



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

GASTRINOMA : REPORTE DE UN CASO CLINICO Y
COMPARACION CON LOS REPORTES DEL HOSPITAL
DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL
"LA RAZA" Y REVISION DE LA LITERATURA

T E S I S

SUSTENTADA POR EL:

DR. FRANCISCO GONZALEZ VICTORIA

PARA OBTENER EL TITULO DE :

LA ESPECIALIDAD EN GASTROENTEROLOGIA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DR. ALFONSO PERCHES VEGA
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO: DR. FRANCISCO LOPEZ FUERTE
DIRECTOR DE TESIS: DRA. ROCIO GUADALUPE VARGAS A.



1996
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

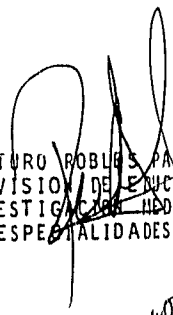


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


DR. ARTURO ROBLES PARANO
JEFE DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA
HOSPITAL ESPECIALIDADES C.H.R.


DR. ALFONSO PERCHES VEGA
JEFE DIVISION MEDICO QUIRURGICA I
HOSPITAL ESPECIALIDADES C.H.R.


DR. FRANCISCO LOPEZ FUERTE
JEFE DEPTO. GASTROENTEROLOGIA MEDICA
HOSPITAL ESPECIALIDADES C.H.R.


DRA. RUCIO GUADALUPE VARGAS ANGELES
MEDICO GASTROENTEROLOGIA
HOSPITAL ESPECIALIDADES C.H.R.



hospital de especialidades

DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA



DEDICATORIA

Para mis Padres:

Prof. Francisco González Ortíz
Profa. Edelmira Victoria Bautista

Para mis Hermanos:

Griselda, Gabriel y Edelmira

Para:

Verónica Morales Magallanes
Mi futura esposa, con amor

A:

Dr. Gerardo Váldez Villarreal
Que aunque no fui como él, con
respeto y admiración.

Para:

Alma Griselda Ramírez Reyes y
Norma Patricia Herrera Saucedo
Amigas de siempre, con mucho afecto

DEDICATORIA

En especial:

Dra. María Teresa Rizo Robles
Por su apoyo durante la especialidad

Dra. Silvia Luz Rico Casas
Una amiga, que espero continuemos
siendo así.

GASTRINOMA: REPORTE DE UN CASO CLINICO Y
COMPARACION CON LOS REPORTES DEL HOSPITAL
DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL
"LA RAZA" Y REVISION DE LA LITERATURA

I N D I C E

Introducción	-----	1
Antecedentes	-----	3
Gastrinoma	-----	6
a) Epidemiología	-----	7
b) Fisiopatología	-----	9
c) Cuadro clínico	-----	11
d) Diagnóstico	-----	14
e) Localización del Tumor	-----	19
f) Tratamiento	-----	22
I) Terapéutica médica	-----	23
II) Tratamiento quirúrgico	-----	27
III) Terapéutica de las metástasis	-----	29
g) Pronóstico	-----	32
Planteamiento del problema	-----	33
Material y Métodos	-----	35
Resultados	-----	37
Conclusiones	-----	45
Agradecimiento	-----	47
Bibliografía	-----	48

INTRODUCCION

Diversas enfermedades, incluyendo algunas fuera del tubo digestivo, pueden tener manifestaciones comunes y muchas de estas pueden deberse a un proceso neoplásico en el tubo digestivo y tener nula diferencia entre este caso y una enfermedad ácido-péptica benigna o manifestarse como cuadro diarreico. Inicialmente los estudios fueron encaminados hacia la enfermedad ácido-peptica rebelde a tratamiento con los descubrimientos de Zollinger y Ellison, de que existía una substancia en el páncreas que provocaba que se secretara mayor cantidad de ácido gástrico, lo que llevo a la detección y descubrimiento de la gastrina y su asociación con este problema gastrinoma. Posteriormente de que se estableció la relación de hormona-tumor, se manifiesta de que otro de los aspectos en cuanto a presentación es la diarrea, que después de haber descartado otros procesos como los infecciosos y de absorción intestinal deficiente se determinó su relación con el proceso neoplásico como agente causal y a través de los años una vez identificadas sus principales manifestaciones y su posible detección se desarrollo este último aspecto con el radioinmunoanálisis y las pruebas de secreción, con desarrollo en las técnicas de localización del tumor y por consiguiente desarrollo paralelo de los criterios quirúrgicos y

el manejo de paciente con fin curativo, y en aquellos con metástasis se encuentra aún en estudio de mejorar la sobrevida. Todo este desarrollo ha traído como beneficio el poder detectar al gastrinoma en etapas tempranas, diferenciándolo de otras patologías, y ofreciendo una posible curación,

ANTECEDENTES HISTORICOS

Desde 1955, en que Zollinger y Ellison relacionaron la presencia de un tumor pancreático con un estado hipersecretor ácido gástrico y la presencia de ulceraciones en sitios no habituales (1).

Se supuso que había algún tumor que propiciaba que las células G, condicionaran un medio ácido de manera mayor a lo normal (2), posteriormente gracias al desarrollo de técnicas de radioinmunoensayo se determinó que esa substancia de que tanto se especulaba, estaba muy relacionada con la gastrina que se encontraba en las células G de antro gástrico (3) y años después de identificarla, se pudieron realizar determinaciones de suero y así se logró avances en el estudio del Síndrome de Zollinger-Ellison (4).

La frecuencia de presentación del gastrinoma varía desde el .1 al 1% dependiendo de las series que se estudia (5), la incidencia es mayor en la mujer que en el hombre (2:1), y su pico máximo de presentación es entre los 30 y 50 años de edad y las variedades de presentación son de tipo esporádico, que se relaciona con un curso maligno y parte la frecuencia de presentación es mayor, y la otra variedad es la que se asocia con otro tipo de neoplasias endócrinas y que puede ser detectado en etapas tempranas con un mejor pronóstico (6-7).

El gastrinoma se origina a partir de las células ductulares del páncreas, secreta gastrina y tiene como células blanco a las células G de antro gástrico, en las que actúa a través de un receptor de mem -

brana y de un segundo mensajero (8), para la síntesis de proteínas y de DNA, lo que origina que haya hipertrofia e hiperplasia de las células G, consecuentemente la producción de ácido clorhídrico que se encuentra incrementada (9).

La localización del tumor se puede encontrar en un área conocida -- como el triángulo del gastrinoma (10).

Las manifestaciones clínicas del gastrinoma incluye en un 90% las úlceras pépticas o las complicaciones de éstas, en un 33% está incluida la diarrea y sólo en un 7% es el síntoma cardinal (11).

Cuando la determinación de gastrina es igual o mayor de 1 000 uU/ml, se puede considerar como diagnóstico, más sin embargo debido a que patologías como gastritis atrófica o la anemia perniciosa pueden cursar con hipergastrinemia y que se debe de realizar diagnóstico diferencial (12). Además los niveles séricos de gastrina pueden ser menor de los 1000 uU/ml, y ante la variación de gastrina se recurre a las pruebas de estimulación de las cuales la secretina se considera la más fácil y con más rapidez y poco o nulo efectos colaterales, lo que hace que sea más utilizada que la infusión de calcio, ya que ésta a parte de ser tardada puede tener efectos colaterales.

Para la localización del tumor se tienen diversos estudios, que incluyen el ultrasonido (Us), y uno de los más accesibles se tiene en la tomografía computada (13), y cuando se tiene la sospecha y/o eviden-

cia de metástasis se considera que es el estudio efectivo para cuando se encuentra involucramiento hepático, y en general la presencia de metástasis al estudio considerado como útil es la angiografía selectiva con realización de estimulación directa de secreción de gastrina - con toma de muestra venosa del sistema portal (14).

