Síndrome de Zollinger-Ellison 8

CLIFFORD W. DEVENEY

En los pacientes portadores del síndrome de Zollinger-Ellison (SZE), los tumores productores de gastrina (gastrinomas) liberan cantidades excesivas de esa hormona, lo cual causa hipersecreción de ácido gástrico y, muchas veces, una grave enfermedad ulcerosa. Los síntomas de este síndrome son los mismos que presenta la enfermedad ulcerosa y dependen de la hiperacidez gástrica. Hasta hace poco, la mayor parte de los fallecimientos observados en pacientes con SZE por gastrinoma se debía a complicaciones de la úlcera gastroduodenal. La disponibilidad actual de antagonistas H_2 (cimetidina, ranitidina y famotidina) ha permitido controlar la acidez gástrica en forma efectiva y, por lo tanto, la enfermedad ulcerosa ha dejado de ser un problema de importancia. Los gastrinomas malignos, por lo general de lenta evolución, pueden dar metástasis y producir la muerte en algunos pacientes.

Desde el punto de vista histológico, los gastrinomas se parecen a otros tumores endocrinos del aparato digestivo, inclusive los carcinoides. Se observan nidos de células uniformes que pueden ser identificadas por coloraciones inmunohistoquímicas que denuncian la gastrina o por una enolasa específica (NSE) que es una enzima común a todas las células endocrinas del aparato digestivo. La mayor parte de los gastrinomas son intrapancreáticos, pero también pueden aparecer en la pared del duodeno y en los ganglios linfáticos parapancreáticos.

Cerca del 60% de los gastrinomas son malignos y muchas veces múltiples. Es difícil establecer con exactitud cuántos gastrinomas son malignos, dado que suelen ser muy pequeños (menores de 1 cm) y entre el 20 y el 40% de ellos no pueden ser hallados en la laparotomía.[2] Es imposible predecir la malignidad de un gastrinoma en función de su tamaño o de su aspecto histológico. El diagnóstico de malignidad está basado en el hallazgo de metástasis. Aunque la presencia de metástasis diseminadas conlleva un pronóstico malo, los pacientes con gastrinomas metastáticos confinados en los ganglios regionales por lo general no mueren como consecuencia de este tumor. De hecho, se ha informado sobre curaciones luego de resecciones de gastrinomas con metástasis en los ganglios linfáticos.[10] Sin embargo, cuando se encuentra un gastrinoma metastático en el hígado, el índice de supervivencia es sólo del 20%.[9]

El tratamiento quirúrgico está dirigido a resecar el tumor, tanto para controlar la secreción ácida como para eliminar el potencial riesgo de malignidad que puede amenazar la vida del paciente. Si se utiliza una apropiada selección de los pacientes, la resección completa es posible en cerca del 20% de los pacientes con gastrinomas.[2,7]

El gastrinoma y el SZE aparecen en el 50 al 60% de los pacientes con otros tumores endocrinos múltiples de tipo I (síndrome de MEA I). Aunque los tumores gastrinomas pertenecientes a este síndrome tienen menor tendencia a la malignidad, suelen ser múltiples y desarrollarse en todo el páncreas. Por lo tanto, los gastrinomas en pacientes con el síndrome MEA I no pueden ser resecados en forma total a menos que se efectúe una pancreatectomía total (la exploración de rutina para la resección de estos tumores no es aconsejada en esos pacientes). Sin embargo, se debe intentar la resección de los gastrinomas identificados en el preoperatorio que presentan un tamaño superior a los 3 cm ya que, muchas veces, los tumores más grandes suelen ser malignos.

SÍNTOMAS

En esencia, todos los síntomas producidos por los gastrinomas son secundarios a la hipersecreción de ácido gástrico, producida por los elevados niveles de gastrina en sangre. En estos pacientes, el 90% presenta úlcera duodenal (UD) en algún momento de la evolución de su enfermedad y, además, pueden mostrar cualquiera de los síntomas que caracterizan esa afección (es decir, dolor epigástrico, melena, náusea). Además, cerca de los dos tercios de esos pacientes muestran diarrea, producida por la excesiva secreción de ácido.

