

APUDOMAS

PARTE II. TUMORES APUD DEL PANCREAS

J. F. PATIÑO

El término apudoma fue sugerido por primera vez por Szijj y asociados (49), de Hungría, en 1966, para describir un carcinoma medular de la glándula tiroides que secretaba ACTH. Aun cuando este término tiene poca justificación etimológica, es útil y ha sido universalmente adoptado para significar neoplasias derivadas de las células del sistema APUD de Pearse (38, 39). El concepto APUD, que tiende a la unificación patobiológica de una diversidad de neoplasias endocrinas, plantea que todas las células productoras de hormonas amínicas y peptídicas, en virtud de sus similares características citoquímicas, son de origen neuroectodérmico. El planteamiento unificador de Pearse ha sido atacado por algunos autores, quienes sostienen que es erróneo utilizar esta teoría para explicar el comportamiento de las células endocrinas malignas, puesto que existe evidencia de que las células cancerosas pueden sintetizar una variedad de sustancias, no importa cuál sea su origen embriológico. Estos autores apoyan más bien la teoría de la desdiferenciación: las formas malignas de cualquier célula no sólo son estructuralmente más primitivas que las normales, sino que funcionalmente se encuentra en un nivel fijo de desdiferenciación en el cual secuencias genéticas pueden ser activadas al azar, dando lugar a la producción de proteínas oncofetales o de hormonas peptídicas (48). Sin embargo, Friesen cita observaciones recientes que demuestran que una gran variedad de tumores

APUD de localización endocrina neural o en el intestino anterior contienen enolasa, la enzima de la célula nerviosa, que es específica de las neuronas, como evidencia que da fuerte apoyo al concepto unificador del sistema APUD (12).

Los apudomas del tracto alimentario, en su gran mayoría, se originan en los islotes de Langerhans del páncreas. Estos están compuestos por masas de células epiteliales que contienen capilares, dispuestas en forma difusa e irregular en medio de los lobulillos del páncreas exocrino. Tienen un diámetro de unos 3 mm y el páncreas contiene alrededor de un millón de ellos.

Los tumores de los islotes de Langerhans se originan en los cinco tipos conocidos de células que contienen: alfa, beta, delta, F(D₂ o PP) y enterocromafines. Todas son derivadas de la cresta neural, y cada una posee sus propias características histoquímicas y electromicroscópicas. Pueden dar lugar a hiperplasia, adenoma o carcinoma, lesiones que generalmente se manifiestan por un síndrome de hipersecreción entópica (de una hormona nativa, ortoendocrino) o ectópica (paraendocrino). Alrededor del 1.5% de los páncreas examinados en autopsia revelan la presencia de adenomas en los islotes, pero la mayoría de éstos no producen manifestaciones clínicas (44).

Los tumores ortoendocrinos elaboran sustancias humorales que son nativas de los islotes. Tal secreción entópica incluye cuatro polipéptidos: glucagón de las células alfa, insulina de las células beta, somatotatina de las células delta, polipéptido pancreático humano (hPP) de las células F(D₂ o PP), y una amina, la serotonina de las células entero-

Dr. José Félix Patiño: Jefe del Departamento de Cirugía, Centro Médico de los Andes. Director de la Fundación OFA para el Avance de las Ciencias Biomédicas, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Patiño.

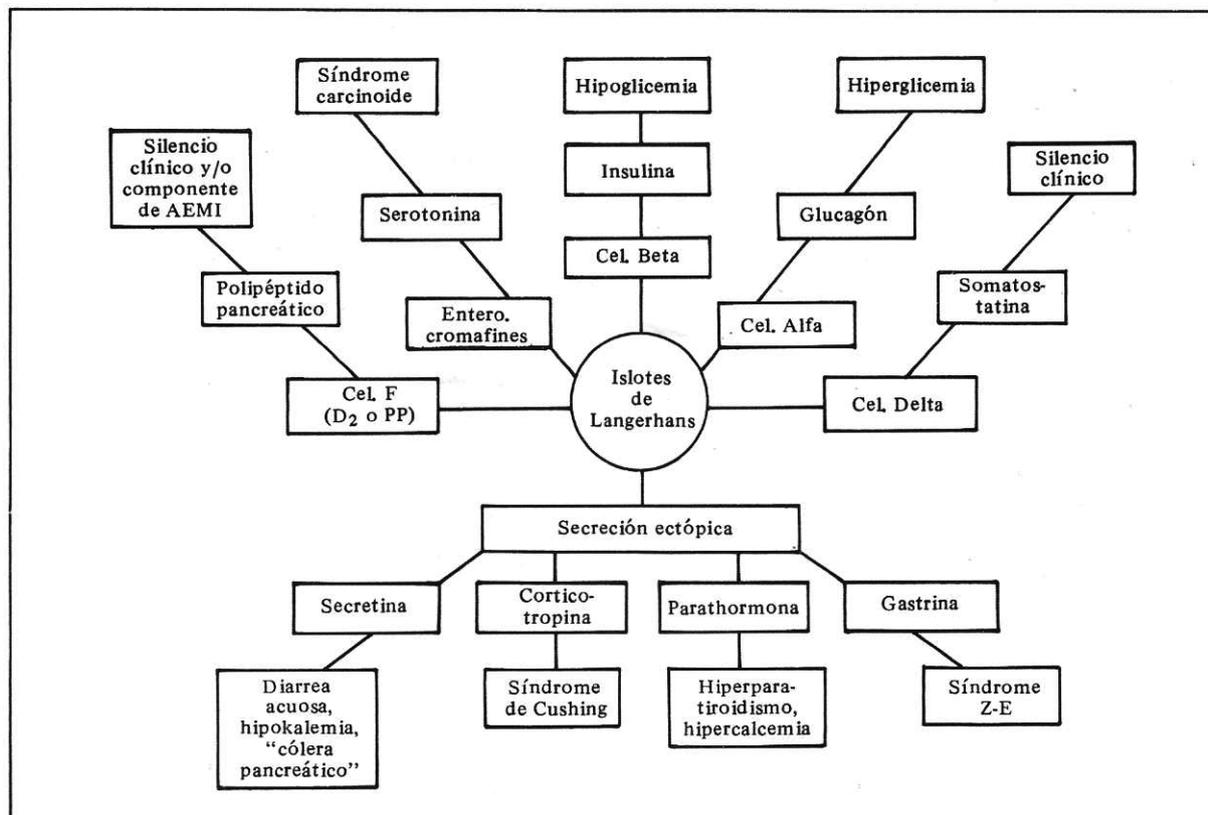


Figura 1. Espectro de los neoplasmas y síndromes clínicos que se originan en los islotes pancreáticos.

cromafines (12). Otros tumores de los islotes secretan polipéptidos en forma ectópica, o sea aquellos que no son nativos del páncreas adulto e incluyen la gastrina, el péptido vasoactivo intestinal (VIP), la corticotropina (ACTH), la parathormona (PTH) y otros en entidades raras (12). En general los tumores de secreción ectópica funcional tienden a ser malignos (12).

