologist*, 19¹, 44–50.

Como se mencionó anteriormente, los tumores duodenales constituyen las lesiones no pancreáticas más frecuentes, 56% afectando primera porción y 32%, 6% y 4%, segunda, tercera y cuarta porción duodenal respectivamente.⁷

En comparación con gastrinomas pancreáticos, los gastrinomas duodenales suelen ser más pequeños (<1 cm), a menudo son múltiples, y son menos probables que hayan hecho metástasis a hígado al momento del diagnóstico (0-10% frente a 22-35%). En un 5-15% de los pacientes, los gastrinomas afectan otros sitios intraabdominales (mesenterio,

ganglios linfáticos, vías biliares, hígado, estómago, ovario). En contadas ocasiones el tumor afecta sitios extraabdominales, principalmente pulmón y corazón.⁹ De un 60-90% de los gastrinomas son malignos, y se documenta diseminación de la enfermedad a ganglios linfáticos e hígado por medio de biopsia.³

FISIOPATOLOGÍA

La hipergastrinemia que se origina a partir de un tumor autónomo es la causa de las manifestaciones clínicas del ZES.⁷ La gastrina es una hormona liberada por las células G del antro gástrico en

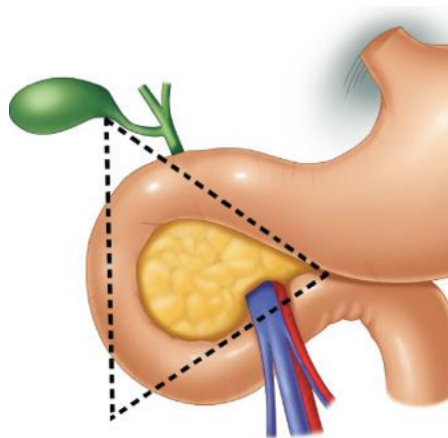


Figura 1. Triángulo de los gastrinomas. Bordes formados por la confluencia en los conductos cístico y colédoco por arriba, unión de la segunda con la tercera porción del duodeno por abajo y unión del cuello y el cuerpo del páncreas medialmente.

Fuente: Epelboym, I., & Mazeh, H. (2014). Zollinger-Ellison Syndrome: Classical Considerations and Current Controversies. *The Oncologist*, 19(1), 44-50.

respuesta al péptido liberador de gastrina (GRP) como respuesta a la presencia de péptidos en la luz gástrica. La gastrina se une no solo a los receptores CCK-B ubicados en la membrana basolateral de las células parietales para la secreción activa de ácido, sino también a las células enterocromafines, las cuales liberan histamina, la cual también activa la secreción de la célula parietal al unirse a los receptores H₂. La gastrina también tiene un efecto trófico sobre las células epiteliales gástricas, produciendo así hiperplasia de los pliegues. La hipergastrinemia de larga duración provoca incremento de

la secreción de ácido gástrico tanto por estimulación de las células parietales como por aumento de su masa celular.¹ La elevación de la secreción de ácido gástrico da lugar a úlcera péptica, esofagitis erosiva y diarrea.³

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hipersecreción ácida es responsable de los signos y síntomas presentes en los pacientes con ZES. La manifestación clínica más frecuente es la úlcera péptica, que se presenta en más del 90% de los pacientes con un gastrinoma.² La mayoría de los pacientes presentan dispepsia severa y dolor epigástrico, muchas veces acompañado de diarrea severa. La etiología de la diarrea es multifactorial, la elevada secreción ácida crea una alta carga osmótica, malabsorción debido a la inactivación de enzimas digestivas pancreáticas y daño de la superficie del epitelio intestinal.² Además, la alta concentración de gastrina puede inhibir la reabsorción de sodio y agua por los enterocitos, y por ende, contribuir con el componente secretor. La diarrea puede encontrarse como única presentación hasta en un 20% de los pacientes con ZES.⁵ Hasta 2/3 de los pacientes presentan síntomas de origen esofágico, con presentaciones que van desde

esofagitis leve hasta ulceración con estenosis y esófago de Barrett. Otros síntomas comunes incluyen dolor abdominal, pérdida de peso y sangrado digestivo. Aproximadamente 1-10% de los pacientes, especialmente aquellos con enfermedad metastásica o NEM1, presentan síntomas debido a un segundo síndrome hormonal (VIPoma, somatostinoma, glucagonoma, ACTH).⁹

