

---

Multimed 2022; (26)2: e2505

Marzo - Abril

Artículo de revisión

## Métodos de diagnóstico de laboratorio e imagenológicos en el síndrome de Zollinger-Ellison

Laboratory and imaging diagnostic methods in the Zollinger-Ellison syndrome

Métodos diagnósticos laboratoriais e de imagem na síndrome de Zollinger-Ellison

María de los Ángeles Leyva Montero <sup>1\*</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-0553-9182>

Nilvia Bienvenida Serrano Gámez <sup>1</sup>  <https://orcid.org/0000-0003-3728-7052>

Rolando Teruel Ginés <sup>1</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-6327-2754>

<sup>1</sup> Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH). Riobamba. Chimborazo, Ecuador.

\* Autor para la correspondencia. E-mail: [maleyvamontero@gmail.com](mailto:maleyvamontero@gmail.com)

### RESUMEN

**Introducción:** el síndrome de Zollinger - Ellison es un tumor neuroendocrino que produce hipersecreción de ácido gástrico y úlcera péptica. Por lo que se realizó la revisión con el objetivo de describir los principales métodos diagnósticos de laboratorio e imagenológicos en el síndrome de Zollinger-Ellison.

**Desarrollo:** se realizó una revisión bibliográfica con los descriptores en español e inglés “síndrome de Zollinger-Ellison”, “tumor neuroendocrino” y gastrinoma, sacados de los descriptores en ciencias de la salud (DeCS/MeSH), en las bases de datos Google Académico, SciELO y *National Library of Medicine*. Como resultados se obtuvo que los métodos de laboratorio son la gastrina sérica basal en ayunas, la cual no es confiable debido a su alteración en diferentes enfermedades, el pH gástrico, excluye hipergastrinemias secundarias, y la secreción gástrica ácida basal, que diferencia las formas de hipergastrinemia. Estos análisis de laboratorio son complementarios entre



Esta obra de Multimed se encuentra bajo una licencia <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

sí, y para su realización se debe suspender la toma de los inhibidores de la bomba de protones. Otros estudios son la prueba de estimulación por secretina, que confirma la hipergastrinemia, y la prueba de estimulación por calcio, que diagnostica tumores > 1 mm que expresan receptores de calcio. Los métodos imagenológicos son fundamentales para la localización del tumor. La primera técnica de imagen que se debe realizar debido a su alta sensibilidad y especificidad es la gammagrafía con <sup>111</sup>In-octreótido, esta localiza tumores no detectados con otras exploraciones y permite realizar el diagnóstico diferencial con lesiones hipervasculares.

**Conclusiones:** el síndrome de Zollinger-Ellison requiere para un diagnóstico certero la utilización de métodos de laboratorio y de imagen novedosos.

**Palabras clave:** Síndrome de Zollinger-Ellison; Gastrinoma; Tumor neuroendocrino; Diagnóstico.

## ABSTRACT

**Introduction:** Zollinger-Ellison syndrome is a neuroendocrine tumor that produces hypersecretion of gastric acid and peptic ulcer. Therefore, the review was carried out with the objective of describing the main laboratory and imaging diagnostic methods in Zollinger-Ellison syndrome.

**Development:** a bibliographic review was carried out with the descriptors in Spanish and English "Zollinger-Ellison syndrome", "neuroendocrine tumor" and gastrinoma, taken from the descriptors in health sciences (DeCS / MeSH), in Google databases. Academic, SciELO and National Library of Medicine. As results, it was obtained that the laboratory methods are fasting basal serum gastrin, which is not reliable due to its alteration in different diseases, gastric pH, excludes secondary hypergastrinemias, and basal acid gastric secretion, which differentiates the forms of hypergastrinemia. These laboratory tests are complementary to each other, and to perform them, the intake of proton pump inhibitors must be suspended. Other tests include the secretin stimulation test, which confirms hypergastrinemia, and the calcium stimulation test, which diagnoses tumors >1 mm that express calcium receptors. Imaging methods are essential for tumor localization. The first imaging technique to be performed due to its high sensitivity and specificity is <sup>111</sup>In-octreotide scintigraphy, which locates tumors not detected with other examinations and allows differential diagnosis with hypervasacularized lesions.



**Conclusions:** Zollinger-Ellison syndrome requires the use of novel laboratory and imaging methods for an accurate diagnosis.

**Keywords:** Zollinger-Ellison syndrome; Gastrinoma; Neuroendocrine tumor; Diagnosis.

## RESUMO

**Introdução:** a síndrome de Zollinger-Ellison é um tumor neuroendócrino que produz hipersecreção de ácido gástrico e úlcera péptica. Portanto, a revisão foi realizada com o objetivo de descrever os principais métodos de diagnóstico laboratorial e de imagem na síndrome de Zollinger-Ellison.