De los tumores de los islotes pancreáticos que se hacen manifiestos durante la vida del paciente, prácticamente todos los benignos, y alrededor del 75% a 80% de los malignos, lo hacen a través de un síndrome relacionado con la hipersecreción de una o varias hormonas (44). Otros se manifiestan por fenómenos de compresión, obstrucción (ictericia) o metástasis.

Siguiendo a Paloyan y Lawrence (37), los tumores de los islotes se clasifican actualmente mediante una combinación del tipo celular y de los síndromes clínicos (Figura 1). Los

mismos autores señalan que estas neoplasias de los islotes pancreáticos, cuyo diámetro promedio oscila entre 1.5 y 2 cm, se localizan en un 25% en la cabeza, 40% en el cuerpo y 35% en la cola del páncreas, o sea una distribución bastante uniforme (45) (Figura 2).

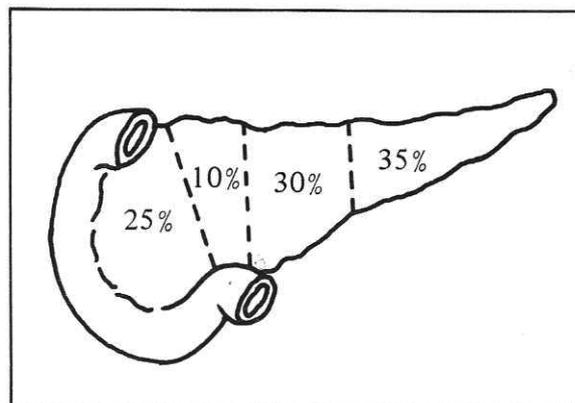


Figura 2. Ubicación de los tumores de los islotes del páncreas. Redibujado de Paloyan y Lawrence (37).

INSULINOMA

Entre los síndromes producidos por la secreción entópica de tumores insulares, el más frecuente es la hipoglicemia causada por un adenoma de las células beta que secretan insulina, o sea el insulinoma.

Ocurren con mayor frecuencia en la cuarta o la sexta décadas de la vida, pero pueden presentarse a cualquier edad, aún en recién nacidos (15). La mayoría son adenomas benignos, pero en ocasiones se presentan como carcinomas, y las metástasis están presentes en el 10 al 15% de los casos en el momento del diagnóstico. 10% son adenomas benignos múltiples o hiperplasias. Es decir que alrededor de las dos terceras partes de estos tumores son únicos, benignos y susceptibles de resección quirúrgica simple (65), un 25% son malignos y en un 15% de los casos los tumores son múltiples (25). Unos pocos tumores son ectópicos, casi el 2% en 1018 casos de una revisión colectiva hecha por Higgins (21). Este autor encontró una distribución uniforme de los insulinomas en todo el páncreas aunque con ligero predominio en la cola (Figura 3).

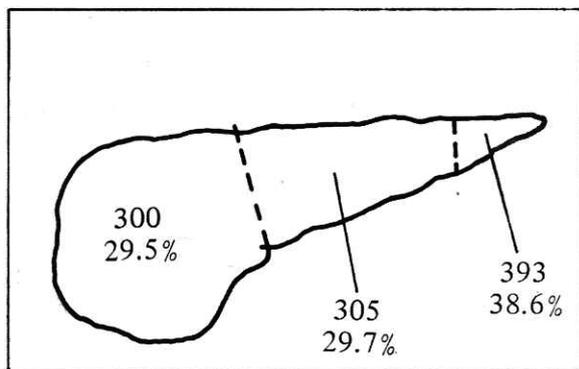


Figura 3. Distribución de 1018 insulinomas recolectados mediante revisión de la literatura. Redibujado de Higgins (21).

La adenomatosis difusa o nesidioblastosis (del griego nesidion, islote), ocurre en un 10 a 15% de los casos de hiperinsulinismo autónomo (19). En los niños puede presentarse una forma virulenta de hiperinsulinismo asociado con hiperplasia difusa de las células insulares. Estas dos formas de enfermedad difusa, la adenomatosis y la hiperplasia, requieren resección del 85% del páncreas (19).

Los insulinomas producen hipoglicemia por secreción autónoma de insulina que no obedece a las variaciones en el nivel de la glicemia. Puesto que el cerebro requiere absolutamente la glucosa como sustrato nutriente, es de esperar que los síntomas de hipoglicemia se originen primordialmente en el sistema nervioso central (19); la hipoglicemia puede resultar en desórdenes del comportamiento que con frecuencia dan lugar a diagnósticos neurológicos equivocados. Puede ocurrir daño grave, a veces irreversible, como consecuencia de episodios severos de hipoglicemia (47).

Bien conocida es la tríada de síntomas descrita por Whipple hace 40 años (58), la cual sigue siendo válida para establecer el diagnóstico (21, 24, 25, 52), aun cuando siempre debe tenerse en cuenta que no es específica y que otras condiciones diferentes del hiperinsulinismo endógeno la pueden producir (7, 19):

1. Episodios de desmayo inducidos por ayuno o por ejercicio.
2. Glicemia en ayunas o en el momento de los síntomas, inferior a 50 mg/dl.
3. Reversión del cuadro mediante la administración de azúcar.

Los síntomas de sudoración, taquicardia, palidez, temblor, hambre, náusea, son respuestas homeostáticas adrenérgicas a la hipoglicemia, causados por secreción de catecolaminas (12). La respuesta al ayuno es especialmente sensible en pacientes con insulinomas, y en general todo paciente con la tríada de Whipple debe ser considerado sospechoso de poseer un insulinoma. Sin embargo, como existen otras causas de hipoglicemia de ayuno (enfermedad hepática, algunos tumores no pancreáticos, pancreatitis crónica, insuficiencia suprarrenal crónica, hipopituitarismo, hipoglicemia alcohólica), y puesto que la glucosa sanguínea también puede descender a niveles bajos en individuos normales, el diagnóstico de insulinoma depende de la demostración de la ocurrencia simultánea de hipoglicemia con niveles de insulina plasmática inmunorreactiva (IRI) elevados o normales pero inapropiados (7, 21). Normalmente la hipoglicemia suprime la

secreción de insulina, en tal forma que el nivel de IRI es bajo en cualquier tipo de hipoglicemia, excepto en el paciente con insulinoma donde la insulina plasmática está inapropiadamente elevada para los bajos niveles de glicemia (21); la hipoglicemia con hiperinsulinemia, o sea el hiperinsulinismo autónomo, generalmente es diagnóstico de insulinoma (65). La relación normal de IRI ($14 \mu\text{U/ml}$) sobre la glicemia (80 mg/100 ml) es de 0.175. En la serie de 43 pacientes con insulinoma estudiados por Harrison (19), esta relación siempre fue superior a 0.3, y en general se acepta que una relación mayor de 0.3 es diagnóstica de insulinoma (12, 45).

Se han utilizado varias pruebas de estimulación para el diagnóstico del insulinoma. Sin embargo, la más confiable y práctica es el ayuno de una noche, el cual, si no produce hipoglicemia, debe ser prolongado a 72 horas (45). Con el ayuno la glicemia disminuye, lo cual deprime la secreción de insulina. En pacientes con hiperinsulinismo autónomo y niveles de glicemia $\leq 40 \text{ mg/dl}$, la IRI se mantiene en niveles elevados o normales, o sea inapropiados. Con la prueba del ayuno prolongado se puede llegar casi a una total certeza en el diagnóstico de la hipoglicemia real por hiperinsulinismo, puesto que a las 24 horas el 74.5% de los pacientes ha desarrollado hipoglicemia, y en 24 a 48 horas adicionales lo hace el resto (45).

