Tumores endocrinos del páncreas

6

NORMAN W. THOMPSON
ARTHUR I. VINIK

Aunque los tumores endocrinos del páncreas son relativamente raros, se ha observado un llamativo incremento del interés por éstos durante las últimas tres décadas como consecuencia del reconocimiento de nuevos síndromes clínicos y el desarrollo de métodos bioquímicos precisos para confirmar su diagnóstico. Por otra parte, se dispone de técnicas que pueden localizar pequeños tumores secretantes que, en otras épocas, permanecían ocultos con los estudios convencionales. En consecuencia, se detectan numerosos síndromes producidos por tumores endocrinos en estadios tempranos, haciendo posible, con más frecuencia que en épocas pasadas, utilizar tratamientos curativos más que paliativos.

Los primeros síntomas reconocidos como dependientes de un tumor de células de los islotes fueron los vinculados con la hipoglucemia. La primera operación dirigida al tratamiento de un insulinoma fue realizada por Mayo, en 1926. Por desgracia, el paciente presentaba metástasis y falleció al mes de la operación con hipoglucemia sostenida.[62] Sin embargo, Graham, en Toronto, extirpó con éxito un insulinoma y curó a un paciente que sufría de hiperinsulinismo. En 1974, Stefanini y col. pudieron registrar más de 1.000 casos que habían recibido tratamiento quirúrgico.[42,43] Luego de la primera descripción del síndrome de Zollinger-Ellison (SZE), en 1955, se comenzó a prestar mayor dedicación al estudio de los pacientes con enfermedad ulcerosa no común o grave y pronto se demostró que no era tan rara como al principio se había pensado.[66,67] La experiencia ulterior ha mostrado que la incidencia de este síndrome, aunque todavía poco frecuente, es casi el doble de la correspondiente al síndrome del insulinoma.[64] Durante las últimas tres décadas se han definido otros síndromes producidos por tumores funcionantes de los islotes pancreáticos, aunque ninguno de ellos ha llegado a ser tan común como los producidos por los gastrinomas o los insulinomas (cuadro 6-1). Entre esos síndromes se incluyen el de Verner-Morrison, o VIPoma (diarrea acuosa) (1958), el síndrome del glucagonoma (1966), el síndrome de somatostatinoma y los tumores secretantes del polipéptido pancreático (PPomas).[23,24,28,30,35,44,52,56,57,66]

Por otra parte, se han identificado otros tumores secretantes de serotonina, hormona adrenocorticotropa (ACTH), factor liberador de corticotrofina (CRF), calcitonina, hormona de crecimiento o factores liberadores de esa hormona, parathormona y otros numerosos pépti-

Cuadro 6-1. *Síndromes clínicos y sus hormonas*

Síndrome clínico	*Hormona*
Rubor, diarrea	Serotonina, substancia P, NKA, TCT, PP
Enfermedad ulcerosa	Gastrina
Hipoglucemia	Insulina/TNF
Dermatosis, demencia, diabetes, DVT	Glucagón
Diabetes, esteatorrea, litiasis biliar	Somatostatina
Acromegalia	GHRH
Enfermedad de Cushing	ACTH/CERF
Hipercalcemia	HP, VIP
ADH inapropiada	Vasopresina
Pigmentación	MSH
Metástasis vasculares hepáticas silentes	PP

ACTH = hormona adrenocorticotropa; ADH = hormona antidiurética; CRF = factor liberador de corticotrofina; DVT = trombosis venosa profunda; GHRH = hormona liberadora de la hormona de crecimiento; MSH = hormona estimulante de los melanocitos; NKA = neurokinina A; PP = polipéptido pancreático; PTH = hormona paratiroidea; TCT = tirocalcitonina; TNF = factor de necrosis pancreática; VIP = péptido intestinal vasoactivo

dos y aminas. Además, algunos tumores son capaces de segregar dos o más hormonas y cosegregar péptidos y aminas. Sin embargo, y en términos generales, el síndrome clínico de presentación resulta, casi siempre, la superproducción de un péptido hormonal simple en un momento determinado.[27,46] Por desgracia, cerca del 15% de todos los tumores de los islotes no segregan hormonas detectables y pueden permanecer clínicamente "silentes" hasta que son detectados en estadios irresecables por síntomas causados por el efecto de masa del tumor o por metástasis a distancia (por lo común, en el hígado).[36-38]

El hecho de que varios síndromes puedan ser encontrados en un mismo paciente, que porta un tumor de los islotes, refleja la capacidad potencial de las células de origen endocrino para segregar tanto péptidos como aminas. El concepto de la captación de aminas precursoras y de la decarboxilación (APUD) fue propuesto por primera vez por Pearse, en 1966, que sugirió que esas células,[28] junto con otras células endocrinas de otras partes del organismo, se originaban en el neuroectodermo de la cresta neural y luego migraban al páncreas durante el desarrollo embriológico. La teoría de Pearse se basaba en la similitud citoquímica y ultraestructural de esas células cuando eran comparadas con otras de tipo neuroendocrino. Aunque este concepto, relacionado con el origen embriológico de las células de los islotes, ha sido desechado, esas células siguen siendo consideradas pluripotenciales porque son semejantes en todas sus características con las de origen neuroectodérmico. Estudios embriológicos más recientes han mostrado que esas células se originan en un tronco de origen endodérmico. Esas células pueden convertirse en células endocrinas alfa, beta, delta u otras menos definidas, que segregan una o más hormonas funcionales. En los pacientes con tumores "silentes", es posible que no se segreguen péptidos o que los existentes todavía no hayan sido reconocidos. Todas esas células presentan características inmunohistoquímicas comunes relacionadas con la cromogranina y la enolasa neuroespecífica y muchas otras células muestran reacciones positivas para la serotonina y otras hormonas peptídicas específicas.[8]

CONSIDERACIONES GENERALES

La preocupación inicial que producen los tumores insulares se relaciona con la multitud de síndromes clínicos que pueden depender de un tumor de esa naturaleza. En el cuadro 6-1 se presentan las condiciones clínicas dependientes de ciertos tumores y las hormonas responsables de ellas. Es sorprendente cuán a menudo esos tumores permanecen no reconocidos, durante muchos años, como consecuencia del limitado conocimiento de los síndromes correspondientes. Como ayuda para el diagnóstico se han diseñado numerosas pruebas de estimulación que hacen posible la detección del tumor en estadios más tempranos.

En el estudio de un paciente en el que se sospecha o está probada la existencia de un tumor endocrino del páncreas, deben tomarse en cuenta algunas consideraciones específicas. Una de las más importante es establecer si el tumor es benigno o maligno. Cuando los síntomas hacen su aparición más del 50% de los tumores de los islotes son malignos. Los insulinomas constituyen la excepción ya que sólo el 10% de ellos resultan malignos.[6,43] La determinación de la malignidad es algo ambigua para los tumores insulares cuando la invasión local o capsular es la única evidencia histopatológica. En general, estos tumores curan con la resección.[45] La invasión ganglionar o peripancreática se produce con frecuencia, pero ello no implica, como alguna vez se creía, que el tumor sea incurable.[49,58] Las metástasis hepáticas, que pueden aparecer aun en ausencia de adenopatías regionales, indican la presencia de un tumor maligno con mayor agresividad biológica y se acompañan de un pronóstico reservado. No obstante, algunos pacientes pueden vivir muchos años a pesar de las metástasis hepáticas si el efecto amenazador de las hormonas segregadas puede ser contrarrestado. Dada la frecuencia de las metástasis hepáticas, uno de los primeros estudios que debe efectuarse luego de haber establecido el diagnóstico de un tumor de los islotes es la tomografía computadorizada (TC) del hígado (con o sin material de contraste). En la actualidad, se estima que cerca del 95% de los pacientes con metástasis hepáticas de tumores insulares pueden ser identificados con esa técnica.[45] Si no se detectan metástasis, el paciente sigue siendo un candidato potencial para una operación curativa. En la consideración individual de los diferentes síndromes tumorales serán descritas otras técnicas específicas de estadificación o localización.

La siguiente consideración de importancia se relaciona con los aspectos funcionales del tumor y sus efectos sobre el paciente. En algunos casos, como sucede en los pacientes que tienen un glucagonoma o un VIPoma, la hipersecreción hormonal puede crear riesgos inmediatos para la vida por lo que debe administrarse una inmediata atención dirigida a controlar esa hipersecreción antes de considerar la intervención quirúrgica. Otro ejemplo es el uso de los

bloqueadores de los receptores H_2 o del inhibidor de la ATPasa K^+/H^+, el omeprazol, para reducir la hipersecreción ácida y dar tiempo para poder efectuar una adecuada evaluación del paciente con el SZE. Los análogos de la somatostatina, de efecto prolongado, han sido muy útiles para el manejo preoperatorio de algunos pacientes seleccionados con VIPomas, glucagonomas e insulinomas. En algunos pacientes esta droga también ha mostrado utilidad para el control prolongado de los síntomas cuando la resección curativa no resulta posible.[26,27,49,50,52,54,56,57] En la actualidad, casi todos los pacientes con tumores de los islotes pueden ser preparados en forma adecuada para la operación mediante el uso de una droga o una combinación de varias.

La tercera consideración consiste en establecer si el tumor endocrino ha aparecido en forma "esporádica" o si es una manifestación de un síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN I) y representa sólo una característica de una endocrinopatía que también compromete a la hipófisis y a la paratiroides.

Este factor es muy importante y puede afectar la indicación de la resección quirúrgica del páncreas. La mayor parte de los pacientes con síndrome MEN I se identifican por un cuidadoso estudio de los antecedentes familiares pero, en algunas ocasiones, ellos pueden ser negativos. Casi todos los pacientes con síndrome MENI han tenido o tienen hiperparatiroidismo, en forma concomitante, en el momento del diagnóstico del tumor insular. La manifestación hipofisaria del síndrome MEN I es la hiperprolactinemia aunque, a veces, el paciente presenta una enfermedad de Cushing, acromegalia o un tumor endocrino silente. El síndrome más frecuente dependiente de tumores endocrinos del páncreas es el SZE. Un tercio o más de los pacientes con SZE presentan el síndrome de MEN I. Algo menos común en los pacientes con el síndrome MEN I es la hipersecreción de polipéptido pancreático. Este péptido se detecta en forma bioquímica pero puede producir diarrea o manifestarse con dolores en el hipocondrio derecho por la presencia de metástasis hepáticas.[8] Todo paciente con SZE, con independencia de sus antecedentes familiares, debe ser estudiado en forma específica en busca de otras manifestaciones del síndrome MEN I. La importancia de establecer la presencia de un MEAN I se relaciona con el hecho de que, en estos pacientes, la enfermedad producida por el tumor insular es de tipo difuso y que, además de la hiperplasia difusa, puede esperarse la presencia de tumores múltiples, nesidioblastosis y microadenomatosis.[48] Estas características tienen implicancias importantes en el momento de considerar la técnica quirúrgica por aplicar en el paciente con síndrome de MEN I, sin considerar el síndrome funcional descubierto.

SÍNDROME HIPOGLUCÉMICO (INSULINOMAS)

Aspectos clínicos

La hipoglucemia producida por los insulinomas puede aparecer a cualquier edad aunque es más común en la adultez. Este síndrome se presenta en ambos sexos y en igual proporción.

Los síntomas del insulinoma suelen ser incongruentes pero pueden ser relacionados con los efectos de la neuroglucopenia manifestada como problemas psiquiátricos o neurológicos, o bien con el exceso de adrenalina, como taquicardia, palpitaciones, nerviosidad, irritabilidad y sudoración. Los síntomas neuroglucopénicos pueden producir importantes cambios de conducta al punto tal de obligar a la internación del paciente en establecimientos psiquiátricos; muchas veces el paciente presenta episodios intermitentes de incoherencia, ausencias, diplopia o amnesia.

Algunos pacientes desarrollan convulsiones o entran en coma durante los ataques agudos. Como estos episodios aparecen durante el ayuno y muchas veces están precedidos de cefalea o ansiedad, algunos pacientes aprenden a comer en forma frecuente para aliviar sus síntomas, por lo cual se convierten en obesos. A medida que la enfermedad avanza, los ataques episódicos se producen con mayor frecuencia y pueden aparecer todos los días.[7,42] Esta progresión de los síntomas diferencia el hiperinsulinismo de la hipoglucemia facticia. Por desgracia, la enfermedad puede permanecer no diagnosticada durante largo tiempo ya que las sospechas iniciales pueden haber sido descartadas por el hallazgo de una prueba normal de tolerancia a la glucosa. Esta prueba no tiene valor para el diagnóstico del insulinoma. Más del 50% de los pacientes han padecido síntomas durante un año o más antes de que el diagnóstico definitivo haya sido realizado.[7]

Diagnóstico

Para realizar un tratamiento quirúrgico efectivo es necesario poseer un diagnóstico firme de lesión insulinosecretante del páncreas. Por lo tanto es importante descartar otras causas de hipoglucemia, incluso las asociadas con el ayuno.