El tratamiento se ha enfocado en dos aspectos, el primero en el control de la secreción ácida, se ha utilizado bloqueadores de receptores histamínicos 2 iniciando con la Cimetidina hasta Famotidina, que han demostrado poca utilidad (15) y posteriormente lo fueron los inhibidores de la bomba H-K ATPasa con los mejores resultados hasta la fecha (16), el tratamiento quirúrgico en evidencia de metástasis se considera en la actualidad sin utilidad y en su lugar se considera el uso de la quimioterapia que ha sugerido mejorar el pronóstico, pero si se tiene la evidencia de metástasis hepáticas o se encuentra en asociación con el Síndrome de Cushing se considera que la mortalidad a 5 años es del 80% (17).

G A S T R I N O M A

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia del gastrinoma en este momento aún no se conoce con exactitud por la razón de que ha habido cambios en abordaje de este padecimiento con un diagnóstico temprano en muchos de los casos, lo que ha provocado un incremento en el registro, -- más sin embargo en series anteriores se reportan incidencias - que van desde el .1% hasta el 1% (5).

La afección por sexos está bien definida a la fecha, se tiene una afección hacia el sexo femenino que varía con los reportes emitidos, y en la mayoría aporta un mínimo de 2:1 y aún en otra serie de estudios se reporta como 3:1 sobre el sexo masculino - (6).

El gastrinoma se presenta en personas de edad media, con promedio de los 30 años hasta los 50 años, con variantes de algunos casos que han sido reportados en personas desde los 7 años incluso hasta los 90 años, más sin embargo, éstas se pueden considerar como excepciones.

Esta afección por su manera de presentación puede dividirse en dos grupos: El primero que es de tipo esporádico y el que se encuentra asociado a otras neoplasias endócrinas.

La neoplásia de tipo esporádica se encuentra en forma aislada - sin relación a otro tipo de morbilidad y en general su presentación es más frecuente y su curso generalmente es de tipo maligno, se considera que para que esta neoplasia se presente debe haber una supresión de un gene que regule el crecimiento celular y que reprima las células tumorales, se ha propuesto que -- puede haber mutación, translocación o delección de la región - cromosómica en que se encuentra este gene.

Cuando el gastrinoma se encuentra asociado a otras neoplásias - forma parte de un grupo que afecta a la glándula hipofisiaria, a la paratiroidea y al páncreas. Se asocian dentro de un síndrome de afección endocrina múltiple que se divide en grupo uno, - como este y grupo 2. El gastrinoma como participante del grupo de Neoplasia Endócrina Múltiple I (NEM I), tiene una presentación menor que el tipo esporádico y su curso es benigno y su - detección es en edad más temprana, esto en parte por la afección de varias personas en una familia, lo orienta más a este tipo de patología, y así mismo se tiene reporte de que en el cromosoma - II se encuentra un gen que regula el crecimiento celular y cuando se manifiesta se considera que debe existir pérdida de la - - heterogocidad para que se manifieste, puede haber pérdida de uno

de los genes cuando hay mutación, delección o translocación y el restante puede perderse con el cromosoma, en el caso del tumor asociado a NEM I, se transmite en forma autosómica dominante, mientras que en el de tipo esporádico se debe de tener la pérdida de los dos genes para que se manifieste, la diferencia entre las mutaciones genéticas del NEM I y el Gastrinoma de tipo esporádico, está en que este último muestra más áreas de afectación que el NEM I, donde se encuentra la alteración de regiones cromosómicas como PYGM, DIIS427, SEA y DSII460. El gastrinoma de tipo esporádico afecta además de estos a las regiones DIIS149, DIIS97 y DIIS146. Todos estos mapeos de región cromosómica se encuentra en la porción larga del cromosoma II y la aberración frecuente se ha encontrado como IIq13.

Lo que hace indicar que el gen supresor se encuentra en la rama larga del cromosoma II, pero se ha encontrado alteración en algunos de los pacientes en la rama corta de este cromosoma. Se concluye en este estudio que mientras más mutaciones haya en esta región (Cromosoma II), el comportamiento en el NEM I, es más agresivo y de tipo maligno y en el de tipo esporádico si se encuentra asociado otras alteraciones genéticas puede haber variación en el comportamiento clínico (23).

FISIOPATOLOGIA

Las lesiones que se encuentran en el Síndrome de Zollinger-Ellison y en especial en el Gastrinoma se debe a un estado hipersecretor ácido gástrico. La lesión se inicia en el epitelio ductular del páncreas sin tener relación con las células de los islotes de Langerhans, en la vida fetal el páncreas secreta gastrina, que posterior al nacimiento pierde tal capacidad, de tal modo que durante la etapa adulta de un paciente no se encuentra en condiciones normales la producción de gastrina por parte del páncreas, a excepción que sea portador del Síndrome de Zollinger-Ellison, o gastrinoma.

La función de la gastrina es primordialmente la secreción de ácido clorhídrico durante el postprandio, y en ésta actúa a través de receptor de membrana en la célula parietal en donde actúa con un grupo fosfoinosítide/proteín cinasa C, que actúa a través de segundo mensajero (18), para la producción de ácido clorhídrico, y también dentro de las acciones de la gastrina se encuentra un efecto trófico sobre el tejido gastrointestinal con la producción de proteínas y con incremento en la síntesis de DNA. En estas condiciones el tejido tumoral productor de gastrina sin mecanismos reguladores provoca que haya hipertrofia e hiperplasia de la masa de células parietales (17).

El gastrinoma puede secretar una variedad múltiple de péptidos,

Y el que secreta en mayor cantidad es la gastrina, ésta biológicamente es semejante a la gastrina que se encuentra en antro gástrico que la gastrina sérica.

La gastrina es secretada en forma de progastrina que sufre varios pasos donde hay proteocisis y amidación con lo cual resulta dos polipéptidos de 17 aminoácidos, siendo éstos los más representativos y además del grupo con 34 aminoácidos, dentro de las formas de gastrina.

Recientemente se han hecho estudios en los que se ha observado que en los pacientes con Síndrome de Zollinger-Ellison (SZE), varía de otros grupos que pueden cursar con lesiones gástricas como la úlcera gástrica y úlcera duodenal en que estos últimos tienen niveles séricos de gastrina y gastrina de las células G, menores que en el grupo de SZE (Gastrinoma), y molecularmente se han encontrado varias diferencias entre las que destaca la presencia de glicina como extensión del grupo carboxilo terminal (19), en otro grupo de estudio se ha detectado gastrina sperica con sólo 13 aminoácidos (20), lo que lleva a la conclusión por parte de otros autores en que el tejido neoplásico puede secretar formas alteradas de gastrina y se ha sugerido que esto puede estar en relación al grado de diferenciación del tumor (21-22).

CUADRO CLINICO

Las manifestaciones clínicas del gastrinoma y en general del Síndrome de Zollinger-Ellison se deben a un estado hipersecretor ácido y las consecuencias que éste tiene sobre los diferentes sitios en los que tiene contacto,

La manifestación frecuente en esta entidad es por presencia de ulceraciones en algún sitio del tubo digestivo superior, lo que ocurre en un 90% de los casos (6), y las manifestaciones son prácticamente las mismas que se presentan en la enfermedad ácido-péptica de tipo benigno, con la diferencia de que la respuesta al tratamiento convencional, la presencia de úlceraciones en duodeno ocurre en la primera porción con más frecuencia siendo un 75% y en la segunda y tercera porción del duodeno es menor - la frecuencia siendo ésta del 14% y del 11% respectivamente (24), anteriormente se consideraba que la presencia de úlcera, debía ser en sitios no habituales del tracto digestivo, como lo es la tercera y la cuarta porción del duodeno, sin embargo, la dimensión que anteriormente se consideraba que sería de tipo "gigante" ha tenido modificaciones, ya que actualmente no se consideran que estas condiciones sean necesarias,

Entre los efectos que tiene la gastrina, está la acción sobre el Esfínter Esofágico Inferior (EEI), ya que sobre ese tiene una - -

acción presora lo que hace que exista poco o nulo reflujo, y por esta razón se considera que la presencia de esofagitis es poco frecuente en este padecimiento afectando a un 50 - 60% y puede encontrarse como esofagitis moderada o en un grado extremo con complicación como lo puede ser la meteplasia (esófago - de Barret).