La medición de proinsulina, sustancia que es desdoblada por proteólisis en insulina y péptido-C (péptido de conexión) en las células beta (41), ha facilitado el diagnóstico de estos tumores, por cuanto en ellos se encuentra uniformemente elevada (24). La proinsulina normalmente representa alrededor del 20% del total de la insulina circulante en ayunas; el porcentaje se eleva considerablemente a veces hasta un 70% en casos de insulinoma (46). Además permite la diferenciación entre tumores malignos y benignos: los carcinomas tienden a exhibir altos porcentajes de proinsulina en relación al total de IRI circulante, en tanto que los adenomas exhiben porcentajes bajos (24).

En general el diagnóstico del insulinoma se basa en la demostración repetida de:

- a) Hipoglicemia asociada con síntomas correspondientes principalmente a aquellos debidos a neuroglicopenia.
- b) Hipoglicemia (glucosa $\leq 40 \text{ mg/dl}$) en estado de ayuno.
- c) Control de los síntomas por la administración de glucosa.
- d) Hiperinsulinemia concomitante, o sea hiperinsulinismo autónomo con elevación en relación IRI/glucosa.
- e) Ausencia de anticuerpos séricos a la insulina (4). Pacientes con el hábito de inyectarse insulina desarrollan anticuerpos a la insulina bovina o porcina, los cuales pueden ser demostrados en la sangre como indicación de hiperinsulinismo facticio o artificial (19).

La angiografía selectiva es el método radiológico más utilizado para demostrar la ubicación del tumor (4, 13) lográndolo en más del 95% de los tumores mayores de 2 a 3 cms (52). La tomografía computadorizada no alcanza a dar este grado de seguridad diagnóstica (52). Recientemente se ha utilizado el cateterismo transhepático para determinaciones de IRI en tumores de 1 cm (12, 22).

El tratamiento de los insulinomas es la extirpación quirúrgica, lo cual se logra por simple enucleación en la mayoría de los casos, teniendo cuidado de no causar lesión a los canales pancreáticos (12). En un 78% de los casos no se encuentra la lesión; en tal situación, una biopsia de la punta de la cola del páncreas puede revelar nesidioblastosis o hiperplasia de los islotes, caso en el cual la pancreatomectomía subtotal está indicada (12). La mortalidad postoperatoria informada no es despreciable: 7% después de una primera intervención y 18% cuando es necesario repetirla. Se presenta hipoglicemia recurrente en un 16% de los casos, y en muchos de ellos, ésta se debe a un carcinoma no resecable o a tumores múltiples (47). Edis y asociados (5) informan una mortalidad de 0 en 47 casos operados y describen en detalle la técnica operatoria para la detección de las neoplasias.

La estreptozotocina ha sido utilizada como agente quimioterapéutico en el manejo del insulinoma maligno (2, 16, 52).

GASTRINOMAS Y SINDROME ULCEROGENICO DE ZOLLINGER-ELLISON

La observación hecha en 1955 por Zollinger y Ellison (61) de que un agente humoral proveniente de un tumor no insulínico del páncreas producía hipersecreción ácida en el estómago con ulceraciones recurrentes, constituye un hito que dio origen a un enorme volumen de estudios e investigaciones en un nuevo campo de la endocrinología, y significó la demostración, por primera vez, de que una sustancia secretagoga de tipo gastrina puede ser producida por fuera del antro gástrico. Unos pocos años después la gastrina fue identificada como un polipéptido presente en la mucosa antral y en los tumores ulcerogénicos primarios y metastásicos (17). Más tarde, McGuigan (33) logró identificar las células G del antro.

El gastrinoma es el tumor ulcerogénico secretor de gastrina, cuya presencia se manifiesta por hipersecreción gástrica en el síndrome de Zollinger-Ellison, descrito originalmente en 1955 (61) y caracterizado por la siguiente tríada (Figura 4):

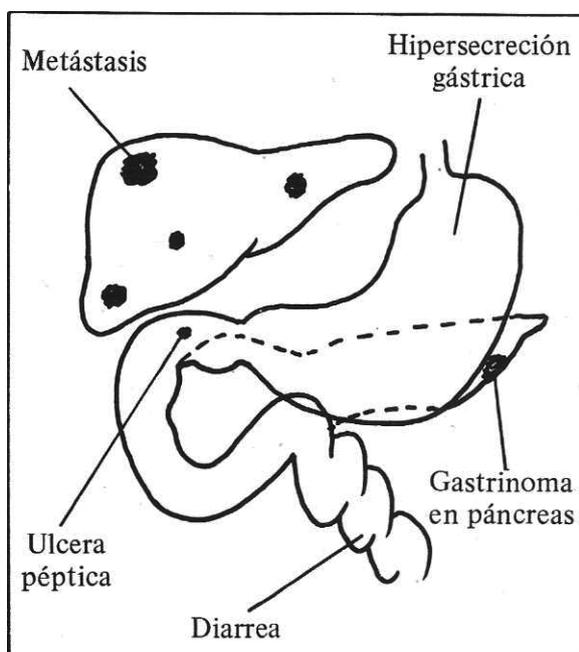


Figura 4. Características clínicas del síndrome de Zollinger-Ellison. Redibujado de Edis, Ayala y Egdahl (5).

1. Ulceración duodenoyeyunal o recurrente sobre un estoma anastomótico después de tratamiento operatorio de úlcera péptica.
2. Hipersecreción gástrica, superior a 1.000 ml de jugo gástrico con más de 100 mEq de ácido clorhídrico en el aspirado gástrico de 12 horas nocturnas.
3. Tumor insular de células no beta del páncreas, no productor de insulina (6, 10, 62, 63, 65-67).

A los cinco años de la descripción del cuadro, Gregory (17) demostró que estos tumores, así como sus metástasis, producen gastrina, un secretagogo 35 veces más potente que el extraído del antro porcino. La excesiva secreción de gastrina es la característica básica que permite establecer el diagnóstico.

El gastrinoma puede ser tan frecuente en la población general como el insulinoma (44). Los tumores suelen ocurrir en el páncreas pero también en otros sitios: en el estómago, por hiperplasia o carcinoma de células G, en el duodeno, en cuya submucosa se presenta el 10% de los tumores (66), o aún en células ectópicas en el hilio del bazo (55, 56) o en tumores de la paratiroides (11). Esto ocurre debido al fenómeno de la cresta neural y de las "placodas" neuroectodérmicas que migran a diversos sitios del intestino proximal (11).