**Desenvolvimento:** foi realizada revisão bibliográfica com os descritores em espanhol e inglês "Síndrome de Zollinger-Ellison", "tumor neuroendócrino" e gastrinoma, retirados dos descritores em ciências da saúde (DeCS/MeSH), nas bases de dados do Google. Acadêmico, SciELO e Biblioteca Nacional de Medicina. Como resultados, obteve-se que os métodos laboratoriais são a gastrina sérica basal em jejum, o que não é confiável devido à sua alteração em diferentes doenças, pH gástrico, exclui hipergastrinemias secundárias, e secreção gástrica ácida basal, o que diferencia as formas de hipergastrinemia. Esses exames laboratoriais são complementares entre si e, para realizá-los, deve-se suspender a ingestão de inibidores da bomba de prótons. Outros exames incluem o teste de estimulação de secretina, que confirma a hipergastrinemia, e o teste de estimulação de cálcio, que diagnostica tumores >1 mm que expressam receptores de cálcio. Os métodos de imagem são essenciais para a localização do tumor. A primeira técnica de imagem a ser realizada devido à sua alta sensibilidade e especificidade é a cintilografia com <sup>111</sup>In-octreotide, que localiza tumores não detectados com outros exames e permite o diagnóstico diferencial com lesões hipervascularizadas.

**Conclusões:** a síndrome de Zollinger-Ellison requer o uso de novos métodos laboratoriais e de imagem para um diagnóstico preciso.

**Palavras-chave:** Síndrome de Zollinger-Ellison; Gastrinoma; Tumor neuroendócrino; Diagnóstico.

Recibido: 23/8/2021

Aprobado: 14/3/2022



Esta obra de Multimed se encuentra bajo una licencia <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

## Introducción

El síndrome de Zollinger - Ellison (SZE) es una endocrinopatía que se caracteriza por la hipersecreción de ácido gástrico debido a la secreción ectópica de gastrina por un gastrinoma desarrollado principalmente en el duodeno y páncreas, que culmina en enfermedad por reflujo gastroesofágico y la formación de úlceras pépticas refractarias y recurrentes. <sup>(1)</sup>

Los gastrinomas, son la segunda causa de neoplasias neuroendocrinas funcionales, con una incidencia anual estimada de 0,1 a 3 por millón de habitantes y constituyen la causa de enfermedad ulcero-péptica en el 0,1% a 1% de los pacientes. <sup>(2-4)</sup> En el 60-90% de los pacientes, el tumor es maligno y produce metástasis frecuente a los ganglios linfáticos regionales e hígado. <sup>(5,6)</sup>

El SZE, descrito por primera vez en 1955, suele presentarse entre los 50 y 60 años de edad, en mujeres (relación 3:1); sin embargo, el tipo esporádico es más frecuente en hombres (60%). <sup>(1,2)</sup> Se describen dos formas según su etiología, una forma esporádica que constituye el 80% de los casos y la otra asociada a tumores de tiroides y paratiroides, que forman parte de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM-1). <sup>(1,7)</sup>

La gastrina se secreta por las células G del antro gástrico y duodeno en respuesta a la ingesta de alimentos. La secreción ácida gástrica se produce cuando la gastrina se une al receptor de colecistocinina-2. Este mecanismo se genera por el efecto trófico de la liberación de histamina sobre las células epiteliales gástricas, produciendo hiperplasia de los pliegues. La hipergastrinemia de larga duración incrementa la secreción de ácido gástrico. <sup>(2)</sup>

Los síntomas más comunes del SZE son el dolor abdominal en epigastrio (95% desarrollan úlceras pépticas en el tracto gastrointestinal superior) y la diarrea (65%). En los 2/3 de los pacientes hay afección del esófago. Otros síntomas son pérdida de peso, acidez gástrica, náuseas y vómitos. La primera manifestación de la enfermedad puede ser una úlcera complicada. <sup>(2)</sup>

El SZE suele diagnosticarse en estadios avanzados, en promedio 4-7 años por la presencia de hipersecreción ácida gástrica, hipergastrinemia y la localización del tumor. Los métodos diagnósticos de laboratorio e imagen serán expuestos más adelante. La tríada de gastrinoma, hipergastrinemia y enfermedad ulcerosa grave se corresponde con el SZE. <sup>(8)</sup>



El tratamiento se enfoca en la curación de las úlceras pépticas con dosis elevadas de inhibidores de la bomba de protones o inhibidores H2 y tratamiento quirúrgico. <sup>(9-11)</sup> Una alternativa para los pacientes resistentes al uso de inhibidores de bomba de protones son los análogos de la somatostatina. La quimioterapia está indicada en pacientes con metástasis múltiples y en el contexto de MEN-1. <sup>(12)</sup>

Ante el desconocimiento suscitado por la baja frecuencia de esta enfermedad y su relativa poca información actualizada, la presente revisión bibliográfica tiene como objetivo describir los principales métodos diagnósticos de laboratorio e imagen en el SZE.

