

# Síndrome de Zollinger-Ellison

M. J. Varas

Consortio de l'Hospital de la Creu Roja de l'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

(Rev Med Univ Navarra 1995; 39: 00-00).

## Introducción, etiopatogenia y clasificación

Zollinger y Ellison (1) en 1955, describieron dos enfermos con úlcera péptica (UP) recurrente, hipersecreción ácida y neoformación de células no B del pán-

creas, que posteriormente se demostraría que segregaban gastrina (células G). En la actualidad, las UP no han de ser atípicas ni recurrentes, y la presencia de una tumoración ya no es indispensable para sentar el diagnóstico de Síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) (2) porque posteriormente hemos asistido a la aparición del Seudo-SZE por hiperfunción y/o hiperplasia de las células G del antro (3-5). La clasificación actual de SZE está esquematizada en la Tabla 1.

Tabla 1

### Clasificación del SZE

TIPO	LOCALIZACION	FRECUENCIA	CARACTERISTICAS
SZE "Esporádico"	Páncreas (60-70 % → [M] Duodeno (38 % M), etc... Solitarios y malignos	2/3 (66 %)	No H <sup>º</sup> familiar No NEM-I Añosos
"Familiar o Genético"	Páncreas   Duodeno   > (50 % → >M) Múltiples y benignos	1/3 (33 %)	H <sup>º</sup> familiar NEM-I (HPTP, etc.) Jóvenes
Seudo-SZE, HPGA e HGA	Estómago	< 5 %	H <sup>º</sup> familiar? No NEM-I Jóvenes Hiperpepsinogenemia?

SZE: Síndrome de Zollinger-Ellison

NEM-I Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo I

HPTP Hiperparatiroidismo primario

## Epidemiología

La prevalencia del SZE varía desde un 0,1-1% de todas las UP, mientras que la incidencia anual podría ser de 1/700.000 (6) o de 1/2.000.000 (7). Al igual que la UP, el SZE es más frecuente en el varón, la edad media de aparición se sitúa alrededor de los 40 años (7-8). La prevalencia de NEM-1 es variable, desde un 15-60% según las series, mientras que el SZE se presenta en alrededor del 60% de los enfermos con NEM-1. En nuestro país la prevalencia de NEM-1 en los pacientes con SZE es del 25-50% (8).

## Fisiopatología

La hipersecreción ácida por hipergastrinemia basal autónoma, y estimulable por la secretina, provoca un síndrome ulceroso (hasta el 95% de los casos) cada día menos atípico porque se diagnostica y trata más precozmente; puede dar lugar a duodenitis erosiva (15-25%), ulceraciones gastroduodenales (90-95%) múltiples, a veces atípicas, refractarias al tratamiento médico y recurrentes al tratamiento quirúrgico. Puede existir reflujo gastroesofágico (hasta el 75% de los casos) y diarrea crónica multifactorial (hasta en el 60% de los casos).

## Sintomatología clínica

El síntoma predominante es el dolor (90-100%) y los vómitos (75%) sin estenosis pilórica demostrable. Puede existir perforación y/o hemorragia digestiva alta (HDA) incontrolable. Ver Tabla 2.

La diarrea crónica aparece en más del 50% de los casos. La diarrea y los vómitos pueden dar lugar a alcalosis metabólica, y la diarrea crónica a malabsorción de B12, con hipocalcemia e hipoproteinemia, por lo que la pérdida de peso (>1%) también será importante, haya o no enfermedad metastásica. La diarrea puede ser el síntoma inicial en el 35% de los casos.

La esofagitis de reflujo (6-13%) es rara, pudiendo existir desde pirosis hasta estenosis esofágica.

La asociación de UP y litiasis renal debe hacer sospechar hiperparatiroidismo primario (HPTP), y si existe NEM-1 deberá investigarse la posibilidad de tumores hipofisarios y suprarrenales. La constelación de la NEM-1 incluye además la asociación de carcinoides (29,5%), timomas, lipomas, adenomas múltiples de colon, poliposis gástrica, S. de Menetrier y tumores de las células de Schwann.

## Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la sintomatología clínica antes referida y en la demostración de una hipergastrinemia (> 200 pg/ml) hipersecretora, estimulable con secretina endovenosa.

En primer lugar hay que demostrar que existe hipersecreción ácida. El quimismo gástrico demostrará un BAO mayor de 15 mEq/hr en no operados, o mayor de 5 mEq/hr en gastrectomizados. El MAO se encuentra también elevado, siendo la relación BAO/MAO mayor de 0.6. Cuando no pueda realizarse el quimismo, valores de Pepsinógeno I superiores a 250 pg/ml

Tabla II

### Manifestaciones clínicas comparadas en 24\*, 12\*\* y 90\*\*\* casos con SZE

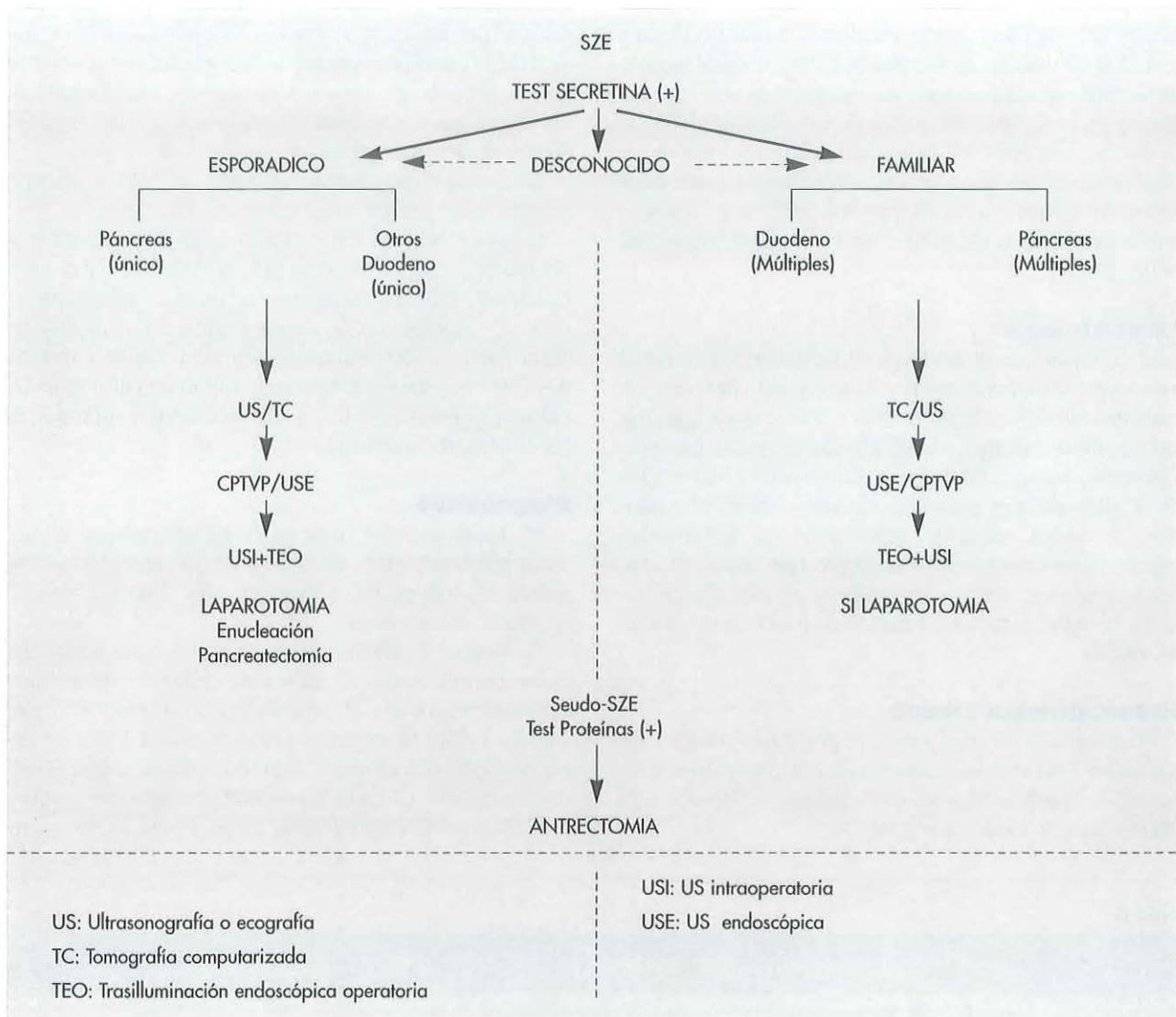
	24 c.	12 c.	90 c.
DOLOR	100 %	91 %	93 %
UP (Úlcera péptica)	92 %	83 %	91 %
VOMITOS	75 %	-	-
DIARREAS	65 %	66 %	51 %
UP DISTAL o YEYUNAL	21 %	16 %	10 %
P. DE PESO Y MASA ABDOMINAL	-	-	1 %