El dolor, como consecuencia de la ulceración duodenal, gástrica o yeyunal, es el síntoma principal, y cuando ocurre en edades en las cuales la enfermedad péptica no es usual (en los viejos o en los muy jóvenes), debe sospecharse la presencia de un tumor ulcerogénico (65). El 90% a 95% de los pacientes exhiben dolor (44); pero entre el 5 y el 10% no presentan úlcera y, por consiguiente, sufren de mínima, si alguna, molestia epigástrica (65). En estos casos el síntoma principal es la diarrea, que es del tipo de la esteatorrea, la cual representa el segundo más importante síntoma en el gastrinoma; se debe a la hipersecreción gástrica, que lesiona la mucosa intestinal produciendo defecto en la absorción; además, se causa precipitación de las sales biliares y desnaturalización de la lipasa pancreática por el bajo pH, lo cual resulta en esteatorrea. La diarrea se disminuye mediante

la succión gástrica, y desaparece totalmente después de la gastrectomía total (44); debe ser diferenciada del síndrome diarreico que se acompaña de hipokalemia y que se conoce como "cólera pancreático".

Como un 25% de los casos tienen también hiperparatiroidismo, todo paciente con úlcera duodenal y manifestaciones concomitantes de hiperparatiroidismo debe ser considerado como un posible caso de tumor ulcerogénico (65). Aunque la hipercalcemia puede actuar como un estímulo permanente de la hipergastrinemia (66), cuando se encuentran simultáneamente elevaciones de las concentraciones séricas de parathormona, calcio y gastrina, es altamente probable que el paciente tenga la asociación de adenoma paratiroideo y tumor de células no beta, y no una enfermedad péptica por hiperparatiroidismo (60).

Las manifestaciones radiológicas ayudan a establecer el diagnóstico: pliegues gigantes de la mucosa gástrica, duodeno dilatado, ulceraciones atípicas en lugares no usuales (tales como en la segunda o tercera porción del duodeno o más allá del ligamento de Treitz), hipermotilidad intestinal o hipersecreción gástrica. En todo paciente debe hacerse una escanografía hepática para establecer la presencia de metástasis, que ocurren en el 44% de los casos (6, 44). El análisis del jugo gástrico fue muy utilizado en el pasado para establecer el diagnóstico.

En la actualidad el método preferido es la determinación de gastrina por radioinmunoanálisis, procedimiento introducido en 1966 (33). Los pacientes con gastrinoma exhiben valores basales (en ayunas) de gastrina superiores a 200 pg/ml (normal < 150 pg/ml). Existe una correlación directa entre la concentración del calcio plasmático y los niveles de gastrina en pacientes con el síndrome ulcerogénico, y la infusión intravenosa de calcio resulta en elevación de los niveles de gastrina sérica. El estímulo de gastrina por infusión de calcio ha sido utilizado con éxito para el seguimiento de pacientes sometidos a gastrectomía total (extirpación del órgano terminal u "órgano blanco") como tratamiento del síndrome de Z-E (43). Hoy se prefiere la prueba de provocación de dos minutos con secretina,

en dosis de 2 U/kg de peso (67) que produce un aumento paradójico en los niveles plasmáticos de gastrina; una elevación del 50%, o por lo menos de 400 pg/ml en la primera hora, se considera evidencia de un gastrinoma. El gluconato de calcio en dosis de 16 mg/kg administrado en un período de cuatro horas sigue siendo de preferencia en el seguimiento a largo plazo, puesto que produce niveles de gastrina más elevados que la secretina (67).

El 60% de los casos de síndrome de Z-E son causados por tumores malignos (59), 44% metastásicos y 17% localizados. Un 20% adicional exhibe hiperplasia o adenomas múltiples. Por consiguiente, apenas uno entre cuatro pacientes presenta adenomas únicos susceptibles de extirpación quirúrgica (6, 44). Entre el 20 y el 50% de los casos de síndrome de Z-E poseen evidencia clínica o patológica de adenomas endocrinos múltiples, y hasta un 50% de los pacientes con adenomatosis endocrina múltiple Tipo I (síndrome de Wermer) tiene úlceras, lo cual sugiere relación íntima entre estas dos condiciones (44). De hecho un 5% de los gastrinomas forman parte de este tipo de adenomatosis.

Zollinger (63, 65) ha clasificado el síndrome ulcerogénico en cuatro categorías:

1. Síndrome de tumor ulcerogénico con gastrina en niveles limítrofes: constituye un problema diagnóstico difícil y generalmente se debe a la presencia de un tumor pequeño que puede ser un adenoma submucoso de la primera porción del duodeno, el cual produce niveles de gastrina bajos, entre 200 y 300 pg/ml (65).

2. Síndrome ulcerogénico e hiperparatiroidismo: es el que se presenta junto con adenomas de otras glándulas, particularmente de las paratiroides. Varias teorías han sido propuestas para explicar esta asociación, y no importa cuál sea el mecanismo, se debe establecer la existencia de hiperactividad paratiroidea antes de decidir si se atacan primero las paratiroides o el páncreas (65).

3. Síndrome ulcerogénico iatrogénico: es el que resulta después de una operación que se

supone fue bien realizada, para el tratamiento de la úlcera péptica. La recurrencia de la ulceración o la presencia de acidez normal en el estómago deben hacer sospechar que la operación inicial fue inadecuada, que se dejó antro gástrico residual o que quedó un filete no seccionado del nervio vago. Pero también puede haber pasado desapercibido un tumor ulcerogénico cuando se realizó la operación inicial.

4. Síndrome de tumor ulcerogénico clásico: es el cuadro completo del síndrome de Z-E, con diátesis ulcerosa fulminante, diarrea y esteatorrea (Figura 5). Los niveles de gastrina sérica aparecen muy elevados en forma persistente, por encima de 250 pg/ml (65). El diagnóstico es fácil de establecer, y el paciente debe ser preparado para gastrectomía total.

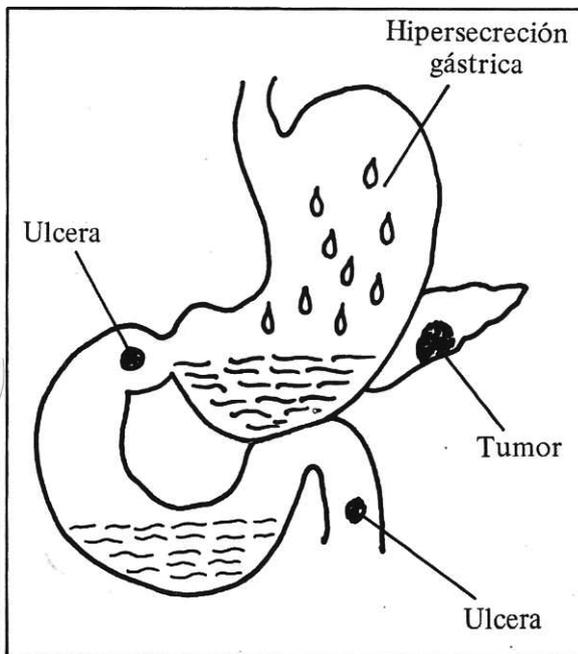


Figura 5. Diagrama que ilustra los efectos hormonales del tumor ulcerogénico de células insulares productor de gastrina en el síndrome de Zollinger-Ellison. Redibujado de Zollinger (65).