Otra de las manifestaciones que puede tener el gastrinoma y - frecuentemente precedido de sintomatología ácido-péptica aun - que en ese momento no este presente, es la diarrea; que puede presentarse en un 33% (1), o hasta en un 50% (11), o bien ser la manifestación principal, que puede ser en un 7% (1), o como síntoma de presentación del caso (25).

La causa de la diarrea puede tener causas como la acción de la gastrina como mediador parácrino y neuroendócrino que hace que se incremente la motilidad gastrointestinal y el incremento de secreción de líquido en yeyuno con la disminución de glucosa, - sodio y agua por el mismo.

Otra de las causas es de que el ácido gástrico por el pH bajo - que tiene provoque lesiones sobre la pared intestinal con altera - ción de las velocidades y con la insolubilidad de los ácidos - biliares en un medio ácido provoca que no haya formación de micé - las y por ende a parte de estar afectada la absorción en general,

También se afecta la absorción de lípidos, y dentro de estos se encuentra alterada la absorción de vitaminas liposolubles y además de vitamina B12.

Estas alteraciones frecuentemente llevan al paciente al des - equilibrio hidroelectrolítico que en algunas de las ocasiones -- puede ser grave.

DIAGNOSTICO

El dato principal del Síndrome de Zollinger-Ellison (Gastrinoma), es la presencia de hipergastrinemia. En sujetos normales y en personas portadoras de enfermedad ácido-péptica de tipo benigno se considera que la gastrina sérica es de 28 hasta 115 uU/ml, con límites superiores reportados hasta de 150 uU/ml, (26).

En pacientes portadores del SZE los niveles séricos de la gastrina varía de un sujeto a otro y en un mismo paciente se encuentra variación de un día a otro. Los niveles séricos de 1 000 uU/ml, o mayores a esta se consideran como significativo en el diagnóstico, en algunos pacientes estas cifras pueden ser menores de las 1 000 unidades y en otros pueden incluso llegar a cifras de cien mil unidades (uU/ml),

Se debe de evaluar la gastrina sérica en grupo de pacientes que presenten úlceras y éstas pueden ser múltiples, o de localización no habitual, y/o que acompañen la presencia de esofagitis que puede ser moderada o grave, también debe de investigarse en los pacientes que hayan tenido tratamiento y que no tuvieron respuesta satisfactoria, en los pacientes que serán sometidos a un acto quirúrgico como alternativa de plastia; en este grupo que se debe de investigar se encuentra aquellos que tienen una historia familiar con ulceraciones de tipo péptico, o que tengan recurrencia

de la enfermedad ácido-péptica posterior a cirugía.

Si se encuentra hiperclorhidria, o incremento de pliegues gástricos o duodenales, así como presencia de tumoración ya sea en paratiroides, hipófisis dentro de la familia así como la presencia de hipercalcemia y en algunos de los casos en que sea portador de diarrea o de estestorrea y que la causa no sea explicable descartando las causas más comunes previamente,

Entonces en este grupo de pacientes una vez hecha la detección de gastrina sérica y esta sea sugestiva de SZE, el siguiente paso que se debe de realizar es de descartar otras patologías que cursan con hipergastrinemia.

Entre estas causas se encuentra la presencia de gastritis atrófica, y en condiciones en que el ácido clorhídrico es el principal inhibidor de la secreción de gastrina puede condicionar la hiperplasia de las células G, esta situación se encuentra en pacientes que son portadores de anemia perniciosa y un 75% de ellas cursan con hipergastrinemia, y en algunas ocasiones la gastrina puede ser de 1 000 uU/ml.

Otras causas que se deben de descartar es la presencia de feocromocitoma, diabetes mellitus, artritis reumatoide, gastroparesis, obstrucción de antro gástrico, el antro retenido siendo éstos dos los más comunes que pueden condicionar la hipergastrinemia, además

debe de investigarse la posible resección del intestino delgado. Como causa poco frecuente puede ser la hiperfunción de las células G.

Con la finalidad de discernir entre las múltiples causas que originan un estado hipersecretor gástrico y/o hipergastrinemia se recurre a las pruebas de estimulación de gastrina y éstas pueden ser con alimento, que es poco confiable, o con la infusión de secretina o bien con gluconato de calcio.

La prueba con la infusión de secretina esta basada en que la infusión de ésta en personas normales no tiene efecto, y en algunos pacientes normales o con anemia perniciosa sólo se encuentra un incremento mínimo en la gastrina sérica, y se estima que la secretina actúa a través de un mecanismo dependiente de AMP cíclico, y con la consecuente liberación de gastrina.

Para realizar la prueba se debe de introducir un bolo de secretina a dosis de 2 ug/Kg. de peso corporal, y se debe de tomar muestra para detección sérica de gastrina en forma previa, 10 minutos. Posterior a la aplicación de la secretina las muestras serán tomadas en el lapso de 1 minuto, a los 2, 5, 10, 15, 20 y 30 minutos con lo que se pone fin a la prueba. Para la interpretación de los resultados se debe de demostrar un incremento de 100 a 200 uU/ml.

0 del 50% o mayor con respecto al nivel basal (27).

Si se tiene un incremento mayor de 200 uU/mo. se tiene una especificidad y sensibilidad mayor del 90%.

Se prefiere esta prueba sobre la infusión de calcio, porque en esta se tiene que emplear poco tiempo para la toma de muestras y tiene pocos efectos colaterales.

La siguiente prueba de infusión es la de gluconato de calcio, éste actúa de dos formas, la primera es directamente sobre los receptores de calcio de la célula parietal y la segunda en el tejido tumoral (gastrinoma), con la consecuente estimulación de las células G y célula parietal, la prueba con calcio es a través de infusión de gluconato de calcio al 10% y la dosis es de 54 mg/kilograma por hora o bien si es otra presentación de calcio es de 5 mg. por Kg. por hora, la infusión parenteral es intravenosa como la anterior y se debe de efectuar en quienes se tiene una prueba negativa con secretina.

La toma de muestra será a intervalos de 30 minutos hasta completar un lapso de 180 minutos. Para que la prueba se considere como válida debe de tener un incremento de 395 uU/ml. o mayor (27), en un 80% de los pacientes muestran el pico máximo durante

la tercer hora de infusión del calcio.

Se considera que tiene menor especificidad y sensibilidad para detectar a un paciente con SZE, ya que puede mostrar incremento de la gastrina sérica en aquellos en que la causa de la hipergastrinemia sea de tipo gástrico, y en personas normales o con enfermedad ácido péptica de tipo benigno, sin embargo se deja como opción en quién la prueba con secretina fue negativa.

Otro de los métodos para la detección del SZE, es la medición de la secreción basal de ácido (BAO), que se considera debe ser de 5 mEq/hora, y en quienes se sospecha esta actividad tiene BAO de 15 mEq/hora, en un 12% y en un 55% se pueden encontrar niveles de 5 mEq/hora, y para incremental la sensibilidad de la prueba se debe de medir el nivel máximo de secreción de ácido (MAO).