\* Dpto. de MI. Göttinger

\*\* H. de Bellvitge (S. de Cirugía Digestiva A) y H. Cruz Roja de l'Hospitalet de Llobregat

\*\*\* Dpto. de Cirugía y División de Gastroenterología y MI de la Clínica Mayo, Rochester, Minnesota

Figura 1. Algoritmo diagnóstico del SZE



son muy sospechosos, aunque hay que tener en cuenta que la HGA se acompaña de hiperpepsinogenemia-I. En el 66% de los casos es mayor de 320 pg/ml.

Los pacientes con sintomatología clínica sospechosa, hipergastrinemia basal (>200 pg/ml) e hipersecreción ácida, o cuando se trate de efectuar el diagnóstico diferencial de una hipergastrinemia hipersecretora, deberán someterse al test de la secretina (2 u/Kg de Secretina); utilizando el test con comida proteica para el diagnóstico de HGA (>100%) y HPGA (>200%). El test de la secretina se considera positivo cuando la gastrinemia aumenta o 200 pg/ml (95 mol/l) por encima de los valores basales (9-10).

Normalmente los gastrinomas liberan más Gastrina-34 que Gastrina-17, pero puede existir secreción hormonal múltiple. El 6,8% de los tumores endocrinos pancreáticos presentan elevaciones de una segunda o tercera hormona; en más del 50% (13/24) apareció hipergastrinemia con SZE. Aproximadamente el 20% de los gastrinomas presentaron SHM (11). Según otros autores (12) el 62% (de 45 casos) presentan SHM, el 44% con una hormona más además de la gastrina, y el 18% con dos hormonas.

La Motilina se elevó en el 29%, PP en el 27%, Neurotensina en el 20%, GRP en el 10%, aunque pueden elevarse también la Insulina, Glucagón, Somatostatina, ACTH, etc...

Niveles elevados de PP se encuentran en el SZE con NEM-1; niveles altos de Progastrina (13), G-17, alfa o beta-hCG pueden ser indicadores de malignidad.

El aumento de la relación G-17/G-34 indica la presencia de metástasis hepáticas con liberación de G-17 directamente a las suprahepáticas y en consecuencia a la circulación sistémica.

Los pacientes con SZE "esporádico" y S. de Cushing tienen síntomas severos, secreción ectópica de ACTH por el gastrinoma y peor pronóstico, mientras que los pacientes con NEM-1 tienen síntomas más moderados, con producción y liberación de ACTH por la hipófisis, asociándose a un mejor pronóstico (14).

Los factores pronósticos asociados a la supervivencia prolongada parecen ser el tamaño pequeño tumoral, tumor primario extrapancreático y ausencia de metástasis (15).

Los estudios radiológicos baritados y endoscópicos pueden localizar e incluso extirpar (estos últimos) el tumor primitivo causante de SZE. La US (ultrasonografía) y la TC (tomografía computarizada) poseen una es-

pecificidad alta pero una sensibilidad relativamente baja (16-21). La US es en general más rápida, económica y flexible que la TC, pero está limitada por el gas intestinal, obesidad y cirugía gástrica o pancreática previa.