El tratamiento del síndrome de Z-E por gastrinoma debe estar dirigido tanto al control del tumor mismo, como de los efectos de la hipergastrinemia (46). En la práctica esto significa que el 75% de estos pacientes son sometidos a la resección del órgano terminal, blan-

co de la hipersecreción hormonal, o sea a la gastrectomía total, dejando el tumor primario y sus metástasis (lo cual va en contra de todos los principios quirúrgicos tradicionales); sólo en el 25% de los casos es posible la resección quirúrgica simple del gastrinoma (Figura 6). La

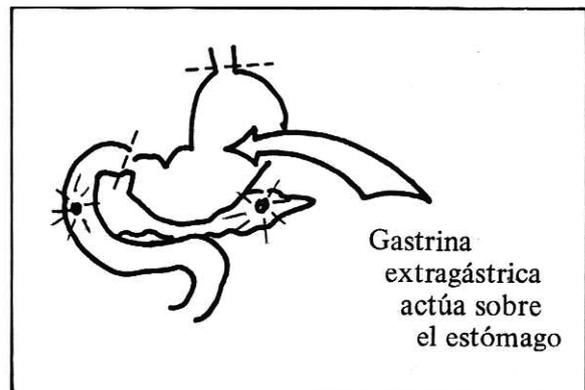


Figura 6. El tratamiento quirúrgico consiste en la extirpación del órgano terminal (gastrectomía total) en el 75% de los casos; en el 25% restante es posible la extirpación de la lesión productora de gastrina extragástrica, o sea del gastrinoma.

gastrectomía total debe ser realizada aún en pacientes de edades extremas y/o en presencia de tumores malignos con metástasis; si es posible se debe resear también el tumor (5, 9, 18, 50, 63, 64). Este es generalmente de crecimiento lento y permite prolongadas supervivencias, en tanto que las complicaciones ulcerogénicas son potencialmente fatales a corto término. Friesen (9) ha observado el hecho interesante de que la resección del estómago ("órgano blanco"), puede resultar en la detención del crecimiento del tumor original y de sus metástasis, lo cual resultaría en una prolongación de la supervivencia en pacientes a quienes no se les extirpa el tumor primario. Esto no ha sido bien establecido, pero la gastrectomía total es el procedimiento de elección y asegura las más bajas tasas de mortalidad y de morbilidad, no importa cuál sea la localización o la extensión del tumor (3, 5, 8, 37, 50, 63, 66, 67). La anastomosis de Roux en Y funciona muy bien y previene la regurgitación al esófago (66). Los pacientes con síndrome de Z-E sometidos a gastrectomía total exhiben un estado nutricional sorprendentemente satisfactorio, muy diferente al observa-

do en gastrectomías totales por neoplasias, lográndose un desarrollo normal en los jóvenes (67). Las inyecciones mensuales de vitamina B-12 son obligatorias después de la gastrectomía total. Es probable que la hipergastrinemia persistente que se observa después de la gastrectomía total estimule el apetito y asegure un estado nutricional bueno (66).

Algunos autores sostienen que la gastrectomía total también debe ser realizada en aquellos casos en que no se encuentra la lesión tumoral ulcerogénica. Si en un paciente con niveles de gastrina diagnósticos de síndrome de Z-E y gran hipersecreción gástrica la exploración meticolosa, incluyendo pancreatomecistomía distal, es negativa para tumor (Figura 7) pero el corte por congelación del páncreas revela hiperplasia o microadenomatosis, debe realizarse la gastrectomía total; pero si no es posible demostrar una lesión productora de gastrina, Fox y asociados en su conocida revi-

sión de 800 casos (8), proponen la realización de vagotomía y hemigastrectomía solamente, ya que la gastrectomía total no es recomendada en ausencia de diagnóstico histológico de tumor o de hiperplasia de las células de los islotes (8). Esto es aún motivo de controversia (20).

En algunos pacientes con pequeños tumores submucosos del duodeno proximal es posible lograr la extirpación local con excelente resultado (36), y se puede combinar con antrectomía o con vagotomía y píloroplastia (65). Esto es posible sólo en el 10% de los pacientes que exhiben este tipo de tumores. Muy rara vez se logra extirpar un tumor solitario del páncreas; sólo ocurrió una en la experiencia de Zollinger hasta 1976 (65).

En los casos ocasionales en que la hipergastrinemia se debe a hiperplasia de las células G del antro gástrico (14), la antectomía vendría a ser el tratamiento ideal.

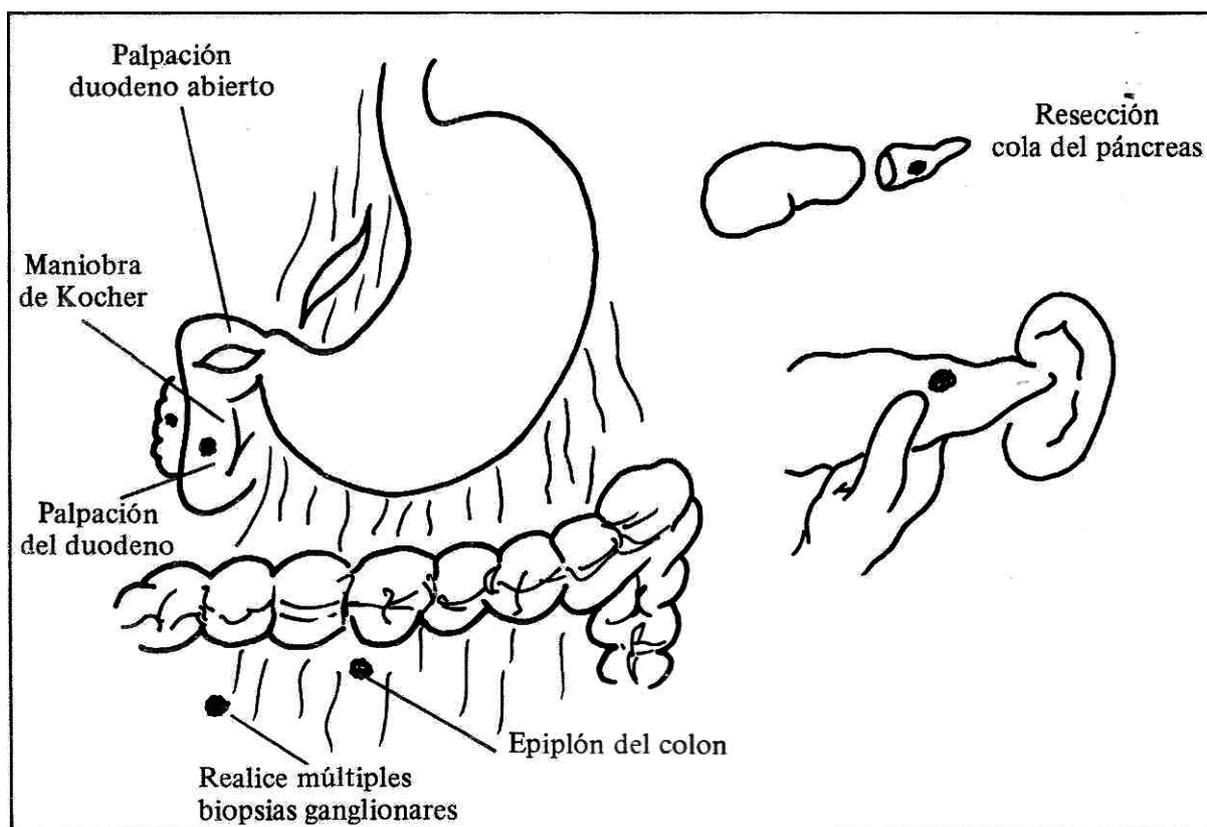


Figura 7. Maniobras para explorar los lugares que pueden albergar tumor. La búsqueda intra-operatoria del tumor debe ser exhaustiva. Las biopsias ganglionares múltiples son obligatorias. Redibujado de Fox et al. (8).