Frecuentemente en los pacientes con SZE se encuentra con BAO en niveles cercanos a MAO, y con la administración de pentagastina como secretagogo de tipo exógeno se tiene un incremento mínimo y la división de BAO sobre MAO con resultado igual o mayor de .6 se considera como orientador diagnóstico.

Para el diagnóstico de Gastrinoma (SZE), debe de realizarse las pruebas enumeradas, ya que una sola determinación no hace el diagnóstico.

LOCALIZACION DEL TUMOR

Una vez realizado el diagnóstico de gastrinoma se debe encontrar la tumoración situación que por muchos autores es difícil, ya que en más del 50% no se encuentra la presencia de tumor en el momento de la laparotomía exploradora y en más de un 50% se encuentra metástasis (28), por lo que el poder detectar en tiempo temprano la presencia de metástasis puede evitar la realización de laparotomía exploradora con fines curativos, ya que sólo esto es posible en un 5% del total de los casos,

En un 89% se puede encontrar la tumoración en la región conocida como el triángulo del gastrinoma (28), que está compuesto por la parte superior por la porta hepática, y en la región medial por el cuello del páncreas y en la porción inferior con la unión de segunda y tercera parte del duodeno,

Para el abordaje del estudio encaminado a la detección se encuentra la realización de Ultrasonido abdominal, con un nivel bajo de detección en forma prospectiva del tumor, ya que sólo se puede detectar la presencia de tumoración en un 20%, la sensibilidad y especificidad varía, siendo esta última mayor, tanto en la detección del tumor primario como en la detección de tumor metastásico.

Otro de los métodos de detección de la tumoración está en la Tomografía Computada (TC), que ha mejorado con el avance del tiempo y se puede detectar con una sensibilidad y especificidad alta en la búsqueda de lesión hepática, y cuando se busca lesiones extrahepáticas éstas cifras bajan notablemente, lesiones pancreáticas mayores de 3 cms. son detectables y las lesiones extra pancreáticas menores de 1 cm. pueden obviarse, los resultados mejoran si se realizan en forma dinámica.

La Angiografía es un método útil en la detección de gastrinoma y su efectividad aumenta si se conjunta con la TC, en especial para detección de lesiones hepáticas con sensibilidad del 100%. La angiografía selectiva con inyección de gastrina y la toma de muestra venosa portal es otra de las técnicas de que se hace uso, y en un estudio Arleen K.T. y colaboradores demuestran que este método es más útil en la detección de tumoraciones que si sólo se toma muestra venosa en el sistema portal, pero sin realizar prueba de estimulación alguna (29), en este estudio se realiza la angiografía selectiva y se realiza la inyección de la secretina en las principales arterias y la toma de muestra se realiza en las venas suprahepáticas con un gradiente de diferencia que hace la localización entre la región que tiene la arteria hepática, la ar

teria gastroduodenal superior y la arteria esplénica, con criterios semejantes a los mencionados en la prueba de secretina y otra variedad es con la infusión de gluconado de calcio en bolo. De las técnicas recientes de detección del gastrinoma se encuentra la realizada con octeotrido (Somatostatina), marcada (III - Penteoctre oide), la cual muestra afinidad por las tumoraciones hormonalmente activas y con registro gamagrafico, también puede utilizarse como método en vivo para valorar el estado de receptores para somatostatina del tumor (30).

Otro de los métodos nuevos para la detección de tumor es la inyección del azul de metileno en forma intraarterial que en estas fechas sólo se está realizando intraoperatoriamente con localiza-ción de tumores de 6 mm., esto realizado tomando en cuenta de - que tiene afinidad por tejido pancreático endócrino y no por el - exócrino y tiene afinidad por las células tumorales, lo que hace más fácil su identificación y su resección. Tien C. y colaboradores en su estudio plantean la posibilidad de que éstas técnicas - sean llevadas en forma preoperatoria, en especial endoscópicamente para la localización en forma preoperatoria, con la infusión del azul de metileno intravenosa (28).

TRATAMIENTO

El tratamiento del SZE (Gastrinoma), está enfocado en dos aspectos fundamentales. El primero es el control de la secreción ácida gástrica y el segundo está enfocado al tratamiento del tumor en si.

En un inicio el tratamiento predominante durante las 3 pasadas décadas fue el de tipo quirúrgico y recientemente con el desarrollo de los bloqueadores de los receptores histamínicos tipo 2, ha cambiado con un mejor control de descenso de las intervenciones quirúrgicas, que posterior a que se ha iniciado el uso de los inhibidores de bomba H-K ATP asa, se ha obtenido un notable descenso que es mayor comparado con lo que se logró con los bloqueadores H2.

TERAPEUTICA MEDICA

La terapéutica médica inicia con el desarrollo del primer bloqueador de los receptores histamínicos de tipo 2, localizado en la célula parietal.

Este medicamento fue la Cimetidina, que en sus inicios y en un programa de corto plazo fue efectivo en un 80% de los pacientes con SZE (31), pero al paso de algún tiempo los pacientes tratados requerían de dosis mayores de medicamento con un fracaso de éste en el control de la secreción, se llegó a utilizar medicamentos anticolinérgicos con un incremento de los efectos indeseables.

Se logró el desarrollo de un medicamento con mayor tiempo de duración y con más potencia: La ranitidina, la historia de este medicamento se reporta como la anterior y en la búsqueda de mayor tiempo de acción y efectividad se desarrolló la Famotidina, se consideró a este medicamentos 8 veces superior a la ranitidina y 32 veces comparado con la Cimetidina, repitiendo nuevamente la historia, falla del medicamento en el control de la secreción, gran parte de esta falla se debe al no ajuste de dosis para control de secreción a 10 mEq/h que se requiere, y que constantemente se encuentra este nivel con dosis mayores.

AGENIE	DUSIS MEDIA DIARIA
1.- Cimetidina	3,6 gr. (1,2 - 12,6 gr)
2.- Ranitidina	1,2 gr. (0,42 - 06,6 gr)
3.- Famitidina	0,25 gr. (0,05 - 08,0 gr)

El tratamiento con este tipo de medicamentos ha sido por un laps prolongado, y se encontró sólo a la Cimetidina con la presencia de efectos colaterales, los cuales consistieron en acción antian drogénica, fuera de esto y junto con los demás no se encontró alteraciones.

En el desarrollo de medicamentos para control de secreción ácida, se tiene a los inhibidores de la bomba de protones o también conocida como bomba H-K ATP asa.

Este grupo de medicamentos que son benzoimidazoles se encuentra en la actualidad muy desarrollado, se inició primeramente con el uso del Omeprazol, que tiene afinidad por la bomba de protones y bloquea la producción de ácido en forma mucho mayor con remisión de los síntomas en un lapso mucho muy corto. La cantidad de medicamento resulta mayor en pacientes con SZE que en paciente con enfermedad ácido-péptica venigna y puede suprimirse la formación de ácido en un 80% con una dosis, el resto (20%) requiere de que la

dosis al día sea fraccionada en 2 tomas, en un 10% puede observarse la presencia de taquifilaxis, cosa frecuente con medicamentos antihistamínicos, y en este tipo de paciente se requiere la realización de ajuste anual, dentro de los efectos encontrados está la hiperplasia de las células enterocromafines, que en un estudio realizado a 29 meses con la administración de Omeprazol no se observó, más sin embargo en un estudio realizado a un lapso de 7 años mostró que hubo incremento en la celularidad enterocromafin de antro gástrico y así mismo de la gástrina sérica, lo que fue sugestivo de tener relación directa con el desarrollo de la masa tumoral y en los que no fue así y que hubo incremento de la densidad de las células enterocromafines del antro gástrico y la gastrina sérica, mostró relación con el estado de hipoclorhidria o aclorhidria, pero que debe de tenerse en vigilancia estrecha (32).

