



123 112.09
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**TUMORES ENDOCRINOS DEL PANCREAS
EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL SERVICIO
DE CIRUGIA GASTROINTESTINAL**

T E S I S
QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE
CIRUGIA GENERAL
P R E S E N T A :
DR. EDUARDO SALAZAR GAVIA

289511

ASESOR: DR. PATRICIO SANCHEZ FERNANDEZ



MEXICO, D. F.

1998-

2001



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).

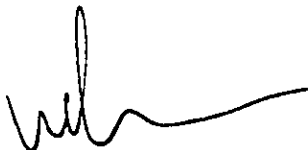
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

Protocolo de investigacion que presenta:

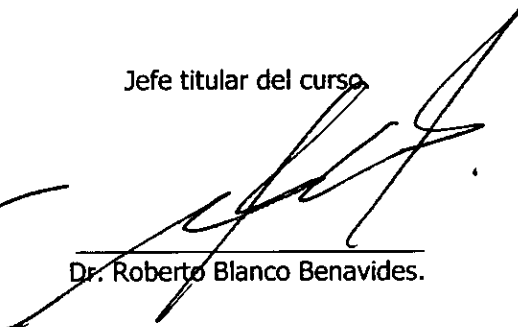
Dr. Eduardo Salazar Gavia.

Jefe de enseñanza.



Dr. Neils Wachter Rodarte.

Jefe titular del curso

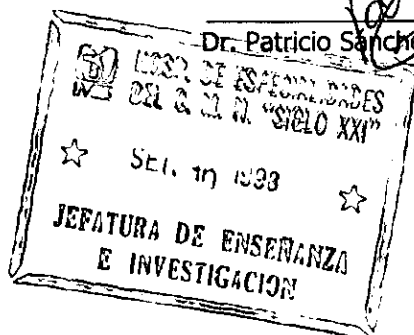


Dr. Roberto Blanco Benavides.

Asesor de Tesis.



Dr. Patricio Sánchez Fernández.



Tumores endócrinos del Páncreas.

Experiencia de 10 años en el Servicio de Cirugía Gastrointestinal.

Dr. Roberto Blanco Benavides.*

Dr. Patricio Sánchez Fernández.**

Dr. Eduardo Salazar Gavia.***

Servicio de Cirugía Gastrointestinal.
Hospital de Especialidades " Dr. Bernardo Sepúlveda".
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social.

* Jefe del Servicio de Cirugía Gastrointestinal HE CMN S XXI.

** Médico Adscrito al Servicio de Cirugía Gastrointestinal HE CMN S XXI.

*** Médico Residente de Cirugía General.

Dedicatoria.

Dado que la Vida es la prioridad de todo Médico, dedico este trabajo:

A mi Madre, por brindarme el don de la vida.

A la Memoria de mi Abi, que me enseñó lo que es esta Vida y con su mano sabia y amorosa, me guió durante mis primeros pasos en ella.
Lo prometido es deuda.

A mi V.O.U., por estar a mi lado, por su Amor, su comprensión, su paciencia, su apoyo, su ayuda y por ser el Sotavento que impele mi navío por el Mar que es esta Vida.

A mis maestros, principalmente al Dr. Roberto Blanco Benavides, por sus enseñanzas no solo en el Arte y Ciencia Quirúrgicos, sino también en el terreno personal.

A la Familia Guillén Gavia, por colocarme en el inicio del camino; a las Familias De Villa López y Calderón Aguilar, a Tachita y Jesús, por su valiosa ayuda desinteresada, sin la cual no habría podido continuar; a mis Tíos Alejandro, Margarita, Manolo y Lolita, por que siempre he sentido su apoyo.

Indice

<i>Protocolo de investigación</i>	6
Antecedentes	6
Planteamiento del problema	10
Objetivo	10
Material, Pacientes y Métodos	10
<i>Resultados</i>	13
<i>Discusión y Análisis</i>	36
Epidemiología	38
Fisiopatología	41
Anatomía Patológica	44
Diagnóstico	49
Tratamiento	64
<i>Conclusiones</i>	74
<i>Anexos</i>	79
<i>Bibliografía</i>	80

Protocolo de investigacion

Título:

Tumores endócrinos del páncreas. Experiencia de 10 años en el Servicio de Cirugía Gastrointestinal

Autores:

Dr. Eduardo Salazar Gavia, Médico Residente, Dr. Patricio Sánchez Fernández, Médico Adscrito, asesor.

Servicio:

Cirugía Gastrointestinal, Centro Medico Nacional S XXI IMSS.

Antecedentes:

Los tumores endócrinos del páncreas son entidades nosológicas raras. Su incidencia se estima en $0.4 \times 100,000^1$. No obstante lo anterior, de su estudio se han derivado conocimientos y lecciones muy importantes².

En 1927, Wilder y cols. Describieron la relación entre un tumor de los islotes pancreáticos con hiperinsulinismo e hipoglucemia³. 2 años después, Graham⁴ reportó la primera excisión

curativa de un tumor de los islotes pancreáticos causante de "Disinsulinismo".

En 1955, Zollinger y Ellison describieron dos casos de ulceración péptica del yeyuno, hipersecreción ácida gástrica y asociación con tumor de células no β de los islotes pancreáticos⁵, que posteriormente se demostraría productor de Gastrina.

En 1958, Werner y Morrison describieron un síndrome caracterizado por diarrea acuosa, hipopotasemia e insuficiencia renal, asociado con tumores insulares pancreáticos. También ha recibido los nombres de cólera pancreático y síndrome WDHA (acrónimo de *watery diarrhea, hypokaliemia and aclorhidria*). En la actualidad se ha demostrado que este cuadro clínico se debe a la hipersecreción tumoral de VIP (*Vasoactive Intestinal Peptide*), que se encuentra elevado en todos los pacientes con este síndrome. . Además, la infusión de VIP a individuos sanos reproduce fielmente los síntomas. Por otra parte, se ha demostrado que los vipomas a menudo producen otros péptidos, como el péptido histidina-metionina (PHM), que pueden colaborar en la génesis de algunos síntomas, como la diarrea.

El comportamiento biológico de los tumores endócrinos de páncreas es variado y su crecimiento generalmente lento. El término carcinoide fue introducido por Oberndorfer en 1907 para describir tumores del tracto gastrointestinal morfológicamente distintos de los habituales adenocarcinomas y con un curso clínico menos agresivo. La mayoría de las veces, el comportamiento es benigno, como en el insulinooma, con aprox. 10% de incidencia de malignidad, la cual

aumenta a 60-70% en el gastrinoma, VIPoma, y glucagonoma y elevándose a más de 90% en el somatostatina².

Con el paso del tiempo y los avances en los métodos de localización de los tumores⁶⁻⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰, el tratamiento quirúrgico de este tipo de tumores ha demostrado sus beneficios mejorando la evolución y el pronóstico de los pacientes. En un estudio que incluyó a 34 pacientes con insulina¹¹, se observó que la localización más frecuente fue en la cola del páncreas con 43.75% de los casos, los procedimientos quirúrgicos más frecuentemente realizados fueron la enucleación del tumor y la pancreatometomía distal alcanzando una tasa de curación de 91.12% en un seguimiento medio de 16 meses¹¹. Otro estudio de seguimiento llevado a cabo entre 1966 y 1992 y que incluyó a 52 pacientes mostró datos consistentes con el anterior alcanzando una mayor tasa de curación y en un seguimiento de hasta 10 años¹².

Inicialmente el tratamiento quirúrgico para el síndrome de Zollinger-Ellison tenía como objetivo la eliminación del órgano blanco mediante gastrectomía total para suprimir la hipersecreción ácida. Con el desarrollo de medicamentos antiácidos cada vez más potentes como los bloqueadores H₂ y posteriormente los de la bomba de protones Hidrógeno / Potasio, se ha logrado suprimir prácticamente la secreción ácida y con ello la sintomatología del paciente, sin embargo, el problema causal continúa presente y eventualmente el paciente fallecerá por la progresión del tumor¹³. Además, el empleo indiscriminado de estos medicamentos puede ocultar el problema durante muchos años hasta que ya no se pueda ofrecer la terapéutica adecuada al paciente.

Se conoce que la incidencia de malignidad en el gastrinoma es muy superior a la del insulinoma. En el estudio realizado por Fraker y cols¹⁴, desde el momento del diagnóstico al desarrollo de metástasis transcurrieron desde 7.2 años hasta tan solo 1, y una vez que están presentes, el pronóstico cambia radicalmente. En este estudio, de 124 pacientes con el diagnóstico, se intervino quirúrgicamente para exploración a 98, se logró la localización y resección del tumor en 83, incluso con enucleación de metástasis hepáticas en algunos. Después de un seguimiento promedio de 6.3 años, 48 pacientes se consideraban bioquímicamente curados. De los 98 pacientes operados, solo 3 desarrollaron posteriormente metástasis, a uno se le realizó lobectomía izquierda resultando en curación, a otro se le efectuó resección derecha amplia y al momento del reporte mostraba imágenes negativas, el tercero recibió quimioterapia con respuesta favorable. En contraste, en 6 de los pacientes no intervenidos se desarrollaron metástasis (23% vs 3%). 2 fallecieron, en 2 falló la quimioterapia y continuaban con progresión del tumor en hígado y páncreas, y los últimos 2 continuaban vivos con progresión lenta del problema.