El mejor conocimiento de la enfermedad y el uso de estudios diagnósticos apropiados ha reducido mucho el número de exploraciones

pancreáticas negativas que, en el pasado, eran bastante frecuentes. Whipple y Frantz, en 1935, observaron que en los trabajos publicados acerca de pacientes que habían sido sometidos a exploraciones quirúrgicas por insulinomas, el 40% no tenían esa enfermedad.[63] Aunque esos autores describieron la tríada diagnóstica consistente en: 1) síntomas de hipoglucemia; 2) glucemia menor de 50 mg/dl durante el episodio, y 3) alivio de los síntomas con la administración de glucosa, se sabe ahora que esa tríada no es específica para el insulinoma y que puede ser encontrada en muchos pacientes que padecen hipoglucemia por otras causas. Por fortuna, con los estudios diagnósticos de los que hoy se dispone, el diagnóstico preciso de hiperinsulinismo orgánico puede ser establecido con certeza en casi todos los casos.[7] La causa específica del hiperinsulinismo, sea debido al insulinoma, hiperplasia o nesidoblastosis, no siempre puede ser establecida antes de la operación.

Ni la determinación de la glucemia en ayunas ni la prueba de tolerancia a la glucosa son de particular utilidad y muchas veces contribuyen a hacer confuso el diagnóstico del insulinoma. Sólo el 50% de los pacientes con insulinomas presentan glucemias en ayuno menores de 60 mg/dl. Sin embargo, cuando esa determinación se combina con una medición simultánea de la insulinemia mediante el radioinmunoensayo, los niveles no apropiados elevados o el hiperinsulinismo autónomo pueden encontrarse en el 65% de las veces; este valor puede llegar al 85% si se repite seis veces.[7] La prueba común utilizada en forma habitual consiste en un ayuno de 72 horas durante el cual el paciente es vigilado en forma estrecha.[6,7] Los estudios seriados de la glucosa y de la insulina en sangre se obtienen hasta que el paciente comienza a mostrar síntomas. Dado que la insulinemia no está elevada en todos los pacientes con insulinomas, la presencia de un nivel normal no descarta la enfermedad. Sin embargo, en cerca del 50% de los pacientes con insulinoma se encuentran niveles de insulina en ayunas que superan 7 μU/ml. Este hallazgo es una fuerte evidencia en favor del diagnóstico. Los valores de insulina mayores de 7 μU/ml, luego de un ayuno más prolongado, también son muy sugestivos. La interpretación de los niveles de glucosa e insulina ha podido ser mejorada determinando la relación del nivel de insulina en pU/ml con el valor concomitante de la glucosa expresado en mg/dl. La relación insulina/glucosa mayor de 0,3 ha sido encontrada en la mayor parte de los pacientes con insulinomas comprobados o en otras afecciones de los islotes que producen hiperinsulinismo orgánico. La exactitud de la prueba puede aumentar si se calcula la relación insulina/glucosa corregida en la siguiente forma:

$$\text{Relación corregida} = \frac{\text{insulina (U/ml)}}{\text{glucosa (ml/dl)} - 30}$$

Si el valor resultante de este cálculo es superior a 50, la presencia del hiperinsulinismo orgánico es segura.[7] La medición de la proinsulina y del péptido C también es útil en los pacientes en los que se sospecha una hipoglucemia orgánica.[40] En condiciones normales, la proinsulina es responsable de menos del 22% de la inmunorreactividad insulínica pero ese valor llega a superar el 24% en más del 90% de los individuos con insulinomas. Por otra parte, cuando el nivel de la proinsulina es mayor que el 40%, puede sospecharse, con grandes probabilidades de acertar, la presencia de un insulinoma maligno.[7,45,47] El nivel del péptido C es útil para descartar la hipoglucemia facticia producida por la autoadministración de insulina. Las preparaciones comerciales de insulina no contienen péptido C y los niveles bajos, combinados con las pruebas de insulina, confirman el diagnóstico de autoadministración de insulina. En otras épocas, cuando no se disponía de medios para la medición de los niveles séricos de insulina, se utilizaban pruebas de estimulación o supresión con esa hormona. Esas pruebas tienen sus propias limitaciones y todas ellas son consideradas obsoletas en la actualidad.[57] Sin embargo, hemos introducido la respuesta a la insulina, luego de la estimulación con secretina, como un método valioso para diferenciar los adenomas múltiples de la nesidioblastosis y del adenoma simple.[12] Los pacientes con adenomas simples no responden a la secretina mientras que los que poseen adenomas múltiples e hiperplasia presenta una respuesta insulínica excesiva cuando se administra la secretina.

Localización

Una vez que se ha confirmado la sospecha de hiperinsulinismo, deben efectuarse todos los esfuerzos necesarios para establecer la fuente de la producción excesiva de insulina. Es importante efectuar una localización preoperatoria ya que cerca del 30% de los insulinomas tienen menos de 1 cm de diámetro, 10% son múltiples, 10 a 15% son malignos y 10% tienen hiperplasia de los islotes o son nedisioblastosis sin tumores.[2,6,7,13,20,25,33,42,55,57] Teniendo en cuenta su tamaño pequeño, resultan de escaso valor las técnicas que con mayor frecuencia se utilizan para demostrar la presencia de tumores en el abdomen superior (ultrasonido, TC, RMN, estudios seriados gastroduodenales y pancreatogra-

fía endoscópica retrógrada). Hasta hace diez años, el único estudio que se consideraba de valor probado para la localización de los insulinomas era la arteriografía pancreática selectiva.[6,20,38,42] Las inyecciones muy selectivas de contraste y los procedimientos de substracción y de magnificación, aumentaron el número de insulinomas identificados con esta técnica. En una serie importante, el 90% de los insulinomas sólo fueron encontrados por medio de arteriografía.[6] Sin embargo, las mayor parte de los autores han publicado resultados menos satisfactorios.[38] En un resumen de todas las publicaciones encontradas en la literatura, sólo cerca del 60% de los insulinomas han sido detectados con este método.[55]

Luego de la introducción de la toma de muestras sanguíneas por vía percutánea transhepática (THVS) con la determinación de insulina proveniente de las venas pancreáticas, método que fuera propuesto por Ingemansson y col., esta técnica ha sido utilizada por diversos grupos, inclusive nosotros, durante los últimos 10 años. Con ella es posible la localización efectiva de las fuentes ocultas de hiperinsulinismo.[3,18,19,21,58] La THVS no es necesaria en todos los pacientes con insulinomas y está indicada sólo en aquellos en los que la arteriografía selectiva no ha podido dibujar la imagen definida de un tumor. Nosotros creemos que también debe ser utilizada en todo paciente con el síndrome MEN I ya que es posible la existencia de tumores múltiples aun cuando sólo algunos de ellos segreguen insulina. En los casos de MEN I, puede resultar necesario efectuar la pancreatectomía distal y la enucleación de todos los tumores de la cabeza del páncreas o del proceso uncinado. En nuestra experiencia, en los últimos 10 años, todos los tumores ocultos fueron descubiertos utilizando los niveles máximos de hormona encontrados en las muestras de sangre venosa. Además, tres pacientes con hiperplasia de los islotes fueron identificados en el preoperatorio mediante la detección de múltiples sitios de secreción de insulina.[3,55] Para diferenciar los adenomas múltiples de la nesidioblastosis combinamos el THVS con la prueba de estimulación con la secretina. El paciente con adenomas múltiples presenta en la THVS una elevación difusa de insulina y una respuesta excesiva a la secretina mientras que, en la nesidioblastosis, no se produce respuesta a la secretina. En la actualidad creemos que la combinación de la prueba de la secretina con el THVS es el mejor procedimiento para establecer, casi son certeza completa, la causa específica del hiperinsulinismo orgánico. Es necesario disponer de un experto en arteriografías así como de la realización de cuidadosos análisis de los datos hormonales en relación con la anatomía venosa de cada individuo estudiado. Para evitar errores significativos se deben utilizar los gradientes hormonales venosos y los niveles arteriales de insulina obtenidos en forma simultánea a lo largo de todo el estudio. Los insulinomas, como la mayoría de los tumores insulares funcionantes, no segregan en forma constante y esa característica debe ser tenida en cuenta.

Si la THVS no puede efectuarse y la localización preoperatoria por arteriografía u otras técnicas ha sido negativa, el cirujano debe utilizar la ecografía intraoperatoria cuando la exploración directa no descubre el tumor. Algunos cirujanos que han utilizado está técnica en forma continua han publicado excelentes resultados. El ultrasonido no identifica la hiperplasia o la nesidioblastosis y su sensibilidad parece guardar una estrecha relación con el operador. Otra técnica, utilizada sólo en algunos centros, es el estudio intraoperatorio de muestras de sangre portal que se utilizan para el dosaje rápido de insulina.[21] Dada la sensibilidad relativa de los dosajes rápidos y el tiempo que ellos demandan para su ejecución, esta técnica no ha ganado aceptación general.

Tratamiento quirúrgico

La exploración pancreática está indicada una vez que el diagnóstico de hiperinsulinismo ha sido bien definido y que la localización o regionalización de la o las fuentes de secreción hormonal excesiva han sido identificadas. En los pacientes cuyos estudios por imágenes han dado resultados negativos y en los que los dosajes de insulina venosa sugieren fuentes difusas o múltiples de insulina (hiperplasia, microadenomatosis o nesidioblastosis) está indicado efectuar un ensayo con diazóxido[7] o algún análogo de la somatostatina.[7,60] Si el paciente no responde a la administración de esas drogas está indicada, en este pequeño subgrupo de pacientes, la resección de por lo menos el 80% del páncreas.[46,67]

La incisión abdominal transversa superior, o una subcostal bilateral, ofrecen una buena exposición de todo el páncreas y las vísceras contiguas, hecho que es de gran importancia para la localización de los insulinomas. Las lesiones o los ganglios linfáticos sospechosos deben ser sometidos a biopsia para realizar estudios por congelación. Cuando los hallazgos iniciales resultan normales, se abre la reflexión lateral del peritoneo duodenal y tanto ese órgano como la cabeza del páncreas son llevados hacia la línea media hasta la aorta. La maniobra de Kocher se extiende sobre la tercera porción del duodeno, hasta alcanzar los vasos mesentéricos superio-

res, a fin de posibilitar la inspección directa del proceso uncinado. La cabeza del páncreas, el proceso uncinado y la pared interna del duodeno deben ser palpados con todo cuidado en busca de lesiones profundas, tanto de la cara anterior como posterior del páncreas, que no se observan con facilidad a simple vista. Se separan, hacia la izquierda, los vasos mesentéricos superiores para permitir la palpación completa del proceso uncinado. Una vez que se han completado esas maniobras, se separa el epiplón mayor de la superficie anterior del colon, en la zona avascular de su fijación. Como alternativa, aunque menos aconsejable, se puede abrir el epiplón mayor sobre la gran curvatura del estómago para, luego, ingresar a la trascavidad de los epiplones. La tracción hacia arriba del estómago junto con la del colon hacia abajo, hacen posible examinar la superficie anterior del páncreas, desde el cuello hasta la cola. Luego se abre el peritoneo ubicado sobre el borde inferior del cuerpo y la cola del páncreas y, con disección roma, se moviliza el páncreas desde los vasos mesentéricos superiores hasta el hilio del bazo. En este momento esta porción del páncreas puede ser palpada en forma bimanual. Si se encuentra una lesión benigna en la zona cefálica, proceso uncinado, cuello o cuerpo, ubicada cerca de la superficie de la glándula, es frecuente que se pueda efectuar la enucleación sin herir las estructuras de los conductos profundos. Con una técnica suave y minuciosa resulta posible resecar la mayor parte de esas lesiones sin grandes inconvenientes. Para controlar los múltiples pequeños vasos que irrigan el tumor se pueden utilizar pequeños clips de plata. Los insulinomas del cuerpo o de la cola también pueden ser extirpados mediante una pancreatectomía distal, en especial si el tumor se encuentra cerca del conducto de Wirsung.

Por otra parte, los tumores profundos, ubicados en el cuello o en la zona proximal del cuerpo, o los tumores múltiples del cuerpo y de la cola, se tratan mejor con la pancreatectomía distal. Aunque la mayor parte de las lesiones benignas de la cabeza, sin tener en cuenta su tamaño, pueden ser enucleadas, si se desea realizar una resección total del tumor puede ser necesario efectuar, en algunos casos, una operación de Whipple o una pancreatectomía distal casi total.[6,15,25] No hemos encontrado ningún insulinoma benigno que necesitara la operación de Whipple.[46] Las lesiones malignas de la cabeza, potencialmente curables, debe ser tratadas con la pancreaticoduodenectomía cefálica. Los insulinomas malignos del cuerpo o cola, con o sin metástasis, se tratan mejor con la pancreatectomía distal. Los insulinomas incurables, definidos por la presencia de metástasis hepáticas, deben ser tratados en forma agresiva tratando de extirpar el tumor primario y las metástasis en las que esa maniobra resulte factible y segura. Esta conducta puede ofrecer una paliación importante para el paciente en cuanto reduce la necesidad de la quimioterapia.

Cuando la exploración completa del páncreas y de las posibles localizaciones ectópicas no han mostrado evidencias de tumor, se debe realizar una pancreatectomía distal, con resección del cuerpo y la cola hasta el nivel de la arteria mesentérica superior. La pieza operatoria es sometida a un cuidadoso estudio macroscópico en busca de insulinomas ocultos. Si no se encuentra ninguno, se deben efectuar estudios por congelación aunque debe recordarse que el diagnóstico de hiperplasia o nesidioblastosis es improbable hasta que no se hayan realizado los estudios histológicos convencionales. La incertidumbre que ocasionaba, en otras épocas, esta particular situación, se ha visto aliviada por los estudios de muestras de sangre venosa y la prueba de la secretina. No consideramos estas operaciones como "pancreatectomías distales a ciegas" cuando los estudios hormonales han mostrado lugares múltiples de hipersecreción que sugieren una alteración difusa de los islotes.