DIAGNÓSTICO

Debido a que la presentación clínica del ZES puede ser indistinguible de la enfermedad úlcero-péptica, existen datos importantes que pueden sugerir un diagnóstico de ZES: úlceras en localizaciones atípicas (segunda parte del duodeno y más allá), úlceras refractarias o persistentes a la terapia médica, recurrencia de úlceras después de una cirugía ácido reductora, úlceras con complicaciones francas (sangrado, obstrucción y perforación), úlceras asociadas con hallazgos sugestivos de NEM 1 (endocrinopatía, antecedentes familiares o nefrolitiasis), úlceras en ausencia de *H. pylori* o ingesta de AINES y diarrea crónica sin explicación.² En la valoración de un paciente con sospecha de ZES, el primer paso es obtener la concentración de gastrina sérica en ayunas. Prácticamente todos

los pacientes con gastrinoma tienen niveles de gastrina >150 a 200pg/ml . Es necesario repetir las determinaciones de gastrina en ayuno para confirmar en diagnóstico.³ El ácido gástrico inhibe por retroalimentación la liberación de gastrina. Por tanto, un descenso en la producción de ácido hará que la vía de retroalimentación no funcione, lo cual da lugar a hipergastrinemia.¹ De este modo diversas situaciones y trastornos que cursan con hipo o aclorhidria podrían producir hipergastrinemia en ayunas, por lo que se deben de tomar en consideración a la hora de realizar el diagnóstico de gastrinoma (tabla 2).

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de hipergastrinemia

Uso IBP
Gastrinoma
Obstrucción pilórica
Retención en el antro gástrico
Hiperplasia de células G
Antecedente de vagotomía
Anemia perniciosa
Gastritis atrófica
Síndrome intestino corto
Infección por <i>H. pylori</i>
Insuficiencia renal
Artritis reumatoide

Fuente: Epelboym, I., & Mazeh, H. (2014). Zollinger-Ellison Syndrome: Classical Considerations and Current Controversies. *The Oncologist*, 19¹, 44–50.

El siguiente paso en el diagnóstico bioquímico del gastrinoma es valorar la secreción de ácido. Una concentración normal o elevada de ácido implica la necesidad de pruebas adicionales. Un pH basal >3 del estómago descarta prácticamente la presencia de gastrinoma.³ Las pruebas de inducción de gastrina se crearon para intentar distinguir las diferentes causas de hipergastrinemia. Estas pruebas son la de estimulación de secretina y el estudio con infusión de calcio. La prueba de inducción de gastrina más sensible y específica para el diagnóstico es el estudio de secretina. Un incremento gastrina $>120\text{pg}$ en los 15 min siguientes a la inyección de secretina tiene susceptibilidad y especificidad de $>90\%$. La hipoclorhidria inducida por inhibidores de bomba de protones (IBP) generan falsos positivos, por lo que se recomienda interrumpir este fármaco una semana antes. El estudio de infusión de calcio (infusión intravenosa con gluconato de calcio) se reserva para pacientes con hipersecreción de ácido gástrico en los que existe una fuerte sospecha clínica de gastrinoma a pesar de una prueba de estimulación con secretina negativo.³ Cualquier paciente con diagnóstico de ZES deberá de ser evaluado para descartar NEM 1, mediante medición de niveles de calcio sérico, prolactina,

PTH y péptidos pancreáticos.⁵ Una vez se ha confirmado el diagnóstico bioquímico, es necesario localizar el tumor. La detección del tumor primario y la exclusión de enfermedad metastásica son esenciales para un adecuado objetivo terapéutico. Para ello es indispensable llevar a cabo primero una tomografía computarizada abdominal, un estudio de imagen por resonancia magnética o una gammagrafía con ocreótido para excluir la presencia de metástasis. Hasta un 50% de los pacientes presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. La ecografía endoscópica permite excluir neoplasias pequeñas en el páncreas y valorar la presencia de ganglios linfáticos circundantes, así como afección vascular. Diversos tipos de tumores endocrinos expresan receptores de superficie para la somatostatina. Esto permite ubicar a los gastrinomas al medir la captación de un análogo estable de la somatostatina, el ¹¹¹In-pentretotif, que tiene sensibilidad y especificidad $>85\%$. Una vez localizado el tumor, y descartada la enfermedad metastásica, un cirujano puede optar por hacer una laparotomía exploratoria con ecografía durante la intervención quirúrgica.³

TRATAMIENTO

Los IBP son el tratamiento de elección y han disminuido la necesidad de gastrectomía total, ya que logran inhibir la secreción de ácido gástrico.^{3,7} La dosis inicial de Omeprazol es de 60 mg en dosis divididas en 24 horas. La dosificación debe ajustarse para lograr una secreción ácida basal <10 meq/h y <5 meq/h en individuos que han sido objeto con anterioridad de cirugía para disminuir la secreción de ácido. Los análogos de somatostatina tienen efectos inhibidores sobre la liberación de gastrina en tumores que poseen receptores e inhiben la secreción de ácido gástrico, por lo que pueden considerarse como tratamiento auxiliar a los IBP.³ La intervención quirúrgica se establece con un propósito final de curación definitiva, con tasas inmediatas de curación hasta de 60%. El tratamiento quirúrgico del gastrinoma en los enfermos con NEM 1 sigue siendo controversial por la dificultad para eliminar el tumor. Solo el 6% de los pacientes con NEM 1 permanecen libres de enfermedad cinco años después de la intervención quirúrgica. Algunos grupos sugieren llevar a cabo la cirugía únicamente cuando se demuestra que no existe enfermedad metastásica. El tratamiento de los tumores endocrinos metastásicos en