## Desarrollo

Para la búsqueda bibliográfica se emplearon los descriptores “Zollinger - Ellison syndrome”, “síndrome de Zollinger-Ellison”, “neuroendocrine tumor” “tumor neuroendocrino” y “gastrinoma” sacados de los descriptores en ciencias de la salud (DeCS/MeSH).

Las bases de datos fueron Google Académico, SciELO y *National Library of Medicine*.

Se escogieron preferentemente artículos publicados en los últimos 5 años, en revistas arbitradas por pares, revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas, metanálisis y casos clínicos, disponibles a texto completo, en inglés o español.

El autor principal presentó un guión que fue aprobado por consenso.

Cada autor revisó por separado cada base de datos y propuso 40 artículos para su acotación.

Al final se dejaron en el informe final 33 artículos que se aprobaron por consenso.

### Métodos diagnósticos de laboratorio

Los principales métodos de laboratorio para diagnosticar el SZE son la determinación de gastrina basal en ayunas, la medición del pH gástrico, la secreción gástrica ácida basal, la prueba de estimulación por secretina y la prueba de estimulación por calcio. Las controversias actuales sobre el diagnóstico de SZE crean algunas dudas sobre los valores de referencia de estas pruebas, aquí se describirá lo que tiene mayor consenso.

También existen biomarcadores no específicos de tumores neuroendocrinos como la cromogranina A (se correlaciona con el volumen del tumor y es útil en el seguimiento de los



pacientes), ácido 5-hidroxi indol acético, sinaptofisina y hormonas peptídicas específicas.<sup>(6,13)</sup> Estos biomarcadores son menos importantes para el diagnóstico del SZE y no serán tratados en esta revisión porque no están disponibles en todos los centros de salud por su elevado costo, su poca utilidad en las enfermedades avanzadas y la sensibilidad y especificidad variables que presentan.<sup>(14)</sup>

### **Gastrina sérica basal en ayunas**

En todos los pacientes sospechosos de SZE se recurrirá a un análisis de la concentración de gastrina sérica en ayunas.<sup>(5)</sup> El diagnóstico se establece por un nivel de gastrina > 100 pg/mL; si es más de 10 veces lo normal, no se necesitan más pruebas. Sin embargo, los resultados a menudo varían de 100 a 1000 pg/mL.<sup>(9)</sup> Una concentración normal de gastrina sérica excluye el diagnóstico de SZE.<sup>(13)</sup>

Se debe tomar en cuenta la utilización de medicamentos, especialmente los inhibidores de la bomba de protones, para realizar el diagnóstico porque se puede dificultar. Por lo cual se recomienda estar fuera de cualquier fármaco de supresión de ácido en un rango de tiempo de al menos 72 horas, antes de la realización del examen.<sup>(4)</sup>

En la infección de *H. pylori*, la úlcera estomacal, el síndrome de intestino corto, feocromocitoma o la insuficiencia renal, el rango de gastrina se ubica > 1000 pg/mL, lo que puede conducir a falsos positivos.<sup>(15,16)</sup> Por este motivo, un nivel de esta hormona por encima de esas cifras no es sinónimo de SZE, siempre y cuando no exista una marcada producción de ácido, por ello es importante la determinación del pH gástrico que confirmará el diagnóstico.<sup>(5,17)</sup>

### **El pH gástrico**

En los pacientes que no han sido tratados previamente 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 < 3 es consistente con condiciones hipersecretoras, esto en combinación con un marcado incremento en los niveles de gastrina, es altamente sugestivo de SZE.<sup>(18)</sup>

La determinación de pH gástrico es cardinal para excluir gastrinemias elevadas debidas a aclorhidria como las observadas en la anemia perniciosa y la gastritis atrófica.<sup>(19)</sup>

### **Secreción gástrica ácida basal**



Tras suspender la medicación antisecretora, se determina la producción basal de ácido (BAO) y la máxima producción de ácido (MAO). Una BAO mayor de 15 mEq/h <sup>(19)</sup> o, en promedio, de 37,5 mEq/hora en un paciente no operado, un exceso de 5 mEq/h en un paciente con una operación de reducción de la capacidad secretora gástrica, o un cociente BAO/MAO mayor de 0,6 son sugestivos de gastrinoma. El análisis del ácido gástrico diferencia entre las formas de hipergastrinemia ulcerogénica de las no ulcerogénicas. Se debe realizar esta prueba después de 3 semanas de interrupción de la terapia con inhibidores de la bomba de protones. <sup>(20)</sup>

Los niveles elevados de gastrina de gastrina sérica > 1000 pg/mL (> 480 pmol/L) acompañado de manifestaciones clínicas de SZE y secreción aumentada de ácido gástrico de > 15 mEq/hora confirman el diagnóstico. <sup>(15)</sup>