En el paciente que presenta una fuente difusa de producción excesiva de insulina y que, en el preoperatorio, no ha respondido a la administración de diazoxido o análogos de la somatostatina, se indica una ampliación de la resección del páncreas hasta extirpar cerca del 85% del órgano.[3,7] La resección del cuerpo y de la cola suele ser suficiente en el paciente que ha respondido al tratamiento preoperatorio con las drogas mencionadas. Si la resección se extiende más allá del 85%, las posibilidades de aparición de la diabetes posoperatoria aumentan en forma significativa.[46] En las resecciones por lesiones benignas, con independencia de la extensión extirpada, cerca del 10% de los pacientes desarrollan diabetes mellitus en el posoperatorio.[43] En otras épocas, cerca del 10 al 20% de los pacientes mostraban hipoglucemia persistente en relación con insulinomas no descubiertos o como consecuencia de una resección insuficiente cuando existía una hiperplasia difusa.[6,15,43] En la actualidad, es infrecuente la aparición de esa contingencia y sólo cerca del 5% de los pacientes muestran hipoglucemia persistente en los casos en que existen lesiones malignas irresecables, siempre que hayan sido apropiadamente tratados durante la operación. Es casi el 10% de los pacientes con tumores malignos, la estreptozotocina puede controlar en forma efectiva la hipoglucemia. Se pueden utilizar otras técnicas para las metástasis hepáticas, como la ligadura selectiva de la arteria hepática, la embolización o la infusión arterial

de agentes quimioterápicos, como la estreptozotocina o el 5-fluoruracilo.[45] En los últimos tiempos se ha utilizado en forma efectiva la administración de somatostatina e interferón de leucocitos humanos en pacientes seleccionados que, como consecuencia de las metástasis, han mostrado hiperinsulinismo persistente.[60]

Complicaciones del tratamiento

Cuando se utiliza una técnica operatoria bien reglada, la pérdida de sangre es despreciable y la aparición de hemorragia posoperatoria es rara. Sin embargo, las complicaciones importantes siguen apareciendo, tanto después de las enucleaciones como de las resecciones pancreáticas.

Las fístulas pancreáticas aparecen con mayor frecuencia luego de las enucleaciones que de las pancratectomías distales. Se deben dejar drenajes aspirativos en todos los casos, aun cuando se considere improbable la lesión de algún conducto pancreático. Los análogos de la somatostatina han resultado un excelente adyuvante en el manejo de las fístulas pancreáticas importantes. Hasta las fístulas con gran débito pueden cerrar en pocos días luego de la iniciación de ese tratamiento.[50] Los seudoquistes y los abscesos pancreáticos son poco frecuentes pero pueden aparecer luego de las enucleaciones o de la pancreatectomía distal. Las complicaciones significativas, relacionadas en forma directa con el páncreas, se presentan entre el 10 y el 20% de todos los pacientes tratados.[6,7,15,20,25,43] Como ya ha sido mencionado, cerca del 10% de los pacientes desarrollan diabetes mellitus, con absoluta independencia de la magnitud de la resección, pero su evolución suele ser excelente para el restante 90% que no tiene lesiones malignas. Los pacientes con el síndrome MEN I deben ser controlados en forma periódica durante el resto de su vida, dadas las grandes posibilidades de que desarrollen otro insulinoma o tumor insular en la cabeza pancreática residual.[48] Nuestra norma habitual en los pacientes con el síndrome MEN I e hiperinsulinismo es resecar el cuerpo y la cola del páncreas y enuclear todos los tumores que se encuentran en la cabeza o en el proceso uncinado.

SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

En 1955, Zollinger y Ellison describieron los síntomas correspondientes a una diátesis ulcerosa fulminante, caracterizada por una marcada hipersecreción gástrica y la presencia de tumores no beta en el páncreas.[53] Muchas veces las úlceras son múltiples y se localizan, en forma atípica, en el yeyuno. Zollinger y Ellison creyeron que los tumores segregaban un poderoso secretagogo gástrico. Como la diátesis ulcerosa era resistente, tanto al tratamiento médico como a las técnicas quirúrgicas convencionales, esos autores recomendaron la gastrectomía total como tratamiento definitivo.

Esta recomendación fue apoyada luego por el hecho que la mayoría de los pacientes presentaban tumores malignos, que en el momento del diagnóstico, ya tenían metástasis, tanto en los ganglios linfáticos como en el hígado. En consecuencia, se consideró que el tratamiento quirúrgico exitoso del tumor primario sólo era posible en muy pocos casos. En 1959, Gregory y Tracy extrajeron e identificaron gastrina de la mucosa antral; un año después, ese péptido fue purificado.[14] Esos autores demostraron, con prontitud, que los extractos de los tumores del síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) poseían "actividad similar a la gastrina."[54] Luego del desarrollo del radioinmunoensayo para el estudio de la gastrina, propuesto por McGuigan y Trudeau en 1968, la posibilidad de diagnosticar el SZE mostró un considerable progreso. Con los estudios de la actividad gastrínica, el espectro del SZE fue ampliado incluyendo pacientes con enfermedad ulcerosa duodenal típica y aun pacientes con diarrea y síndrome MEN I.[31] En la actualidad se estima que más del 25% de los pacientes con el SZE no poseen úlceras en el momento de su diagnóstico.[64] La diarrea, debida al daño producido sobre la mucosa del intestino delgado por los grandes volúmenes de jugo gástrico segregado que inactivan las lipasas y precipitan las sales biliares, ha sido el síntoma de comienzo en casi un tercio de todos los pacientes que presentan esta enfermedad. El conocimiento referido a la posible presentación de esta enfermedad en pacientes con enfermedad ulcerosa persistente o recurrente, o en pacientes con diarreas, ha permitido que el diagnóstico se haya hecho con mayor frecuencia y en estadios más tempranos que lo que sucedía hace diez años.[39,64,67] Los gastrinomas han llegado a convertirse en los tumores más comunes de los islotes que pueden ser encontrados en la clínica. Otro factor que ha contribuido al diagnóstico es el hecho que, con el desarrollo de potentes drogas antisecretorias (por ejemplo, los bloqueadores de los receptores H_2 y el omeprazol), los pacientes con enfermedad ulcerosa persistente o recurrente pueden ser discriminados con las pruebas de gastrina y se convierten así en medios para un diagnóstico más temprano.[39] Por último, se ha demostrado que el SZE es la manifestación pancreática más común del síndrome MEN I.[48] Los estudios realizados en los miembros de la familia de estos pacientes,

mediante el uso de un conjunto de estudios hormonales, ha conducido, aun en estadios asintomáticos, a la detección temprana de la hipergastrinemia o de niveles excesivos de otras hormonas.

Características clínicas

Los pacientes con el SZE pueden presentar una típica enfermedad ulcerosa duodenal, diarrea o, con menor frecuencia, una complicación aguda como la perforación o la hemorragia. La perforación aguda en una ubicación atípica, más allá de la segunda porción del duodeno, es patognomónica del SZE, pero en la actualidad pocos son los pacientes que se presentan con ese cuadro clínico.[58,64,67] La diarrea, asociada con hipersecreción gástrica ácida, pero sin enfermedad ulcerosa, ha sido el cuadro de presentación en cerca del 25% de los pacientes.[57,60,64] La diarrea se caracteriza por su típica respuesta al tratamiento con los bloqueadores H_2 o el omeprazol. También se detiene cuando se utiliza la aspiración nasogástrica. Estos pacientes presentan signos radiológicos típicos en el estómago y el intestino delgado, que se pueden determinar con los estudios contrastados. Entre esos signos se incluyen los grandes pliegues rugosos del estómago en el fondo y el cuerpo gástricos (hiperplasia de células parietales), aspecto nodular de la mucosa del duodeno y distensión por líquido del intestino delgado proximal. También existe, muchas veces, floculación del bario como consecuencia de la malabsorción generada por el exceso de ácido gástrico. Cerca del 10% de los pacientes tienen úlceras y diarrea. En un pequeño porcentaje de pacientes aparece la esofagitis péptica, con o sin estenosis, que puede ser la única manifestación de la enfermedad ulcerosa. Estos síntomas suelen ser resistentes al tratamiento médico habitual.

Aunque la mayor parte de los pacientes con el SZE se encuentran entre la tercera y la quinta década de la vida, el síndrome puede ser observado en cualquier edad, desde la infancia hasta la novena década. La incidencia en el sexo masculino ha sido cerca del doble que en el femenino. De acuerdo con Friesen, se debe desarrollar un alto grado de sospecha y realizar los estudios pertinentes en los siguientes grupos de pacientes: 1) pacientes jóvenes con cualquiera de las complicaciones graves de la úlcera duodenal aparecida en una enfermedad ulcerosa de larga evolución acompañada de niveles ácidos elevados; 2) pacientes con úlceras anastomóticas o marginales aparecidas luego de gastrectomías del 70% o de hemigastrectomías con vagotomías; 3) pacientes con seriada gastroduodenal que muestran los signos radiológicos característicos; 4) pacientes con diarrea persistente de causa no determinada; 5) pacientes con enfermedad péptica ulcerosa y cualquier endocrinopatía, en especial hiperparatiroidismo o tumores de la pituitaria; 6) pacientes con una importante historia familiar de enfermedad ulcerosa o con un conocido síndrome MEN I, y 7) pacientes con enfermedad ulcerosa y lesiones metastásicas en el hígado.[8] Además de los grupos ya mencionados, los pacientes con hiperparatiroidismo primario, producido por hiperplasia nodular de las células principales más que por un adenoma (en particular cuando el agrandamiento de las glándulas es asimétrico), deben someterse a estudios periódicos de los niveles de la gastrinemia. Dado que la mayor parte de los pacientes con enfermedad ulcerosa son tratados en forma inicial con bloqueadores de los receptores H_2, aquellos que no responden bien o necesitan mayores dosis para aliviar sus síntomas deben ser estudiados para descartar un posible SZE.[64]

Nuestro primer enfoque fue considerar que resultaba poco beneficioso establecer los niveles de la gastrinemia en todos los pacientes con úlceras pépticas demostradas dada la relativa infrecuencia del SZE en la población total de portadores de esa enfermedad. Sin embargo, una determinación simple de la gastrinemia cuesta menos que una operación innecesaria.

En la actualidad sabemos que se deben realizar determinaciones de la gastrinemia en todos los pacientes con enfermedad ulcerosa, así como en los grupos en que el índice de sospecha es elevado. La disponibilidad de los estudios de la gastrinemia ha contribuido, durante la última década, a la obtención del diagnóstico temprano del SZE y, junto con la capacidad de controlar la secreción ácida gástrica y la hipersecreción con drogas, ha conducido a provocar significativos cambios en el tratamiento de los pacientes con el SZE.

Diagnóstico

El SZE se caracteriza por la hipersecreción ácida persistente provocada por la hipergastrinemia. Existen muchas causas de hipergastrinemia, incluyendo la hipoclorhidria o la aclorhidria. Por lo tanto, cuando se intenta establecer el diagnóstico de gastrinoma, se debe determinar, en primer lugar, la presencia de esa excesiva secreción. Teniendo en cuenta que la determinación de la gastrinemia es un método disponible y simple, muchos pacientes muestran hipergastrinemia y son derivados para el tratamiento de un posible SZE sin haber determinado, primero, si la secreción ácida es nor-

mal o anormal. En los pacientes con SZE se debe esperar una secreción de jugo gástrico que exceda los 100 ml/h, o una secreción basal (BAO) de más de 15 mEq/h siempre que tengan intactos los nervios vagos y el estómago. La BAO está elevada en relación con la secreción máxima (MAO), como consecuencia de la hipersecreción autónoma de gastrina. En consecuencia, la relación BAO/MAO es de 0,6 o mayor. El método común para realizar este estudio consiste en colocar una sonda nasogástrica para efectuar la recolección basal de jugo gástrico durante una hora, seguida por la administración de pentagastrina y otra recolección en la siguiente hora. Aunque los niveles ya mencionados cumplen con los criterios diagnósticos para el SZE, algunos pacientes con enfermedad temprana presentan un BAO menor de 15 mEq/h y una relación inferior a 0,4, aunque con niveles elevados de gastrina en sangre.

