



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

SÍNDROME DE ZOLLINGER - ELLISON

*Fiorella Ferrandino Carballo¹
Alberto Alonso Umaña Brenes²*

RESUMEN:

El síndrome de Zollinger – Ellison es una endocrinopatía que fue descrita en 1955 por los doctores Robert Zollinger y Edwin Ellison, quienes propusieron la triada diagnóstica que incluye hipersecreción gástrica ácida, úlcera péptica y gastrinoma. Esta enfermedad predomina en mujeres entre los 50 y 60 años de edad. Según su etiología, este síndrome se clasifica en una forma esporádica o asociada a neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM – 1). Más de la mitad de los gastrinomas se localizan en la pared duodenal, el páncreas es la segunda ubicación en frecuencia. Existen localizaciones ectópicas en ovario, mesenterio, hígado y ducto biliar. A nivel histopatológico se encuentran células tumorales redondas, con núcleos pequeños y nucléolos prominentes. La hipersecreción ácida gástrica está asociada a un defecto en la inhibición del retrocontrol negativo de la somatostatina sobre las células G antrales productoras de gastrina. Clínicamente, los pacientes manifiestan dolor abdominal, diarrea, pirosis, náuseas y vómitos; relacionados principalmente a la formación de úlceras pépticas. El diagnóstico debe incluir una medición en los niveles séricos de gastrina y valores de pH gástrico. El tratamiento de primera línea es la terapia antisecretora, principalmente con inhibidores de la bomba de protones. Los estudios de imágenes son de utilidad para detectar metástasis y evaluar la enfermedad quirúrgicamente resecable. Se debe hacer diagnóstico diferencial con otros tumores neuroendocrinos y causas de hipergastrinemia.

PALABRAS CLAVE:

Síndrome de Zollinger - Ellison, gastrinas, gastrinoma, neoplasia endocrina múltiple tipo 1, hipergastrinemia, ácido gástrico, tumores neuroendocrinos

ABSTRACT:

Zollinger – Ellison syndrome is an endocrinopathy that was first described in 1955 by doctors Robert Zollinger and Edwin Ellison, who proposed the diagnostic triad that includes gastric acid hypersecretion, peptic ulcer and gastrinoma. This disease predominates in women between 50 and 60 years old. Based on the etiology, the syndrome is classified in sporadic or associated with multiple endocrine neoplasia type 1 (NEM - 1). Over half of gastrinomas are located in the duodenal wall, the pancreas is the second frequency location. There are ectopic locations, such as ovary, mesentery, liver and bile duct. Round cells, small nuclei and prominent nucleoli, are the main hispathological characteristics. Gastric acid hypersecretion is associated with a defect in the negative feedback inhibition of somatostatin on G antral gastrin-producing cells. Clinically, patients present abdominal pain, diarrhea, heartburn, nausea and vomiting; primarily related to the development of peptic ulcers. Diagnosis includes a measurement in serum gastrin levels and gastric pH values. The first line treatment is the antisecretory therapy, primarily proton-pump inhibitor. Imaging studies are useful to detect metastases and evaluate the surgically resectable disease. Neuroendocrine tumors and hypergastrinemia causes are the main differential diagnoses, the clinician should consider.

1 Médico General, Universidad de Costa Rica.

2 Médico General, Universidad de Costa Rica. Correo electrónico: mediperiodista@gmail.com
Recibido para publicación 20/01/16 Aceptado 16/02/16



KEY WORDS:

Zollinger – Ellison Syndrome, gastrins, gastrinoma, multiple endocrine neoplasia type 1, hypergastrinemia, gastric acid, neuroendocrine tumor

HISTORIA

El 29 de abril de 1955 el Dr. Edwin Ellison y el Dr. Robert Zollinger presentaron ante la Asociación Americana de Cirugía, un documento donde se proponía una asociación entre los tumores de células de islotes no productores de insulina y la hipersecreción gástrica ácida¹.

La hipótesis consistía en que un factor humoral potencialmente ulcerogénico en el islote pancreático era el responsable de esta patología. Se propuso una tríada diagnóstica que incluía: ulceraciones primarias en sitios inusuales como la segunda y tercera porción del duodeno, yeyuno proximal o ulceraciones recurrentes posteriores a diversos procedimientos gástricos; hipersecreción gástrica en grandes dimensiones y tumores pancreáticos de islotes de células no beta^{1,2}.