La ultrasonografía endoscópica (USE) trata de obviar el problema del gas, pero es una técnica compleja y reservada para estudiar fundamentalmente estómago-duodeno y cabeza del páncreas, localizando los gastrinomas no visualizados alrededor del 80% de los casos.

La TC preoperatoria con contraste gastrointestinal e intravenoso acoplada a la USI en casos seleccionados son los mejores métodos de localización (15), aunque la angiografía visceral con inyección de secretina intraarterial selectiva, localiza el 77-100% de los casos, detectando tumores de 1 mm.

Krenning et al (22) han reportado un 100% de localización de los gastrinomas primarios (10 casos) con Octreotide marcado.

**Tratamiento**

Tanto el SZE esporádico como familiar deben ser controlados médicamente con antisecretores mientras se localiza el tumor primario y se determina la extensión de la enfermedad. Hoy en día el fármaco de elección es el OMEP. El principal factor responsable de un insuficiente tratamiento es la dosis antisecretora. Para controlar los síntomas, el criterio que se sigue es la reducción ácida a menos de 10 mEq/hr durante la última hora antes de la siguiente dosis de la medicación. Esto es válido para pacientes con SZE y estómago intacto o con vagotomía, pero no para pacientes con SZE y gastrectomía parcial en los cuales debe reducirse la acidez a menos de 5 mEq/hr.

Generalmente dichos pacientes requieren dos dosis diarias de un antagonista H2 o de Omeprazol. Las dosis deben ajustarse cada año o menos si aparece diarrea y/o síntomas dispépticos ulcerosos.

La SMS podría usarse como terapia alternativa, o asociada a antisecretores en aquellos pacientes en los que falla el tratamiento médico-quirúrgico.

El tratamiento quirúrgico es polémico, históricamente la resección o excisión para curación sólo fue posible en el 2-5% de los pacientes, aunque ha aumentado del 30-53% en pacientes seleccionados.

En el SZE esporádico y sin metástasis, se extirparán los tumores solitarios y se manejarán como "curación", monitorizando la gastrinemia basal y test de secretina.

Dado que el 60% de los pancreáticos son malignos, si existen metástasis localizadas (ganglionares, etc...)

Tabla III

**Manifestaciones muy sugestivas de SZE**

**CLINICAS:**

Enf. ulcerosa severa y atípica < **Ulceras múltiples  
U. distales  
U. refractarias  
U. recurrentes  
Historia familiar**

**Diarrea secretora/Estearorrea  
NEM-1 (HPTP, etc...)  
SHM (Motilina, PP, Insulina, etc...)**

**BIOQUIMICAS:**

**BAO > 15 mEq/hr en no operados (15 mmol/hr)  
> 5 mEq/hr en operados**

**BAO/MAO > 0,6 muy sugestivo  
> 0,43 sospechoso**

**Pepsinogeno I > 250 pg/ml**

**Gastrina > 1000 pg/ml muy sugestivo  
> 200-1000 pg/ml sospechoso. Tests**

**Test de Secretina o 200 pg/ml**

se intentará la cirugía y si existieran metástasis generalizadas se procederá a quimioterapia.

En ambos casos, si el tumor se disemina o falla el tratamiento médico y oncológico, se procederá posteriormente a la gastrectomía total con una mortalidad del 2-3% (23). Si no se localizara el tumor primario se realizará tratamiento médico a largo plazo, tras vagotomía.

En la NEM-1 sin metástasis puede optarse entre el tratamiento médico a largo plazo o la cirugía (Tabla 4).

Se ha apuntado que el fallo quirúrgico puede estar en relación con la existencia además de microgastrinomas duodenales, por lo que debería efectuarse duodenostomía. Recientemente se han descrito gastrinomas duodenales solitarios o múltiples en pacientes con NEM-1 (24) (25) por lo que se hará cada vez más necesaria la exploración exhaustiva del duodeno. La transiluminación endoscópica operatoria (TEO) localiza el 83% de los gastrinomas duodenales, y el 75% de los tumores menores de 1 cm (26).