Fox y asociados (8) ilustran en la figura siguiente las maniobras que están indicadas en el curso de una laparotomía para el tratamiento quirúrgico del síndrome de Zollinger-Ellison.

Los bloqueadores H₂ reducen la secreción exagerada de gastrina; la cimetidina logra el control temporal de la hipersecreción ácida y es un excelente agente para la preparación preoperatoria (51), llegando a ser una alternativa a la gastrectomía en casos seleccionados de alto riesgo (30). La dosis usual de 300 mg cada 6 horas tiene que ser aumentada a 600 mg en algunos pacientes (30), y cuando ésta no es efectiva es preferible añadir isopropamida (agente anticolinérgico) en dosis de 2 a 40 mg diarios (31).

En resumen, el tratamiento del gastrinoma debe ser dirigido hacia el control tanto del tumor como de los efectos de la hipergastrinemia, y aun cuando existen diversas opiniones, parecería lógico intentar el control de la secreción ácida con cimetidina sola o con cimetidina y un anticolinérgico antes de emprender la exploración quirúrgica (57). En el caso de hacerla, si hay un gastrinoma reseccable debe ser removido, y si la respuesta a la cimetidina ha sido favorable, es todo lo que hay que hacer; de lo contrario, se debe realizar una gastrectomía total. La gastrectomía total también es necesaria cuando no se encuentra un gastrinoma identificable o cuando el tumor no sea reseccable (57).

Se han informado resultados promisorios empleando quimioterapia combinada con turbecidina, 5-FU y estreptozotocina (64, 65). La quimioterapia está indicada si los niveles de gastrina postgastrectomía total, en pruebas de seguimiento con secretina o calcio, indican elevaciones progresivas superiores a 1.000 pg/ml, y se logran demostrar metástasis hepáticas (66).

SINDROME DIARREOGENICO (DAHA)

El síndrome de diarrea acuosa con hipokalemia y aclorhidria, que en inglés se conoce con la sigla de WDHA (watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria) (28), es producido por un tumor pancreático de células no beta, cuya frecuencia es considerablemente menor que la

del síndrome de Z-E, del cual debe diferenciarse puesto que en éste también hay diarrea como consecuencia de la hipersecreción gástrica, mientras en la DAHA existe inhibición de la secreción gástrica.

Este síndrome fue originalmente descrito por Verner y Morrison en 1958 (53), y se lo conoce también con el nombre de "cólera pancreático" (29, 55). Es producido, posiblemente, por una variedad de condiciones diarreogénicas y no por un solo agente humoral (23). Sin embargo, algunos autores creen que se debe a la secreción aumentada de polipéptido intestinal vasoactivo (1) y otros a la de secretina o de una hormona similar a ésta (42, 44, 63). Es extremadamente raro; hasta 1978 habían sido bien documentados solamente 85 casos (23).

Murray demostró en 1961 (35) que el síndrome diarreogénico está asociado con aclorhidria. Los pacientes sufren diarreas acuosas masivas, de carácter puramente secretor, con volúmenes hasta de cinco litros diarios durante los episodios agudos, y un contenido de potasio de 300 mEq (12), lo cual equivale a unas veinte veces la excreción normal. La capacidad de absorción del colon resulta abrumada por esta secreción masiva del intestino. El cuadro se acompaña de concentraciones de potasio sérico de 1.2 a 3.6 mEq/litro, con un promedio de 2.2 mEq/litro, y severa acidosis metabólica como consecuencia de la pérdida intestinal de bicarbonato (44). Tan severa depleción de líquidos y de electrolitos puede dar lugar a deshidratación, tetania, gran hipovolemia y falla renal (12, 44). El intestino delgado es el lugar donde ocurren las alteraciones que dan origen al síndrome DAHA.

Aproximadamente el 80% de los casos se debe a tumores insulares de células no β , la mitad benignos y la mitad malignos, y un 20% a hiperplasia (23).

GLUCAGONOMA

El glucagonoma pancreático se origina en las células α (alfa) de los islotes de Langerhans, las cuales normalmente secretan glucagon; fue descrito por primera vez por McGaoran en 1966 (32) y es el menos frecuente en este

grupo de neoplasias pancreáticas, con 47 casos informados hasta 1978 (21).

El glucagon eleva la glicemia y estos pacientes pueden pasar como diabéticos; exhiben un eritema necrolítico migratorio característico, que facilita su diagnóstico y que junto con la anemia y la diabetes son los elementos constitutivos específicos del síndrome de glucagonoma (27), denominado también síndrome de diabetes-dermatitis (12). Los niveles de glucagon medidos por Mallison y asociados (27) oscilaron entre 850 y 3.500 pg/ml, cuando los valores normales son de 0 a 120 pg/ml.

Como los gastrinomas, los glucagonomas tienden a ser malignos y a producir metástasis hepáticas.

TUMORES CARCINOIDES DE ISLOTES PANCREATICOS

Estos tumores se derivan de células APUD que se encuentran omnipresentes a todo lo largo del tracto entodérmico, incluyendo los pulmones y el páncreas. Los tumores que se originan en el páncreas y el duodeno pueden secretar cualquiera de los polipéptidos del sistema APUD, además de la serotonina. Por ello clínicamente la sintomatología puede ser típica o atípica del síndrome carcinoide (12).

CORTICOTROPINOMA PANCREATICO

La producción ectópica de ACTH por un tumor pancreático da lugar a un síndrome de Cushing, el cual puede ser de presentación más sutil que la que se observa en el producido por tumores pituitarios o suprarrenales. Son extremadamente raros y pueden producir también hormona melanocito-estimulante (MSH), insulina, gastrina, factor liberador de corticotropina y otros polipéptidos y aminos (12). Es característica la hiperpigmentación de la piel, y el síndrome es reconocido mediante la detección de altos niveles de ACTH circulante.

PARATIRONOMA PANCREATICO

La producción ectópica de un polipéptido con actividad biológica similar a la hormona

paratiroidea (HPT), puede provenir de un tumor de islotes pancreáticos, y producir un síndrome similar al que resulta de la secreción entópica de HPT por tumores o hiperplasia de las glándulas paratiroides (12). Pueden observarse crisis de hipercalcemia, y la dificultad diagnóstica reside en que el polipéptido circulante no es reconocido por la prueba de inmunanálisis de HPT (12).