En las décadas de 1960 y 1970, Gregory y Tracy aislaron y caracterizaron a la gastrina. Esto les permitió demostrar que los tumores asociados al síndrome de Zollinger - Ellison tienen un incremento en las concentraciones de este péptido, siendo el factor responsable de la hipersecreción ácida y la ulceración péptica³.

DEFINICIÓN

El síndrome de Zollinger - Ellison es una endocrinopatía que se caracteriza por una secreción ectópica de gastrina proveniente de un tumor neuroendocrino (gastrinoma), productor de una excesiva liberación de ácido gástrico que culmina en enfermedad por reflujo gastroesofágico y/o la formación de úlceras pépticas múltiples, refractarias y recurrentes en duodeno distal y yeyuno proximal (3, 4).

Los gastrinomas se encuentran asociados frecuentemente a Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (NEM-1).

EPIDEMIOLOGÍA

En los Estados Unidos, la incidencia anual de gastrinoma es de aproximadamente uno a tres casos por cada millón de habitantes, siendo de baja prevalencia. El síndrome de Zollinger - Ellison constituye la causa subyacente de enfermedad úlcero-péptica en el 0,1 % a 1 % de los pacientes.

Esta patología suele presentarse entre los 50 y 60 años de edad, así como mayoritariamente en mujeres (relación 3:1). Aproximadamente dos tercios de los gastrinomas son malignos, siendo su asociación con NEM-1 entre un 20 % y 25 %. La mitad de los pacientes con NEM-1 desarrollan el síndrome de Zollinger - Ellison⁶.

ETIOLOGÍA

Se han descrito dos variables para este síndrome: primeramente una forma esporádica que constituye el 80 % de los casos y por otro lado, aquellos que se asocian con tumores de tiroides y paratiroides^{2,7}.

Estos últimos forman parte de NEM-1, trastorno genético autosómico dominante, causado por mutaciones en el gen MEN 1 (11q13) que codifica para una proteína que une y regula la actividad de diversos factores de transcripción⁷.



Los gastrinomas son tumores secretores de gastrina causantes del síndrome de Zollinger – Ellison. Más de la mitad (50 % a 85 %) de ellos se ubican en la pared duodenal, mientras que el páncreas corresponde a la segunda localización en frecuencia⁸.

De los encontrados en el duodeno el 56 % se presenta en la primera porción, mientras que el 32 %, 6 % y 4 % se hallan en la segunda, tercera y cuarta porción, respectivamente⁴.

Sin embargo, el 90 % de los gastrinomas ocurre en el área anatómica conocida como el triángulo del gastrinoma o de Passaro, el cual está delimitado por la convergencia de los conductos cístico y biliar común, la unión de la segunda y tercera porción del duodeno así como de la cabeza y el cuerpo del páncreas⁹.

Ocasionalmente esta neoplasia presenta localizaciones ectópicas tales como en ovario, mesenterio, hígado, ducto biliar, antro gástrico/píloro, cápsula renal, bazo, nódulos linfáticos y corazón^{5,9}.

HISTOPATOLOGÍA

Generalmente las células que producen gastrina son bien diferenciadas y contienen los marcadores histológicos característicos de los tumores neuroendocrinos, como por ejemplo la sinaptofisina, enolasa neuroespecífica y cromogranina A. Las células tumorales son redondas, con núcleos pequeños y nucléolos prominentes⁹.

Los altos niveles séricos de gastrina son tróficos para la mucosa gástrica, lo cual resulta en un incremento de pliegues gástricos que se caracteriza no solo por hiperplasia de células parietales; sino que también de las células similares a las enterocromafines o de Kulchitsky. El 99 % de los pacientes con síndrome de Zollinger – Ellison esporádico o NEM -1 y Zollinger – Ellison muestran cierto grado de hiperplasia de células similares a las enterocromafines; no obstante, los cambios histopatológicos son más avanzados en los pacientes con ambas patologías⁴.

A nivel de inmunohistoquímica, estos tumores son positivos no solo por gastrina, ya que otros péptidos como péptido pancreático, somatostatina, hormona adenocorticotropa y péptido intestinal vasoactivo, también positivizan con frecuencia⁹.

FISIOPATOLOGÍA

La gastrina es un péptido de 19 a 34 aminoácidos que es secretado por las células G localizadas en el antro gástrico y duodeno, en respuesta a la ingesta de alimentos. La porción C – terminal de la gastrina se une al receptor de colecistocinina – 2 (CCK – 2), que a nivel gástrico se expresa tanto en las células similares a enterocromafines como en las parietales. La secreción ácida gástrica se produce cuando la gastrina se une a dicho receptor, este mecanismo se genera primordialmente vía liberación de histamina³.