### **Prueba de estimulación por secretina**

Todo paciente con un diagnóstico presuntivo de SZE debe realizarse una prueba de estimulación por secretina que corrobora la hipergastrinemia; esta es de elección sobre todo cuando los resultados de secreción gástrica ácida y los valores de la gastrina sérica basal en ayunas están entre 48 y 481 pm/L (100 a 1000 pg/mL), a pesar de que es positiva en el 85%. <sup>(9)</sup> Para este examen no es necesario suspender el medicamento antisecretor, por lo cual también es usado en pacientes que no puedan suspender su tratamiento. <sup>(21,22)</sup>

Este examen de provocación consiste en la evaluación de la gastrina sérica dos veces antes de la administración de secretina, después se inyecta un bolo de 2 U/kg de peso o 0,4 mg/kg de peso por vía venosa, y a los 2, 5, 10, 15 y 30 minutos se miden los niveles de gastrina sérica. El aumento > 200 pg/mL o niveles de gastrina > 120 pg/mL por encima de los niveles basales de ayuno confirman el diagnóstico del SZE. <sup>(9)</sup>

Esta prueba es de corta duración, posee pocos efectos adversos, tasa de falsos negativos de 1,5%, en los casos de aclorhidria se presentan falsos positivos y es más sensible y específica que la prueba de infusión de calcio; a su vez, se usa para diferenciar el SZE de otras causas de hipergastrinemia como la obstrucción de la salida gástrica o la hiperplasia de células G antrales. <sup>(2,23)</sup> Asimismo, debe investigarse la infección por *Helicobacter pylori*, que suele provocar ulceración péptica y moderado exceso de gastrina. <sup>(15)</sup>

### **Prueba de estimulación por calcio**



Esta técnica puede diagnosticar tumores secretores de gastrina > 1 mm que expresan receptores de calcio, pero con el avance de la tecnología radiológica, ya no se la realiza ya que la localización preoperatoria de los gastrinomas por técnicas de imagen se logra en un 60 a 80% de los casos. <sup>(22)</sup> Es positiva cuando existe un aumento > 192 pmol/L (> 400 pg/mL) por encima de la línea base dentro de los 60 minutos de la infusión. Es una alternativa a la prueba de infusión de secretina, pero menos sensible y específica. <sup>(9,24)</sup>

### **Métodos imagenológicos**

Para el diagnóstico del SZE se requiere la localización del gastrinoma por medios imagenológicos y luego la confirmación histológica. <sup>(25,26)</sup> Estos métodos pueden ser no invasivos e invasivos y dentro de los primeros están la ecografía, tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética y la gammagrafía con <sup>111</sup>In-octreótido.

### **Estudios no invasivos**

Ecografía: utiliza ultrasonidos, es un procedimiento no invasivo y seguro que no emplea radiaciones ionizantes, por lo tanto, no posee efectos adversos. Las diferentes imágenes ecográficas corresponden a un aspecto macroscópico de cortes anatómicos permitiendo analizar la estructura interna de los diferentes órganos, el cual tarda aproximadamente 30 minutos en completar el estudio.

Dentro del diagnóstico del SZE la ecografía presenta una sensibilidad de aproximadamente el 75% y una especificidad del 85% en determinar la presencia de gastrinomas; en algunos casos existen ciertas limitaciones para analizar los gastrinomas pancreáticos y duodenales cuando estos tumores son de pequeño tamaño y existe interposición de aire-gas. Su principal indicación radica en descartar procesos de metástasis hepática. La sensibilidad del US es mayor para los gastrinomas pancreáticos que para los extrapancreáticos. <sup>(8)</sup>

Tomografía axial computarizada: la TAC es un procedimiento imagenológico que permite el análisis del campo interno del cuerpo humano en base a cortes milimétricos transversales en un trayecto céfalo - caudal a través de la utilización de rayos X. Se caracteriza por ser un procedimiento rápido, indoloro y preciso. Presenta una *sensibilidad* del 85 al 90% y *especificidad* del 90 al 95% en detectar gastrinomas, ya que el 52% se manifiestan como masas





endoluminales polipoides. <sup>(9)</sup> Cuando la tomografía se encuentra contraindicada, la alternativa es la resonancia magnética, la cual provee la misma información anatómica.

La TAC puede detectar gastrinomas > 3 cm de tamaño; es menos útil para tumores más pequeños. Además, permite la detección de metástasis hepática, a través de la utilización de contrastes intravenosos, como consecuencia de una vascularización importante, característica de los gastrinomas. Las lesiones de mayor tamaño tienen un patrón heterogéneo por áreas de fibrosis, calcificaciones y necrosis. <sup>(1)</sup> Este procedimiento tiene una duración de aproximadamente 20 minutos. En la figura 1 aparece un corte axial de TAC de un gastrinoma pancreático.