Aunque los pacientes con gastrinomas pueden presentarse como portadores de una úlcera común, la presentación clínica ofrece, muchas veces, algunas características inusuales que deben hacer sospechar el gastrinoma. Entre esas características, se puede citar la presencia de: 1) úlceras múltiples, 2) úlceras en el yeyuno o en la zona distal del bulbo duodenal, 3) úlceras resistentes al tratamiento médico o que recidivan en forma rápida luego de la interrupción del tratamiento médico, 4) recidiva ulcerosa luego de operaciones antiulcerosas, 5) diarreas graves que acompañan a úlceras y 6) historia familiar cargada de antecedentes ulcerosos o de parientes que han tenido tumores de los islotes pancreáticos, de la hipófisis o de la paratiroides (MEA I). La presencia de cualquiera de esas características debe hacer sospechar el SZE.

DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos para el SZE son el aumento del nivel de gastrinemia y la presencia de hipersecreción ácida. En general, la gastrinemia con valores superiores a los 500 pg/ml acompañada de una secreción ácida superior a los 15 meq H^+/hora son elementos positivos para fundar el diagnóstico de esta entidad.

Un elevado número de pacientes con SZE presenta gastrinemia elevada e hipersecreción ácida (gastrina superior a 100 pg/ml y secreción ácida por encima de 15 meqH^+/hora) aunque no en el nivel diagnóstico suficiente. Si el paciente ha sufrido una operación previa, la secreción ácida puede ser menor de 15 meqH^+/hora aunque tenga un real SZE. Cuando se sospecha el SZE y los valores de gastrinemia y acidez son elevados, pero no alcanzan los niveles diagnósticos, el médico debe realizar la prueba de la secretina para confirmar el diagnóstico. La prueba de la secretina, que provoca la liberación de gastrina, se realiza de la siguiente forma: se inyectan por vía intravenosa 2u/kg de secretina y se extrae sangre para dosaje de gastrina al comienzo y a los 2, 5, 10 y 15 minutos después de la inyección. Los pacientes con gastrinoma muestran un aumento marcado de gastrina (> 100 pg/ml), mientras que los pacientes con UD comunes o hiperplasia antral presentan escasa o ninguna elevación de la gastrina.

La gastrinemia elevada puede aparecer en pacientes con hipoclorhidria y pH gástrico por encima de 4,0 (por ejemplo, en la anemia perniciosa). Por lo tanto, cuando la gastrinemia está elevada, el observador debe medir también la acidez gástrica para confirmar el diagnóstico de SZE.

Existen otras situaciones clínicas en las que se aprecia la elevación de la gastrinemia. Luego de las vagotomías, la pérdida de la inhibición vagal de la liberación antral de gastrina produce aumentos de la gastrina en sangre. También se encuentra elevada en los pacientes con insuficiencia renal crónica, dado que el riñón metaboliza en condiciones normales esa hormona. En ambas situaciones, la hipergastrinemia se acompaña de acidez normal o baja, en forma tal que los análisis de jugo gástrico pueden confirmar o excluir el gastrinoma.

La hipergastrinemia también aparece luego de las resecciones masivas de intestino delgado y en los pacientes con síndrome pilórico. La primera se resuelve con el tiempo y la asociada con la obstrucción gástrica se reduce con la descompresión nasogástrica.

La hiperplasia antral de células G simula el SZE. Los pacientes con esa hiperplasia antral muestran gastrinemia elevada e hiperacidez gástrica, pero la gastrina proviene de las células G del antro y no de un gastrinoma. Es importante distinguir la hiperplasia de células G del SZE ya que los pacientes con el primer síndrome pueden ser tratados en forma efectiva con la antrectomía. Afortunadamente, esos pacientes muestran una respuesta negativa a la secretina, de modo que la inyección de esta última hormona puede ser utilizada para identificar esa rara entidad.