Debido a lo raro de estos tumores, a la complejidad de los métodos empleados para el diagnóstico y localización y a la naturaleza del procedimiento quirúrgico requerido, esta patología es tratada, en otros países, en centros de referencia de tercer nivel de atención médica y por esto pretendemos revisar y reportar la experiencia observada en nuestro Centro.

Planteamiento del problema:

¿Cuál ha sido el manejo y la evolución de los pacientes con padecimientos tumorales endócrinos del páncreas intervenidos quirúrgicamente en los últimos 10 años en el Servicio de Cirugía Gastrointestinal?

Objetivo:

Describir y evaluar la experiencia del Servicio de Cirugía Gastrointestinal del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS en el tratamiento y manejo de pacientes con tumores endócrinos del páncreas desde 1986 hasta 1996, para conocer su presentación clínica, los métodos diagnósticos utilizados, la técnica quirúrgica empleada y la evolución de los pacientes en nuestro medio.

Material, Pacientes y Métodos:

1. Diseño del estudio: Descriptivo, Retrospectivo y Observacional.

2. Universo de trabajo: Pacientes intervenidos quirúrgicamente en el Servicio de Cirugía Gastrointestinal en los últimos 10 años (1986-1996).

3. Descripción de las variables: a). Variable independiente: Técnica Quirúrgica realizada.

b) Variables dependientes: Niveles séricos de glucosa, insulina, Gastrina, Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP), glucagon, Polipéptido Pancreático (PP) y/o Somatostatina, en su caso, y siempre que halla sido posible su medición y se encuentre el resultado en el expediente; imágenes obtenidas por Rx, Ultrasonido, Tomografía Axial Computarizada (TAC), Resonancia Magnética Nuclear (RNM) u otros, en caso de que se encuentren los reportes en el expediente o las imágenes en el archivo del Departamento de Imagenología del HE CMN S XXI, y por Centelleografía, siempre que se encuentre en el expediente el reporte o la imagen en el Departamento de Medicina Nuclear del HE CMN S XXI. Medición de pH gástrico.

c) Variables de confusión: Ingesta de medicamentos que alteren las manifestaciones clínicas producidas por la o las hormonas secretadas por el tumor Vgr. Hiperglucemiantes orales o parenterales, bloqueadores H_2 , inhibidores de la bomba de protones, astringentes, Somatostatina o sus análogos, insulina u otros capaces de producir dichas alteraciones.

4. Selección de la muestra:

Tamaño de la muestra: Dependiente del resultado de la revisión de los registros de cirugías realizadas en el Servicio durante el período mencionado.

Criterios de Inclusión: Cualquier paciente de cualquier sexo y edad que halla sido intervenido quirúrgicamente en el Servicio en el período comprendido entre 1986 y 1996 con diagnóstico comprobado por histología de tumor endocrino del páncreas, o que aunque no se tenga resultado histológico positivo, la certeza diagnóstica se halla dado por Imagenología, laboratorio o clínica.

Criterios de No Inclusión: Pacientes con sospecha clínica de tumor endocrino de páncreas que hallan sido intervenidos pero que se halla comprobado una naturaleza distinta a la endocrina en el tumor pancreático.

Criterios de Exclusión: No hay

5. **Procedimientos:** Inicialmente se revisaron los registros de cirugías realizadas en el Servicio entre 1986 y 1996 para obtener los datos generales de los pacientes intervenidos con diagnóstico preoperatorio de Tumor Endocrino de Páncreas. Posteriormente se acudió al Archivo Clínico para revisar los expedientes de los pacientes y extraer los datos específicos mencionados en la Hoja de recolección de datos (Anexo 1), vaciándolos en ella para finalmente proceder al análisis.

Se formó una base de datos utilizando el programa Dbase para Windows ver. 5.0, empleando equipo de computo tipo PC, en la cual se vaciaron los datos obtenidos para realizar el análisis. Se realizó revisión de la bibliografía sobre el tema en forma directa y a través de Modem en Medline en los últimos 6 años.

Resultados

Se encontraron en total 8 pacientes con diagnóstico preoperatorio de Tumor endocrino de páncreas en el período revisado, 7 con probable insulínoma y 1 con probable gastrinoma. Se localizaron los expedientes de 5 pacientes solamente ya que los 3 más antiguos fueron depurados. Los 5 pacientes revisados tuvieron diagnóstico preoperatorio de Insulínoma, y debido a lo pequeño de la muestra, se incluyeron todos en el presente estudio. El grupo consistió en 4 mujeres y 1 hombre, cuyas edades fluctuaron entre 29 y 50 años, con media de 35.6 años.

A continuación se presenta un resumen de cada uno de los casos:

Paciente 1: Masculino de 29 años de edad, originario de Taxco, Guerrero. Casado.

AHF: Diabetes Mellitus y Carcinoma (Ca.) pulmonar línea materna, Ca. basocelular e hipertensión línea paterna.

APNP: Escolaridad secundaria, ocupación: soldador. Tabaquismo leve, alcoholismo ocasional, alimentación e higiene adecuadas, medio socioeconómico medio, todas las inmunizaciones, grupo sanguíneo O+.

APP: Sarampión, tosferina y varicela en la infancia sin aparentes consecuencias. Otros negados.

PA: 7 meses de evolución hasta su referencia a nuestra unidad (31/08/92), inicia cuadro clínico en Enero /92, caracterizado por desorientación, bradipsiquia, irritabilidad, astenia, adinamia, mareos, síntomas que ceden con ingesta abundante de carbohidratos, misma razón por la que aumenta de peso 15 Kg en 6 meses. Acude a IMSS Veracruz en donde se detecta triada de Wipple, por lo que se realiza prueba de ayuno suspendida a los 90 min. del inicio por síntomas de neuroglucopenia con pérdida de estado de consciencia. Se reportan niveles basales de glucosa de 48 mg/dl, insulina de 114 μ U/dl, relación I/G 2.3 ($n < 0.4$). Al finalizar la prueba, la glucosa se reporto en 28 mg/dl, la insulina en 101 μ U/dl, la relación en 3.6. Se realizó Tomografía Axial Computarizada (TAC) abdominal con doble contraste que mostró mayor captación a nivel del cuerpo del páncreas. Se realiza también Arteriografía que mostró mayor opacidad en cola de páncreas, pero concluyen que la imagen no es sugestiva de tumoración endocrina de páncreas. Sin embargo, con la posibilidad diagnóstica de insulinoma por clínica, se interviene en dicha unidad el 03/08/92. Se encuentra tumoración de aprox 4x5 cm, dura, adherida a tronco celiaco, localizada en cabeza-cuerpo de páncreas, se palpan ganglios en zona paraaórtica de uno de los cuales se toma biopsia y se reporta en Examen Transoperatorio (E.T.O.) como metástasis de tumor neuroendócrino con características malignas, patrón glandular y gránulos neurosecretores. Tinción Grimellius positiva. No se reseca tumor. En el postoperatorio se manejó con dieta y Octreótido con lo que se controlaron los cuadros de hipoglucemia persistentes. Cambia de residencia al DF. Suspende Tratamiento (Tx) presentando nuevamente sintomatología descrita por lo que acude a unidad

médica en donde se detecta hipoglucemia y dados los antecedentes, se envía a nuestra unidad. A su ingreso la tira de dextrostix marca 0, se revisan todos los estudios y laminillas previos con lo que se concluye Diagnostico (Dx.) de probable Insulinoma.

SINTOMAS: Astenia, adinamia, irritabilidad, desorientación, bradipsiquia, mareo, polifagia, aumento de peso de 15 Kg. Signos vitales al ingreso reportados en límites normales.

ESTUDIOS: Prueba de ayuno con niveles basales de glucosa de 48 mg/dl, insulina de 114 μ U/dl, razón I/G 2.3, suspendida a los 90 min. por neuroglucopenia con pérdida del estado de consciencia que revierte con infusión de glucosa, valores finales: Glucosa 28 mg/dl, insulina 101 μ U/dl, razón I/G 3.6. TAC doble contraste imagen hipercaptante en cuerpo de páncreas. Arteriografía con mayor opacidad en cola pancreática sin aceptarse como concluyentes. Laparotomía Exploradora (LE): tumor de 4x5 cm. en cabeza-cuerpo de páncreas con adhesión a tronco celiaco, ganglios linfáticos locales indurados con biopsia que reporta metástasis de tumor neuroendócrino sin especificar, tinción Grimellius (+), no se resecó tumor.