La quimioterapia citotóxica del gastrinoma maligno se basa en la administración de Estreptozotocina (ETZ) sola o asociada a 5-FU o Doxorubicina, versus Clorzotocina y Adriamicina.

**Pronóstico**

La mayor morbi-mortalidad en el SZE se debió a complicaciones ulcerosas, como son las fístulas, hemorragias y perforaciones. Solamente alrededor del 17% de las muertes (27) se debieron a la invasión maligna del tumor. Hoy en día con los antiseoretos se puede controlar mejor la enfermedad ulcerosa, considerándose sólo de 1-5% como situaciones extremas en las cuales es necesaria la gastrectomía total.

Se estima que alrededor del 50% de los pacientes que han sido tratados con una gastrectomía total morirán como resultado de la evolución maligna de los gastrinomas. A los 5 años de la gastrectomía total (28) la supervivencia es del 47%, y a los 10 años del 55% (29).

A los 5 años, la supervivencia de los pacientes operados por gastrinomas es casi del 100%, del 50-65% según otros autores. Los enfermos con gastrinomas extrapancreáticos, fundamentalmente duodenales (benignos), y aquellos en los que no fue hallado el tumor, poseen un mejor pronóstico mientras que los gastrinomas pancreáticos presentan un peor pronóstico, ya que más del 50% desarrollan metástasis.

El tamaño del tumor puede condicionar la supervivencia (30).

**Tabla IV**

**Manejo terapéutico del SZE**

**A) Control de la hipersecreción ácido-gástrica y sus consecuencias, causadas por la hipergastrinemia**

**1. Antiseoretos:**

- Antagonistas H2 (CMT, RNT, FMT)
- Antagonistas H2 más anticolinergias (PIR)
- Omeprazol (OMEP). Lansoprazol
- Somatostatina (SMS 201-995)

**2. Gastrectomía total**

**3. Vagotomía más Antagonistas H2 u OMEP**

- Gastrectomía parcial más H2 u OMEP
- Antrectomía en el Seudo-SZE

**B) Control del tumor productor de gastrina (Gastrinoma)**

- Cirugía radical en el G. extrapancreático
- Cirugía radical (Whipple) en el G. pancreático benigno
- Cirugía paliativa en el G. maligno
- Quimioterapia con ETZ + 5-Fu, alternativas con Adriamicina, CTZ, etc...
- IFN

**C) Control de la NEM**

- Paratiroidectomía prevista si es posible
- Antagonistas H2 u OMEP versus pancreatectomía parcial o total
- Tratamiento médico o quirúrgico de otros tumores endocrinos

**Tabla V**

**Esquema**

- Asintomático** - Observación
- Síntomas** - Anti H2, OMEP, LANSOPRAZOL
- SMS opcional
  
- Síntomas causados por el gastrinoma y múltiples metástasis:**
  - ETZ + Doxorubicina o 5-FU
  - Adriamicina
  - IFN
  
- Síntomas causados sobre todo por metástasis hepáticas:**
  - Resección
  - Oclusión a.hepática + quimioterapia:
    - Doxo + Dacarbacine
    - ETZ = 5-FU