El síndrome MEA I se presenta en el 10 al 25% de los pacientes con gastrinomas. Se trata de una afección hereditaria y la mayor parte de los pacientes presentan antecedentes familiares del síndrome de MEA I. Además, en el momento del diagnóstico del gastrinoma, casi todos los pacientes tienen hiperparatiroidismo como manifestación del síndrome de MEA I. Por ello, el calcio sérico y los niveles de parathormona en sangre resultan pruebas excelentes para confirmar o excluir el síndrome de MEA I en los pacientes con gastrinomas. Aunque los pacientes con síndrome de MEA I pueden tener cualquiera de los otros tumores que forman parte de ese complejo (por ejemplo, adenomas

cromófobos de la hipófisis, o insulinomas pancreáticos), ellos aparecen con menor frecuencia que los de la paratiroides. El dosaje de las hormonas hipofisarias o los niveles de insulina no deben ser realizados como estudios destinados a descartar el síndrome de MEA I en pacientes con gastrinomas.

Con mucha frecuencia los pacientes con gastrinomas son sometidos a estudios radiológicos altos del tubo digestivo, dado que muchas veces presentan síntomas de enfermedad ulcerosa. Aunque puede observarse una UD, también existen otras alteraciones radiográficas que deben despertar sospechas sobre el SZE. En las radiografías seriadas gastroduodenales de pacientes con gastrinoma suelen encontrarse pliegues gástricos engrosados, secundarios a la hipergastrinemia, úlceras múltiples y floculación del bario como consecuencia del exceso de ácido.

TRATAMIENTO Y CONTROL DE LA SECRECIÓN ÁCIDA

La hipersecreción ácida es el problema que más amenaza la vida del paciente que tiene un SZE. En estos pacientes, la mayor parte de la secreción ácida puede ser controlada permanentemente con antagonistas de los receptores H_2 o con el omeprazol, que es un compuesto que bloquea la bomba de K^+-H^+ de la célula parietal. Se deben utilizar dosis altas de antagonistas de los receptores H_2 (por ejemplo, 2 a 12 g/día de cimetidina, 1 a 2,4 g/día de ranitidina, 0,05 a 0,8 g/día de famotidina). Los antagonistas de los receptores H_2 deben ser administrados cada 6 horas y el omeprazol cada 24 horas. En los varones, se observan con frecuencia ginecomastia e impotencia cuando se administran grandes dosis de cimetidina. En consecuencia, esta droga no debe administrarse si se dispone de otros bloqueadores ácidos.

Para asegurar que la dosis del antagonista de los receptores H_2 resulte efectiva en el control de la secreción ácida, esa secreción debe ser medida una hora antes de cada dosis. La secreción ácida debe ser mantenida en una producción inferior a 10 meq H^+/hora. Con el tiempo, la mayor parte de los pacientes desarrolla cierta tolerancia a los antagonistas de los receptores H_2 y necesita mayores dosis para seguir controlando la secreción ácida.[2,4] El paciente debe ser vigilado, una vez por año, con estudios del jugo gástrico para estar seguros de que el control es efectivo. Esta tolerancia no se observa cuando se mantiene el omeprazol durante más de 8 meses. Además, el omeprazol necesita ser administrado sólo una vez por día en dosis de 20 a 80 mg.[6]

Localización del tumor y tratamiento quirúrgico

El tratamiento ideal del gastrinoma es la resección completa del tumor, con lo que se elimina una neoplasia con posibilidades de malignización así como la causa de la hiperacidez gástrica. Es posible efectuar la resección completa del tumor en cerca del 20% de los pacientes con gastrinomas y sin MEA I. La razón principal de los fracasos, en los intentos de resección completa de los gastrinomas, se funda en la incapacidad que existe para detectar todos los tumores. En el 20 al 40% de los casos no es posible encontrar ningún tumor y en un importante número de pacientes la hipergastrinemia persiste luego de haber realizado lo que se considera una resección tumoral satisfactoria.[2] Las metástasis difusas se observan en pocos pacientes. Resulta beneficioso ubicar estos tumores en el preoperatorio, dado que suelen ser pequeños y, por lo tanto, durante la operación.