El gastrinoma produce hipersecreción ácida gástrica, debido a que la protección que genera el retrocontrol negativo no llega más allá de la submucosa del estómago. Específicamente, en esta patología se ve afectado el efecto inhibitorio de la somatostatina sobre las células G submucosas secretoras de gastrina y las similares a las enterocromafines liberadoras de histamina¹⁰.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La hipersecreción ácida es la responsable de la mayor parte de los signos y síntomas del síndrome de Zollinger – Ellison, los cuales se muestran a continuación en el cuadro 1.



Cuadro 1. Signos y síntomas característicos del síndrome de Zollinger – Ellison ^{4, 8}

Dolor abdominal (epigástrico)
Diarrea
Pirosis
Náuseas
Vómitos
Pérdida de peso
Sangrado digestivo
Úlcera péptica
Estenosis esofágica
Perforación gastrointestinal
Esofagitis refractaria a tratamiento médico
Reflujo gastroesofágico severo
Malabsorción de grasas y esteatorrea

Con frecuencia el dolor abdominal es el primer síntoma manifiesto, ya que el 95 % de los pacientes desarrolla úlceras pépticas en el tracto gastrointestinal superior. Aunque en el 36 % de los casos las úlceras son múltiples o en áreas inusuales, un 25 % de los pacientes no presenta úlceras al momento del diagnóstico⁹.

En el 65 % de los casos, la diarrea constituye el segundo síntoma más común. Ésta es secundaria a la hipersecreción masiva de ácido que activa los pepsinógenos que son responsable de dañar la mucosa. Hasta un 56 % de los pacientes con diarrea cursa con dolor abdominal y éste podría ser el único síntoma inicial en 10 % de los afectados⁴.

Dado que se presenta un incremento en la concentración de ácido intraluminal del intestino delgado proximal, se genera una inactivación de la lipasa pancreática con consecuente precipitación de ácidos biliares y por ende esteatorrea⁹.

Las altas concentraciones séricas de gastrina inhiben la reabsorción de sodio y agua a nivel de borde en cepillo intestinal, lo que causa el componente secretor que en conjunto con la inflamación conlleva a malabsorción².

DIAGNÓSTICO

El primer paso en pacientes con manifestaciones clínicas de gastrinoma es la medición de los niveles séricos de gastrina. Esta prueba debe realizarse después de al menos siete días de haberse suspendido la terapia con inhibidores de la bomba de protones. Un nivel sérico mayor a 1 000 picogramos por mililitro (pg/ml) sugiere la presencia de un gastrinoma. Niveles menores a este valor pero mayores a 110 pg/ml podrían ser consistentes con otras causas de hipergastrinemia⁸.

En el caso de pacientes que no han sido previamente tratados con inhibidores de bomba de protones, durante al menos siete días, podría utilizarse la medición de ácido gástrico como prueba diagnóstica complementaria. Un valor de pH gástrico menor a 4 es consistente con condiciones hipersecretoras, esto, en combinación con un marcado incremento en los niveles de gastrina, es altamente sugestivo de síndrome de Zollinger – Ellison⁴.

A pesar de que existe la prueba de niveles séricos de gastrina, el diagnóstico suele retardarse de cuatro a seis años tras el inicio de los síntomas; ya que primeramente no es común que sea considerado como una posibilidad diagnóstica y segundo, los síntomas usualmente son indistinguibles de otros pacientes con enfermedad por úlcera péptica y reflujo gastroesofágico. Además, debido al aumento en el uso empírico de los inhibidores de bomba de protones, la sintomatología no es tan evidente y el diagnóstico es retardado⁸.



La prueba de niveles séricos de gastrina por sí sola no es diagnóstica, ya que el tumor debe ser localizado.

La localización del tumor se debe realizar en primera instancia mediante un estudio de imágenes no invasivo, de forma que se pueda determinar si hay diseminación neoplásica y/o si es una enfermedad metastática irreseccable. Por otro lado, los métodos invasivos se utilizan para localizar específicamente dónde está el tumor antes de realizar la cirugía⁵.

El gastrinoma se observa como una lesión con hiperatenuación tanto en fase arterial como venosa de la tomografía computarizada con medio de contraste. Cuando las lesiones son pequeñas tienden a ser homogéneas, mientras que aquellas de mayor tamaño presentan un patrón heterogéneo debido a la formación de áreas de degeneración quística, fibrosis, necrosis y calcificaciones.