RETRASO HASTA CIRUGIA: 7 meses.

FECHA DE CIRUGIA: 21/09/92

HALLAZGOS QUIRURGICOS: Reintervención en nuestra unidad 48 días después de 1ª intervención encontrando adherencias múltiples, imposibilidad para incidir en epiplón gastrocólico por lo que se levanta colon izquierdo. Cola de páncreas sin problema,

localización de tumoración de 2x2x2 cm en cuello pancreático, se realiza US transoperatorio sin localizar otras tumoraciones en páncreas ni metástasis hepáticas. Ganglios indurados, se enuclea el tumor y 1 ganglio. No se logra visualización del tumor descrito en cirugía anterior.

CIRUGIA REALIZADA: Enucleación.

REPORTE HISTOPATOLOGICO: E.T.O. 3403-92

Tejido fibroconectivo infiltrado por tumor neuroendócrino maligno. Definitivo B-3403-92 Carcinoma neuroendócrino encapsulado tanto para tumor enucleado como para ganglio, sin especificar.

EVOLUCION POSTOPERATORIA: Glucemia

preoperatoria 250 mg/dl, inmediato después de enucleación 180 mg/dl, última en quirófano 205 mg/dl. Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) 1 día, glucemia a su ingreso de 95 mg/dl, al egreso 114.7 mg/dl, día 2: 114 mg/dl, día 3: 54 mg/dl, día 4: 38 mg/dl, día 5: 81 mg/dl (inicio de vía oral), día 7: 144 mg/dl. Estancia sin complicaciones PO, buena motilidad intestinal, sin problemas en la herida quirúrgica, gasto escaso (40 cc) por drenajes retirados al 6º día, egreso al 9º. Enviado a Hospital de Oncología CMN para Quimioterapia.

SEGUIMIENTO: Hasta el 24/11/92 por cambio de domicilio desconocido en Monterrey. Se había iniciado Tx con 5fU, asintomático, sin requerir carbohidratos adicionales en la dieta, sin Prednisona pero con Octreótido a dosis de 2 cc/c 24 hrs.

Paciente 2. Femenino de 29 años, originaria del DF, ocupación: estudiante, estado civil, soltera.

AHF Diabetes Mellitus abuela paterna y hermano. Cardiopatía isquémica en padre. Ca. vesicular en tía materna. 3 hermanos con hipotiroidismo.

APNP Escolaridad: Psicología. Medio socioeconómico medio. Práctica constante de ejercicio como caminatas, alpinismo, trote. Hábitos higiénico dietéticos adecuados. No alcohol ni tabaco. Grupo sanguíneo B+.

AGO Menarca (M) 16a. Ritmo [R] 28x3 eumenorreica, IVSA 18 a. 2 parejas, Gestaciones (G) 0, ingesta de hormonales orales por 4 años, posteriormente métodos de barrera.

APP Hepatitis a los 3 años, desconoce tipo, Rubeola a los 22 a. sin secuelas aparentes, alergia a polvo y penicilina, drenaje de absceso dental a los 26a. Diabetes Mellitus diagnosticada a los 23 años, manejada inicialmente con insulina, posteriormente se cambia a hipoglucemiantes orales (Tolbutamida) con lo cual se presenta náusea y vómito por lo que se cambia a Glibenclamida. A partir de entonces comienza a descender la glucemia lo que hace necesario suspender tratamiento en junio de 1993.

PA 2 meses de evolución y 2 meses después de haber suspendido tratamiento con HO, presenta astenia, adinamia, diaforesis, mareo, cefalea, palpitaciones, con periodicidad de 2 veces al día aprox. a las 16 y 21 hrs. El cuadro cede con la ingesta de caramelos. Posteriormente se agrega polifagia, epistaxis,

equimosis espontáneas y dolor articular. Durante uno de los cuadros anteriormente citados se presenta pérdida del estado de consciencia por lo que es llevada a unidad médica, en donde se detecta hipoglucemia de 60mg/dl por dextrostix, el cuadro cede con infusión de glucosa IV. Se envía para estudio e ingresa el 03/10/93 a nuestra unidad.

SINTOMAS: Astenia, adinamia, diaforesis, mareo, cefalea, palpitaciones, pérdida de consciencia, epistaxis, equimosis espontáneas, polifagia, dolor articular. Periodicidad del cuadro 2 veces por día preprandial. Al ingreso se encontró con signos vitales dentro de lo normal, disminución de peso de 11 kg/1 mes, edema palpebral, visión borrosa, lo que cede a la administración de glucosa IV.

ESTUDIOS: Prueba de ayuno suspendida a las 22 hrs de su inicio por datos de neuroglucopenia. Glucosa inicial 56.81 mg/dl, insulina de 12.5 μ U/dl, proporción I/G 0.22 ($n = <0.4$), Proporción G/I 4.5 ($n >2.5$) proporción I/G corregida 54.3 ($n <50$). Glucosa final 25 mg/dl, insulina 41, relación I/G 1.64. Pruebas de función tiroidea referidas como normales. Gastrina 58.2 pg/dl, cortisol 6.77 μ g/dl, LH 7 mU/ml, FSH 9.1 mU/ml, ACTH 36.0 pg/ml, PRL 8.1 ng/ml (11/10/93). Proteína C reactiva 0.09 μ g/dl ($n = 0-0.8$). IgA 146 mg/dl, IgG 1340 mg/dl, IgM 137 mg/dl, Complemento C3 69.8 mg/dl, C4 18.1 mg/dl, todos en límites normales. TAC abdominal el día 14/10/93 reportada normal. US 20/10/93 reportado como normal. Angiografía 19/10/93 referida como probable hiperplasia de islotes pancreáticos, no se menciona localización.

Portografía 25/10/93 sin reporte, se menciona en notas médicas como positivo para la Arteria Mesentérica Superior.

RETRASO HASTA CIRUGIA: 4 meses.

FECHA DE CIRUGIA: 10/11/93

HALLAZGOS QUIRURGICOS: Hígado esteatósico, tumoración de aprox. 4-5 mm, color rojizo localizada en cara posterior del cuello del páncreas, no se refiere hallazgo de ganglios ni otras tumoraciones.

CIRUGIA REALIZADA: Pancreatectomía distal + esplenectomía.

REPORTE HISTOPATOLOGICO: Definitivo 16/05/94: 2 áreas de 0.9cm como hiperplasia de los islotes de Langherhans, no se mencionan pruebas realizadas a la tumoración.

EVOLUCION POSTOPERATORIA: Estancia en UCI 3 días. Glucemia PO inmediata 170 mg/dl, día 2: 160 mg/dl, día 3: 120 mg/dl, día 4: 160 mg/dl, día 5: 103 mg/dl, día 7: 124 mg/dl, día 8: 174 mg/dl. Posteriormente sin pasar de 120 mg/dl. Presentó como probable complicación, "fístula" pancreática manifestada por salida de material liquido por sitio de drenaje en cantidad moderada aprox. 150 cc/día durante 7 días, Tx con Somatostatina y dieta elemental remitiendo. El estudio con Rx. no la corroboró. La paciente desarrolló posteriormente datos de hiperglucemia, requiriendo para su control de la aplicación de insulina NPH por espacio de 1 año, que fue necesario suspender por presentar nuevamente datos de

hipoglucemia. Continuó asintomática por 2 años y nuevamente desarrolló cuadros de hipoglucemia.

SEGUIMIENTO: Hasta el 20/03/97. Presenta actualmente hipoglucemia en estudio de 63 mg/dl con sintomatología semejante a la inicial.

Paciente 3. Femenino de 33 años, originaria de Zacatepec Morelos, estado civil: divorciada. Ocupación: empleada de tortillería.

AHF Diabetes Mellitus abuelo materno, Hipertensión madre, tía materna y hermana, otros negativo.

APNP Escolaridad: comercio nivel técnico, nivel socioeconómico bajo, alimentación e higiene regulares, divorciada, tabaquismo (+) 2-3 cigarrillos al día por 8 años, alcohol negado, desconoce grupo y tipo sanguíneo.

AGO M 16a, R 28x2 eumenorreica, IVSA ?, 2 parejas, G 1, Partos (P) 1 a los 33 años, no ingesta de hormonales u otro control de fertilidad.

APP Solo refiere cefaleas constantes durante los 9 últimos años. Aumento de peso no cuantificado en los 9 últimos meses por polifagia.

PA 1 mes de evolución, 16 días después del parto y posterior a cena ligera presenta pérdida del estado de consciencia en forma espontánea que persiste por aprox 10 hrs. ya que se queda

"dormida" durante la noche, y al no responder por la mañana es llevada a unidad médica en donde se detecta hipoglucemia de 38 mg/dl, el cuadro revierte con infusión de glucosa y es egresada. 48 hrs. después, 5 hrs postprandial, presenta mareo, palpitaciones, diaforesis, pérdida del estado de consciencia que revierte con mismo Tx. Se realiza TAC mostrando probable tumor en páncreas sin especificar sitio y otro en polo superior de riñón derecho. Con posibilidad diagnóstica de insulinoma, se envía a nuestra unidad el 27/07/94. Glucemia al ingreso de 60 mg/dl.