La TC, la angiografía y la toma transhepática de muestras de sangre portal se utilizan durante el preoperatorio como procedimientos destinados a localizar los gastrinomas. Tanto la TC como la angiografía pueden tener buenos resultados en la localización de por lo menos la mitad de todos los gastrinomas. La TC se recomienda como prueba inicial dada su condición de método no invasivo. La toma de muestras de sangre portal por vía transhepática se realiza colocando un catéter, a través del hígado, en el lecho portal donde es llevado hasta la vena esplénica y otras zonas de drenaje pancreático. Los niveles de gastrina son medidos en la sangre obtenida de diferentes sitios del sistema portal. La elevación marcada de la gastrinemia en una zona determinada indica que el tumor se encuentra en esa zona. Aunque esta prueba es tan sensible y específica como la TC, no resulta claro si sirve para agregar algo más con respecto a la localización preoperatoria.[7]

Luego de haber efectuado la localización preoperatoria, se debe considerar la realización de una laparotomía exploradora a menos que se haya establecido la presencia de metástasis difusas. Durante la laparotomía se debe efectuar una completa exploración del páncreas. Para ello se ingresa en la retrocavidad de los epiplones a través del ligamento gastrocólico, se moviliza la cabeza del páncreas con palpación bimanual y se libera el bazo para poder palpar la cola del páncreas.

La decisión de resecar depende de la localización del tumor y de la presencia o ausencia de cápsula. Si el tumor se encuentra en el cuerpo o en la cola del páncreas puede ser extirpado con la realización de una pancreatectomía

distal o, si está encapsulado, con una enucleación simple del tumor. Si el tumor está en la cabeza del páncreas y es encapsulado, debe ser enucleado. Si en esa posición no presenta cápsula, la decisión de resecar resulta muy controvertida. La resección de ese tumor puede requerir una duodenopancreatectomía cefálica (operación de Whipple). Los que están en favor de la resección argumentan que los riesgos de malignización y de hiperacidez justifican esa tremenda operación. Los que no aceptan la resección duodenopancreática afirman que el tratamiento médico puede controlar la secreción ácida, que el potencial maligno de estos tumores es muy bajo y que la posibilidad de curación con la pancreaticoduodenectomía es sólo del 20%. Por ello no debe indicarse para el tratamiento de los gastrinomas la aplicación de técnicas que tengan mortalidad elevada (10%) y morbilidad importante (diabetes, malabsorción).

Los gastrinomas extrapancreáticos suelen aparecer en la pared del duodeno o en los ganglios linfáticos parapancreáticos. Muchas veces esos tumores pueden ser enucleados o resecados mediante la extirpación local de los ganglios que los alojan. Estas resecciones suelen ser curativas. Las metástasis hepáticas deben tratarse en forma similar a lo que se hace con la metástasis del carcinoma del colon. Si el tumor primario puede ser resecado en forma completa y las metástasis hepáticas están confinadas en un solo lóbulo, está indicada la lobectomía hepática. Por desgracia las metástasis hepáticas observadas durante la laparotomía indican una malignidad agresiva y más de la mitad de esos pacientes mueren por metástasis dentro de los 5 años.

La resección a ciegas del páncreas distal no está indicada cuando el tumor no es detectable. Al principio, algunos clínicos aconsejaron la resección a ciegas de la zona distal del páncreas pero, dado que la mayoría de los gastrinomas se encuentra en la cabeza de ese órgano, resulta poco probable que la resección distal pueda dar resultados curativos.[9] La ausencia de un tumor detectable durante una laparotomía asegura en forma virtual que el paciente no tiene un gastrinoma maligno.

Algunos cirujanos han recomendado efectuar, en forma rutinaria y durante la laparotomía, la vagotomía parietal aun cuando el tumor no sea resecado. El fundamento racional de esta técnica aplicada a estos pacientes es que ella se puede efectuar sin agregar morbimortalidad y que, si la resección no resulta satisfactoria, ella facilitará el control de la secreción ácida.[8] Esta propuesta es razonable.