Este estudio de imagen detecta aproximadamente el 50% de los gastrinomas, siendo de mayor utilidad cuando las lesiones son mayores a los 3 centímetros (cm). La resonancia magnética también constituye una herramienta que el clínico puede utilizar, ya que estos tumores son hipervasculares en comparación con el páncreas normal^{2,5}.

La gammagrafía de receptores de somatostatina está en función de los receptores de somatostatina 2, los cuales se encuentran expresados en gran medida en los gastrinomas. La sensibilidad de este método de imagen es mayor que incluso que la tomografía computarizada y la resonancia magnética combinadas. Dicha sensibilidad tiene correlación con el tamaño del tumor, aquellos gastrinomas mayores a los 2,2 centímetros (cm) se detectan en el 96 % de los casos; mientras que detecta solo el 30 % de los tumores menores a 1,1 centímetros (cm)¹¹.

Dentro de los estudios invasivos se encuentra la ultrasonografía endoscópica, la cual produce imágenes de alta calidad y con mayores detalles de la pared del tracto gastrointestinal y de los órganos adyacentes. Detecta entre el 80 % y 94 % de los gastrinomas pancreáticos, pero solo el 50 % de los tumores duodenales⁵.

TRATAMIENTO

Las posibilidades de manejo son médicas, quirúrgicas y abordajes multimodales; la elección de un tratamiento adecuado para un gastrinoma depende de la localización del tumor primario y la presencia de enfermedad metastática. Debido a que estas neoplasias son típicamente diagnosticadas en estadios avanzados, las principales metas para los casos incurables serán: la reducción de los síntomas, prolongar la sobrevida y dar calidad de vida. Primero, las consecuencias de la hipersecreción, tanto de gastrina como de ácido clorhídrico, deben ser controladas; segundo el gastrinoma debe de ser extirpado, ya que más del 90 % de ellos son malignos y su remoción podría resultar en la cura de la patología^{4,11}.

Como tratamiento de primera línea se encuentran los inhibidores de la bomba de protones, debido tanto a su acción prolongada como su potencia. Se utilizan en dosis de una a dos veces al día en la mayoría de pacientes con síndrome de Zollinger – Ellison. Todos los fármacos de esta clase (Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Esomeprazol y Rabeprazol) son efectivos.

Además, los antagonistas del receptor de histamina H2 también son una opción; sin embargo, usualmente requieren dosis superiores a las convencionales. Para la mayoría de pacientes, por lo general se inicia con dosis de inhibidores de la bomba de protones equivalentes a 60 miligramos por día (mg/día) de Omeprazol. Esto con el objetivo de suprimir la hipersecreción ácida gástrica, permitiendo así la cicatrización de las úlceras y previniendo la recurrencia de las mismas⁴.

Los tratamientos con quimioterapia estándar han producido respuestas limitadas e importante toxicidad. Los análogos de somatostatina controlan los síntomas en algunos casos, pero no han demostrado aún tener actividad antitumoral; además el tratamiento con octreótido, el cual inhibe la liberación de gastrina, a menudo produce respuestas clínicas impredecibles, por lo mismo no es considerado como primera línea de tratamiento. Recientemente se han introducido terapias dirigidas que incluyen: Sunitinib (un inhibidor de tirosín quinasa) y Everolimus (un inhibidor de mTOR); éstos



aportan nuevas posibilidades terapéuticas a pacientes con enfermedad avanzada o metastásica. Dichos fármacos atacan directamente vías de proliferación celular tumoral y angiogénesis; no obstante, en la actualidad se encuentran como parte de ensayos clínicos de fase III^{8, 12, 13}.

Se ha demostrado que al realizar una exploración quirúrgica de rutina se aumenta la sobrevida en pacientes con síndrome de Zollinger – Ellison esporádico, al mejorar la expectativa de vida libre de síntomas y reducir la tasa de enfermedad avanzada. Por lo anterior, debe realizarse exploración quirúrgica rutinaria en todo paciente con gastrinoma esporádico, sin evidencia de metástasis hepáticas difusas o comorbilidades asociadas que limiten su esperanza de vida¹⁴.

El manejo de gastrinomas en pacientes con MEN-1 es controversial. Algunos autores recomiendan únicamente el control de los síntomas de la hipergastrinemia con fármacos inhibidores de la bomba de protones. Otros recomiendan un abordaje quirúrgico cuando el tumor supera los dos a tres centímetros de diámetro, debido a que en estos casos el riesgo de metástasis hepáticas aumenta significativamente. Por lo tanto, en pacientes con MEN-1 y evidencia bioquímica de síndrome de Zollinger – Ellison, se recomienda realizar una resección duodenopancreática¹⁴.