SINTOMAS Pérdida espontánea del estado de consciencia postprandial, posteriormente mareo, palpitaciones, diaforesis y nueva pérdida de edo. de consciente que revierte con infusión de glucosa IV. Signos vitales a su ingreso reportados normales.

ESTUDIOS Prueba de ayuno suspendida a las 24 hrs con glucosa inicial 58 mg/dl, al término de 30 mg/dl, insulina de 20.28 μ U/dl, final de 35.5 μ U/dl, razón I/G inicial 0.35, final 1.18, insulina postprandial inmediata de 220.88 μ U/dl, a los 60 min. 210.8 U/dl, péptido C 1.6 ng/dl. TAC con probable tumor en páncreas. Se menciona RMN como negativa tanto para tumor en páncreas como en riñón.

RETRASO HASTA CIRUGIA: 2 meses.

FECHA DE CIRUGIA: 26/09/94

HALLAZGOS QUIRURGICOS: Tumoración de 1.5 cm localizada en cabeza de páncreas. Se toma biopsia de ganglio.

CIRUGIA REALIZADA: Enucleación.

REPORTE HISTOPATOLOGICO: E.T.O. y definitivo B 4213-94: Insulinoma pancreático por inmunohistoquímica, de 1.8 cm, un ganglio con hiperplasia linforeticular.

EVOLUCION POSTOPERATORIA: Glucemia preoperatoria: 60 mg/dl, inmediata después de enucleación: 180 mg/dl, no pasó a UCI. Al 2º día se inicia VO con aparente tolerancia. Determinación de Amilasa en 791, lipasa 1130 que se consideró normal Post Operatorio (PO), leucocitosis de 16,600, leucocituria y aciduria por lo que se considera pb. IVU y se inicia Ciprofloxacina. Glucosa 140 mg/dl. Posteriormente se agrega náusea, vómito, hipertermia de 38°C, taquicardia 110 x', FR 38 x', palidez, diaforesis, síncope que recupera rápidamente. Dolor abdominal. US y TAC revelan en el 4º día PO colecciones liquidas en corredera parietocólica derecha, subfrénico derecho, peripancreático y periesplénico. Laboratorio con glucosa en 690 mg/dl, Amilasa en 177 U, lipasa en 191 U. Cuadro insidioso con persistencia de fiebre sin determinarse origen. Drenajes con material en que no se observaron bacterias pero considerado inflamatorio. Se repitió TAC a los 4 días de la previa mostrando aumento de las colecciones. Se continúa manejo conservador hasta que finalmente es reintervenida el 14/10/94 (19º día PO) con hallazgo de colección purulenta comunicada a herida quirúrgica por dehiscencia de pared de 5 cm, absceso peripancreático, necrosis grasa peripancreática y de epiplón y jabones. Se realizó necresectomía, drenaje y lavado de cavidad dejando sistema de irrigación continua Dx PO pancreatitis aguda severa. Manejada en UCI con evolución posterior insidiosa. Requirió

nuevo drenaje quirúrgico de colección perirenal izq. y pélvica. Recuperación gradual a mejoría después de varios intentos terapéuticos hasta respuesta con Meropenem. Glucemia mantenidas entre 95 y 120 mg/dl.

SEGUIMIENTO: Hasta el 21/06/97 asintomática, desarrolló hernia incisional en herida abdominal sin complicaciones, glucemia de control en 94 mg/dl sin requerir medicación.

Paciente 4. Femenino de 37 años de edad, originaria del DF, casada, empleada de intendencia.

AHF: Diabetes Mellitus abuelos maternos, tíos maternos y paternos y madre, Ca gástrico abuelo paterno, EVC abuelo materno.

APNP: Escolaridad preparatoria incompleta, medio socioeconómico medio bajo, tabaco y alcohol negados, inmunizaciones completas, desconoce tipo sanguíneo.

AGO: M 10 a, R 90x5-7 dismenorréica con variaciones importantes en cantidad desde oligo hasta hipermenorrea, IVSA 16 a. G 10, P 3 con 1 producto macrosómico de 4100 g, A 6 todos en el 1er trimestre, C 1 junto con colpoperineoplastia y OTB a los 28 años. No hormonales u otros métodos de control de fertilidad.

APP: Sarampión, varicela, parotiditis y tifoidea en la infancia sin aparentes secuelas. Apendicectomía a los 24 a. Colectectomía a los 30, cesárea, colpoperineoplastia y Obliteración Tubaria Bilateral (OTB) a los 28, plastia de pared a los 35, transfusión a los

32 sin reacción. Alergia a Penicilina y Dipirona. Litiasis renal a los 27 años con expulsión de lito y actualmente con pb. lito renal asintomático. Dx. de Miomatosis Uterina 4 meses que ameritó legrado. Diabetes Mellitus (DM) clasificada como tipo II Dx 12 años antes de PA, manejo inicial con dieta sin control adecuado el cual se logra con Tolbutamida durante 3-4 años, 3-6 tab-día. 4 meses antes de PA se cambia a Glibenclamida.

PA: 4 años de evolución, inicia 2 meses después de cambio de HO con descenso gradual de glucemia aún habiendo suspendido medicamento, presenta astenia, adinamia, letárgia, bradipsiquia, breves períodos de inconsciencia que ceden a la ingesta de carbohidratos. 10 cuadros en 4 meses, polifagia, aumento de peso de 10 Kg en 4 meses. Glucemia inicial 45mg/dl detectada en ocasión de un cuadro de inconsciencia, por lo que se estudia en Hospital de Especialidades Centro Médico la Raza. Se detecta tríada de Wipple, hipocalcemia, hipofosfatemia. Niveles de insulina "normales". Se realiza TAC con imagen probablemente tumoral en cabeza-cuello pancreático no concluyente. TAC de silla turca con "abombamiento" posterior. Se determina Dx como hiperaldosteronismo por lo que se maneja con Prednisona. La evolución es insidiosa presentando cuadros repetitivos semejantes al inicial sin detectar anomalías aparentes en insulina sérica. No se menciona haber realizado prueba de ayuno. Incluso fue enviada a Psiquiatría. Los niveles de péptido C en 3.5. En ocasión de cuadro diarréico se agrega el Dx de insuficiencia pancreática y se inicia Tx con enzimas. A los 2 años de evolución, presenta galactorrrea que indican secundaria a "tracción del tallo hipofisiario" y manejan con Bromocriptina por 3 días con remisión. Por cambio de domicilio es vista por vez primera en

nuestra unidad el 06/01/94 donde se revisan los estudios realizados anteriormente. Se efectúa prueba de ayuno con resultado + llegando a 30 mg de glucosa a las 21 horas del inicio.

SINTOMAS: Astenia, adinamia, letárgia, bradipsiquia, breves períodos de inconsciencia, que ceden con ingesta de carbohidratos, polifagia con aumento de peso de 10 Kg en 4 meses. El cuadro es repetitivo en 10 ocasiones en 4 meses. Signos al ingreso reportados como normales. Antecedente de litiasis vesicular y renal, e irregularidad menstrual.

ESTUDIOS: Prueba de ayuno + suspendida a las 21 hrs. del inicio con niveles basales de glucosa en 71 mg/dl, final de 30, insulina basal en 24 μ U/dl, final en 38.6, razón I/G inicial en 0.34, final en 1.29, péptido C basal en 1.1 ng/ml, final en 2.4. TAC abdominal realizada en unidad de origen con pb tumoración en cabeza-cuello pancreático no concluyente. TAC de silla turca con "abombamiento" posterior que a la revisión en el departamento de Radiología de nuestra unidad se describe como aracnoidocele con compresión de porción posterior de hipófisis. Pancreatografía dinámica reportada normal. US abdominal reportado normal. PFT; T₃: 157 ng/dl, T₄: 8.7 μ g/dl, T_{4L}: 1.5, TSH: 0.9 μ U/dl. LH: 24 mU/dl, FSH: 16.98 mU/dl, PRL: 3.2 ng/ml.

RETRASO HASTA CIRUGIA: 4 años.

FECHA DE CIRUGIA: 21/10/94

HALLAZGOS QUIRURGICOS: Tumoración de 0.7 cm localizada en cabeza del páncreas porción superior, palpable,

corroborada por US TO sin evidencia de otras tumoraciones ni metástasis hepáticas. Resección local de tumoración, sutura con Nylon 0000.

CIRUGIA REALIZADA: Resección local.

REPORTE HISTOPATOLOGICO: Definitivo B-4665-94 reporta páncreas normal, no se mencionan pruebas realizadas a la tumoración.

EVOLUCION POSTOPERATORIA: Glucemia preoperatoria: 89 mg/dl, inmediato posterior a resección: 200, última en quirófano: 189, estancia en UCI 1 día, evolución posterior favorable sin complicaciones.