**Fig. 1** TAC abdominal (corte axial) de gastrinoma en un paciente con ZES. <sup>(4)</sup>

Resonancia magnética: es una técnica que utiliza un campo magnético y ondas de radio generadas por computadora para crear imágenes específicas de los órganos y tejidos del cuerpo. Al no emplear radiaciones ionizantes a semejanza del ultrasonido, la resonancia es un procedimiento importante en personas jóvenes y en quienes requieren seguimiento con múltiples investigaciones. <sup>(25,26)</sup> Algunos autores la consideran el estudio de elección para gastrinomas con metástasis, con una sensibilidad del 91% para detectar metástasis hepática usando la secuencia corta T1 a comparación de la gammagrafía con análogos - SPECT. <sup>(1)</sup>

Gammagrafía con <sup>111</sup>In-octreótido: se basa en la expresión de los receptores para la somatostatina por las células de los tumores pancreáticos endocrinos como los gastrinomas, con el empleo de

moléculas de octreótido, un agonista somatostatinérgico de vida media prolongada que se marca con un isótopo, normalmente  $^{111}\text{In}$ .<sup>(7)</sup> Estas moléculas se administran por vía intravenosa de 3 - 5 mCi de  $^{111}\text{In}$ -octreótido para que se unan selectivamente a los receptores de somatostatina, con lo que se acumula en el tumor. La radiación emitida por el isótopo es recogida por una gammacámara a las 4, 24 y 48 horas, y procesada la radiación para obtener una imagen.

Este estudio puede detectar tumores en localizaciones ectópicas y su sensibilidad depende del tamaño del tumor.<sup>(7)</sup> Detecta 30% de los gastrinomas < 1 cm, 64% de estos entre 1 y 2 cm, y 96% > 2 cm. Diagnostica tumores primarios o metastásicos no detectados con otras exploraciones y el diagnóstico diferencial con lesiones hipervascularizadas como los hemangiomas.<sup>(1,2)</sup>

Debido a su elevada sensibilidad, especificidad y su habilidad para realizar las imágenes de todas las áreas del cuerpo al mismo tiempo, el uso de esta técnica es esencial para el seguimiento de los pacientes, debido a que del 12% al 53% de las veces se toman decisiones terapéuticas equivocadas. Es actualmente recomendada como la primera técnica de imagen que debe realizarse en los pacientes con sospecha de tumores pancreáticos endocrinos. O'Connor *et al.*<sup>(16)</sup> describen otras pruebas funcionales empleadas en la actualidad.

#### **Estudios invasivos**

Se describirán dentro de las exploraciones preoperatorias la ecografía endoscópica, arteriografía selectiva, arteriografía con estímulo con secretina y cateterismo percutáneo transhepático de la vena porta.

#### **Exploraciones preoperatorias**

Ecografía endoscópica: parece ser el método más eficaz para la identificación del tumor primario, así como para su estadificación, presenta una sensibilidad del 93% y una especificidad del 95%.<sup>(12,27)</sup> (Fig.2)





**Fig. 2.** EUS de tumor neuroendocrino en el cuello del páncreas (indicado por flechas) en paciente con SZE.

(21)

La sensibilidad más alta se consigue con tumores de la cabeza pancreática, y va disminuyendo a medida que se descubren las lesiones de cuerpo y cola. Este método diagnóstico permite excluir neoplasias pequeñas en el páncreas y valorar la presencia de ganglios linfáticos circundantes, así como la afección vascular.

La obtención de muestra de la lesión permite el diagnóstico histológico de las neoplasias, lo que constituye otras de sus ventajas. <sup>(28)</sup> Este procedimiento tarda entre 30 y 90 minutos. Se pueden presentar complicaciones como sangrados, desgarres en el revestimiento del tubo digestivo, infecciones o pancreatitis.

La ecografía endoscópica con octreótido es útil para la tipificación del tumor. Permite encontrar lesiones pancreáticas de 2 - 3 mm, aportando información de la extensión de la enfermedad. <sup>(12)</sup> Mediante esta técnica se detectan también lesiones premalignas, además de todas las complicaciones de las enfermedades del páncreas, como el desarrollo de quistes o pseudoquistes, los cuales se pueden drenar a través del estómago o duodeno.

Es importante mencionar que esta técnica es la primera opción para realizarse si no se encuentran signos de metástasis o tumor primario.

Arteriografía selectiva: es el mejor método invasivo para visualizar el árbol arterial tras la administración de una sustancia de contraste y el registro de una imagen radiográfica. <sup>(29)</sup> Su

sensibilidad del 35% - 86% en los gastrinomas y del 33% - 86% en el estudio de metástasis del mismo.<sup>(9)</sup> Sin embargo, ha perdido utilidad con la llegada del octreoscán.<sup>(12)</sup>

La utilización de esta técnica se basa en la hipervascularización de los tumores, debido a que registra la distribución intrahepática de la irrigación con los desplazamientos que el tumor produce. Las lesiones detectadas se observan como áreas contrastadas que perduran durante la fase arterial tardía y capilar.