El rango normal de la gastrinemia varía con el método utilizado y el laboratorio en que se aplica, pero en la mayoría de los pacientes es de 150 pg/ml o inferior. Los niveles basales entre 150 a 200 pg/ml son sospechosos pero no diagnósticos aun con niveles normales o elevados de secreción ácida. Los niveles de gastrina exceden los 1.000 pg/ml en los pacientes con aclorhidria. Una vez que se ha establecido que un paciente, con niveles gastrínicos ubicados en los rangos normal-alto o por encima de ellos, presenta además una secreción ácida excesiva, se debe efectuar una prueba de estimulación con secretina para poder confirmar el diagnóstico de SZE. Ésta es la prueba más importante en la mayor parte de los pacientes que muestran elevación de la gastrinemia y de la secreción gástrica. Los individuos normales y los que presentan alguna de las numerosas entidades clínicas relacionadas con la hipergastrinemia muestran descenso de la gastrinemia o no modifican los niveles iniciales luego de la inyección de secretina. En forma paradojal, los pacientes con el SZE manifiestan aumentos de la gastrina hasta 100 pg/ml o más, entre 2 y 5 minutos después de la inyección de secretina. Luego de haber establecido los niveles basales de gastrinemia, se toman muestras a los 2, 5, 10, 15 y 20 minutos luego de la inyección de 2U/Kg de secretina. Casi todos los pacientes con gastrinoma muestran un aumento dentro de los primeros 10 minutos. Los resultados falsos positivos se producen en la aclorhidria, pero ello no constituye problema salvo que exista obstrucción de la salida gástrica o exista un seudo SZE, como sucede en la gastrectasia diabética. En raras ocasiones el antro gástrico retenido puede producir falsos positivos. En los pacientes con niveles muy elevados de gastrina (> 1.000 pg/ml) e hiperacidez, el diagnóstico puede ser efectuado en forma segura sin mayor dificultad y la prueba de la secretina puede ser obviada. En algunos casos resulta difícil diferenciar los pacientes que portan el raro síndrome de hiperplasia antral de las células G de los gastrinomas verdaderos, ya que ambos tipos de individuos presentan síntomas similares.[9] En general, los pacientes con hiperplasia de las células G no responden a la estimulación con secretina pero muestran un marcado aumento de los niveles de gastrina luego de la comida proteica de prueba. Los pacientes con el SZE, por otra parte, no sólo responden a la estimulación con secretina sino que, además, no elevan la gastrinemia luego de la comida proteica de prueba. Aunque la hiperplasia primaria de las células G es una rara condición, ella debe ser descartada con las comidas proteicas de prueba. Si la respuesta a esa prueba es mayor que la provocada por la secretina se debe considerar la existencia de una hiperplasia de las células G. Otra causa de hipergastrinemia asociada con hiperacidez es la obstrucción de la salida gástrica. Algunas veces esos pacientes suelen mostrar una respuesta dudosa a la secretina. En esos casos, se debe repetir el estudio luego de haber mantenido una aspiración nasogástrica durante algunos días. Otra preocupación adicional proviene de la posibilidad de que el gastrinoma pueda segregar una forma de gastrina que no sea detectada por los radioinmunoensayos comunes.[22] Si la evidencia clínica se orienta hacia el SZE, a pesar de los niveles normales de gastrina, se deben remitir muestras de sangre a laboratorios donde se realizan técnicas múltiples para la determinación de la gastrinemia.[53]

Una vez que el diagnóstico de SZE ha sido establecido mediante las pruebas de laboratorio, se deben efectuar los estudios destinados a descartar el síndrome MEN I. Ésta es una actitud esencial ya que un tercio de los pacientes con el SZE presentan esta endocrinopatía. Si el síndrome MEN I está presente, más del 90% de los pacientes presentarán hiperparatiroidismo o antecedentes de una paratiroidectomía previa.[48] Por lo tanto, si la calcemia se encuentra en el valor normal alto, o está elevada, se debe proceder a determinar el nivel de parathormona C terminal. Si se establece que el paciente presenta un hiperparatiroidismo, se puede concluir que la causa es una hiperplasia de las células principales y entonces deberán efectuarse otros estudios para establecer la existencia de alguna enfermedad cortical. El trastorno pituitario más común que se encuentra en el síndrome MEN I es el prolactinoma aunque, algunas veces, se encuentran adenomas secretantes de ACTH o de la hormona de crecimiento.

En general, en los pacientes con el síndrome MEN I con hiperparatiroidismo, se recomienda efectuar primero la paratiroidectomía para luego repetir los estudios de la gastrinemia y de la secreción ácida[51] ya que, en algunos pacientes, ellos pueden volver a lo normal una vez que se elimina la estimulación producida por el elevado nivel de la calcemia. Los pacientes con el síndrome MEN I, o con un gastrinoma, muestran respuestas positivas a la secretina, confirmando, de esta forma, que existe un tumor que segrega gastrina. No obstante, esos pacientes pueden permanecer asintomáticos y con niveles normales de gastrina durante lapsos variables.

Variedades del síndrome de Zollinger-Ellison

Una vez que el diagnóstico de SZE ha sido establecido en forma precisa, es importante clasificar y estadificar el tipo de afección existente. Tal como ya se ha insistido, el síndrome MEN I debe ser tenido en cuenta aun en aquellos pacientes que carecen de antecedentes familiares para esa enfermedad. En más de la mitad de los pacientes (66%), el ZES aparece en forma esporádica y no está asociado con otras endocrinopatías. Dada la elevada incidencia de malignidad (60%), en especial en los casos esporádicos, debe establecerse la presencia o ausencia de metástasis hepáticas antes de considerar cualquier plan de tratamiento. Otra importante consideración es la que se relaciona con la localización del tumor primario, dentro o fuera del páncreas o en una ubicación ectópica, como el duodeno, el estómago, el yeyuno y el ovario.[49,65] En los pacientes con SZE esporádico, cerca del 20% de los gastrinomas se encuentran fuera del páncreas mientras que, en el MEN I, el páncreas siempre está comprometido aun cuando muchos de los pacientes pueden tener gastrinomas ectópicos en el duodeno.

Numerosas evidencias sugieren que los pacientes con gastrinomas extrapancreáticos tienen mayores probabilidades de tener tumores benignos en comparación con los pacientes cuyo tumor es intrapancreático. En la actualidad, se estima que sólo el 40% de los gastrinomas extrapancreáticos son malignos en el momento del dignóstico.[34,49,65] La determinación de la mayor parte de esos factores puede ser efectuada, antes de la operación, mediante las técnicas habituales.

Localización

En la última década, la localización de los gastrinomas ha llegado a convertirse en un factor crítico en el tratamiento del SZE.[13,39,49,55,64] En este lapso, el enfoque del tratamiento ha sufrido cambios revolucionarios. Mientras que la gastrectomía total era considerada en otras épocas como el tratamiento de elección en casi todos los pacientes con el SZE, en relación con los efectos lesivos producidos por la hipersecreción ácida continuada, el acento ha sido colocado en la actualidad en la identificación y la resección de los tumores curables.[4,8,39,49,64,65,67] Este cambio se ha producido porque los seguimientos alejados mostraban que la progresión del tumor producía la muerte en muchos de esos pacientes aun cuando la enfermedad ulcerosa fuera tratable mediante potentes drogas antisecretoras. Por otra parte, se han desarrollado técnicas más sensibles que permiten estadificar y localizar la enfermedad.

Los estudios con TC, con o sin contraste, son los primeros que deben efectuarse. Aunque no resultan de mucha utilidad para detectar los tumores primarios, tienen suficiente sensibilidad como para identificar las metástasis hepáticas y, en algunos casos, la hipertrofia ganglionar. Se estima que cerca del 96% de los pacientes con metástasis hepáticas pueden ser identificados por equipos de TC de tercera o cuarta generación.[45] Si el resultado de la TC es negativo, los siguientes estudios por realizar son la arteriografía pancreática y hepática selectivas.

La arteriografía puede mostrar el tumor primario sólo en algunos casos pero resulta útil si da resultados positivos.[49] Es más probable que el tumor sea detectado si posee un diámetro superior a 2 cm y nace en el páncreas. La angiografía también es de utilidad para demostrar la mayor parte de las metástasis hepáticas y, junto con la TC, es confiable para este estudio en casi todos los casos, excepto cuando esas metástasis son menores que 1 cm de diámetro. Cuando esos estudios resultan negativos y no aparecen metástasis hepáticas, debe tenerse en cuenta la THVS de las venas pancreáticas y hepáticas para el estudio de los niveles de gastrina.[13] Existen varias razones de importancia que favorecen este estudio. Los estudios convencionales fracasan en la demostración de más del 50% de los tumores en los pacientes con pruebas bioquímicas de SZE y en más del 40% de los que fueron explorados sin tener imágenes preoperatorias no fueron encontrados tumores durante la operación.[58] Aunque los resultados obtenidos con la THVS son controvertidos, hemos encontrado que este método es valioso en el estudio de pacientes con gastrinomas ocultos pasibles de curación.[13,49,55,57,58] La técnica es cara; necesita un tiempo prolongado para su ejecución y requiere una gran experiencia por parte del radiólogo así como estudios confiables de la gastrina. Por otra parte, los gradientes hormonales deben ser determinados mediante

mediciones simultáneas de la gastrina en las venas peripancreáticas y en la sangre arteria central para evitar errores de interpretación que pueden resultar de los rápidos cambios que se producen en la secreción de estos gastrinomas. Es necesario estar atento a las variaciones anatómicas que presenta el sistema venoso peripancreático a fin de evitar errores en la localización de los tumores. La toma de muestras de sangre venosa hepática es la única técnica por la que se pueden detectar metástasis hepáticas ocultas o los muy raros gastrinomas primarios del hígado.[49]

Esta técnica ha resultado de gran utilidad en la identificación de los gastrinomas ectópicos. Por su intermedio se ha podido predecir cuáles pacientes con síndrome MEN I y gastrinomas pueden tener probabilidades de beneficiarse con las exploraciones quirúrgicas, Los pacientes con el síndrome MEN I y zonas localizadas de hipersecreción gastrínica pueden beneficiarse con la resección quirúrgica o la enucleación tumoral, mientras que los pacientes con hipergastrinemia difusa, demostrada por la presencia de elevadas concentraciones de gastrina en todas las muestras venosas, se benefician más con el tratamiento médico. Sin la información que provee la THVS esas localizaciones tumorales no podrían detectarse con cierto grado de confianza ni en el preoperatorio ni el momento de la operación. En los últimos 10 años en los que hemos utilizado la THVS en el estudio de 46 pacientes con evidencias bioquímicas de SZE, inclusive algunos síndromes MEN I, hemos sido capaces de encontrar gastrinomas en el páncreas, ganglios linfáticos o en ubicaciones extrapancreáticas en todos los casos con excepción de uno.[55,57] Se han detectado tumores de 2 mm de diámetro como consecuencia de exploraciones centradas en la región donde el tumor había sido previsto por los resultados de la THVS. La única excepción fue un paciente en el que se había perforado una gran úlcera duodenal y que fue curado con la duodenectomía y antrectomía, en la que puede haber estado incluido un pequeño tumor.

Las diferencias en los resultados publicados con el uso de la TVHS y ulteriores exploraciones, parecen estar relacionadas con la técnica utilizada, la interpretación de los gradientes de gastrina, la diligencia ejercida durante la exploración quirúrgica y, quizás, la selección de los pacientes. Sin embargo, creemos que con este enfoque el 30% de los pacientes con SZE esporádico pueden ser curados con la resección del tumor.[58] Las muestras venosas selectivas, obtenidas en pacientes apropiados, ha constituido un avance llamativo para la localización de los tumores y para la selección del tratamiento operatorio de los pacientes con síndrome esporádico de SZE. Además, su utilización en todos los pacientes con síndrome MEN I, sin metástasis hepáticas, ha permitido encontrar algunos pacientes de ese grupo que pueden ser tratados, con buenos resultados, mediante la pancreatectomía parcial o la enucleación del o los tumores de la cabeza del páncreas o el duodeno.

Tratamiento

CONTROL NO QUIRÚRGICO DE LA HIPERSECRECIÓN GÁSTRICA

Hasta la aparición de las drogas destinadas a controlar la hipersecreción ácida, el objetivo de la intervención quirúrgica consistía en resecar todo el estómago, que era la fuente de morbimortalidad por hemorragias masivas o perforaciones. Luego de la introducción de potentes drogas antisecretoras producida en la última década, la secreción gástrica puede ser suprimida en forma efectiva con tratamiento médico.[29] La posibilidad de controlar el estado hipersecretorio permitió que las operaciones pudieran ser efectuadas en forma electiva, no sólo con reducción de la mortalidad de la gastrectomía total sino con disponibilidad de más tiempo para una evaluación preoperatoria más completa, incluyendo la localización de los tumores potencialmente curables. Considerando que el tratamiento con esas drogas era tan efectivo, algunos médicos dejaron de tener en cuenta la gastrectomía o las exploraciones en busca del tumor y se consideró como quirúrgicos sólo a aquellos pacientes que no respondían al tratamiento farmacológico. Otros autores recomendaban la exploración de rutina cuando no había metástasis hepáticas pero se limitaban a la ejecución de vagotomías ya que ello aumentaba el efecto de los bloqueadores H_2. Sin embargo, se ha despertado un importante interés por la localización y tratamiento quirúrgico de todos los pacientes con enfermedades potencialmente curables, teniendo en cuenta el conocimiento creciente del potencial maligno de los gastrinomas, la demostración de que la mortalidad a largo plazo depende más del cáncer que de la enfermedad ulcerosa y la posibilidad de curar algunos pacientes con gastrinomas diagnosticados en estadios tempranos.[4,8,39,49,58,64,65,67] El tratamiento con fármacos puede ser el de elección en pacientes seleccionados cuando la curación no es posible y el control adecuado del ácido evita la necesidad de la gastrectomía total.

Tanto los bloqueadores H_2, solos o en combinación con drogas anticolinérgicas, como el omeprazol, han sido utilizados en forma exitosa para el tratamiento médico de la hipersecreción ácida del SZE. El omeprazol, derivado del

benzimidazol, produce una fuerte inhibición de la ATPasa de la bomba de protones K^+/H^+ de las células parietales. Es la más poderosa droga antisecretoria disponible y con una sola dosis por día inhibe la producción del ácido durante 24 horas. La tasa de fracasos en el largo plazo con la cimetidina varía entre 0 y 7,5%.[64] Entre las causas de esos fracasos se encuentran su administración en dosis subóptimas, la taquifilaxis para el fármaco, los efectos colaterales y la mala aceptación por parte del paciente. No se han demostrado efectos debidos a la toxicidad a pesar del uso de las altas dosis de bloqueadores de los receptores H_2 o de omeprazol que es necesario administrar para tratar a los pacientes con SZE. Las altas dosis de cimetidina, con sus efectos antiandrogénicos, pueden producir impotencia, tensión mamaria y ginecomastia en la mayor parte de los pacientes varones (60%) pero esos efectos son reversibles si se administra otro fármaco. Dado que el omeprazol ha mostrado ser más efectivo, de mayor duración (48 horas) y, en apariencia, libre de efectos colaterales, puede llegar a ser la droga de elección para el tratamiento de los pacientes con SZE cuando ella sea de más fácil obtención. La preocupación por el desarrollo de neoplasias gástricas secundarias a la aclorhidria total obliga a adoptar supervisión y seguimiento estrechos.