general sigue siendo deficiente. Muchos médicos recomiendan evitar el tratamiento dirigido contra el tumor hasta que sea imposible detener el avance del mismo o aparezcan síntomas resistentes a los IBP. Estrategias médicas, como tratamiento biológico, con IFN-alfa y análogos de somatostatina, o quimioterapia (estreptozotocina, 5-fluoracilo) tienen efectos adversos considerables sin que la supervivencia se prolongue de manera notable.³ Las tasas de supervivencia global a los cinco y 10 años de los pacientes con gastrinoma son de 62 a 75% y 47 a 53% respectivamente. Pacientes con metástasis hepática muestran supervivencia $<20\%$ a los cinco años. El pronóstico es insatisfactorio en casos de valores de gastrina >10.0000 pg/ml, si hay tumores primarios de páncreas >3 cm y cuando ha habido siembra metastásica.²

CONCLUSIÓN

El ZES continúa siendo una condición desafiante aún después de 50 años de su descubrimiento. El diagnóstico debe guiarse luego de una alta sospecha basada en la presentación clínica, y se deben hacer exámenes bioquímicos confirmatorios. Las variantes esporádicas y NEM 1 deben distinguirse. Todos los pacientes sin contraindicaciones para

cirugía, deben someterse a una exploración quirúrgica luego de exámenes de localización radiológicos y nucleares. El abordaje óptimo sigue siendo un debate entre abierto y mínimamente invasivo, sin embargo, está claro que el triángulo del gastrinoma debe explorarse cuidadosa y meticulosamente durante la cirugía. La vigilancia postoperatoria debe centrarse en exámenes bioquímicos y en casos de recurrencia se debe considerar una posible re-intervención quirúrgica.⁵

RESUMEN

El ZES se caracteriza por la presencia de tumores secretores de gastrina, responsables de causar úlceras pépticas múltiples y refractarias, recurrentes en el duodeno. Dos variantes principales se han descrito, la variante esporádica y las que se encuentran en asociación con neoplasia endocrina múltiple-1 (MEN-1). En la evaluación inicial se determina el nivel de gastrina sérica, seguido de la localización radiológica o nuclear de la lesión primaria. El pilar del tratamiento médico se basa en la supresión de la producción de ácido gástrico. El tratamiento médico con inhibidores de bomba de protones ha eliminado prácticamente la necesidad de procedimientos quirúrgicos ácidos reductores. La

resección quirúrgica del tumor primario se realiza para prevenir la transformación maligna del mismo y las complicaciones metastásicas. La enfermedad recurrente o resección de metástasis es un tema de controversia; sin embargo, en la actualidad se opta por la cirugía citorrreductora agresiva.⁵

BIBLIOGRAFÍA

1. Barrett (2010). Características generales de la función y la regulación del sistema digestivo. En Barret K, Barman S, Boitano S, Brooks H (Eds), Ganong; Fisiología medica 23e.
2. Del Valle J (2012). Ulcera peptic y trastornos relacionados. En Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J (Eds), Harrison's Principios de Medicina Interna, 18e.
3. Del Valle J (2015). Peptic Ulcer Disease and Related Disorders. In Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J (Eds), Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e.
4. E.H. Morrow, J.A. Norton. Surgical management of Zollinger–Ellison syndrome; state of the art. Surg Clin North Am, 89 (5) (2009), pp. 1091–1103
5. Epelboym, I., & Mazeh, H. (2014). Zollinger-Ellison Syndrome: Classical Considerations and Current Controversies. The Oncologist, 19(1), 44–50.
6. Francis KL (2016). Peptic Ulcer Disease. In Feldman M, Friedman L, Brandt L (Eds), Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 10e.
7. Jensen R (2016). Neuroendocrine Tumors. In Feldman M, Friedman L, Brandt L (Eds), Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 10e.
8. Jensen R (2012). Tumores endocrinos del tubo digestivo y del páncreas. En Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J (Eds), Harrison's Principios de Medicina Interna, 18e.
9. de Mestier L, Hentic O, Cros J, Walter T, Roquin G, Brixi H, et al. (2015) Metachronous Hormonal Syndromes in Patients With Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Case-Series Study. Ann Intern Med. 162:682-689.
10. Stephen E Goldfinger, MD. Management and prognosis of the Zollinger-Ellison syndrome (gastrinoma). UptoDate. Oct 10, 2013.
11. Stephen E Goldfinger, MD. "Zollinger-Ellison syndrome (gastrinoma): Clinical manifestations and diagnosis". UptoDate. Aug 11, 2015.