Perteneciente a este grupo de benzoimidazoles se encuentra el que tiene un grupo trifluoroetoxi en el anillo de pridina y pérdida del grupo metilo y radical metoxi en el anillo de piridina y benzoimidazol respectivamente. Este medicamento (A65006/AG 1749) el lanzoprazol, que actualmente ya se encuentra disponible en el mercado, tiene las mismas acciones que su antecesor, el Omeprazol.

Una dosis inicial de 60 mgs. controla eficazmente la secreción de ácido en un 70% de los pacientes y en mantenimiento en un 90% de los mismos se necesitó una dosis de 120 mgs. y solamente en algunos hubo necesidad de fragmentar a 2 dosis diarias, la acción del lanzoprazol es prolongada y se necesitan 39 horas para que la secreción de ácido BAO se recupere en un 50% comparado con 34 ± 6 Hs. del Omeprazol. A largo plazo en un estudio a 29 meses fue similar al omeprazol, sin efectos demostrables (33) lo que lo hace al igual que el omeprazol una manera eficaz y segura del control de la secreción ácida.

Se encuentra también dentro de este grupo y con semejantes resultados el medicamento pantoprazol.

TRATAMIENTO QUIRURGICO

Anteriormente a la introducción de la terapéutica médica la alternativa quirúrgica era la principal, con la realización de gastrectomía total, lo cual era indicaco en ese tiempo y la moartalidad que se asociaba era demasiado alta, cosa que ahora gracial al desarrollo de técnicas diagnósticas se ha logrado reducir a un 5% (34).

Entre las operaciones que se efectuaban en etapas anteriores se encuentra la vagotomía, que evolucionó hasta ser vagotomía selectiva para células parietales, lo que permitió que se disminuyera la secreción de ácido por parte del estómago y con esto la reducción de la dosis de los antagonistas H₂, cuando se tenfa a un paciente que era portador de NEM I, y cursaba con hipercalcemia, a menudo se realizaba la resección de las paratiroides, en la actualidad en este caso sólo se realiza la resección si a pesar de tratamiento el control de la secreción ácida es ineficaz, ya que en el caso de la vagotomía y si la hipercalcemia se puede controlar, se encuentra el uso de los inhibidores de la bomba H-K ATP asa.

La cirugfa en la actualidad se considera en los siguientes casos:

La resección del tumor con fin curativo, en un inicio esta premisa fue posible en un 10% y tal cifra se encuentra en el 30%. En la actualidad en un paciente que no se tiene evidencia de metástasis debe de ser sometido a laparotomía exploradora, y en caso de encontrar una tumoración solitaria debe de enuclearse, y así mismo debe de revisarse en forma completa el páncreas con su remoción para valorar en forma completa en páncreas y sus alrededores, debiendo de valorar el duodeno, su mucosa, y en caso de encontrar tumoraciones deben de ser extirpadas con gran cuidado, y en el caso de que no se encuentre tumoración se considera como opción la extirpación de la cabeza pancreática por ser este el sitio del triángulo donde se encuentra hasta un 20% de los tumores y si se encuentra una tumoración en la cabeza del páncreas debe de efectuarse la resección tipo Whipple.

TERAPEUTICA EN CASOS DE METASTASIS

La presencia de metástasis se encuentra en un 25% hasta un 40% y aún se encuentra en desarrollo de técnicas que prometen resultados favorables.

Se ha intentado tratamiento con estreptozotocina, 5 fluoracilo y doxirrubicina con respuesta inicial de 63% y respuesta completa en un 33% (35).

En un estudio anterior con los mismos antimetabolitos se encontró inicialmente una respuesta moderada, pero al final del estudio se observó que no modificó la sobrevida a corto plazo y si tenfa efectos colaterales que incluyeron náusea y vómito alopecia proteinuria y leucemia (17).

La sobrevida en la mayoría es a 5 años, ocasionalmente se puede encontrar uno que tenga un periodo de sobrevida mayor pero en la mayoría es corto.

Los estudios recientes indican que la estreptozocina con o sin 5 fluoracilo o el 5 fluoracilo más doxirrubicina reduce la masa tumoral en un 20 a 63%.

La estreptozotocina sola aparece como mejor, con un resultado del 50% y ya sea más fluoracilo o éste más la doxirrubicina -- puede tener respuesta que varie desde el 20 al 80%, pero en un

número de pacientes que es pequeño lo que no hace concluir que este método sea mejor que la estreptozotocina (36). Otra variante de quimioterapia es cuando se asocia al uso de somatostatina (SMS 201-995), con aparentemente buenos resultados, en un caso de un paciente con presencia metástasis hepática con alfa beta protefna (AFH), elevada al final de los ciclos tanto la gastrina sérica y la AFP persistieron elevadas a pesar del descenso del tamaño del tumor (37). Para valorar la remisión del tejido tumoral metastásico puede hacerse uso de la gamagrafia con III-pentecotretotide la cual demuestra en los casos de que así sea el decremento del tamaño de la metástasis (38).

Otra de las formas de tratamiento de las metástasis hepáticas, está en la embolización arterial, pero su uso se encuentra limitado por la presencia de las metástasis a otros órganos, incluyendo en últimos reportes a a hueso, además de la posibilidad de procesos infecciosos que puede conllevar la práctica de la embolización (36).

Zollinger inicialmente mencionaba una cirugía de remoción tumoral o de vaciamiento, lo cual debe de valorarse en cada paciente, ya que en algunos de estos puede tenerse resultados favorables con mejoramiento discreto de la sobrevida (36).

El uso del SMS 201-995 (Somatostatina o análogos), demuestra en algunos de los casos descenso del tamaño de las metástasis, más sin embargo no en todos los pacientes se predice tal acontecimiento, se puede usar dosis de 200 microgramos cada 3 días, y si éste se combina con alfa interferon a dosis de 5 millones de unidades cada 3 días, puede tener resultados favorables, sobre todo si se estaba sólo usando uno de éstos como monoterapia - - (39).

En los pacientes que han sido reportados como resistentes al tratamiento con quimioterapia (no regresión tumoral), se puede hacer uso del interferón con respuesta de disminución del tamaño del tumor en un 50% en la mayoría de los casos (36).

PRONOSTICO

Para valorar la evolución del gastrinoma (SZE), puede depender si este es de tipo benigno o maligno, esta clasificación no se basa en la histopatología o en los niveles séricos de la gastrina, la sobrevida del gastrinoma puede variar a un periodo de 5 años desde un 62 a 75% y a 10 años desde 47 a 53%, todo esto está en relación al momento que se efectúa el diagnóstico y si en el momento de la laparotomía se encuentra libre de metástasis el 90% de los pacientes cumple con las expectativas de sobrevida, más sin embargo si se encontró tumor y no se logró la resección completa, la sobrevida a 5 años y 10 años es de 43 y 25% en forma respectiva.