Este procedimiento dura entre 45 y 90 minutos. Se pueden presentar complicaciones como sangrados, alteraciones de la coloración o de la temperatura en el área donde fue introducido el catéter.<sup>(12)</sup>

Arteriografía con estímulo con secretina: esta técnica aprovecha la gran vascularización de estos tumores con la capacidad de la secretina para liberar gastrina desde los gastrinomas. Se le calcula una sensibilidad diagnóstica del 70% - 80%. Se administra secretina (20 - 30 U) en inyección intraarterial en las arterias gastroduodenal, esplénica y mesentérica superior, determinando posteriormente los valores de gastrina en las venas suprahepáticas, previamente cateterizadas, a los 20, 40, 60, 90 y 120 segundos tras la inyección de secretina en cada una de las tres arterias mencionadas.<sup>(2)</sup> El resultado se considera positivo si se aprecian elevaciones superiores a 80 pg/ml o del 20% de la gastrinemia basal, determinando concentraciones de gastrina entre los 40 - 60 segundos posterior a la administración de secretina.<sup>(1)</sup>

Cateterismo percutáneo transhepático de la vena porta: es un estudio funcional altamente invasivo que determina el nivel de gastrina tras la estimulación con secretina en la vena porta y sus venas aledañas.<sup>(30)</sup> Este estudio permite diferenciar los gastrinomas que se encuentran en el cuerpo y la cola del páncreas de los que se encuentran ubicados en el "triángulo del gastrinoma", pero no detecta la localización precisa del tumor.

Se realiza mediante una guía ecográfica transhepática la cual ayuda a observar las características anatómicas y elegir la posible vía de punción simultánea percutánea de la vena porta. Sin embargo, ha perdido utilidad con el desarrollo de otros métodos como el octreoscán.

### **Exploraciones intraoperatorias**

El papel de la cirugía en el SZE es controversial.<sup>(31)</sup> Los pacientes con SZE y un diagnóstico por imagen negativo deberían someterse a una exploración quirúrgica por parte de un cirujano



experimentado. <sup>(27)</sup> Dentro de las técnicas invasivas intraoperatorias se encuentran la palpación duodenal, ecografía intraoperatoria, endoscopia intraoperatoria y duodectomía.

Palpación duodenal: la ubicación de los gastrinomas en los enfermos con SZE están relacionados especialmente con el duodeno, que constituye el 60% del total, por este motivo su exploración es fundamental. <sup>(9)</sup>

Dentro de su clasificación los gastrinomas esporádicos se ubican generalmente en la 1ra y 2da porción del duodeno, y con menos frecuencia en la 3ra y 4ta porción. Por tal razón la palpación duodenal conjuntamente con otras técnicas intraoperatorias es de elección para diagnosticar nódulos o tumores con un tamaño mayor a 5 mm. No obstante, el 30% de estos tumores se localizan en el páncreas, por tal motivo, se recurre a la maniobra de Kocher extendida, junto con la movilización del cuerpo y cabeza del órgano, pues ayudan en la búsqueda de nódulos con sospecha diagnóstica. <sup>(9)</sup>

Ecografía intraoperatoria: se utiliza cuando las anteriores exploraciones no han logrado demostrar la presencia del gastrinoma solitario que causa el SZE o incluso cuando existe sospecha de varios tumores benignos en el duodeno que generalmente están asociados a un MEN-1, esta técnica solo se utiliza como método complementario para confirmar los hallazgos de los estudios preoperatorios. <sup>(32)</sup>

Su importancia clínica radica en la capacidad de localizar nódulos pancreáticos de pequeño tamaño, incluyendo también tumores de hasta 5 mm, además los pacientes en los cuales se sospeche de un gastrinoma primario basado en la apariencia intraoperatoria deberán corroborarse con una ecografía para descartar una posible enfermedad oculta. <sup>(13)</sup>

Endoscopia intraoperatoria: como casi la mitad de estos tumores se originan en la pared duodenal y son < 1 cm de tamaño, la endoscopia intraoperatoria es una modalidad importante para su detección. <sup>(9,33)</sup> Los tumores generalmente se identifican como redondos, homogéneos y ligeramente hipocóicos, en los cuales se observa los pliegues gástricos prominentes en un 95%, una úlcera péptica activa en el 65% y una úlcera con signos de hemorragia en el 7% al 12% de los casos; este estudio también ha demostrado ser útil para la detección de tumores de los islotes pancreáticos. El diagnóstico definitivo lo proporciona el examen histológico. <sup>(22)</sup>

Duodectomía: en el 60% de los pacientes que se realizan la duodectomía se encuentra un gastrinoma localizado en el duodeno. Este permite identificar y extirpar un mayor número de



gastrinomas duodenales de > 5 mm, gracias a que hace posible una minuciosa exploración duodenal mediante la eversión de la mucosa, inspección, transiluminación endoscópica, palpación y ecografía intraoperatoria. Se debe extraer el tumor localizado y realizar una biopsia rápida por congelación; además, ya que se presentan metástasis linfáticas hasta en 60% de los pacientes, se debe practicar la linfadenectomía regional en los ganglios linfáticos proximales al tumor. Este procedimiento eleva las tasas de curación a corto y largo plazo.<sup>(9,12)</sup>