La somatostatina es otra droga que se ha agregado en fecha reciente al conjunto terapéutico propio del tratamiento de los tumores insulares funcionantes.[27,50,58,59] Con la disponibilidad de análogos de la somatostatina de acción prolongada (somatostatina [SMS]201-995), se ha hecho factible el tratamiento del SZE dado que esta droga inhibe tanto la secreción de la gastrina como la del ácido. En la mayoría de los pacientes, la inyección de una dosis de 50 a 100 μ cada 6 o 12 horas suprime la secreción ácida y restaura la relación BAO-MAO a lo normal.

Existen importantes evidencias respecto de que su uso prolongado puede reducir la masa parietal y provocar una gastrectomía no quirúrgica. Aunque el SMS 201-995 ha resultado un agente hormonal efectivo para el tratamiento de algunos tumores insulares malignos, su utilización resulta desalentadora para el control del crecimiento del gastrinoma, en especial en los pacientes cuyos tumores segregan grandes cantidades de gastrina y que no responden a los agentes quimioterápicos, como la estreptozotocina o el 5-fluoruracilo.[59]

TÉCNICA QUIRÚRGICA

El objetivo actual del tratamiento quirúrgico de los pacientes con SZE es la resección del gastrinoma. Esto no era considerado factible en la mayor parte de los pacientes encontrados en los primeros tiempos de la historia de la enfermedad y, por ello, la gastrectomía total se convirtió en el tratamiento de elección. Las intervenciones dirigidas al tumor resultaron inútiles porque el diagnóstico no se realizaba, en la mayor parte de los casos, en estadios pasibles de curación, por la presencia de metástasis ocultas y porque la enfermedad ulcerosa fulminante era un riesgo permanente si se conservaba el estómago en un paciente con tumor residual. Los diagnósticos más tempranos, la mejor localización del tumor y la disponibilidad de drogas antisecretoras han convertido a la gastrectomía total en una técnica indicada sólo para pacientes seleccionados, cuando otros procedimientos o drogas resultan insatisfactorios.[39,64]

En la actualidad se realizan intensos esfuerzos para identificar a los pacientes que tengan posibilidades de curación mediante la resección del tumor ya que se considera que por lo menos el 30% de ellos presenta una afección localizada en el momento del diagnóstico.[39,46,47,49,64] En los pacientes portadores de un SZE esporádico, sin evidencias de metástasis hepáticas, la exploración del páncreas y las vísceras contiguas se realiza a través de una incisión transversa supraabdominal. A menos que la arteriografía o la TC hayan demostrado la presencia del tumor, los estudios de muestras de sangre para la determinación de gastrina son el mejor método para localizar la zona donde se encuentra el tumor.[58] La determinación de la gastrina en esas muestras venosas puede localizar el gastrinoma en la cola, el cuerpo, el proceso uncinado o, lo que es más común, en la zona del duodeno o la cabeza del páncreas.[55] Con menos frecuencia, los gradientes venosos sugieren una localización hepática, yeyunal o gástrica sin aumentos en los niveles gastrínicos de origen pancreático. Si luego de haber movilizado, observado y palpado el páncreas no se logra identificar el tumor, la búsqueda se focaliza en la zona identificada por las muestras venosas. Si no se encuentra tumor, se deben extirpar los ganglios linfáticos peripancreáticos para su estudio por congelación. La mayor parte de los tumores esporádicos de la cola, el cuerpo, el proceso uncinado y la cabeza (si son mayores de 1 cm) pueden ser vistos o palpados. Los tumores mayores de 2 cm, que se encuentran en el cuerpo o la cola, se tratan mejor con la pancreatectomía distal; sin embargo, si es posible, los tumores ubicados en la cabeza deben ser enucleados. En más del 40% de los pacientes, luego de una amplia exploración, no se detecta tumor alguno.[4,8,58,64] Si las muestras venosas han identificado la región de la cabeza del páncreas como el lugar de origen de la secreción de gastrina, debe abrise el duodeno en forma longitudinal

en la segunda porción. Hemos encontrado que el duodeno es el lugar más frecuente donde se alojan los gastrinomas ocultos.[55] Estos tumores suelen no ser vistos ni palpados hasta que se realiza la exploración intraluminal. Los microgastrinomas pueden tener un diámetro de 2 mm y no son detectados hasta que se palpan bajo la mucosa, luego que la pared del duodeno ha sido evaginada a través de la incisión duodenal. Estos tumores pueden ser tratados con resección local. Los ganglios peripancreáticos, ubicados en la zona de drenaje linfático del gastrinoma, deben ser resecados porque éste puede ser el único método para determinar si el gastrinoma es maligno.

En otras épocas se consideraba que las metástasis regionales impedían la curación. Sin embargo, existen crecientes evidencias de que la actividad biológica de los gastrinomas malignos, que han dado metástasis ganglionares, difiere de la propia de los tumores que presentan metástasis en el hígado. La resección quirúrgica, tanto del tumor primario como de los ganglios, puede curar al paciente.[34,58,64] Creemos que las curaciones obtenidas luego de la resección del llamado "gastrinoma linfático primario" son sólo muestras de esas situaciones. En todos los casos publicados, se había realizado una gastrectomía total o parcial, previa o concomitante con la resección del ganglio invadido.[64] El tumor primario podría haber sido ignorado por los estudios patológicos de rutina si hubiera estado ubicado en la pared del duodeno proximal, en la región pilórica o en el antro. Durante los últimos dos años hemos resecado cinco gastrinomas duodenales primarios que tenían 2,5 mm de diámetro o menos. Dos gastrinomas estaban asociados con un ganglio metastático y en ambos casos, los niveles de gastrina retornaron a lo normal. Creemos que los microgastrinomas de tan pequeño tamaño no pueden ser detectados por la ecografía intraoperatoria explicando así el fracaso de la exploración. Si no se utiliza la toma de muestras venosas selectivas y el tumor permanece no detectado luego de una cuidadosa exploración, la ecografía intraoperatoria puede ser de utilidad para descubrir pequeños tumores ubicados en la cabeza del páncreas. Sin embargo, es probable que los resultados sean limitados. Teniendo en cuenta la elevada incidencia de los tumores duodenales primarios pequeños (20 a 30%), la duodenotomía con inspección y palpación prolijas del duodeno es un componente esencial de una exploración completa. Si el examen de todos los sitios mencionados arroja resultados negativos debe inspeccionarse el hilio esplénico, la raíz del mesenterio y los ovarios. Debe volver a palparse el hígado en forma bimanual. Por desgracia, los raros gastrinomas hepáticos primarios suelen ser muy pequeños para ser detectados con la arteriografía o los estudios de muestras venosas.[49,65]

En nuestros dos pacientes con tumores primarios de hígado, la resección local fue posible aun cuando esos tumores eran profundos y se ubicaban en el lóbulo derecho del hígado. Ambos pacientes siguen mostrando niveles séricos normales de gastrina. Nuestra experiencia durante la última década sugiere que cerca del 30% de los pacientes con SZE esporádico presentan tumores benignos o de baja malignidad que, potencialmente, pueden ser curables sin necesidad de efectuar duodenopancreatectomías o pancreatectomías totales.

Los pacientes con el SZE y metástasis hepáticas presentan un problema terapéutico más complejo. Aun cuando la hipersecreción ácida puede ser controlada en la mayor parte de los pacientes, el crecimiento tumoral puede producir la muerte del paciente en pocos años. Algunos pacientes pueden vivir durante mucho tiempo. A pesar de las publicaciones referidas a la detención del crecimiento tumoral luego de la gastrectomía total, son poco los pacientes que han reaccionado favorablemente al tratamiento de sus metástasis hepáticas.[4,8,39,45,64,67] Este procedimiento se reserva, en la actualidad, para los pacientes que son capaces de adaptarse a un tratamiento farmacológico o que no responden a esa medicación. Para el tratamiento de las metástasis hepáticas se han propuesto diferentes técnicas y drogas.[39,41,45,64,67] Entre ellas se pueden citar la quimioterapia por infusión intraarterial, la embolización arterial hepática y la resección quirúrgica en pacientes seleccionados con sólo una o dos metástasis. La estreptozotocina, el 5-fluoruracilo, el DTIC y la adriamicina son quimioterápicos que han sido utilizados con diferentes grados de éxito. Hemos encontrado que los análogos de la somatostatina han mostrado algunos resultados promisorios pero no han ofrecido beneficios en los pacientes que no responden a la quimioterapia convencional. En forma más reciente, se ha utilizado el interferón; los informes preliminares ofrecen resultados alentadores.

SÍNDROME DE NEOPLASIAS ENDOCRINAS MÚLTIPLES (MEN)

El tratamiento de los pacientes con el síndrome MEN y de SZE sigue siendo motivo de controversias. Numerosos grupos aconsejan el tratamiento médico porque consideran que la naturaleza difusa de la enfermedad de los islotes pancreáticos impide la curación con cualquier tipo de operación a menos que se trate de una pancreatectomía total.[58] Sin embargo, to-

dos ellos coinciden en que la paratiroidectomía está indicada si el paciente presenta hipercalcemia. Muchos pacientes con síndrome MEN I, que desarrollan el SZE, han recibido una paratiroidectomía previa debido a la hiperfunción de esa glándula ya que esa hiperfunción endocrina suele diagnosticarse mucho tiempo antes de que aparezcan los síntomas de la enfermedad insular. Varios grupos, que han tenido experiencia con las resecciones pancreáticas en pacientes con síndrome de MEN I, prefieren ahora el tratamiento médico por la incapacidad que esas operaciones muestran para restaurar los niveles normales de gastrina.[4,58] Sin embargo, ninguno de esos grupos utilizó en el preoperatorio las muestras venosas para la determinación de gastrina con el fin de localizar el lugar del páncreas en que los tumores estaban ubicados. Otros grupos se expiden en favor del uso de intensos estudios de localización, pero recomiendan la exploración quirúrgica sólo en aquellos pacientes con síndrome de MEN I que ofrecen estudios por imágenes con resultados positivos.[64] Este tipo de enfoque reconoce la posibilidad de poder detectar los tumores de tamaño suficiente por esos métodos pero esto implica que los pacientes con síndrome de MEN I con tumores pequeños pueden producir metástasis y que algunos de esos pacientes pueden ser curados de su hipergastrinemia con la pancreatectomía radical. Se menosprecia el hecho de que los tumores más pequeños pueden metastatizar y que algunos de esos pacientes pueden tener gastrinomas localizados, aunque la enfermedad de los islotes adquiera características difusas.[48] Estamos de acuerdo en que la pancreatectomía total es el único procedimiento que puede curar el paciente con un síndrome de MEN I que todavía no presenta metástasis hepáticas. Sin embargo, esta operación suele estar contraindicada porque sus beneficios son superados por la mortalidad operatoria y la morbilidad en el largo plazo dependiente de la diabetes insulinodependiente. La excepción podría estar representada por el paciente con un síndrome de MEN I perteneciente a una familia en la que existen fuertes antecedentes de mortalidad por tumores malignos de los islotes. En los pacientes con síndrome de MEN I no debe desconocerse el potencial maligno de los tumores de los islotes, por lo que su detección temprana puede evitar los fallecimientos producidos por la evolución del tumor.

Ha sido nuestra norma durante la última década realizar el muestreo venoso selectivo en todos los pacientes con síndrome de MEN I y con SZE para establecer la existencia de una posible fuente de producción de gastrina localizada o difusa.[13] Más del 25% de esos pacientes mostraron una fuente localizada de gastrina y los gastrinomas causales fueron enucleados de la cabeza del páncreas durante una operación.[55,58] Además, se realizó la pancreatectomía distal en todos los pacientes para extirpar tumores palpables o para reducir la masa de tejido pancreático con un posible contenido tumoral. Aunque ningún paciente fue curado, tal como se estableció con la prueba de secretina, la gastrina sérica basal se normalizó y se eliminó la necesidad del uso de las drogas antisecretoras. Durante un seguimiento de más de 9 años, sólo un paciente desarrolló hipergastrinemia, que apareció junto con el comienzo de un hiperparatiroidismo recurrente. Luego de la reoperación sobre las paratiroides, tanto la calcemia como la gastrinemia volvieron a sus niveles normales. Si la resección o enucleación se realizan en base a la imagen desarrollada por el tumor en los estudios correspondientes, el procedimiento puede resultar inútil para disminuir la gastrina sérica porque las lesiones extirpadas pueden estar segregando otras hormonas y no gastrina.[48] En los pacientes que poseen múltiples sitios de producción de gastrina o en los que esa hormona es segregada en forma difusa, la intervención quirúrgica ha resultado incapaz de mejorar el SZE aunque resulte justificada cuando existen tumores grandes que pueden ser extirpados. Dado el limitado número de pacientes con síndrome MEN I y SZE que han sido estudiados para la ejecución de una operación paliativa o curativa mediante las determinaciones de gastrina realizadas en muestras venosas, debe aceptarse que el juicio definitivo respecto al mejor tratamiento está sujeto a una mayor experiencia.[58] Nuestros resultados nos alientan para continuar seleccionando pacientes en base al estudio de las muestras de sangre venosa.