SEGUIMIENTO: Hasta el 28/01/97 asintomática, glucosa en 107 mg/dl, insulina 24.9 μ U/dl, péptido C 2.2 ng/ml.

Paciente 5. Femenino de 50 años de edad, originaria del DF, casada.

AHF: Diabetes Mellitus y Parkinson en padre, hipertensión en madre, 8 hermanos y 4 hijos aparentemente sanos.

APNP: Escolaridad: primaria. Medio socioeconómico medio, tabaquismo leve por 3 años, alcoholismo intenso por 3 años, ahora suspendido y en terapia en AA. Alimentación e higiene adecuadas, inmunizaciones completas. Desconoce grupo y tipo sanguíneo.

AGO: M 11 años, R 28x3, eumenorreica, G 6, P 4, A 2 obitados. Control de fertilidad con hormonales orales por tiempo no especificado.

APP: Estado depresivo crónico manejado médicamente por 15 años. Síndrome convulsivo por neurocisticercosis diagnosticada a los 42 años, controlada con Difenilhidantoína. CCT a los 23 años, histerectomía a los 40 años por miomatosis uterina, hemorroidectomía a los 42 años. Transfusión a los 41 sin reacciones.

PA: 2 años de evolución, inicia con cansancio generalizado, lipotimias relacionadas con esfuerzos moderados (lavado de ropa), precedidas de diaforesis, no relaciona con alimentos, posteriormente se agrega debilidad muscular, parestesias, dificultad para la ambulación, cefalea pulsátil fronto-occipital, mareo, náuseas. En julio 95 presenta cuadro diarreico acompañado de la sintomatología anterior, es atendida en medio hospitalario y se detecta hipoglucemia que es tratada con infusión de glucosa con lo que cede la sintomatología, por lo cual se inicia su estudio en Querétaro, concluyendo posible Dx de Insulinoma y es intervenida sin encontrar tumoración alguna. En el PO continuó con hipoglucemias que se controlaron con infusión continua de glucosa y posteriormente con Octreótido el cual fue suspendido por pb. rechazo manifestado por náusea y vómito que ceden al suspender y es enviada a nuestra unidad.

SINTOMAS: Astenia, adinamia, mareo, náusea, cansancio fácil, debilidad muscular, parestesias, cefalea pulsátil fronto-occipital,

pérdida de estado de consciencia. A su ingreso signos reportados dentro de límites normales. Antecedente de estado depresivo crónico de 15 años de evolución y litiasis vesicular.

ESTUDIOS: Prueba de ayuno incompleta 09/08/95, TAC abdominal con evidencia de tumor en cola de páncreas (Qro.). Laparotomía exploradora en Qro. con hallazgo de edema hepático lóbulo derecho del que se toma biopsia sin mencionarse reporte histopatológico, lóbulo izquierdo micronodular, no se encontró tumoración en páncreas. Continuó con cuadros de hipoglucemia inicialmente controlados con Octreótido, sin embargo, presenta náusea y vómito que ceden al discontinuarse el medicamento, por lo que se envía a nuestra unidad. Se repite prueba de ayuno que se suspende a las 27:45 hrs del inicio por presentar cuadro de neuroglucopenia con pérdida de conciencia, niveles de glucosa en 19mg/dl y de insulina en 83.1 μ U/dl, péptido C en 2.42 ng/dl. Se realiza TAC cerebral encontrando neurocisticercosis en lóbulo frontal der. No se logró realizar TAC abdominal en la unidad por obesidad. La revisión de la TAC previa muestra probable tumoración en la cabeza del páncreas. No se solicitaron otros.

RETRASO HASTA CIRUGIA: 2 años

FECHA DE CIRUGIA: 13/11/95

HALLAZGOS QUIRURGICOS: Se realizó maniobra de Kocher y Catell, se visualizó todo el páncreas, se encontró tumoración de aprox. 6x4 cm localizada entre cuerpo y cola de páncreas, aparentemente sin otras tumoraciones ni metástasis.

CIRUGIA REALIZADA: Pancreatectomía distal aprox. 60% + esplenectomía.

REPORTE HISTOPATOLOGICO: E.T.O. 5322-95 fragmento de 10x5.5x5 cm con nódulo de 5.5x5x5 mm café violáceo y hemorrágico compatible con insulinoma bien limitado y de características benignas. Definitivo B-5322-95: Tumor insular de páncreas con histoquímica negativa para insulina y Somatostatina (14/12/95). No se mencionan pruebas realizadas.

EVOLUCION POSTOPERATORIA: Estancia PO inmediato en UCI por 3 días, glucemias hasta 240 mg/dl, posteriormente descenso encontrándose en el noveno día con 137. Toleró dieta normal, se presenta infección en herida quirúrgica que cede con curaciones y antibioticoterapia.

SEGUIMIENTO: Hasta el 13/02/96, glucemia de 110 mg/dl, herida quirúrgica granulando.

Los 5 pacientes presentaron antecedente heredofamiliar de Diabetes Mellitus; 3 en línea materna y 2 en línea paterna.

Tres de los 5 pacientes presentaron antecedentes heredofamiliares de Cáncer en diversas localizaciones (P 1 Ca. Basocelular línea materna; P 2 Ca. vesicular línea materna; P 4 Ca. gástrico línea paterna).

La paciente 2 tenía 3 hermanos con hipotiroidismo.

La paciente 4 presentaba alteraciones importantes en los ciclos menstruales y había tenido 6 abortos, todos en el primer trimestre, además de 1 producto macrosómico. La paciente 5 aunque no presentaba alteraciones en el ritmo menstrual, había perdido a 2 productos de gestación obitados.

Tres de los 5 pacientes reportaron antecedente de infección viral en la infancia: en los pacientes 1 y 4, Sarampión y Varicela, en el paciente 2, Hepatitis sin especificarse tipo viral y Rubeola.

Las pacientes 2 y 4, antes del padecimiento actual, tenían Diabetes Mellitus; En la primera, diagnosticada 6 años antes, con manejo inicial basado en insulina, y en la segunda, diagnosticada 12 años antes con manejo inicial basado en dieta. Posteriormente, a ambas se les cambia la terapéutica a Tolbutamida y después, a Glibenclamida, presentando ambas a partir de entonces descenso gradual de la glucemia aún después de suspenderla, hasta presentar los cuadros de hipoglucemia motivo de su PA. En ambas, la sintomatología inició 2 meses después del cambio a este hipoglucemiante.

El tiempo de evolución desde el inicio de la sintomatología hasta el momento de ser vistos en nuestra unidad varió desde 1 mes hasta 4 años. En todos los casos, el cuadro clínico inicial se caracterizó por astenia, adinamia, bradipsiquia, mareo, y pérdida del estado de consciencia, síntomas todos que revierten a la ingesta de carbohidratos o infusión intravenosa de glucosa. En 3 de los 5 pacientes, se detecta polifagia, la paciente 5 no relaciona la sintomatología con la ingesta de alimentos, sin embargo, esta cede

con infusión de glucosa. En la paciente 3, el cuadro inicia a los 16 días postparto y en forma postprandial, y el cuadro cede con infusión de glucosa intravenosa.

La paciente 4 presentó además, galactorrea y cambios en la personalidad que fueron interpretados como de origen psicológico por lo que es tratada en Psiquiatría. También presentó cuadro diarréico que se diagnosticó como insuficiencia pancreática y se trató con enzimas.

Los pacientes 1 y 5 fueron intervenidos en su unidad de origen antes de llegar a nuestro hospital. En el paciente 1 se encontró un tumor pancreático que por sus características no se intentó resección, tomándose solo biopsia que confirmó la naturaleza del tumor. En el paciente 5 no se encontró tumor. Ambos fueron enviados a nuestra unidad por persistencia de la sintomatología.

A todos los pacientes se les practicó prueba de ayuno en nuestra unidad. El tiempo de duración de la prueba, hasta que fue necesario suspenderla por síntomas de neuroglucopenia severa, varió desde 90 minutos en el paciente 1, hasta 27 horas y 45 minutos en el paciente 5. Los niveles basales de glucosa variaron entre 43 y 71 mg/dl, los de insulina entre 12.5 y 110 μ U/dl, ($n=6-26$ μ U/dl) la relación I/G entre 0.22 y 2.3 ($n<0.4$). Los valores finales de glucosa observaron variación entre 30 y 19 mg/dl, la insulina entre 35.5 y 101 μ U/dl, la relación entre 1.18 y 4.37. En todos los pacientes se observó aumento concomitante de los niveles de péptido C, descartándose la administración exógena de insulina y la administración continuada de Sulfonilureas.

En las pacientes 2 y 4 se determinaron valores de T₃, T₄, T_{4L}, TSH, LH, FSH y PRL, con resultados normales. En la paciente 2 además se determinaron valores de Gastrina, cortisol, ACTH, Proteína C reactiva, Inmunoglobulinas y complemento C₃, todos con valores dentro de lo normal con lo que se descartó la posible asociación a Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo I (MEN I).