Algunas veces el paciente escapa al control médico de la secreción ácida, generalmente por falta de aceptación del tratamiento. A menos que en esos pacientes se pueda resecar el tumor y se pueda obtener la curación definitiva, la gastrectomía total surge como la única forma de controlar la secreción ácida. Las resecciones gástricas totales han sido efectuadas con una mortalidad menor del 5% y los pacientes que son sometidos a ellas muestran pocos problemas nutricionales luego de esas operaciones.[3]

No existe tratamiento seguro para las metástasis a distancia. Se probaron la quimioterapia, las embolizaciones arteriales y la reducción quirúrgica de la masa tumoral, pero ninguna de esas técnicas fue evaluada en forma sistemática. La mayor parte de los cirujanos con experiencia aconseja no tratar los tumores malignos con esas técnicas a menos que el paciente sea sintomático.

La estrategia que debe utilizarse en los pacientes con gastrinomas es diagnosticar el tumor mediante el dosaje de la gastrinemia y de la hipersecreción ácida. Dado que en forma virtual todos los síntomas son secundarios a la hiperacidez, la secreción ácida debe ser controlada con un antagonista de los receptores H_2 o el omeprazol. Se deben efectuar todos los intentos posibles para localizar el tumor con la TC y la colección de muestras de sangre de distintos niveles del lecho portal. A continuación el paciente debe ser sometido a una laparotomía exploradora para intentar la resección del tumor, conducta que resulta posible en el 20% de los pacientes. Cuando la resección no es posible, se debe continuar el tratamiento con los agentes antisecretorios. Si la condición escapa al control, el tratamiento consiste en la gastrectomía total para controlar la secreción ácida. En la actualidad, no existe ningún tratamiento satisfactorio para el paciente con metástasis difusas de un gastrinoma.[1,10]

BIBLIOGRAFÍA

1. Deveney, C.W., and Deveney, K.E.: Zollinger-Ellison syndrome (gastrinoma): Current diagnosis and treatment. Surg. Clin. North Am., *67*(2):411, 1987.
2. Deveney, C.W., Deveney, K.E., Stark, D., et al.: Resection of gastrinomas. Ann. Surg., *198*:546, 1983.
3. Deveney, C.W., Deveney, K.E., and Way, L.W.: The Zollinger-Ellison syndrome: 23 years later. Ann. Surg., *188*(3), 1978.
4. Deveney, C.W., Stein, S., and Way, L.W.: Cimetidine in the treatment of Zollinger Ellison Syndrome. Am. J. Surg., *146*:116.
5. Jensen, R.T., Collen, M.J., McArthur, K.B., et al.: Comparison of the effectiveness of ranitidine and cimetidine in inhibiting acid secretion in patients with gastric hypersecretory states. Am. J. Med., *77*:90, 1984.
6. McArthur, K.B., Collen, M.J., Maton, P.N., et al.: Omeprazol: Effective convenient therapy for Zollinger-Ellison Syndrome. Gastroenterology, *88*:939, 1985.
7. Norton, J.A., Collen, M.J., Gardener, J.D., et al.: Prospective study of gastrinoma localization and resection in patients with the Zollinger Ellison syndrome. Ann. Surg., *204*:468, 1986.
8. Richardson, C.T., Peters, N.M., Feldman, M., et al.: Treatment of Zollinger-Ellison syndrome with exploratory laparotomy, proximal gastric vagotomy, and H_2-receptor antagonists: A prospective study. Gastroenterology, *89*:357, 1985.
9. Stabile, B.E., and Passaro, E., Jr.: Benign and malignant gastrinoma. Am. J. Surg., *149*:144, 1985.
10. Wolfe, M.M., and Jensen, R.T.: Zollinger-Ellison syndrome: Current concepts in diagnosis and management. N. Engl. J. Med., *317*:1200, 1987.