Cuando se tienen las condiciones del tumor, se localiza a que este sea un tumor localizado en duodeno, en un nódulo linfático, o cuando se encuentra asociado a NEM I, se considera que el pronóstico será bueno, pero si se encuentra la presencia de metástasis, o alteraciones de la gastrina en su porción terminal o asociado con Síndrome de Cushing, se considera que el pronóstico es malo, con sobrevida del 20% a 5 años y esta baja a 0% a 3 años si se asocia a Síndrome de Cushing.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El dolor abdominal, la náusea y la pirosis, son parte de las manifestaciones que comunmente son expresadas por una basta - parte de la población general que en la mayoría de las ocasiones son investigadas en forma no adecuada, recibiendo tratamiento en forma rutinaria; una proporción de estos pacientes tienen una respuesta adecuada, pero en la otra parte se encuentran aquellos que tuvieron una recaída o la respuesta no fue del todo satisfactoria a pesar de seguir el tratamiento como fue prescrito. Teniendo al paciente en este estado con el diagnóstico de Síndrome de Zollinger y Ellison debe ser investigado en forma completa con la finalidad de diferenciar las múltiples patologías que se manifiestan como un estado hipersecretor gástrico a través de estudios dirigidos que debe de incluir la determinación de niveles séricos de la gastrina, químismo gástrico y finalmente pruebas de estimulación de secreción de gastrina con secretina o en su defecto con gluconato de calcio en infusión.

Cuando el estudio resulte indicativo para tejido neoplásico secretor de gastrina, gastrinoma, es menester la localización del tumor mediante los múltiples estudios, tanto los invasivos como

los no invasivos, ya que el resultado de los estudios realizados dará la pauta sobre el posible abordaje en el manejo del tumor, y así mismo indicará el pronóstico de sobrevida del paciente.

MATERIAL Y METODOS

Se recibió a un paciente femenino en el Servicio de Gastroenterología, del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza" del I.M.S.S.

Se le realizó a la paciente anamnesis en forma completa y con los estudios paraclínicos y de gabinete se realiza el diagnóstico de Gastrinoma.

Los estudios endoscópicos, tanto de tracto digestivo proximal y de tracto digestivo distal, permitieron ver la presencia de lesiones en diferentes niveles, así como la variedad de la gravedad de las mismas en la porción proximal del tubo digestivo y la normalidad en la porción distal.

Se realizó determinación de Gastrina Sérica por radioinmunoanálisis con reporte de niveles normales de 28 uU/ml, a 115 uU/ml.

Se realizó prueba de estimulación de gastrina con la infusión de gluconato de calcio con dosis de 5 mg/Kg/hora, con toma de muestra de gastrina basal y toma de muestra seriadas, en un lapso de 3 horas.

Para la localización de la tumoración, los estudios realizados fueron: Tomografía Computada de abdomen y la Angiografía selectiva con infusión directa de gluconato de calcio en árbol arte-

rial en dosis de 3 mg/Kg. en 10 minutos y toma de muestra sanguínea en vena suprahepática con toma de control para determinación de gastrina basal previamente a la estimulación.

El tratamiento utilizado con la paciente fue con soluciones parenterales, inhibidores de la bomba H-K ATP asa, tratamiento quirúrgico paliativo y quimioterapia con estreptozotocina y 5 Flouracilo.

RESULTADOS

Paciente femenino de 52 años de edad, en sus antecedentes hereditarios que destacan, es la presencia de neoplasia gástrica en línea paterna, de los personales patológicos, colecistectomía de urgencia en 1991. Refiere sintomatología péptica de larga evolución (1971), controlada con antiácidos y bloqueadores H^2 con buena respuesta. El motivo de ingreso a Gastroenterología en diciembre de 1993, fue por cuadro iniciado 5 meses antes, manifestado por evacuaciones diarréicas en número variable, semilíquidas sin moco, sangre o esteatorrea, ocasionalmente refiere evacuaciones normales. Posteriormente se agrega distensión abdominal y días antes de su ingreso presentó de contenido gastrobiliar. La pérdida de 10 Kg. de peso desde el inicio de su sintomatología. Se le realizaron los siguientes estudios: Biometría Hemática, normal, hiperglucemia, creatinina y prueba de funcionamiento hepático normales, grasa en heces de 7,9 gr. en esófago con erosiones lineales con depósito de fibrina y con eritema perilesional, hiato esofágico edematoso, en duodeno, -- 1 úlcera en bulbo y 2 en la segunda porción, además de múltiples erosiones. Histológicamente se reportó úlcera péptica esofágica con atipias de regeneración, gastritis crónica superficial y -- duodenitis.

La determinación inicial de gastrina fue de 241.72 uU/ml.

La Tomografía computada de abdomen, reportó duodeno con pared engrosada e irregular, lesión hipodensa en cabeza de páncreas, hígado normal.

La prueba de estimulación de secreción de gastrina con infusión de calcio con nivel basal de 416.8 uU/ml, con pico máximo a los 90 minutos con 601.0 uU/ml.

Se realizó arteriografía selectiva con estimulación arterial directa con calcio, siendo posible en la arteria hepática, la arteria gastroduodenal no fue posible cateterizar por variante anatómica y la arteria esplénica se observó trombada, desde su raíz en el tronco celiaco, la muestra venosa, tanto basal como posterior a la infusión de calcio, fueron tomadas en la vena suprahepática con reporte de gastrina basal de 974.1 uU/ml, y post-estimulación de 1737.1 uU/ml, sin encontrar otra anomalía en el estudio.

Se inició tratamiento con inhibidor de bomba de protones (Omeprazol), con dosis de 40 mgs. en 24 horas, en una toma por la mañana con mejoría clínica y de lesiones esofagogastroduodenales.

Se realizó laparotomía exploradora, encontrándose gastrinoma en cabeza de páncreas con metástasis a hígado, raíz de mesenterio, trombosis de arteria esplénica y ganglios peripancreáticos.

Histológicamente se realizó el diagnóstico de gastrinoma,
Se envió al Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional -
Siglo XXI, para tratamiento con 5 Fluoracilo y Estreptozotocina.
La paciente en la actualidad se encuentra asintomática y en con-
diciones generales estables.

MANIFESTACION	REPORTE PREVIO	PACIENTE ESTUDIADA
Dolor	7/7 100,0	presente
Sangrado	3/7 42,8	presente
Diarrea	2/7 28,5	presente
Desnutrición	2/7 28,5	presente
Complicación de enferme- dad ácido-péptica	3/7 42,8	ausente

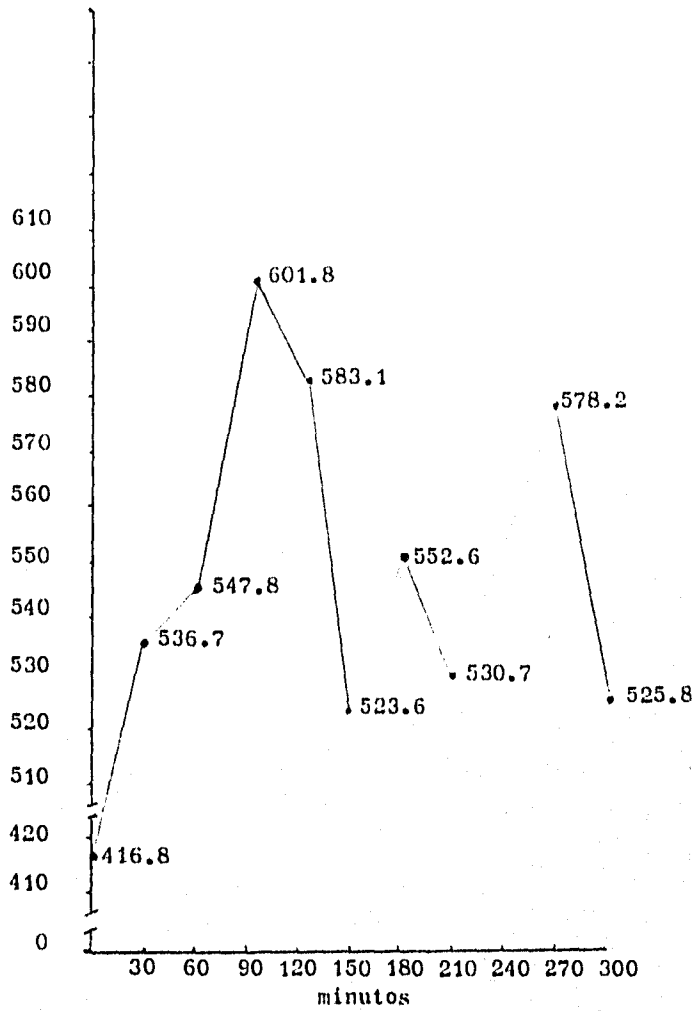
En el estudio previo, todos los pacientes tuvieron dolor de tipo
úlcero, con ritmo y periodicidad y con disminución a la inges-
ta de alimentos o con antiácidos. En 3 pacientes se encontraron
complicaciones de la enfermedad ácido-péptica, como lo fue la -
perforación, terebración, estenosis y fístula interna.