Se realizó Ultrasonido abdominal en las pacientes 2 y 4, ambos reportados como normales.

En todos los pacientes se realizó Tomografía Axial Computarizada del abdomen. En el paciente 1 reporta imagen hipercaptante localizada en cuerpo pancreático, en el paciente 2, fue negativa, en el paciente 3, probable tumoración en cabeza, en el paciente 4 probable entre cabeza y cuello no concluyente y en el paciente 5 tumoración en la cola del páncreas. Correlacionando con la situación de la tumoración localizada en el procedimiento quirúrgico, 4 de las 5 TAC detectaron el tumor, observándose solo un resultado falso-negativo en el paciente 2, lo cual también se podría aplicar al paciente 4, ya que el estudio se interpretó como no concluyente.

Se reportó realización de Resonancia Magnética Nuclear solo en el paciente 3, con resultado negativo.

Se efectuó arteriografía en los pacientes 1y 2. En el primero se reportó imagen hipercaptante en el cuerpo pancreático, coincidente con la tomografía y el hallazgo quirúrgico, sin embargo se determinó no concluyente. En el paciente 2, se reportó como

probable hiperplasia de los islotes de Langherhans sin mencionar localización, coincidente con el hallazgo histopatológico.

Se realizó Pancreatografía dinámica al paciente 4, reportada como normal.

En la paciente 2, se realizó la única portografía, que se menciona como positiva para la Arteria Mesentérica Superior (AMS) y correlacionó con el hallazgo quirúrgico de tumoración en el cuello del páncreas.

En la paciente 4 además se realizó TAC cerebral encontrando un aracnoidocele con compresión de la hipófisis posterior.

El retraso desde el inicio de la sintomatología hasta la realización de la cirugía en nuestra unidad varió entre 2 meses y 4 años.

Las cirugías realizadas fueron: 2 enucleaciones, 2 pancreatectomías distales con esplenectomía y una resección local.

En todos los casos se inició la intervención por medio de Laparotomía Exploradora. La incisión realizada a todos los pacientes fue transversal en hemiabdomen superior con extensión superior en línea media. Se realizaron maniobras de Kocher, Catell y Mattox e incisión en epiplón gastrocólico para la exposición del páncreas.

La localización de las tumoraciones fue: 2 en cuello, 2 en cabeza y 1 entre cuerpo y cola. Cabe mencionar que en el paciente 1, no se logró visualizar y revisar completamente el páncreas debido

a las adherencias firmes secundarias a la cirugía previa realizada en su unidad de origen. Todas las tumoraciones encontradas fueron únicas, excepción hecha del paciente 1, que al parecer tenía la enfermedad muy avanzada con metástasis ganglionares, mismas que no se encontraron en los demás. El tamaño de las tumoraciones varió entre 5 mm y 2 cm, todos fueron palpables en el momento de la cirugía. Se realizó Ultrasonido transoperatorio solo en los pacientes 1 y 4, sin encontrar otras tumoraciones.

La glucemia transoperatoria se elevó en todos los pacientes inmediatamente posterior a la resección de la tumoración, excepto en el paciente 1.

La sutura empleada para el cierre de la porción pancreática residual fue en 2 casos Nylon de 3 ceros, en 1 caso, Vycril 3 ceros y en 2 casos, los pacientes 2 y 3, seda 1.

Cuatro de los 5 pacientes pasaron a la UCI en el postoperatorio inmediato, con estancia que varió entre 1 y 3 días, el paciente 3 pasó directamente a piso. La evolución postoperatoria fue favorable en los pacientes 4 y 5 sin presentarse complicaciones. El paciente 1 requirió control de la glucemia postoperatoria con Octreótido y se egresó al 9º día, siendo enviado al Hospital de Oncología para inicio de Quimioterapia. El paciente 2 presentó durante 7 días, salida de liquido por el sitio de drenaje aprox 150cc lo cual se interpretó como fístula, cediendo al tratamiento con Somatostatina y dieta elemental. No se corroboró por Rx. , glucemia en limites normales. El paciente 3, presentó complicación grave postoperatoria en la forma de pancreatitis aguda severa que requirió

reintervención quirúrgica en 2 ocasiones para drenaje de absceso peripancreático y necresectomía de epiplón. El abdomen se manejó con irrigación continua y la herida cerró por segunda intención. La glucemia en límites normales.

El estudio histopatológico demostró positividad para Insulinoma en 2 casos, en uno no se clasificó aunque se confirmó tumor de los islotes pancreáticos, en otro se reportó como hiperplasia de islotes pancreáticos y en uno más se reportó como páncreas normal. Solo se especificaron los estudios realizados como inmunohistoquímica en 2 de los casos.

Se logró seguimiento de 3 de los 5 pacientes hasta el momento de la recuperación de los datos. El paciente 1 se perdió por cambio de domicilio a la ciudad de Monterrey en 1992. Hasta ese momento era tratado con 5 fluorouracilo y Octreótido en el Hospital de Oncología, CMN S XXI. El paciente 2, presentaba en su última visita, hipoglucemia de 63 mg/dl, con sintomatología similar a la inicial y se encontraba en estudio. El paciente 3, se encontraba asintomático. Desarrolló hernia incisional, su glucemia en 94 mg/dl. El paciente 4, se encontraba asintomático, con glucemia de 107 mg/dl, insulina de 24.9 μ U/dl y péptido C de 2.2 ng/ml. La última visita del paciente 5, fue 2 meses después de su cirugía, se encontraba asintomático, con glucemia de 110 mg/dl, la herida con granulación normal.

Discusión y Análisis:

La descripción del síndrome de Zollinger-Ellison en 1955, inauguró la era clínica de la Endocrinología Gastrointestinal. Desde entonces, se han realizado multitud de investigaciones al respecto, tanto clínicas como básicas, a partir de las cuales se han identificado hasta 19 tipos celulares neuroendócrinos gastroenteropancreáticos, y hasta 40 de sus productos hormonales se han descubierto.

Las funciones farmacológicas y fisiológicas de varias de estas aminas y polipéptidos han sido claramente identificadas y se han correlacionado con las variadas manifestaciones clínicas y los diferentes síndromes descritos. Sin embargo, las funciones fisiológicas de muchas otras aún no han sido identificadas¹⁵.

Mucho del conocimiento actualmente disponible, tanto de la fisiología tumoral como de las células neuroendócrinas normales se ha derivado del estudio de los Tumores endócrinos del páncreas.

La mayoría de los artículos escritos sobre el tema en los últimos 5 años, se enfocan sobre el diagnóstico y los diferentes métodos que existen para la localización prequirúrgica de los mismos. En la revisión bibliográfica que efectuamos, no encontramos literatura originada en nuestro medio ni en nuestro país.

Los tumores derivados de las células neuroendócrinas del tracto gastrointestinal y del páncreas poseen la peculiaridad de

producir diversos síndromes clínicos debidos a la secreción de hormonas y péptidos. Ya que un tumor único puede producir más de un producto activo, como se puede demostrar por estudios inmunohistoquímicos, los síntomas con que se presenta el cuadro clínico dependen del péptido o la hormona predominantemente secretada. Este hecho predomina, generalmente, sobre los efectos locales y la capacidad invasora².

Estas neoplasias se generan a partir de un sistema celular difuso cuyas unidades comparten la propiedad de captar precursores amínicos y descarboxilar, razón por la cual se lo denomina sistema APUD. Anteriormente, se planteaba el posible origen embriológico común de las células de este tipo de tumores en aquellas que dan origen al sistema neuroendócrino, siendo este el tubo neural del embrión en desarrollo. Sin embargo, la intensa investigación realizada en los últimos años ha modificado los conceptos iniciales sobre el sistema APUD, descartando un origen embriológico común de sus componentes, pero las similitudes funcionales y fisiológicas de estas células justifican que se mantenga el concepto integrado de sistema APUD. Los apudomas, como también se les llama, pueden localizarse en diversos órganos, dando lugar a tumores carcinoides (tracto digestivo, pulmón), insulares (páncreas), carcinoma medular (tiroides), melanona (piel), feocromocitoma (médula suprarrenal) y carcinoma de células pequeñas (pulmón).

EPIDEMIOLOGÍA.