El diagnóstico preciso de SZE tiene implicaciones para el pronóstico y tratamiento adecuados de estos pacientes debido a:

- ✓ Este síndrome se acompaña generalmente de una hipersecreción ácida que debe ser controlada.
- ✓ Los gastrinomas son malignos en 60-90% y potencialmente resecables con cirugía.
- ✓ Cuando hay metástasis se requiere tratamiento con citostáticos.
- ✓ Cuando SZE se asocia a MEN-1 es importante el asesoramiento genético y la pesquisa de otras endocrinopatías.
- ✓ Los pacientes se pueden curar a largo plazo con el diagnóstico precoz.

## Conclusiones

En los últimos años, se han desarrollado nuevos métodos diagnósticos de laboratorio e imagen para la detección de SZE.

Los principales métodos de laboratorio son la gastrina sérica basal en ayunas, el pH gástrico, la secreción gástrica ácida basal, la prueba de estimulación por secretina y la prueba de estimulación por calcio. Los métodos imagenológicos, fundamentales para la localización del tumor, pueden ser no invasivos e invasivos. Los estudios no invasivos determinan si existe diseminación metastásica y los métodos invasivos permiten localizar al tumor antes de realizar la cirugía. La primera técnica de imagen, recomendada por su alta sensibilidad y especificidad, es la gammagrafía con <sup>111</sup>In-octreótido, que localiza tumores no detectados y permite realizar el diagnóstico diferencial con lesiones hipervascularizadas.



## Referencias bibliográficas

1. Ferrandino Carballo F, Umaña Brenes AA. Síndrome de Zollinger - Ellison. Med Leg Costa Rica. 2016; 33(1): 275-81
2. González López R, Ramírez Castañeda J, Ortega Jiménez JA, García Cano E, Palacios Rojo M, Núñez González RA, et al. Gastrinoma hepático primario, presentación de caso extremadamente raro y su resolución quirúrgica, en un hospital de tercer nivel en México. Cir Cir. 2022; 90(1): 109-13.
3. Nath AL, Saxena N, Kulkarni B, Borwankar S, Lahoti H, Oak S. Zollinger-Ellison syndrome in a 12-year-old child. J Indian Assoc Pediatr Surg. 2017; 22(3):168–9.
4. Cho MS, Kasi A. Zollinger Ellison Syndrome. Stat Pearls [Internet]. 2021 [citado 4/4/2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537344/>
5. Metz DC, Cadiot G, Poitras P, Ito T, Jensen RT. Diagnosis of Zollinger–Ellison syndrome in the era of PPIs, faulty gastrin assays, sensitive imaging and limited access to acid secretory testing. Int J Endocr Oncol. 2017; 4(4): 167–85.
6. Pobłocki J, Jasińska A, Syrenicz A, Andrysiak Mamos E, Szczuko M. The Neuroendocrine Neoplasms of the Digestive Tract: Diagnosis, Treatment and Nutrition. Nutrients. 2020; 12(5):1437-58.
7. Stolniceanu CR, Grierosu IC, Matovic M, Stefanescu C. Somatostatin receptor molecular imaging in a misdiagnosed gastrinoma case. World J Nucl Med. 2020; 19(4): 417-20.
8. Pirasteh A, Lovrec P, Bodei L. Imaging of neuroendocrine tumors: A pictorial review of the clinical value of different imaging modalities. Rev Endocr Metab Disord. 2021; 22(3): 539-52.
9. Beltrán MA. Síndrome de Zollinger-Ellison: revisión del conocimiento actual. Rev Colomb Cir. 2016; 31 (3): 197-211.
10. Rossi RE, Elvevi A, Citterio D, Coppa J, Invernizzi P, Mazzaferro V, et. al. Gastrinoma and Zollinger Ellison syndrome: A roadmap for the management between new and old therapies. World J Gastroenterol. 2021; 27(35): 5890-5907.