OTRAS ANOMALIAS ECTOPICAS DEL PANCREAS

Una variedad de polipéptidos biológicamente activos pueden ser secretados en forma ectópica por el páncreas, tales como hormona antidiurética y colecistocinina, con las correspondientes manifestaciones clínicas (12).

ABSTRACT

Most of the digestive tract "APUDomas" originate in cells of the pancreatic islets (islets of Langerhans). The islets of Langerhans consist of approximately 1 million clusters of cells dispersed among the pancreatic acinar cells. The various islet cells are believed to arise from the neural crest and along with other secretory cells belong to a family of cells designated as the APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) series. On the basis of histochemical, ultrastructural and immunofluorescent techniques, as well as their hormonal secretory products, the islet cells are recognized as consisting of five distinct types: alpha, beta, delta, f and enterochromaffin.

Hyperinsulinemia resulting in hypoglycemia is the major clinical manifestation of insulin-producing islet cell tumors (Insulinomas). These tumors may be either benign or malignant, the latter representing up to 15 percent of the total. They may occur in any part of the gland, but over 60 percent occur in the body and tail of the pancreas. The diagnosis is usually made by finding an abnormally low plasma glucose concentration and an elevated (inappropriate) plasma insulin in the fasting state; but it may be necessary to fast the patient for 72 hours. In rare instances hypoglycemia may be associated with a normal plas-

ma insulin concentration. In such circumstances the insulin/glucose ratio may be helpful; a ratio in excess of 0.30 is indicative of hyperinsulinism. Once the diagnosis of insulinoma has been made, the tumor should be excised surgically.

Gastrinomas (Zollinger-Ellison syndrome) are non-beta-cell islet cell tumors which secrete excessive amounts of gastrin. The hallmarks of the Zollinger-Ellison syndrome are recurrent and intractable duodenal ulcers and diarrhea. In a patient in whom gastrinoma is suspected provocative testing may be necessary to establish the diagnosis. The preferred test is the secretin test; the slow infusion of calcium, as calcium gluconate, is another useful provocative test. Gastrinomas are frequently small and malignant, and they metastasize early. The treatment of choice for gastrinoma is total gastrectomy. Recent reports suggest that H₂ histamine receptor blocking agents offer a medical alternative to surgery in high surgical risk patients.

The watery diarrhea-hypokalemia-achlorhydria syndrome (WDHA) is produced by a non-beta-cell islet cell tumor. Plasma vasoactive intestinal polypeptide (VIP) is elevated in many patients with this syndrome. The WDHA syndrome is characterized by chronic profuse watery diarrhea leading to dehydration and hypokalemia; gastric acid secretion is often completely suppressed. Absence of peptic ulcers and diminished gastric acid secretion are important features which differentiate patients with the WDHA syndrome from those with the Zollinger-Ellison syndrome who have diarrhea.

The glucagonoma is a pancreatic alpha-cell tumor which secretes glucagon; its clinical manifestations are diabetes and a distinctive rash.

There have been several reports of pancreatic islet cell tumors which secrete ACTH, PTH and other biologically active polypeptides as ADH and cholecystokinin.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- BLOOM SR. Vasoactive intestinal peptide and the Verner-Morrison syndrome. *Gut* 1975; 16: 399.
- 2.- BORDER LE, CARTER SK. Pancreatic islet cell carcinoma. II. Results of therapy with streptozotocin in 52 patients. *Ann Int Med* 1973; 79: 108.
- 3.- DEVENEY CW, DEVENEY KS, WAY LW. The Zollinger-Ellison syndrome - 23 years later. *Ann Surg* 1978; 188: 384.
- 4.- EDIS AJ, et al. Insulinoma-current diagnosis and surgical management. *Curr Probl Surg*. October, 1976.
- 5.- EDIS AJ, AYALA LA, EGDAHL RH. *Manual of Endocrine Surgery*. Springer-Verlag. New York, 1975: 213-227.
- 6.- ELLISON EH, WILSON SD. The Zollinger-Ellison syndrome updated. *Surg Clin North Am* 1967; 47: 1115.
- 7.- FAJANS SS, FLOYD JC Jr. Fasting hypoglycemia in adults. *N Engl J Med* 1976; 294: 766.
- 8.- FOX PS, et al. Surgical management of the Zollinger-Ellison syndrome. *Surg Clin North Am* 1974; 54: 395.
- 9.- FRIESEN SR. Effect of total gastrectomy on Zollinger-Ellison tumor: Observations by second look procedures. *Surgery* 1967; 62: 609.
- 10.- FRIESEN SR. Zollinger-Ellison syndrome. *Curr Prob in Surg*. April, 1972.
- 11.- FRIESEN SR. Editorial commentary. En: FRIESEN SR, ed. *Surgical Endocrinology. Clinical Syndromes*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company. 1978: 211-214.
- 12.- FRIESEN SR. Tumors of the endocrine pancreas. *New Engl J Med* 1982; 306: 580.
- 13.- FULTON RE, et al. Preoperative localization of insulin-producing tumors of the pancreas. *Am J Roentgenol* 1975; 123: 367.
- 14.- GANGLULI PC, et al. Antral-gastrin-cell hyperplasia in peptic ulcer disease. *Lancet* 1974; 1: 583.
- 15.- GRAMPA G, et al. Hypoglycemia in infancy caused by beta cell nesidioblastosis. *Am J Dis Child* 1974; 128: 226.
- 16.- GREENWALD ES, GOLDSTEIN M, BARLAND P. *Quimioterapia del Cáncer. Versión en español de E. Otero-Ruiz*. Fondo Educativo Interamericano S.A. Bogotá, 1977.
- 17.- GREGORY RA, TRACY HJ. The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa. *Gut* 1964; 5: 103.
- 18.- HARDY JD, DOOLITTLE PD. Zollinger-Ellison syndrome: Special considerations. *Ann Surg* 1975; 185: 661.
- 19.- HARRISON TS. The hypoglycemic syndrome: Endogenous hyperinsulinism. En: FRIESEN SR, ed. *Surgical Endocrinology. Clinical Syndromes*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1978: 150-170.
- 20.- HARRISON RC. Editorial Comment. *Curr Surg* 1979; 36: 163.
- 21.- HIGGINS GA. Pancreatic islet cell tumors: Insulinoma, gastrinoma and glucagonoma. *Surg Clin North Am* 1979; 59: 131.
- 22.- INGEMANSSON S, et al. Localization of insulinomas and islet cell hyperplasias by pancreatic vein catheterization and insulin assay. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146: 725.
- 23.- JAFFE BM. The diarrheogenic syndrome: Verner-Morrison, WDHA syndrome. En: FRIESEN SR, ed. *Surgical Endocrinology. Clinical Syndromes*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1978: 215-228.
- 24.- KAPLAN EL, LEE CH. Recent advances in the diagnosis and treatment of insulinomas. *Surg Clin North Am* 1979; 59: 119.
- 25.- KYLE J. Endocrine secreting tumors of the pancreas. En: MCCREDIE JA, ed. *Basis Surgery*. New York: Macmillan Publishing Co. Inc, 1977: 351.
- 26.- LECHAGO J. The endocrine cells of the digestive and respiratory systems and their pathology. En: BLOODWORTH JMB Jr, ed. *Endocrine Pathology. General and Surgical* Second edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1982: 513-555.