Los tumores pancreáticos endocrinos funcionantes son raros. La prevalencia total comunicada es de aproximadamente 10 casos por 10^6 habitantes. Por el contrario, en las series necrópsicas estas cifras se elevan a 0,5-1,5 %. La incidencia es de 3,6 casos por 10^6 habitantes /año. Con respecto a la incidencia individual de cada uno de los tumores, en diversos estudios se identifica al Insulinoma como el más frecuente, con 0.4/100,000 casos. En un estudio de 70 pacientes con tumores del tubo digestivo productores de hormonas neuroendócrinas, se encontró que el 44.29% correspondió a tumores carcinoides, el 14.28% a insulinomas, 8.57% a gastrinomas, 5.74% a VIPomas, 2.86% a glucagonomas, 1.47 a somatostatonomas y 12.85 a tumores no funcionantes². Sin embargo, en estudios enfocados a la detección temprana, la incidencia del Gastrinoma se ha elevado substancialmente. Van-Heerden y cols¹⁶. reportan en su estudio realizado en la Clínica Mayo, 11 Gastrinomas, 6 Glucagonomas y 4 Insulinomas de un total de 30 pacientes con tumores funcionantes. Lo anterior se atribuye principalmente a la disminución en el empleo indiscriminado de medicamentos cada vez más eficaces en la disminución e incluso abolición de la producción de ácido clorhídrico gástrico, principal consecuencia de la hiperproducción de gastrina y causante de la sintomatología característica de este tumor, lo cual puede enmascararlo y hacer difícil su diagnóstico. Consideramos altamente posible lo anterior en nuestra unidad, ya que en el período estudiado, solamente se trató a un paciente con Gastrinoma, pero desafortunadamente el expediente fue depurado y no se pudieron obtener sus datos. Por otra parte, la incidencia de pacientes con problemas ulceropépticos es elevada, realizándose como primera

opción terapéutica el manejo con medicamentos del tipo de los antagonistas de los receptores H_2 y/o los inhibidores de la bomba de protones. Del resto de este tipo de tumores, en la literatura revisada los de mayor incidencia son los no funcionantes. En un estudio realizado por Berney y cols. , de 24 pacientes con tumores endócrinos de páncreas, se encontraron 11 Insulinomas, 3 gastrinomas, 1 VIPoma, 1 glucagonoma y 8 sin manifestación clínica que integrara algún síndrome¹⁷.

Consideramos importante remarcar el aspecto de los antecedentes en los pacientes. En la literatura revisada, solamente en el trabajo realizado por Roy y colaboradores¹⁸ se menciona un aspecto importante de estos, tratándose de una paciente de 54 años que previamente sufría de Diabetes Mellitus y posteriormente presentó cuadros de hipoglucemia y al estudio histopatológico se demostró un Somatostatinaoma. En esta paciente posteriormente se desarrollaron otros síntomas que llevaron al diagnóstico definitivo de MEN 1. En nuestro estudio encontramos a dos pacientes que también, previamente a los cuadros de hipoglucemia, sufrían de Diabetes Mellitus, una clasificada inicialmente como tipo I y la otra tipo II. Nos ha llamado mucho la atención el que en ambas se hallan presentado los síntomas del problema tumoral endocrino posterior al cambio de terapéutica a Glibenclamida con persistencia no obstante la suspensión del medicamento y demostración de hiperinsulinemia, situación que no encontramos referida en la literatura previamente ni como posible efecto secundario de este tipo de medicamentos. En una de las pacientes, en cuya familia había 2 hermanos con hipotiroidismo, se efectuaron pruebas de laboratorio para perfil endocrino, buscando datos de sobreproducción de otros productos

hormonales que revelaran síndrome MEN 1, siendo todos negativos, con lo cual se descartó este diagnóstico. No se menciona investigación en los familiares, con lo que se podría haber tenido la certeza. También referente a los antecedentes, nos llama la atención que nuestros cinco pacientes presentaran antecedentes heredofamiliares de Diabetes Mellitus, 3 de 5 de Cáncer en diversas localizaciones, y 3 de 5 antecedente personal de alguna infección viral. Desconocemos las implicaciones que esto conlleve, ya que como lo mencionamos anteriormente, en la literatura revisada, no encontramos referencia de estudios sobre asociación de algún antecedente con este tipo de tumores.

En cuanto a la genética, en el caso reportado por Bughalo y cols. respecto a un insulinoma productor de calcitonina, el estudio citogenético del tumor reveló una traslocación $t(1;9)(p13; p22)$ ¹⁹. Por otra parte, Lankat-Buttgereit y cols. en un estudio genético de 5 insulinomas y células insulares normales, encontró expresión del gen *rab3a* (relacionado con el oncogen *ras*) en las células de los tumores, mas no en los islotes normales²⁰. El significado específico de esto lo desconocemos, sin embargo, es sabido que las infecciones virales pueden ser capaces de mutar genes supresores de oncogenes e inhibirlos, permitiendo la expresión de estos últimos e iniciando la cadena de sucesos biológicos que derivan en la tumorigénesis²¹. Cuando estos tumores forman parte del síndrome MEN 1, se ha demostrado una delección en el locus 11q13 al comparar los genomas de células constitucionales y tumorales del mismo paciente, principalmente en los tumores paratirioideos y pancreáticos, estudios que sugieren la inactivación de un gen supresor tumoral en esta región²²⁻²³.

Respecto a la incidencia del Síndrome de Zollinger Ellison, esta es muy baja, y los diversos estudios la han cifrado entre 0,2 y 3 nuevos casos /1.000.000 habitantes/año. Se diagnostica entre la tercera y la quinta décadas de la vida y es algo más frecuente en los hombres que en las mujeres. En el 80 % de los pacientes se trata de casos esporádicos sin otras asociaciones, pero en el 20 % restante forma parte de un síndrome más amplio, como el de MEN tipo I, en el que los pacientes presentan tumores de localización paratiroidea y/o hipofisaria e hipercalcemia.

FISIOPATOLOGÍA.

Los tumores endócrinos del páncreas pueden producir distintos péptidos y/u hormonas, solas o en conjunto²⁴. Por lo general se puede detectar en el plasma su elevación, que condiciona la sintomatología característica de cada uno de los tumores, aunque también pueden evidenciarse como hallazgos en estudios radiológicos por otras patologías, sin sintomatología aparente. Para su estudio, se les ha clasificado en síndromes clínicos, dependiendo de cual sea la sintomatología de presentación y cual de los productos hormonales o peptídicos predomine en las pruebas de laboratorio, lo cual lleva también al diagnóstico. . A veces puede manifestarse un segundo síndrome en el momento del diagnóstico o desarrollarse con el tiempo. La sintomatología de cada uno de los síndromes se resume en la tabla 1, y pueden ser tan característicos como la Tríada de Wipple por hiperinsulinemia en el insulinoma,

como tan vagos como la diarrea que puede ser originada por el carcinoide, el carcinoma medular de tiroides, el gastrinoma, el VIPoma, el glucagonoma o el somatostatinoma²⁵. Es conocido que el glucagonoma y el somatostatinoma entre otras manifestaciones, pueden producir Diabetes, sin embargo los reportes al respecto fueron nulos en la bibliografía revisada. Las acciones fisiológicas de la Somatostatina, por ejemplo, explican las manifestaciones clínicas del síndrome producido por el Somatostatinoma. La hormona frena la secreción de ácido clorhídrico, insulina, enzimas pancreáticas y bicarbonato, así como la contracción de la vesícula biliar, también disminuye la motilidad gástrica y el flujo sanguíneo esplácnico¹⁰. Sus manifestaciones clínicas son diabetes, por lo general leve, diarrea y esteatorrea, hipoclorhidria y litiasis biliar. Los estudios iniciales con la Somatostatina en pacientes con tumores endócrinos, mostraron que este agente podía disminuir drásticamente los niveles plasmáticos de los péptidos u hormonas producidos por estos tumores, con la mejoría sintomatológica consecuente. Esto fue lo que sentó la base para el empleo de su análogo, el Octreótido, en el tratamiento de este tipo de pacientes²⁶. Sin embargo, con frecuencia el Somatostatinoma también produce en exceso otros péptidos, como insulina, gastrina, calcitonina o adrenocorticotropina, que producen modificaciones del cuadro clínico clásico. Consideramos esta posibilidad en nuestras dos pacientes con antecedente de Diabetes Mellitus, no obstante que no se halla demostrado la positividad para tumor neuroendócrino por lo siguiente: aparentemente, el tumor buscado fue insulinoma únicamente. Se ha estudiado y descrito el aspecto de los insulinomas en el microscopio óptico y no se ha encontrado alguna diferencia clara que distinga a los insulinomas del

resto de los tumores neuroendócrinos ²⁷; en el estudio de Berney y cols. , pese a que se distinguieron clínica e inmunohistologicamente insulinomas, gastrinomas, 1 vipoma y 1 glucagonoma, únicamente se distinguió un solo tipo celular¹⁷ y se ha observado que en un mismo paciente puede coexistir la tumoración con hiperplasia de los islotes²⁸. Por otra parte, el 20-40 % de los tumores insulares pancreáticos son *no funcionantes*, a pesar de su aspecto histológico característico. Las razones por las cuales permanecen clínicamente silentes, incluyen la ausencia de liberación de hormonas, la liberación de prohormonas biológicamente inactivas, la producción de hormonas que no causan un síndrome clínico específico (e.g. péptido pancreático, cromogranina A), la contrarregulación en receptores hormonales o la producción de hormonas inhibitorias como la Somatostatina. Este aparente equilibrio puede verse afectado si por alguna causa se sobreestimula la producción de alguna hormona en específico, como sería la producción de insulina por administración de Sulfonilureas. Este puede ser el caso de las pacientes 2 y 4, en quienes se desarrolló la sintomatología hipoglucémica posterior al tratamiento con Glibenclamida.