Las metástasis hepáticas se presentan hasta en el 75 % de los pacientes con gastrinomas de ubicación pancreática. Se recomienda la resección paliativa del hígado, si por lo menos el 90 % de la masa puede ser removida; otro tratamiento quirúrgico útil es el trasplante hepático, el cual tiene grandes tasas de recaída. La quimioembolización y la embolización de la arteria hepática por ligadura, constituyen dos posibilidades terapéuticas más. Otras técnicas ablativas incluyen la inyección percutánea de etanol, la criocirugía y la ablación por radiofrecuencia¹⁵.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Como parte de los diagnósticos diferenciales del síndrome de Zollinger – Ellison, el clínico debe considerar las diversas causas de hipergastrinemia existentes, las cuales se mencionan en el cuadro 2.

Cuadro 2. Causas de Hipergastrinemia (2, 10)

Gastrinoma Vagotomía previa Obstrucción pilórica Síndrome de antro gástrico retenido Hiperplasia/hiperfunción de células G antrales Anemia perniciosa Gastritis atrófica Síndrome de intestino corto Fallo renal Terapia antisecretora Pangastritis por <i>Helicobacter pylori</i> Carcinoma gástrico
--

Cabe mencionar que la terapia antisecretora incluye el tratamiento con inhibidores de bomba de protones o con altas dosis de antagonistas del receptor H₂ de histamina.

Por otro lado, el diagnóstico diferencial también debe contemplar aquellos tumores neuroendocrinos funcionantes diferentes al gastrinoma. Como por ejemplo el insulinoma, glucagonoma, VIPoma (tumor asociado al péptido intestinal vasoactivo), ACTHoma (tumor asociado a hormona adrenocorticotropa) y somatostatina. Se deben considerar también aquellos tumores no funcionantes, los cuales se caracterizan por escasa producción hormonal o no secretores⁶.



REFERENCIAS

1. Ellison, C. & Johnson, J. (2009). The Zollinger-Ellison Syndrome: A Comprehensive Review of Historical, Scientific and Clinical Considerations. *Curr Probl Surg*, 46, 13- 106.
2. Epelboym, I. & Mazeh, H. (2014). Zollinger-Ellison Syndrome: Classical Considerations and Current Controversies. *The Oncologist*, 19, 44-50.
3. Pritchard, D. (2011). Zollinger–Ellison Syndrome: Still a Diagnostic Challenge in the 21st Century? *Gastroenterology*, 140, 1380-1398.
4. Feldman, M., Friedman, L. & Brandt, L. (2015). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, (10° ed.). Estados Unidos: Saunders Elseviers.
5. Krampitz, G. & Norton, J. (2013). Current Management of the Zollinger-Ellison Syndrome. *Advances in Surgery*, 47, 49-59.
6. Burgos, L. & Burgos, M. (2004). Tumores neuroendocrinos del páncreas. *Rev Med Chile*, 132, 627-634.
7. Ito, T., Igarashi, H. & Jensen, R. (2012). Pancreatic neuroendocrine tumors: Clinical features, diagnosis and medical treatment: Advances. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 26, 737-753.
8. Hauser, S. (2015). *Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review*, (5° ed). Estados Unidos: Oxford University Press.
9. Tomassetti, P., Campana, D., Piscitelli, L., Mazzotta, E., Brocchi, E., Pezzilli, R., et al. (2005). Treatment of Zollinger – Ellison Syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 11(35), 5423- 5432.
10. Metz, D. (2012). Diagnosis of the Zollinger – Ellison Syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 10, 126-130.
11. Rebollo, A., Jiménez, J. y Zamorano, D. (2002). La gammagrafía de receptores de somatostatina en los tumores neuroendocrinos. *Endocrinol Nutr*, 49 (2), 48-55.
12. Vinic, A. & Raymond, E. (2013). Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Approach to Treatment with Focus on Sunitinib. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 6 (5), 396–411.
13. Tiensuu, E., Sorbye, H., Welin, S., Federspiel, B., Grønbaek, H., Hellman, P., et al. (2014). Nordic Guidelines (2014). for Diagnosis and Treatment of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Acta Oncológica*, 53 (10), 1284- 1297.
14. Fendrich, V. (2012). Surgical Treatment of Zollinger - Ellison Syndrome. *Pancreatic Disorders & Therapy*, 2 (1), 1-2.
15. Valdez, L. (2012). Tumores Neuroendocrinos. *Rev. Esc. Med. Dr. J. Sierra*, 26(2), 31-36.