La biometría hemática, sólo mostró alteración en relación al grado del sangrado, y las pruebas de funcionamiento y calcio fueron normales.

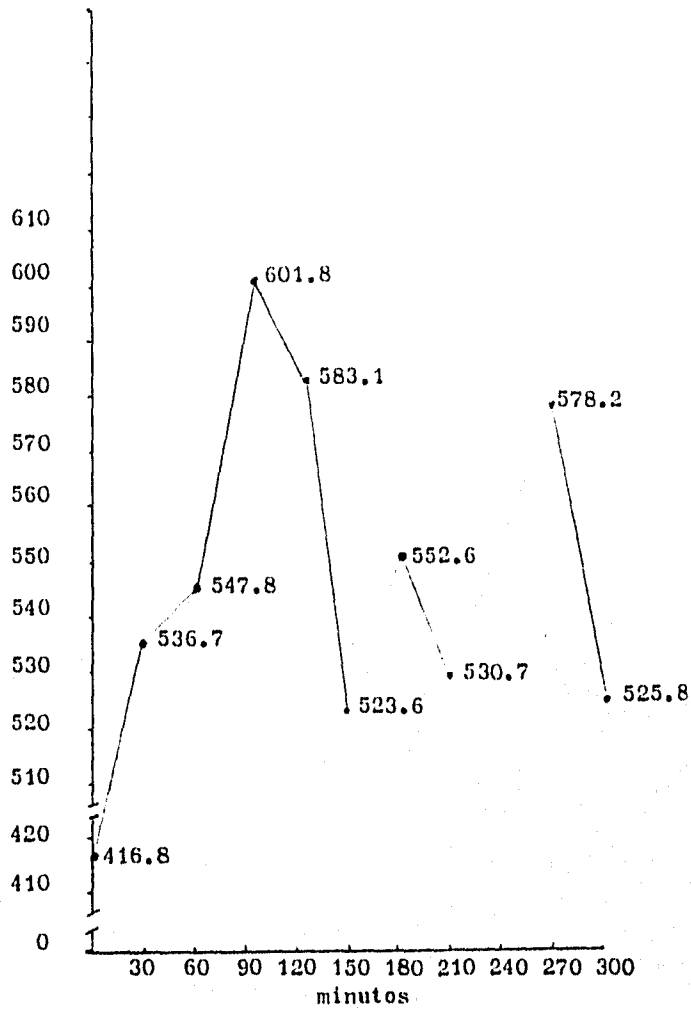
La secreción ácida gástrica fue variable y no mostró relación con los niveles séricos de gastrina. La gastrina sérica basal fue elevada en los 7 pacientes, con notable incremento en la prueba de estimulación con gluconato de calcio, siendo mayor en un paciente que se demostró metástasis hepática. La tomografía fue útil para la detección del tumor en 2 (28.5%). Se realizó gastrectomía total en 6 y subtotal en 1, con pancreatectomía parcial en 4.

La mortalidad presentada fue de 1 paciente en el postoperatorio por tromboembolia pulmonar y Síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (S.I.R.P.A.).

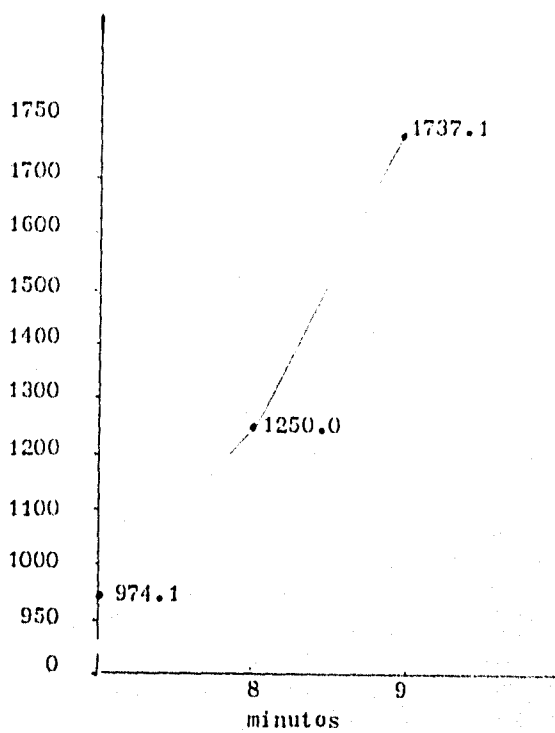
Histológicamente se demostró la hiperplasia de las células G de antro gástrico. En páncreas se reportó adenoma de células no beta en 1, nesidioblastosis en 2 y carcinoma de islote en 1 (con metástasis hepática).



GRAFICA I: Prueba de estimulación de secreción de gastrina con infusión de calcio (5 mg/Kg para 3 horas)



GRAFICA 1: Prueba de estimulación de secreción de gastrina con infusión de calcio (5 mg/Kg para 3 horas)



GRAFICA 2: Prueba de estimulación de secreción de gastrina con infusión de calcio (3 mg/Kg en bolo), en la arteria hepática, durante angiografía selectiva y toma de muestra venosa portal.



Figura No. 1: S.E.G.D. Pliegues gástricos engrosados y un tránsito intestinal rápido.



Figura No. 2: T.C. de abdomen con lesión en cabeza de páncreas.



Figura No. 3: Angiografía: Trombosis de arteria esplénica y metástasis hepática.

CONCLUSIONES

- 1.- La frecuencia de presentación del Gastrinoma se ha incrementado gracias a las técnicas de diagnóstico, que desde el radioinmunoanálisis hasta las más novedosas técnicas de imagen han permitido su detección temprana sin que se deba a un incremento real de la morbilidad.
- 2.- El Gastrinoma, frecuentemente recibe terapéutica como la enfermedad ácido-péptica benigna y en el caso de que la respuesta no sea del todo satisfactoria o se ha presentado recaída, es menester investigar nuevamente el caso en busca de antecedentes orientadores a fin de confirmar la presencia de esta entidad.
- 3.- Cuando se ha llegado al diagnóstico de Gastrinoma, debe de localizarse el tumor lo más exacto posible y excluir aquellos casos de metástasis a fin de no exponerlos en la realización de la laparotomía exploradora, y si no es demostrable la diseminación, queda justificada la conducta de cirugía de tipo curativo.

- 4.- Posterior a cirugía y en casos de metástasis, debe de valorarse el tratamiento para las metástasis, ya sea con la quimioterapia en sus múltiples variantes y ahora el uso de análogo de somatostatina o interferón, y debe de tener seguimiento del paciente a fin de poder incrementar la experiencia en tratamiento de este tipo de problema.

AGRADECIMIENTOS:

A:

Dra. Ulda Meri Jiménez
Dr. Leoncio Pérez Guerrero
Dr. Roberto Aguilar Prado

Por su apoyo durante mi estancia en
Hospitalización en Agosto de 1994.