En los pacientes con síndrome de MEN I, el aspecto funcional (SZE) y el potencial maligno de la enfermedad deben ser tenidos en cuenta en cada caso. La aparente baja incidencia de malignidad hallada en el síndrome de MEN I no debe llevar a la asunción de actitudes complacientes respecto de esta posibilidad ya que los pacientes añosos que presentan este síndrome pueden morir por metástasis hepáticas. Los seguimientos prolongados luego de la enucleación de las resecciones pacreáticas distales o de la quimioterapia deben incluir estudios periódicos con TC para detectar la aparición de nuevos tumores. Se debe considerar la reoperación aun si los niveles de gastrina se han normalizado o si la hipersecreción resulta controlable con el tratamiento farmacológico. Muchas veces, los pacientes con el síndrome de MEN I presentan tumores secretantes de diferentes hormonas y la aparición de un nuevo tumor no significa, en forma necesaria, que manifiesten secreción de gastrina.

Resultados del tratamiento

En el pasado, la mortalidad asociada con el SZE se relacionaba, en forma especial, con las complicaciones producidas por la grave enfermedad ulcerosa y las dependientes de la gastrectomía total.[4,8,39,64,67] Con el control de la diátesis ulcerosa logrado con los potentes antisecretores y con un mejor seguimiento de los pacientes, llegó a demostrarse que los fallecimientos producidos por el SZE se relacionaban con las metástasis.[4,8,41,45,64,67] En la actualidad, aunque el diagnóstico se realiza en estadios más tempranos, la malignidad de los gastrinomas, determinada por la presencia de invasión ganglionar o metástasis hepáticas, alcanza al 60 o 70% de los casos. El índice proyectado de curaciones del 25 al 30% se obtiene tomando en cuenta que un tercio de ellos presenta el síndrome de MEN I y otro tercio tiene metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico; esos pacientes parecen, por cierto, poco pasibles de curación con las resecciones hepáticas, quimioterapia o interferón. No se conoce el porcentaje de pacientes con malignidad limitada a los ganglios regionales y que son curables, aunque los resultados preliminares son alentadores.[34,58,67]

Es necesario disponer seguimientos prolongados en un mayor número de pacientes antes de poder expresar recomendaciones definitivas respecto del mejor tratamiento del paciente con un SZE. En la actualidad, se estima que el 50 al 70% de los pacientes con metástasis hepáticas responden a la quimioterapia o al interferón.[41,45] La supervivencia de 5 años para los pacientes sin metástasis hepáticas es casi del 100%.[4,39,64,67] Algunos pacientes con metástasis hepáticas pueden sobrevivir durante 10 años o más, aunque el pronóstico de la mayoría de los pacientes debe considerarse reservado hasta que el crecimiento del tumor y la respuesta a la quimioterapia hayan sido determinados en cada caso.

GLUCAGONOMA (SÍNDROME HIPERGLUCÉMICO-CUTÁNEO)

Características clínicas

El primer paciente bien documentado, portador de la constelación de características propias del síndrome de glucagonoma, fue descrito por McGavran y col. en 1966, pero ese síndrome no fue ampliamente reconocido hasta que Mallison y col. publicaron, en 1974, nueve casos con cuyo estudio pudieron establecer las manifestaciones típicas de ese síndrome.[28,30] Esos autores indicaron que todos esos pacientes presentaban una erupción (rash) característico (eritema migratorio necrolítico) y diabetes mellitus que, en la mayor parte de los casos, era leve o moderada. La mayoría de los pacientes también presentaban anemia normocrómica normocítica, hipoaminoacidemia, pérdida de peso, glositis con lengua rojiza, estomatitis comisural, onicólisis, depresión, niveles elevados de glucagon y un tumor de células alfa del páncreas.[1,8,16,33,57,67] El síndrome de las 4D se conforma con: *d*iabetes, *d*iarrea. *d*emencia y *d*ermatosis. Debe ser investigado todo paciente de 60 años, o más, que desarrolla diabetes, no acompañada de antecedentes familiares de ese tipo. La trombosis profunda recurrente no explicada indica también la posibilidad de la existencia de un glucagonoma.

Con el desarrollo de los inmunoensayos para la determinación del glucagón y el conocimiento de la constelación de signos y síntomas propios del síndrome, se obtuvieron detecciones en muchos pacientes; sin embargo este síndrome sigue siendo considerado raro.[16] Se han descrito algo más de 200 casos de glucagonoma y muchos de esos pacientes fueron considerados así por los estudios inmunohistoquímicos realizados en los tumores insulares resecados o se encontraron en pacientes con síndrome de MEN I, sea por los estudios hormonales o luego de la resección del tumor.[55,57] En estos casos, el síndrome clínico característico todavía no se había desarrollado. La aparición de los glucagonomas es algo más frecuente en las mujeres y la mayor parte de los pacientes tienen entre 40 y 60 años de edad. Casi todos los portadores de este síndrome presentan un gran tumor pancreático de células alfa.[20,45] Aunque se han publicado casos de tumores de células alfa de 1 cm, los pacientes con este síndrome han mostrado tumores de diámetros que variaron entre 3 y 35 cm.[1,16,28,33,35] No parece haber relación entre la gravedad clínica del síndrome, los niveles de glucagón y el tamaño del tumor. Se considera que cerca del 70% de los pacientes con este síndrome tienen tumores malignos. Cuando el tumor es maligno, cerca del 50% presentan metástasis hepáticas y, con menor frecuencia, invasión de los ganglios peripancreáticos. Pocos pacientes con glucagonomas malignos muestran metástasis óseas.

Diagnóstico

El diagnóstico del glucagonoma puede ser realizado sin dificultad mediante la determinación del nivel sérico de glucagón con los inmunoensayos comunes. Todos los pacientes con ese síndrome que han sido estudiados, presentan una definida elevación de los niveles séricos del glucagón. Se pueden realizar estudios

de estimulación utilizando calcio, secretina y otras drogas, pero ellos son innecesarios en los pacientes que muestran los signos clínicos característicos.

Esta actitud contrasta en forma notable con el SZE, en el que los niveles de gastrina suelen encontrarse cercanos a los límites normales y las pruebas de estimulación son necesarias para confirmar el diagnóstico. La mayor parte de los pacientes no son diagnosticados hasta que aparece el rash y se diagnostica la diabetes.[1,8,16,28,45,67] En pocos pacientes el diagnóstico se hace en base al comienzo de la diabetes en edad adulta sin antecedentes familiares, la pérdida de peso y la depresión.[57] La realización de las determinaciones de glucagón en todas las diabetes que comienzan en la adultez, es, con toda probabilidad, un método que no presenta buena relación costo/efectividad aunque está basado en un estudio de autopsias realizadas en 366 diabéticos en los que se encontraron 3 (0,8%) que tenían un glucagonoma.[1] En el momento del diagnóstico, la mayor parte de los pacientes han perdido mucho peso. En un significativo número de ellos puede palparse una masa tumoral abdominal superior. Muchos tienen diabetes o rash de larga evolución, hasta 10 años, y la erupción cutánea muchas veces es grave y debilitante. Para confirmar el diagnóstico puede ser necesario efectuar repetidas biopsias. En la mayoría de los casos, los signos clínicos sugieren, además, que el crecimiento del tumor se ha realizado en forma muy lenta.[16]

Además de la elevación del nivel sérico de glucagón, que confirma el diagnóstico, se deben efectuar otros estudios de laboratorio, entre los cuales se incluye el dosaje en sangre de aminoácidos y proteínas, glucosa, factores de coagulación, colesterol y calcio. En algunos casos, la naturaleza maligna del tumor, aun sin metástasis demostrables, puede ser confirmada por el hallazgo del aumento del antígeno carcinoembrionario (CEA), de la beta-gonadotrofina coriónica humana o del antígeno hidrocarbonado (CA 19.9).

Localización

Los estudios con TC constituyen la técnica de elección tanto para localizar el glucagonoma primario como para demostrar la existencia de metástasis. Dado que en el momento del diagnóstico la mayor parte de los tumores tienen un diámetro de 3 cm, o mayor, su identificación rara vez resulta difícil. Esos tumores pueden nacer en cualquier parte del páncreas, pero la cola y el cuerpo parecen ser los sitios más frecuentes.[16,33] La arteriografía selectiva también es efectiva para la demostración de los glucagonomas que, en forma característica, aparecen como lesiones muy vascularizadas y con marcada relleno capilar (blush). Con este método se pueden localizar tanto los tumores primarios como las metástasis. La arteriografía debe ser efectuada como complemento de la TC ya que esta prueba es más sensible para detectar las metástasis hepáticas pequeñas y puede predecir mejor el compromiso ejercido sobre las venas mayores por un tumor, que invade la cabeza o el cuerpo del páncreas. Aunque la toma selectiva de muestras de sangre venosa ha proporcionado buenos resultados en el estudio de los insulinomas y gastrinomas, su uso en los glucagonomas parece limitado. Hemos descubierto pequeños glucagonomas en varios pacientes con síndrome de MEN I con el estudio de las muestras venosas cuando ellas se utilizaban para dosar diferentes hormonas pancreáticas y gastrointestinales. Estos pacientes no tenían evidencias clínicas propias del síndrome y el valor periférico del glucagón era normal.[55,57]

Tratamiento quirúrgico

Cerca de dos tercios de los pacientes con el síndrome de glucagonoma presentan en el momento del diagnóstico tumores malignos con metástasis.[16] No obstante, la resección quirúrgica agresiva está indicada porque la reducción tumoral puede aliviar los efectos debilitantes de la hiperglucagonemia.[8,16,45] Cuando el tumor todavía está localizado en el páncreas, la resección puede revertir todas las manifestaciones clínicas del síndrome y producir mejorías muy prolongadas.

El cuidado perioperatorio de los pacientes con glucagonomas es muy importante. En otras épocas, los efectos catabólicos del glucagón (pérdida de peso, anemia, hipoaminoacidemia, erupciones cutáneas infectadas) aumentaba mucho los riesgos quirúrgicos. Por otra parte, esos pacientes, a pesar de la anemia y de las coagulopatías no demostrables, se veían afectados especialmente por la trombosis venosa y la embolia pulmonar.[28] Se dispone de varias alternativas para mejorar el estado metabólico de estos pacientes antes de la operación. En algunos de ellos, que presentan graves pérdidas de peso, la hiperalimentación prolongada asociada a las transfusiones puede dar excelentes resultados. Los antibióticos y los esteroides han sido utilizados para mejorar los rash cutáneos cuando adquieren gravedad. Los análogos de la somatostatina han mostrado ser efectivos para inhibir la liberación de glucagón por parte del tumor; su administración durante varias semanas ha permitido mejorar las condiciones preoperatorias en forma llamativa.[27,54,57] Las medidas

profilácticas apropiadas, como el tratamiento con pequeñas dosis de heparina, deben ser consideradas para prevenir las trombosis venosas.

Casi todos los pacientes con el síndrome del glucagonoma son candidatos para algún tipo de procedimiento quirúrgico. Esos tumores constituyen verdaderos peligros para la vida de los pacientes por su secreción hormonal y su potencial maligno. Cuando el tumor se localiza en el páncreas, la resección quirúrgica puede revertir todas las manifestaciones clínicas del síndrome y producir mejorías prolongadas. A nosotros, al igual que a otros colegas, nos ha impresionado la notable respuesta observada luego de los intentos curativos o paliativos realizados en esos pacientes. Se observa una rápida recuperación de la anemia, hipoproteinemia y de la diabetes. Aun cuando el tumor sea irresecable, la reducción de su masa o la extirpación de gran parte de las metástasis hepáticas puede resultar en una paliación efectiva. Estos procedimientos pueden llegar a la pancreatectomía distal, la pancreatectomía casi total (95%) y algunas veces a la resección de Whipple.

En consideración al gran tamaño de los tumores que nacen en la cabeza, el proceso uncinado o la zona proximal del cuerpo del páncreas, la arteria mesentérica superior resulta comprometida en muchos casos. Para su reemplazo hemos utilizado en varias ocasiones la vena esplénica, maniobra que ha constituido un procedimiento efectivo aun en condiciones paliativas. En esos casos, se resecan en un sólo bloque el tumor junto con la vena mesentérica superior invadida. La unión mesentérico portal es suturada y luego se traspone la vena esplénica proximal a la vena mesentérica a la que se une con una anastomosis simple.[45]

Además del control de los efectos hormonales del glucagón mediante la resección parcial, existe la posibilidad teórica de obtener efectos beneficiosos sobre otras anormalidades a través de la reducción de la masa tumoral.

Para el tratamiento de este tumor se han utilizado diferentes drogas con resultados disímiles. Entre ellas se incluyen la estreptozotocina y el 5-fluoruracilo. Entre todas las drogas utilizadas para el tratamiento de este tumor, la dimetiltriazenimidazol carboxamida (DTIC) ha resultado la más efectiva en los estadios avanzados de la enfermedad. Algunos grupos consideran que ésa es la quimioterapia de elección para el glucagonoma maligno.[8,45,57] Aunque los análogos de la somatostatina se han utilizado sólo en algunos pacientes, dada la rareza de este tumor, los ensayos clínicos iniciales han mostrado respuestas excelentes en un número limitado de pacientes.[27,32] Dada la capacidad que posee la somatostatina para inhibir la liberación de glucagón, su uso debe ser considerado en forma especial cuando existe una hiperglucagonemia persistente.