- 27.- MALLISON CN, et al. A glucagonoma syndrome. *Lancet* 1974; 2: 1.
- 28.- MARKS IN, BANK S, LOUW JH. Islet cell tumor of the pancreas with reversible watery diarrhea and achlorhydria. *Gastroenterology* 1967; 52: 695.
- 29.- MATSUMOTO KK, et al. Watery diarrhea and hypokalemia associated with pancreatic islet cell adenoma. *Gastroenterology* 1968; 50: 231.
- 30.- MCCARTHY DM. Report on the united experience with Cimetidine in Zollinger-Ellison syndrome and other hypersecretory states. *Gastroenterology* 1978; 74: 453.
- 31.- MCCARTHY DM, HYMAN PE. Effect of isopropamide on response to oral Cimetidine in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 353.
- 32.- McGAORAN MH, et al. A glucagon-secreting alpha cell carcinoma of the pancreas. *New Engl J Med* 1966; 274: 1408.
- 33.- McGUIGAN JE, TRUDEAU WL. Immunochemical measurement of elevated levels of gastrin in the serum of patients with tumors of the Zollinger-Ellison variety. *New Engl J Med* 1966; 178: 1308.
- 34.- McGUIGAN JE, TRUDEAU WL. Studies with antibodies to gastrin: Radioimmunoassay in human serum and physiological studies. *Gastroenterology* 1970; 58: 139.
- 35.- MURRAY JS, PATON RR, POPE CE. Pancreatic tumor associated with flushing and diarrhea. *New Engl J Med* 1961; 264: 463.
- 36.- OBERHELMAN HA Jr. Excisional therapy for ulcerogenic tumors of the duodenum. *Arch Surg* 1972; 104: 447.
- 37.- PALOYAN E, LAWRENCE AM. Endocrine surgery. A handbook of operative surgery. Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc, 1976.
- 38.- PEARSE AGE. Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C cells and calcitonin. *Proc Royal Soc Lond (Biol)* 1968; 170: 71.
- 39.- PEARSE AGE. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and their embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem* 1969; 17: 303.
- 40.- PICTET RL, et al. The neural crest and the origin of the insulin-producing and other gastrointestinal hormone-producing cells. *Science* 1976; 191: 191.
- 41.- RUBENSTEIN AR, KUSUYA H, HORWITZ DL. Clinical significance of circulating C-peptide in diabetes mellitus and hypoglycemic disorders. *Arch Int Med* 1977; 137: 625.
- 42.- SANZENBACHER LJ, et al. Studies on the potential role of secretin in the islet cell-tumor diarrheogenic syndrome. *Ann Surg* 1972; 176: 394.
- 43.- SANZENBACHER LR, KING DR, ZOLLINGER RM. Prognostic implications of calcium-mediated gastrin levels in the ulcerogenic syndrome. *Am J Surg* 1973; 125: 116.
- 44.- SCHEIN PS, et al. Islet cell tumors: Current concepts and management. NIH conference. *Ann Int Med* 1973; 79: 239.
- 45.- SERVICE JF, et al. Insulinoma. Clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. *Mayo Clin Proc* 1976; 51: 417.
- 46.- SHERWIN RS, EELIG P. Hypoglycemia. En: FELIG JD, BAXTER AE, FROHMAN LA, eds. *Endocrinology and Metabolism*. New York: McGraw-Hill Book Company, 1981: 869-888.
- 47.- STEFANINI P, et al. Beta-islet cell tumors of the pancreas: Results of a study of 1067 cases. *Surgery* 1974; 4: 597.
- 48.- STEVENS RE, MOORE GE. Inadequacy of apud concept in explaining production of peptide hormones by tumors. *Lancet* 1983; 1: 118.
- 49.- SZIJJ T, et al. Medullary carcinoma of the thyroid associated with hypercorticism. *Cancer* 1969; 24: 167.
- 50.- THOMPSON JC, et al. Natural history and experience with diagnosis and treatment of the Zollinger-Ellison syndrome. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140: 721.
- 51.- THOMPSON JC. Zollinger-Ellison syndrome. En: NAJARIAN JS, DELANEY JP, eds. *Gastrointestinal Surgery*. Miami: Symposia Specialists, Inc, 1979: 263-274.
- 52.- VAN HEERDEN JA, EDIS AJ, SERVICE FJ. The Surgical aspects of insulinomas. *Ann Surg* 1979; 189: 677.
- 53.- VERNER JV, MORRISON AB. Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Am J Med* 1958; 25: 374.
- 54.- VERNER JV, MORRISON AB. Non-B islet cell tumors and the syndrome of watery diarrhea, hypokalemia and hypochlorhydria. *Clin Gastroenterol* 1974; 3: 595.
- 55.- WELBOURN RB, et al. Células APUD del tubo digestivo en salud y enfermedad. *Clin Med Norte Am* 19714; 58: 1357.
- 56.- WELBOURN RB, JOFFE SN. The Apudomas. En: TAYLOR S, ed. *Recent Advances in Surgery*. Number nine. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1977: 311-334.
- 57.- WELCH CE, MALT RA. Abdominal surgery. *New Engl J Med* 1983; 308: 624.
- 58.- WHIPPLE AO. Surgery of the pancreas. En: *The Evolution of Surgery in the United States*. Charles C. Thomas. Springfield, 1963.
- 59.- WILSON SD. Ulcerogenic tumors of the pancreas: the Zollinger-Ellison syndrome. En: CAREY LC, ed. *The Pancreas*. St. Louis: C.V. Mosby Co, 1973.
- 60.- WILSON SD, et al. Does hyperparathyroidism cause hypergastrinemia? *Surgery* 1976; 80: 231.
- 61.- ZOLLINGER RM, ELLISON EH. Primary peptic ulceration of jejunum associated with islet cell tumor of pancreas. *Ann Surg* 1955; 142: 709.
- 62.- ZOLLINGER RM, COLEMAN D. The Influences of Pancreatic Tumors of the Stomach. 50th Annual Beaumont Lectures. Charles C. Thomas. Springfield, 1974.
- 63.- ZOLLINGER RM. Islet cell tumors of the pancreas and the alimentary tract. *Am J Surg* 1975; 129: 102.
- 64.- ZOLLINGER RM, et al. Observations on the postoperative tumor growth behavior of certain islet cell tumors. *Ann Surg* 1976; 184: 525.
- 65.- ZOLLINGER RM, MAZZAFEREI EL. Tumors of the islets of Langerhans. En: *Advances in Surgery*. Volume 10. Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc, 1976: 137-176.
- 66.- ZOLLINGER RM. The ulcerogenic (Zollinger-Ellison) syndrome. En: FRIESEN SR, ed. *Surgical Endocrinology. Clinical Syndromes*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1978: 203-210.
- 67.- ZOLLINGER RM, ROH M. Updating the Zollinger-Ellison syndrome; En: NAJARIAN JS, DELANEY JP, eds. *Hepatic, Biliary and Pancreatic Surgery*. Miami: Symposia Specialists, Inc, 1980: 229-240.