Sra. Rosa Isela Reyes Bautista y su
esposo Sr. Alfonso Leyte Fuente

Por brindarme la oportunidad de convivir
y terminar el presente Trabajo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Bockus: Gastroenterologia; 1021;III: 1207-11,
- 2.- Sailer S., Zinnfinger MM, Masive islet cell tumor of the pancreas without hypoglicemia, Surg Gynecol Obstet 1946; 82:301-5
- 3.- Gregory RA, Grossman MI Tracy HJ et el, Nature of gastric secretagogue in Zollinger Ellison tumor, Lancet 1967;2:543-4
- 4.- Mc. Guian JE, Trudeau WL Inmunochemical measurements of elevated gastrin in serum of patients with pancreatic tumors of the Zollinger Ellison variety, New Engl J, Med:1968;278: 1308 13.
- 5.- Isenberg JI, Welch JH, Grossman MI, Zollinger Ellison syndrome. Gastroenterology;1973;65: 140-65.
- 6.- Ellison EH, Wilson ED, The Zollinger Ellison syndrome: reapraisal en eyaluation of 260 registre cases, Ann Surg; 1964; 160: 512-30.
- 7.- Ballard HS, Frame B, Haytsock RJ, Familial múltiple endocrine - edenoma peptic ulcer complex, Medicine 1964;43:481-516,
- 8.- Soumarmon A, Cheret AM, Lewis JM. Localization of the gastrin receptors in intact isolated and separated rat fundic cells. Gastroenterology; 1977; 73: 900-3.
- 9.- Johnson LR, New aspects of the thropic action of gastrin - hormones, Gastroneterology; 1977; 72: 788-92
- 10.- Stabile BE, Morrow DJ, Passaro E. The gastrinoma triangle, - operative implications. Am J. Surg; 1984; 147:25-31

- 11.- Yamada: Textbook of Gastroenterology; 1991;II:1340-52.
- 12.- Walsh JH, Nair PK, Kleibecker J et. al. Pathological acid secretion not due gastrinoma. Scand J of Gastroenterol; 1983; 82 (suppl): 45-58
- 13.- Wank SA, Doppman JL, Miller DK et al. Prospective study of the ability of computed tomography to localize gastrinomas in -- patients with Zollinger-Ellison syndrome; Gastroenterology; - 1987;92:905-12.
- 14.- Chener JA, Doppman JL, Norton JA, et al. Selective venous sampling for gastrin to localize gastrinomas: A prospective - - assessment. Ann Inter Med; 1986; 105;841-847.
- 15.- Stabile BE, Ippoliti AF, Walsh JH et al. Failure of histamine H2 receptors antagonist therapy in Zollinger-Ellison syndrome. Am J. Surg; 1983;145;17-23.
- 16.- Mc Arthur KE, Collen MJ, Maton PN et al. Omeprazole: effective, convenient therapy for Zollinger-Ellison syndrome GAstroenterology; 1985;88;939-44.
- 17.- Von Schrenck T, Howard JM, Doppman JL et al. Prospective study of chemotherapy in patients with metastatic gastrinoma. Gastroenterology; 1988;94;1326-34.
- 18.- Johnson LR. The Thropic action of gastrointestinal hormones. Gastroenterology; 1975;68;278-88.
- 19.- Azuma T, Magami Y, Habu Y et. al. Carboxy terminal glycine extended progastrin (Gastrin G), in gastric antral mucosa of - - patients with gastric or duodenal ulcer an gastrinomas. J - - Gastroenterol-Hepatol; Sep-Oct 1990; 5: 525-9.

- 20.- Dockray GJ, Walsh JH. Aminoterminal gastrin fragment in serum of Zollinger-Ellison syndrome patients. *Gastroenterology*;1975; 68: 222-30.
- 21.- Kotari PC, Fabri PJ, Gowe Whet al. Evaluation of HH2 terminal - gastrins in gastrinoma syndrome. *J. Clin Endocrinol-Metab*; May-1986;62:970-4.
- 22.- Kotay PC, Mahoney WC, Vinik AI. Identification of gastrin molecular variants in gastrinoma syndrome. *Regul Pept*; Feb.1978;17 71-84.
- 23.- J. Eubanks Patricia, Sawicky MP, Samara CJ. Puntative Tumor suppressor gene chromosome 11 is important in sporadic endocrine tumor formation. *Am J. Surg*; 1994;167:180-5.
- 24.- Stage JG, Stadil F. The clinical diagnosis of the Zollinger Ellison syndrome. *Scand J. Gastroenterol*; 1979;14 (suppl 33):79
- 25.- Melendez Norma, Almanzan J, Hernández C, et al. Diarrea como expresión clínica de gastrinoma, informe de un caso. *Rev. Mex. de Gastroenterología*; 1993;58:229-32.
- 26.- Trudeau WL, Mc Guigan JE, Serum gastrin levels in patients with peptic ulcer disease, *Gastroenterology*; 1970;59:6-
- 27.- Frucht H. Howard JM . Slaff JI, Gastrin and calcium provocative test in the Zollinger-Ellison syndrome, *Ann Inter Med*; 1989;111 713-22.
- 28.- Tien C KO, Flisak M. Prinz RA. SElective intra-arterial methylene blue injection: A nivel method of localing gastrinoma. *Gastroenterology*; 1992;102:1062-4.
- 29.- Thom A.K. Norton JA, Doppman JL. Prospective study of the use of intra-arterial secretin injection and nortal venous sampling to localize gastrinomas. *Surg*;1992;112:1002-9

- 30.- Behr T, Becker Q, Koch Whet al. Somatostain receptor sceinti-
graphy in neuroendocrine tumor exemplied by a patient with he
patic metastases of gastrinoma. Z Gastroenterol; Feb. 1994;32
100-4.
- 31.- Mc, Carth DM. Report on the United States experience with cime
tidine in Zollinger Ellison syndrome and the hipersecretory -
states. Gastroenterology;1978-74; 453-8
- 32.- Cadiot G, Lehy T, Ruszniewsky P. Gastric andocrine cell evollu
tion in patients with Zollinger Ellison syndrome. Influence of
gastrinoma growth and long term Omeprazole treatmen. Dig Dis -
Sci;1993;38:1307-17.
- 33.- Metz DC, Pisegna JR, Ringham GL. Prospective study of the effi-
cacy and safeth of the lanzoprazole in Zollinger syndrome. Dig
Dis Sci;1993;38:245-56.
- 34.- Thompson JC, Lewix BG, Wiener I. The rols of the surgry in the
Zollinger Ellison syndrome. Annsurg; 1983-197-594-607.
- 35.- Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA, Streptozotocin alone compar
te with strptozotocin plus flouracil in the treatmen of adva
ced islet cell carcinoma. W Engl J Med;1980;303:1189-94.
- 36.- Vinayek R, Frucht H, Chiang V. Zollinger Ellison syndrome Recen
advances in the management of the gastrinoma. Gasterology Clin
of North Am; 1990;19:197-217.
- 37.- Congy F, Pelletier S, Langiois P. Pancreatic endocrine tumor -
with metastases and increases of alpha fetprotein A case report
Rev Med Interne; 1992;13:451-3.
- 38.- O'byme KJ, Goggins MG, Mac Donal GS. A metastasic neuroendocri-
ne anaplastic small cell tumor in a patient with multiple endo-
crine neoplasia type 1 syndrome. Assessment of diasease status
and response to doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide chemo-

therapy through scintigraphy imaging with ^{111}In -pentetreotide. *Cancer*;1994;74:2374-8

- 39.- Nold R, Frank M, Kajdan U. Combined treatment of metastatic - endocrine tumors of the gastrointestinal tract with octreotide and interferon alpha. *Z. Gastroenterol*; 1994;32:193-7