Annals of Intern. Med. 1994, 120: 308

## BIBLIOGRAFIA

1. Zollinger RM, Ellison EH. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* 1955, 142: 709-728.
2. Ellison EH, Wilson SD. The Zollinger-Ellison syndrome: reappraisal and evaluation of 260 registered cases. *Ann Surg* 1964, 160: 512-528.
3. Polak JM, Stagg BH, Pearse AGE. Two types of Zollinger-Ellison syndrome: immunofluorescent, cytochemical and ultrastructural studies of the antral and pancreatic gastrin cells in different clinical states. *Gut* 1972, 13: 501-512.
4. Friesen SR, Tomita T. Pseudo-Zollinger-Ellison Syndrome. *Ann Surg* 1981, 194: 481-493.
5. Varas MJ, Ferrer JE, Sierra EA. Hiperfunción de las células G del antro con hiperplasia o sin ella: A propósito de 4 casos. *Rev Esp Enf Ap Dig* 1983, 63: 132-139.
6. Stadil F, Stage JG. The Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1979, 8: 433-446.
7. Buchanan KD, Johnston CF, O'Hare M et al. Neuroendocrine tumors: A European view. *Am J Med* 1986, 81: 14-27.
8. Varas MJ. Síndrome de Zollinger-Ellison; revisión crítica y comparativa entre la bibliografía mundial y la nacional. *Med Clin (Barc)* 1979, 73: 122-126.
9. Varas MJ, Sitges A. El test de secretina en el diagnóstico de la hipergastrinemia. *Rev Esp Enf Ap Dig* 1979, 54: 571-582.
10. O Brady ChE. Secretin provocation test in the diagnosis of ZES. *Am J Gastroenterology* 1991, 86: 129-134.
11. Wynick D, Williams SJ, Bloom SR. Symptomatic secondary hormone syndromes in patients with established malignant pancreatic endocrine tumors. *N Engl J Med* 1988, 319:605-609.
12. Chiang HCV, O'Dorisio TM, Huang SC, Maton PN, Gardner JD, Jensen RT. Multiple human elevations in Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1990, 99: 1565-1575.
13. Bardram L. Progastrin in serum from Zollinger-Ellison patients. An indicator of malignancy? *Gastroenterology* 1990, 98: 1420-1426.
14. Maton PM, Gardner JD, Jensen RT. Cushing's syndrome in patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1986, 315: 1-5.
15. Farley DR, Van Heerden JA, Grant CS, Miller LJ, Ilstrup DM. The Zollinger-Ellison. A collective surgical experience. *Ann Surg* 1992, 215: 561-570.
16. Hancke S. Localization of hormone-producing gastrointestinal tumors by ultrasonic scanning. *Scand J Gastroenterol* 1979, 14 (supp.53): 115-116.
17. Ruszniewski P, Mignon M, Ren E, Bonfils S. Localization of tumoral process in Zollinger-Ellison syndrome (ZES): a retrospective study in 76 patients. *Gastroenterology* 1986, 90: 1610 A.
18. Norton JA, Collen MJ, Gardner JD et al. Prospective study of gastrinoma localization and resection in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 1986, 204:468-479.
19. Stark DD, Moss AA, Goldberg HI, Deveney CW. CT of pancreatic islet cell tumors. *Radiology* 1984, 150: 491-494.
20. Wank SA, Doppman JL, Jensen RT et al. Prospective study of the ability of computerized axial tomography to localize gastrinomas in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1987, 92: 905-912.
21. Frucht H, Doppman JL, Norton JA et al. Gastrinomas: comparison of MR imaging with CT, angiography, and US. *Radiology* 1989, 171: 713-717.
22. O Krenning EP, Lamberts SWJ, Reuli J et al. Somatostatin receptor imaging in medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 1991, 1 (Suppl 1): 5-64.
23. Maton PN, Frucht H, Vinayek R, Wank SA, Gardner JD, Jensen RT. Medical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome who have had previous gastric surgery: a prospective study. *Gastroenterology* 1988, 94: 294-299.
24. Pipeleers-Marichal M, Somers G, Willems G et al. Gastrinomas in the duodenum of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med*. 1990, 332: 732-738.
25. Donow Ch, Pipeleers-Marichal M, Schröder S, Stamm B, Heitz Ph, Kppel G. Surgical pathology of gastrinoma. *Cancer* 1991, 68: 1329-1334.
26. Frucht H, Norton JA, London JF et al. Detection of duodenal gastrinomas by operative endoscopic transillumination. A prospective study. *Gastroenterology* 1990, 99: 1622-1627.
27. McGuigan JE. Síndrome de Zollinger-Ellison, Sleisenger MH, Fordtran JS eds. *Enfermedades Gastrointestinales*. Madrid, Panamericana, 1986. pp 837-854.
28. Bonfils S, Landor JH, Mignon M, Herivoir P. Results of surgical management in 92 consecutive patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 1981, 194: 692-697.
29. Mignon M, Bonfils S. Diagnosis and treatment of Zollinger-Ellison syndrome. Piper DW, ed. *Peptic ulceration*. Baillière's Clin Gastroenterol 1988, 2: 677-698.
30. Norton JA. Endocrine tumors of the pancreas. *World J Surg* 1993, 425-519.