VIPOMA (SÍNDROME DE VERNER-MORRISON)

Características clínicas

El síndrome de diarrea acuosa asociada con aclorhidria, hipokalemia y tumores de los islotes fue descrito por Verner y Morrison en 1958.[52] En 1974, esos autores presentaron 55 pacientes. Este síndrome también ha sido denominado cólera pancreático o síndrome de diarrea acuosa con hipokalemia y aclorhidria (WDHA). Cuando el síndrome fue detectado con mayor frecuencia, se hizo aparente que algunos de esos términos eran erróneos ya que por lo menos el 10% de los pacientes mostraban tumores originados, no en el páncreas, sino en las glándulas suprarrenales, retroperitoneo, mediastino (ganglioneuromas) o en otras localizaciones y que eran la fuente de producción de la secreción que producía la diarrea.[45-47] Además, cerca del 20% de los que mostraban localización pancreática, tenían hiperplasia insular difusa más que tumores bien localizados. Por otra parte, sólo cerca del 50% mostraban aclorhidria y el resto eran hipoclorhídricos. La hormona sérica que con mayor frecuencia aparece en niveles elevados en la mayoría de los casos bien documentados, ha sido el péptido intestinal vasoactivo (VIP).[55] Algunos pacientes portadores del síndrome muestran niveles séricos normales de VIP pero sí la elevación de las prostaglandinas (PGE^2), de polipéptido pancreático o de serotonina.

Además de la profusa diarrea acuosa, característica del síndrome, la mayor parte de los pacientes presentan aclorhidria o hipoclorhidria, que distingue en forma inmediata este tipo de diarrea de la que se observa en los pacientes con el SZE. La diarrea, que muchas veces es abundante (>2 a 3 l/día), se asemeja a la del cólera, con heces riciformes y no desaparece con el ayuno. A diferencia del SZE no se acompaña de esteatorrea.

La diarrea es de tipo secretorio y debe diferenciarse de la que aparece con el carcinoma medular de la tiroides (por aumento de la calcitonina) o en el síndrome carcinoide (aumento urinario del ácido 5-hidroxiindolacético). Estos pacientes también muestran hipokalemia, ruborización (flushing), curvas anormales de tolerancia a la glucosa y vesícula biliar dilatada. Cerca del 50% de los pacientes tienen además hipercalcemia sin hiperparatiroidismo. Es probable que estos signos se deban al efecto esti-

mulante del VIP sobre los osteoclastos. El diagnóstico del síndrome de VIPoma se establece por la detección de niveles elevados de VIP en pacientes que presentan el síndrome clínico característico y las modificaciones de laboratorio ya señaladas. Debe tenerse en cuenta que el VIP es sólo una de las hormonas que producen este cuadro clínico. Nosotros realizamos en estos pacientes, en forma habitual, un conjunto de mediciones entre las que se incluye el dosaje de VIP, somatostatina PP, substancia P, neuroquinina A, calcitonina, serotonina, PGE^2 e histamina. La identificación del agente causal es valiosa para poder efectuar la localización correspondiente. En algunos casos los estudios de localización pueden estar indicados, aun cuando los valores séricos del VIP sean normales.

Localización

La localización preoperatoria del tumor puede ser obtenida con la TC ya que la mayor parte de los tumores asintomáticos tienen diámetros superiores a 3 cm. Si no se encuentra ningún tumor en el páncreas, se debe investigar el retroperitoneo así como otros posible sitios de ubicación del tumor. Entre los sitios menos comunes se encuentran las glándulas suprarrenales, riñones, ovarios y tejido nervioso. Cuando no se ha podido encontrar ningún tumor en un paciente que muestra aumento del nivel sérico del VIP, se debe considerar como muy posible la existencia de una hiperplasia difusa de los islotes. En estas condiciones se pueden realizar los estudios de muestras venosas selectivas a fin de determinar la fuente de la hipersecreción hormonal. Por razones no del todo conocidas, los estudios de VIP realizados sobre muestras venosas no han resultado sensibles.[55,57]

Tratamiento perioperatorio

La preparación preoperatoria de los pacientes con el síndrome del VIPoma es crítica y se basa en el intento de controlar la diarrea mientras, en forma concomitante, se rehidrata el paciente y se corrigen las pérdidas electrolíticas (incluyendo el potasio y el magnesio, así como el calcio en algunos casos). La importante pérdida de bicarbonato puede producir una alcalosis paradojal en vez de una acidosis y ello puede ser anticipado por la presencia de la hipokalemia. La administración de líquidos y electrólitos debe ser adecuada a cada paciente en base a la gravedad de la diarrea y a los hallazgos de laboratorio. Para el control de la diarrea se han utilizado diversos agentes, tales como los corticoesteroides, agonistas de los $alfa^2$-adrenérgicos, norepinefrina, propanolol y somatostatina.[57] Teniendo en cuenta, en este síndrome, que el mecanismo causal de la diarrea es muy complejo, muchas veces resulta necesario ensayar uno o más agentes antes de que pueda obtenerse el control de la misma.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento definitivo del síndrome de VIPoma es la resección quirúrgica del tumor, cualquiera sea su ubicación (páncreas, adrenales, ganglioneuromas, etc). Los tumores únicos localizados se presentan en alrededor del 80% de los pacientes, casi la mitad son benignos y, por lo tanto, potencialmente resecables en forma curativa. En el 20% de los casos, los responsables del síndrome son la hiperplasia de los islotes o la microadenomatosis difusa y en ellos la pancreatectomía distal del 80% es el tratamiento necesario para una terapéutica efectiva. La operación se realiza a través de una incisión abdominal transversa superior, que permite la exploración de todo el páncreas y los tumores que nacen del retroperitoneo.

La mayor parte de los tumores de los islotes se han encontrado en el cuerpo o la cola del páncreas. Si el páncreas carece de tumores, se debe efectuar una cuidadosa exploración del retroperitoneo y de ambas suprarrenales. Si tampoco se encuentra tumor alguno en esas zonas, el diagnóstico clínico es firme y otras localizaciones han sido ya estudiadas en el preoperatorio, se debe efectuar una pancreatectomía subtotal, con resección del 80% del páncreas.[46] Cuando se identifica un tumor al que se considera incurable por la presencia de metástasis, debe efectuarse la resección paliativa del tumor primario y de las metástasis accesibles.[45] Si el tumor es benigno, se puede esperar el alivio de todos los síntomas preoperatorios y de las anormalidades metabólicas acompañantes. Como ya se ha mencionado, cerca del 50% de los pacientes pueden presentar hipercalcemia y la curación o la paliación del tumor se acompaña de normocalcemia. Hasta hace poco tiempo, las metástasis hepáticas no resecables eran tratadas con la estreptozotocina, DTIC o clorozotocina. Esas drogas, solas o combinadas, han determinado un índice de respuestas positivas del 60 al 70%. En forma reciente, se han utilizado los análogos de la somatostatina que, muy a menudo, han producido llamativas respuestas en lo referente a la diarrea y al flushing existentes en pacientes con lesiones metastáticas.[57] Por otra parte, en un pequeño número de casos se han acompañado de la regresión del tumor o su infarto.[60] Entre todos los síndromes producidos por tumores insulares, el del VIPoma parece

ser el que más resulta influido por la somatostatina. Esta droga posee pocos efectos colaterales por lo que debe ser tenida en cuenta como la de primera elección para el tratamiento de los VIPomas no resecables con metástasis.

SOMATOSTATINOMAS

Son raros los tumores de los islotes que segregan somatostatina en cantidades suficientes como para poder ser detectables por su elevación en el plasma. En consecuencia, desde la publicación del primer caso en 1977, sólo se han descrito algo más de 50 pacientes con síndromes atribuidos al exceso de somatostatina.[10,24] El complejo sintomático que resulta de la hipersomatostatinemia es llamado, también, "el síndrome inhibitorio", ya que esa substancia inhibe la secreción de casi todas las hormonas intestinales y pancreáticas así como ejerce un efecto directo sobre numerosos órganos blanco, entre los que se incluyen la vesícula, el estómago, el páncreas y el intestino delgado.[11,23,37,51] Cuando existe exceso de esa hormona la secreción gástrica y la exocrina del páncreas resultan muy disminuidas, la motilidad intestinal se reduce y se dificulta la absorción del calcio y de la grasa. El "síndrome inhibitorio" se conforma con la aparición de diabetes en edad adulta, diarrea asociada con esteatorrea, afecciones vesiculares e indigestión. Estos pacientes también tienen hipoclorhidria, pesadez posprandial (por retardo de la evacuación gástrica), pérdida de peso y, en algunos casos, anemia. Además de los grandes tumores pancreáticos que producen este síndrome, que son raros, existen otros somatostatinomas pancreáticos que se han identificado por estudios inmunohistoquímicos capaces de detectar tumores silentes de los islotes, tanto en su presentación esporádica como acompañando síndromes de MEN I.[48,56] Se ha observado que numerosos tumores de tipo carcinoide del duodeno, en especial los de la región ampular, son ricos en células D y contienen somatostatina.[61] Ninguno de los casos publicados de pacientes que tenían somatostatinomas intestinales presentó el "síndrome inhibitorio" y sólo fueron detectados por la presencia de un nivel sérico elevado de somatostatina. Esos tumores han presentado síntomas relacionados con su localización (ictericia, pancreatitis, hemorragias digestivas, dolor en el hipocondrio derecho) o han sido encontrados en forma casual durante estudios radiológicos o endoscópicos o durante intervenciones quirúrgicas. La mayor parte de los somatostatinomas duodenales han sido encontrados en pacientes con neurofibromatosis de von Recklinghausen y algunos de ellos también tenían feocromocitomas. Estos hallazgos sugieren la presencia de una endocrinopatía hereditaria.

Se puede sospechar el diagnóstico de somatostatinoma en el paciente en quien se verifica diabetes de comienzo en la edad adulta, diarrea, indigestión y colecistitis, aunque esos signos son de relativa especificidad. El índice de sospecha debe incrementarse si se descubre un gran tumor pancreático. El diagnóstico puede ser confirmado con la medición de los niveles séricos de la hormona en cuestión, que se han encontrado elevados en todos los pacientes que presentaban el síndrome.[56] Se puede esperar altos niveles de somatostatina en plasma en los pacientes con grandes tumores pancreáticos y en los que tienen metástasis hepáticas.

Cerca del 50% de los somatostatinomas han sido malignos con invasión ganglionar o metástasis hepáticas. La mayor parte de los tumores primarios pancreáticos han sido lo suficientemente grandes como para poder ser descubiertos con facilidad por la TC, arteriografía o ecografía. La localización intraoperatoria no ofrece problemas para el cirujano ya que los pacientes sintomáticos, en forma constante, presentan tumores grandes. De los 27 tumores pancreáticos, 14 se localizaban en la cabeza, 2 en cuerpo y 5 en la cola; 2 infiltraban todo el páncreas.[56,57]

El tratamiento de los somatostatinomas consiste en la resección quirúrgica y en casi la mitad de los casos este tratamiento puede lograr la curación. Dado el gran tamaño del tumor pancreático y la posibilidad de ser maligno, es preferible efectuar la resección y no la enucleación de los tumores ubicados en el cuello, cuerpo y cola. La operación de Whipple resulta adecuada en los pacientes con grandes tumores de la cabeza que no presentan metástasis hepáticas. Los pequeños somatostatinomas duodenales (carcinoides ricos en células D) pueden tratarse con la resección local siempre que los ganglios peripancreáticos resulten negativos para metástasis.[61]

Los tumores duodenales con infiltración local, o los que tienen metástasis ganglionares, se tratan mejor con la pancreaticoduodenectomía. Aunque todavía debe determinarse la quimioterapia más efectiva, para los pacientes con metástasis hepáticas se deben tener en cuenta las drogas genéricas utilizadas para los tumores de los islotes, como estreptozotocina, 5-fluoruracilo y DTIC.

RESUMEN

En las últimas tres décadas se han realizado importantes progresos en el reconocimiento,

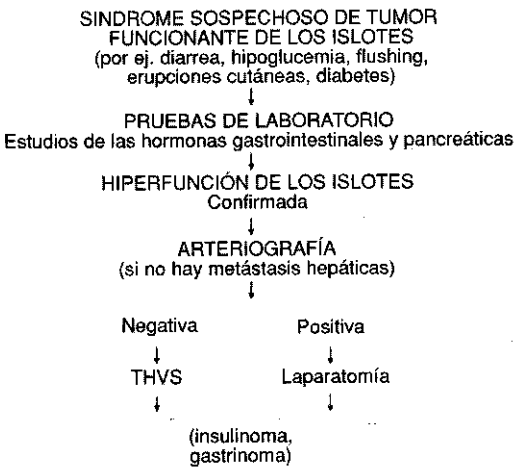


Fig. 6-1. Plan general del tratamiento actual de los tumores sintomáticos de los islotes.

diagnóstico y tratamiento de los pacientes con tumores funcionantes de los islotes.

Los mejores resultados se observan en los pacientes con tumores funcionantes de los islotes que han presentado síndromes reconocibles. La posibilidad de que ello suceda depende en forma especial del desarrollo de un más pronunciado índice de sospecha y de la utilización de los radioimnunoensayos, las pruebas de estimulación y los estudios de localización. Los diagnósticos tempranos ofrecen la oportunidad de curar muchos pacientes que en el pasado sólo podrían haber sido tratados con procedimientos paliativos o con quimioterapia. La figura 6-1 resume el plan de estudio que se utiliza en los pacientes cuyos síntomas sugieren la posibilidad de la existencia de un tumor funcionante de los islotes.