11. Lee L, Ramos Alvarez I, Ito T, Jensen RT. Insights into Effects/Risks of Chronic Hypergastrinemia and Lifelong PPI Treatment in Man Based on Studies of Patients with Zollinger-Ellison Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(20): 5128-73.
12. Moreno García S, Caicedo Durán AC, Losada Trujillo N, García González EJ. Gastrinoma. Revisión de tema. *Morfolia.* 2018; 10(1): 10-26.
13. Cingam SR, Botejue M, Hoilat GJ. Gastrinoma. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 . Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441842/>
14. Guzmán YF, López RP, Vera A, González Devia D. Herramientas para el abordaje diagnóstico de los tumores neuroendocrinos de páncreas. *Rev Colomb Cir.* 2018; 33(1): 79-99.
15. Nguyen M. Gastrinoma. En: Manual MSD versión para profesionales [Internet]. Estados Unidos: Merck Sharp & Dohme Corp; 2019. [citado 26/07/2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-ec/professional/trastornos-gastrointestinales/tumores-del-aparato-digestivo/gastrinoma>
16. Ó Connor J, Acosta Haab G, Armas I, Belli S, Bruno G, Cabanne A, *et al.* Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen gastroenteropancreáticos. Reunión intersociedades, Academia Nacional de medicina. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2020; 50 (sup.1): 3-35.
17. Rehfeld JF. Gastrin and the Moderate Hypergastrinemias. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(13): 6977–89.
18. Díaz Aguirregoitia J, Echenique Elizondo M. Gastrinoma de localización anatómica "normal". *Rev. esp. enferm. dig.* 2005; 97(2): 138-9.
19. Romera López AL, Rodríguez Morillas D, Martínez Domínguez AP, López Cantarero Ballesteros M, Pérez Ramón JA, *et al.* Gastrinomas: tratamiento quirúrgico: indicaciones y opciones técnicas. *Cir Andal.* 2009; 20: 37-43.
20. Norton JA, Foster DS, Ito T, Jensen RT. Gastrinomas: Medical or Surgical Treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018; 47(3): 577–601.
21. Shah I, Vyas N, Kadkhodayan KS. Zollinger Ellison Syndrome in a Patient with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: A Classic Presentation. *Case Rep Gastrointest Med.* [Internet]. 2019 [citado 20/03/2021]; 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2019/9605769>
22. Köseoğlu H, Duzenli T, Sezikli M. Gastric neuroendocrine neoplasms: A review. *World J Clin*





---

Cases. 2021; 9(27): 7973-85.

23. Rivillas Reyes JF, Castro Avendaño JL, Martínez Muñoz HF. Zollinger-Ellison Syndrome. Case Report. Case Reports. 2019; 5(1): 28-35.

24. Hayashi R, Minami I, Sasahara Y, Izumiyama H, Yoshimoto T, Kishino M, et al. Diagnostic accuracy of selective arterial calcium injection test for localization of gastrinoma. Endocr J. 2020; 67(3): 305-15.

25. Hofland J, Kaltsas G, de Herder WW. Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms. Endocr Rev. 2020; 41(2): 371–403.

26. Lee L, Ito T, Jensen RT. Imaging of pancreatic neuroendocrine tumors: recent advances, current status, and controversies. Expert Rev Anticancer Ther. 2018; 18(9):837-60.

27. Ponthaud C. de, Menegaux F, Gaujoux S. Updated Principles of Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumours (pNETs): What Every Surgeon Needs to Know. Cancers. 2021; 13: 5969- 89.

28. Lorenzo D, Maire F, Hentic O, Prat F, Ruzniewski P, Mestier L. de. Endoscopic diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors. Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research. 2021; 18: 201-6.

29. Ovejero Herrero L, Ibáñez Clemente P. Arteriografía [Internet]. Barcelona: Asociación Española de Enfermería Vascular y Heridas; 2018. [citado 22/03/2020]. Disponible en: <https://aeevh.org/profesionales/hospitalizacion/arteriografia/>

30. Tsoi M, Chatzellis E, Koumariou A, Kolomodi D, Kaltsas G. Current best practice in the management of neuroendocrine tumors. Ther Adv Endocrinol Metab. [Internet]. 2019 [citado 22/03/2020]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6378464/pdf/10.1177\\_2042018818804698.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6378464/pdf/10.1177_2042018818804698.pdf)

31. Shao QQ, Zhao BB, Dong LB, Cao HT, Wang WB. Surgical management of Zollinger-Ellison syndrome: Classical considerations and current controversies. World J Gastroenterol. 2019; 25(32): 4673-81.

32. Fernández-Cruz L, Pelegrina A. Cirugía del gastrinoma: Resultados inmediatos y a largo plazo. Cir Esp. 2015; 93(6): 390–5.

33. Chin JL, O'Toole D. Diagnosis and Management of Upper Gastrointestinal Neuroendocrine



---

Tumors. Clin Endosc. 2017; 50(6): 520-9.

### **Conflicto de intereses**

Los autores no refieren conflicto de intereses.

### **Contribución de autoría**

Conceptualización: María de los Ángeles Leyva Montero, Nilvia Bienvenida Serrano Gámez, Rolando Teruel Ginés.

Investigación: María de los Ángeles Leyva Montero, Nilvia Bienvenida Serrano Gámez.

Metodología: Rolando Teruel Ginés.

Administración del proyecto, supervisión, redacción-borrador original: María de los Ángeles Leyva Montero.

Redacción – revisión y edición: María de los Ángeles Leyva Montero, Nilvia Bienvenida Serrano Gámez, Rolando Teruel Ginés.