**Tratamiento de la cardiopatía isquémica por médico general.**

**E. Alegría**

Ed. Ergon. Madrid, 1995, 88 pags.

La monografía está orientada a proporcionar al médico unas pautas actualizadas para el tratamiento de la cardiopatía isquémica. En el primer capítulo se habla, de manera concisa, de la patogenia y manifestaciones clínicas de la enfermedad. Después, clara y didáctica-mente, se expone la prevención de la cardiopatía isquémica, el diagnóstico y tratamiento de la angina de pecho, del infarto de miocardio, tanto en la fase aguda prehospitalaria como en su seguimiento posterior y la actuación ante los pacientes con angioplastia o cirugía de revascularización. El capítulo final se dedica al paro cardíaco extrahospitalario.

**Anorexia nerviosa  
Manifestaciones psicopatológicas  
fundamentales.**

**S. Cervera y B. Quintanilla**

EUNSA, Pamplona, 1995 132 págs., 24 gráficas y 49 tablas.

La monografía que presentamos trata de una enfermedad que afecta a una población creciente de personas: la anorexia nerviosa.

La riqueza psicopatológica que presentan estos pacientes ha hecho que no haya un criterio unánime sobre los síntomas característicos de la enfermedad, las funciones psíquicas que se encuentran alteradas y las características intrínsecas y extrínsecas que pueden influir en el desarrollo de la enfermedad: aportar las bases neuropatológicas para unificar criterios es el objetivo de la monografía. Con este fin se hace una revisión de los conocimientos existentes sobre la anorexia nerviosa: mecanismos fisiológicos del control de la ingesta, patología de los mecanismos que la regulan, perspectivas psicológicas, manifestaciones clínicas y criterios diagnósticos. Se pasa a estudiar, después, un grupo de 50 pacientes con anorexia nerviosa, tomando como grupo control 50 sujetos normales de edades similares, y se analizan los resultados, atendiendo a las características demográficas, familiares y clínicas de los pacientes.

**Trombosis, fármacos antitrombóticos y enfermedad cerebrovascular.**

**J. Castillo y E. Martínez-Vila**

Ed. J. Uriach & Cía, S.A. Barcelona, 1995  
557 pags. y abundantes figuras y tablas.

El libro está dividido en 4 partes:

- 1.- Mecanismo hemostático fisiológico.
- 2.- Participación de la hemostasia en el proceso trombótico.
- 3.- Fármacos antitrombóticos.
- 4.- Enfermedad cerebrovascular.

Cada una de estas partes se compone de varios capítulos, en cuya elaboración han intervenido hematólogos, farmacólogos y neurólogos, todos ellos bien conocidos en sus respectivas áreas. Cada capítulo presenta una bibliografía no amplia pero si bien escogida y actualizada. Las abundantes figuras y gráficas que acompañan al texto facilitan la lectura. La presentación es excelente como es habitual en los libros editados por Uriach.

**Glaucoma pseudoexfoliativo.**

**J. Moreno**

EUNSA, Pamplona, 1995, 136 págs.

El profesor Moreno Montañés y sus colaboradores presentan en esta monografía el concepto, etiología, cuadro clínico, anatomía patológica y tratamiento del síndrome de glaucoma exfoliativo, seguidos de una bibliografía escogida y puesta al día. La claridad expositiva, la excelente calidad de las fotografías y la magnífica presentación del libro lo hacen no solamente útil para el médico sino de agradable lectura.