Los tumores no funcionantes de los islotes siguen siendo un problema terapéutico ya que, con excepción de los que se encuentran en forma incidental durante exploraciones abdominales superiores con TC, realizadas por otras indicaciones, o por las TC de páncreas en pacientes con síndrome de MEN I, su descubrimiento no se produce hasta que el tumor se hace invasivo en forma local o se asocia con metástasis hepáticas. Casi siempre el tratamiento de estos tumores ha sido paliativo, mediante quimioterapia, o con operaciones destinadas a realizar derivaciones para superar obstrucciones de la vía biliar o del duodeno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Auson, R.B., Swenson, K.H., and Hainifin, J.W.: The glucagonoma syndrome (necrolytic migratory erythema) and zinc. N. Engl. J. Med., *293*:962, 1976.
2. Carney, C.N.: Congenital insulinoma (nesidioblastoma). Arch. Pathol. Lab. Med., *100*:352, 1976.
3. Cho, K.J., Vinik, A.E., Thompson, N.W., et al.: Localization of the source of hyperinsulinism: Percutaneous transhepatic portal and pancreatic vein catheterization with hormone assay. A.J.R., *139*:237, 1982.
4. Deveney, C.W., Deveney, K.S., and Way, L.W.: The Zollinger-Ellison syndrome—23 years later. Ann. Surg., *188*:384, 1978.
5. Eckhauser, F.E., Cheung, P.S., Vinik, A.I., et al.: Non-functioning malignant neuroendocrine tumors of the pancreas. Surgery *100*:978, 1986.
6. Edis, A.J., McIllrath, D.C., van Heerden, J.A., et al.: Insulinoma: Current diagnosis and surgical management. Curr. Probl. Surg., *13*:1, 1976.
7. Fajans, S.S., and Vinik, A.I.: Diagnosis and treatment of "insulinoma." *In* Santen, R.J., and Manni, A. (eds.): Diagnosis and Management of Endocrine-Related Tumors. Boston, Martinus Nijhoff Publishers, 1984.
8. Friesen, S.R.: Tumors of the endocrine pancreas. N. Engl. J. Med., *306*:580, 1982.
9. Friesen, S.R., and Tomita, T.: Further experience with pseudo-Zollinger-Ellison syndrome: Its place in the management of neuroendocrine duodenal ulceration. World J. Surg., *8*:552, 1984.
10. Ganda, O.P., Weir, G.C., Soeldner, J., et al.: "Somatostatinoma": A somatostatin containing tumor of the endocrine pancreas. N. Engl. J. Med., *296*:963, 1977.
11. Gerich, J.E., and Patton, G.S.: Somatostatin: physiology and clinical implications. Med. Clin. North Am., *62*:375, 1978.
12. Glaser, B., Shapiro, B., Fajans, S.S., and Vinik, A.E.: Effects of secretin on the normal and pathologic beta cell. J. Clin. Endocrinol. Metab. *66*(6):1138, 1988.
13. Glowniak, J.V., Shapiro, B., Vinik, A.I., et al.: Percutaneous transhepatic venous sampling of gastrin. N. Engl. J. Med., *307*:293, 1982.
14. Gregroy, R.A., and Tracy, H.J.: The preparation and properties of gastrin. J. Physiol. (Lond.), *156*:523, 1961.
15. Harrison, T.S., Child, C.G., III, Fry, W.J., et al.: Current surgical management of functioning islet cell tumors of the pancreas. Ann. Surg., *178*:485, 1973.
16. Higgins, G.A., Recant, L., and Fischman, L: The glucagonoma syndrome. Am. J. Surg., *137*:142, 1979.
17. Hindmarsh, P., Wei-Jan, W., Yu, C., and Tung-Lua, L.: Insulinoma: Experience in surgical treatment. Arch. Surg., *115*:647.
18. Ingemansson, S., Kuhl, C., Larsson, L., et al.: Localization of insulinomas and islet cell hyperplasia by pancreatic vein catheterization and insulin assay. Surg. Gynecol. Obstet., *146*:725, 1978.
19. Kallio, H., and Suoranta, H.: Localization of occult insulin secreting tumors of the pancreas. Ann. Surg., *189*: 49, 1979.
20. Kaplan, E.L., and Chen-Hsen, L: Recent advances in the diagnosis and treatment of insulinomas. Surg. Clin. North Am., *59*:119.
21. Katz, L.B., Aufses, A.H., Rayfield, E., and Mitty, H.: Preoperative localization and intraoperative monitoring in the management of patients with pancreatic insulinoma. Surg. Gynecol. Obstet., *163*:509, 1986.
22. Kothary, P.C., Fabri, P.J., Gower, W., et al.: Evaluation of NH_2 terminus gastrins in gastrinoma syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab., *62*:970, 1986.
23. Krejs, G.J., Orci, L., Conoen, J.M., et al.: Somatostatinoma syndrome: Biochemical, morphologic and clinical features. N. Engl. J. Med., *301*:285, 1979.
24. Larsson, L.I., Holst, J.J., Kuhl, C., et al.: Pancreatic somatostatinoma: Clinical features and physiological implications. Lancet *1*:666, 1977.
25. LeQuesne, I.P., Nabarro, J.D.N., Kurtz, A., and Zweig, S.: The management of insulin tumors of the pancreas. Br. J. Surg., *66*:373, 1979.
26. Liechty, R.D., Alsever, R.N., and Burrington, J.: Islet cell hyperinsulinism in adults and children. J.A.M.A., *230*:1538, 1974.
27. Long, R.G., Barnes, A.J., Adrian, T.E., et al.: Suppression of pancreatic endocrine tumor secretion by long-acting somatostatin analogue. Lancet p. 765, 1979.
28. Mallinson, C.N., Bloom, S.R., Warin, A.P., et al.: A glucagonoma syndrome. Lancet *2*:1, 1974.
29. McCarthy, D.M.: Report on the United States experience with cimetidine in Zollinger-Ellison syndrome and the other hypersecretory states. Gastroenterology *74*:453, 1978.
30. McGavran, M.H., Unger, R.H., Recant, L., et al.: A glucagon-secreting alpha-cell carcinoma of the pancreas. N. Engl. J. Med., *274*:1408, 1966.
31. McGuigan, J.E., and Trudeau, W.L.: Immunochemical measurement of elevated levels of gastrin in the serum of patients with pancreatic tumors of the Zollinger-Ellison variety. N. Engl. J. Med., *278*:1308, 1968.
32. Moattari, A.R., Cho, K., and Vinik, A.E.: Somatostatin in treatment of co-existing glucagonoma and pancreatic pseudocyst dissociation of responses. Surgery (in press)

33. Modlin, I.M.: Endocrine tumors of the pancreas. Surg. Gynecol. Obstet., *149*:751, 1979.
34. Oberhelman, H.A., Jr.: Excisional therapy for ulcerogenic tumors of the duodenum: Long term results. Arch. Surg., *104*:447, 1972.
35. O'Dorisio, T.M., and Vinik, A.I.: Pancreatic polypeptide and mixed peptide-producing tumors of the gastrointestinal tract. *In* Cohen, S., and Soloway, R.D. (eds.): Contemporary Issues in Gastroenterology. New York, Churchill-Livingstone, 1985.
36. Pearse, A.G.E., and Taker, T.T.: Neuroendocrine embryology and the APUD concept. Clin. Endocrinol. (OXF), *5*(Suppl.):229, 1976.
37. Pipeleers, D., Couturier, E., Gepts, W., et al.: Five cases of somatostatinoma: Clinical heterogeneity and diagnostic usefulness of basal and tolbutamide-induced hypersomatostatinemia. J. Clin. Endocrinol. Metab., *56*:236, 1983.
38. Robins, J.M., Bookstein, J.J., Oberman, H.A., and Fajan, S.S.: Selective angiography in localizing islet cell tumors of the pancreas. Radiography *106*:525, 1973.
39. Rothenberg, R.E., Radulescu, O.V., Laraja, R.D., and Labbato, V.J.: The surgical treatment of the Zollinger-Ellison syndrome: An update. Am. Surg., *53*:573, 1987.
40. Rubenstein, A.H., Kuzuya, H., and Horowitz, D.L.: Clinical significance of circulating C-peptide in diabetes mellitus and hypoglycemic disorders. Arch. Intern. Med., *137*:625, 1977.
41. Ruffner, B.W., Jr,: Chemotherapy for malignant Zollinger-Ellison tumors. Arch. Intern. Med., *136*:1032, 1976.
42. Stefanini, P., Carboni, N., Patrassi, N., et al.: Beta-islet cell tumors of the pancreas: Results of a study of 1067 cases. Surgery *75*:597, 1974.
43. Stefanini, P., Carboni, W., Patrassi, N., et al.: Surgical treatment and prognosis of insulinoma. Clin. Gastroenterol., *3*:697, 1974.
44. Strodel, W.E., Vinik, A.I., Thompson, N.W., et al.: Pancreatic polypeptide-producing tumors: Silent lesions of the pancreas? Arch. Surg., *119*:508, 1984.
45. Thompson, N.W., and Eckhauser, F.E.: Malignant islet-cell tumors of the pancreas. World J. Surg., *8*:1, 1984.
46. Thompson, N.W.: Pancreatic islet cell tumors. *In* Cameron, J.L. (ed.): Current Surgical Therapy. Philadelphia, B.C. Decker, 1985.
47. Thompson, N.W.: The surgical treatment of islet cell tumors of the pancreas. *In* Dent, T.L. (ed.): Pancreatic Disease. New York, Grune & Stratton, 1981, pp. 461–471.
48. Thompson, N.W., Lloyd, R.V., Nishiyama, R.H., et al.: MEN I pancreas: A histological and immunohistochemical study. World J. Surg., *8*:561, 1984.
49. Thompson, N.W., Vinik, A.I., Eckhauser, F.E., and Strodel, W.E.: Extrapancreatic gastrinoma. Surgery *98*:1113, 1985.
50. Tsai, S.T., Eckhauser, F.E., Thompson, N.W., et al.: Perioperative use of long-acting somatostatin analog (SMS 201-995) in patients with endocrine tumors of the gastroenteropancreatic axis. Surgery *100*:788, 1986.
51. Unger, R.H.: Somatostatinoma. N. Engl. J. Med., *296*:998, 1977.
52. Verner, J.V., and Morrison, A.B.: Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. Am. J. Med., *25*:374, 1958.
53. Vinik, A.I: Radioimmunoassay and bioassay of gastrin and somatostatin. J. Clin. Immunoassay *10*(1):20, 1987.
54. Vinik, A.I., and Moattari, A.R.: The use of somatostatin analogue in the management of the carcinoid syndrome. Am. J. Dig. Dis. (in press)
55. Vinik, A.I., Quint, L.E., Cho, K., et al.: Localization of gastroenteropancreatic (GEP) tumors. *In* Friesem, S., and Thompson, N. (eds.): Surgical Endocrinology, 2nd ed. Philadelphia, J.B. Lippincott, (in press).
56. Vinik, A.I., Strodel, W.E., Eckhauser, F.E., et al.: Somatostatinomas, Ppomas and neurotensinomas. Semin. Oncol., *14*(3):263, 1987.
57. Vinik, A.I., Strodel, W.E., and O'Dorisio, T.M.: Endocrine tumors of the gastroenteropancreatic axis. *In* Santen, R.J., and Manni, A. (eds.): Diagnosis and Management of Endocrine-Related Tumors. Boston, Martinus Nijhoff Publishers, 1984.
58. Vinik, A.I., and Thompson, N.W.: Controversies in the management of Zollinger-Ellison syndrome. Ann. Intern. Med., *105*:956, 1986.
59. Vinik, A.I., Tsai, S., Moattari, A.R., et al.: Somatostatin analogue (SMS 201-995) in patients with gastrinomas. Surgery *104*(5):834, 1988.
60. Vinik, A.I., Tsai, S., Moattari, A.R., et al.: Somatostatin analogue (SMS 201-995) in the management of gastroenteropancreatic tumors and diarrhea syndromes. Am. J. Med. *81*(Suppl. 6B):23, 1986.
61. Wheeler, M., Curley, I.R., and Williams, E.D.: The association of neurofibromatosis, pheochromocytoma and somatostatin-rich duodenal carcinoid tumor. Surgery *100*:1163, 1986.
62. Wilder, R.D., Allen, F.N., and Power, N.H.: Carcinoma of islands of pancreas, hyperinsulinism and hypoglycemia. J.A.M.A., *89*:349, 1927.
63. Whipple, A.O., and Frantz, V.K.: Adenoma of the islet cell with hyperinsulinism. Ann. Surg., *101*:1299, 1935.
64. Wolfe, M.M. and Jensen, R.T.: Zollinger-Ellison syndrome: Current concepts in diagnosis and management. N. Engl. J. Med., *317*:1200, 1987.
65. Wolfe, M.M., Alexander, R.W., and McGuigan, J.E.: Extrapancreatic, extraintestinal gastrinoma: Effective treatment by surgery. N. Engl. J. Med., *306*:1533, 1982.
66. Zollinger, R.M., and Ellison, E.H.: Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. Ann. Surg., *142*:709, 1955.
67. Zollinger, R.M.: Clinical syndromes associated with pancreatic islet-cell endocrine tumors. Contemp. Surg., *31*:13, 1987.