El mecanismo fisiopatológico más estudiado es el del insulinoma, en el cual pueden intervenir diversos tipos de alteraciones genéticas que involucran regiones promotoras, reguladoras e incluso al mismo gen de la insulina²⁹⁻³⁰⁻³¹⁻³². Al parecer, las vías de regulación de la producción, almacenamiento y liberación de insulina están alteradas, careciendo de efecto la retroalimentación que normalmente ejercen los niveles de glucosa sanguínea sobre las células de los islotes, continuándose su liberación no obstante el descenso de los niveles de glucosa hasta

los límites que producen los síntomas de neuroglucopenia, que pueden simular casi cualquier síndrome neurógeno o psicógeno desde la deficiencia o pérdida de coordinación de diversas actividades autónomas, sensoriales o motoras³³, hasta las alteraciones del comportamiento, personalidad y cualidades intelectuales.

La patogenia de los gastrinomas es completamente desconocida. Su característica especial es la producción de grandes cantidades de gastrina, que puede detectarse en el citoplasma de los tumores (gastrina G-17) y que produce una importante elevación de los niveles circulantes de esta hormona en su forma G-34. Como consecuencia de la hipergastrinemia, los pacientes presentan un incremento de la densidad de las células parietales y una marcada hipersecreción ácida. Esto se asocia con la aparición de úlceras pépticas que tienden a ser grandes o múltiples o se localizan en sitios atípicos. El 60-70 % de estas úlceras se sitúan en el bulbo duodenal, el 15 %, en las porciones distales del duodeno, el 10 %, en el yeyuno y el 5 %, en el estómago.

ANATOMÍA PATOLÓGICA.

Desde el punto de vista histológico, los tumores endocrinos del páncreas en ocasiones no son distinguibles entre sí al microscopio óptico o al electrónico. Están compuestos por grupos

sólidos, por cordones a lo largo de tejido conectivo capilarizado o formaciones acinares de células pequeñas con citoplasmas que, de manera característica, presentan gránulos de secreción identificables por técnicas argénticas, inmunohistoquímicas o ultraestructurales y que suelen contener sinaptofisina o cromogranina A. También se identifica frecuentemente la Enolasa Neuron-específica. La diferenciación entre los tipos celulares se logra mediante la inmunohistoquímica, la extracción de hormonas de los tumores y más recientemente mediante la búsqueda de receptores celulares específicos de superficie. El número de células que contienen gránulos secretorios coloreables varía considerablemente, al igual que el número de gránulos por célula. En los insulinomas, la diferencia entre las células β normales y las tumorales es esta cantidad de gránulos, siendo más escasa en las primeras posiblemente debido a la liberación aumentada. Las figuras mitóticas son poco comunes. La malignidad puede determinarse sólo por la presencia de metástasis o de proliferación e invasión local, pero no predecirse por el estudio de microscopía óptica o electrónica. No obstante lo anterior, los estudios genéticos de los tumores al parecer pueden ser de gran utilidad a este respecto. De acuerdo con el estudio de Bottger y cols.³⁴, con la ayuda de la medición cuantitativa de DNA mediante citometría de imagen, si bien no se puede diferenciar entre tumores endócrinos pancreáticos benignos y malignos, se observó que el contenido de DNA de los tumores malignos tiene influencia en la supervivencia a largo tiempo, y que los tumores hipertriploides tienen un pronóstico peor estadísticamente significativo con respecto a los diploides, hipotriploides y triploides.

La mayoría de los estudios patológicos de estos tumores, está encaminada a la inmunohistoquímica, que es la única forma de definir el tipo de tumor con el cual se está trabajando y ha sido la base para su clasificación, sin embargo, en no pocas ocasiones los estudios de este tipo resultan negativos no obstante sus características¹⁷. Consideramos esta posibilidad en nuestro paciente 4, en el cual, no obstante el cuadro clínico que incluyó Diabetes mellitus, galactorrea, cuadros diarreicos intensos y finalmente hipoglucemia, y que después de la resección local del tumor cesaron todos ellos, el reporte histopatológico fue de páncreas normal. Como mencionamos previamente, es posible que el tumor coexista con hiperplasia de los islotes, lo cual consideramos posible en nuestro paciente 2, ya que el estudio histopatológico de la tumoración resecada solo reportó este diagnóstico, sin embargo, la paciente durante su seguimiento presentó nuevamente sintomatología hipoglucémica que se encontraba en estudio.

Recientemente se han descubierto una gran variedad de receptores en la superficie de las células de estos tumores, con lo cual se podría facilitar su localización preoperatoriamente¹⁻⁷⁻³⁵.

Los insulinomas son casi siempre únicos. Si son múltiples debe sospecharse un síndrome MEN-I. La mayoría de ellos son benignos, bien capsulados y muy vascularizados. En el estudio de Pedrazoli y cols¹², la localización de los tumores pancreáticos fue de 16 en la cabeza, 13 en el cuerpo y 13 en la cola; En el estudio de Geoghegan, Jakson y cols.¹¹, el sitio principal fue la cola con 9, seguido por la cabeza con 5 y el cuello con 4. La mayoría de los tumores benignos son pequeños con promedio de 1 a 2 cm de

diámetro. En nuestro estudio se localizaron 2 tumores en la cabeza, 2 en cuerpo y 1 en la cola; en 4 de los 5 pacientes, el tumor fue único y con tamaño que varió entre 5 mm y 2 cm. En el paciente 1 se encontró comportamiento maligno de la tumoración por metástasis ganglionares, sin embargo, en el reporte patológico no se clasificó al tumor, aunque se identificó su naturaleza endocrina.

Los gastrinomas suelen localizarse en el páncreas (sobre todo en la cabeza) y con menor frecuencia en la segunda porción del duodeno, el estómago, el bazo o los ganglios peripaneáticos. Estos tumores comparten propiedades citoquímicas con otros tumores endocrinos pancreáticos, así como con los feocromocitomas, los carcinoides y los carcinomas medulares de tiroides, lo cual ha llevado a agruparlos en una entidad nosológica denominada APUDomas (acrónimo de captación de precursores animados y descarboxilados).

La mitad de los gastrinomas son múltiples y las dos terceras partes son malignos, con posibilidad de metástasis también productoras de gastrina en los ganglios linfáticos regionales, el hígado, el bazo, la médula ósea, el mediastino, el peritoneo y la piel.

En cuanto a su aspecto histológico, las úlceras de este síndrome son indistinguibles de la úlcera péptica común, aunque en su localización duodenal pueden acompañarse de irregularidad de las vellosidades, infiltrado inflamatorio denso y edema. En la mucosa gástrica de estos pacientes es común hallar hiperplasia de células enterocromafines y, eventualmente, pequeños tumores carcinoides. En lo que respecta a los gastrinomas, son tumores compuestos de

células pequeñas y redondeadas con núcleos uniformes y citoplasma con escasas mitosis. En el páncreas, además de los gastrinomas, es común hallar hiperplasia de los islotes pancreáticos.

Los Glucagonomas habitualmente son únicos y malignos, y en el 50-80 % de los casos se manifiestan metástasis en el momento del diagnóstico; no obstante, su crecimiento es lento.

La mayoría de los vipomas se localizan en el páncreas, pero algunos proceden de las células neuroendócrinas de la mucosa intestinal y unos pocos se deben a la secreción de VIP por los ganglioneuroblastomas, los feocromocitomas o los carcinomas microcíticos de pulmón.

Aunque la localización habitual del somatostatina es el páncreas, entre 30 y 40 % de los casos se encuentran en el intestino delgado. Con menor frecuencia se han descrito carcinomas pulmonares de células pequeñas, carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma y paragangliomas que segregan Somatostatina. Al igual que el glucagonoma y el vipoma, suelen ser tumores únicos, grandes y, como regla general, ya tienen metástasis en el momento del diagnóstico. Por eso, los niveles de Somatostatina son muy elevados, aunque en estadios tempranos pueden estar dentro de la normalidad, por lo que el diagnóstico se fundamenta en los estudios inmunocitoquímicos del tumor resecado.

DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico de los tumores endócrinos del páncreas es la piedra angular del tratamiento. En primer lugar, se deben sospechar, lo cual no es común dado lo raro de su incidencia. Como lo mencionamos anteriormente, algunos síndromes están bien descritos, y una buena exploración e interrogatorio pueden facilitar mucho el camino. Sirva de ejemplo el insulinoma, que además de ser de los más comunes, es el que se presentó en nuestro estudio. Hay distintas causas de hipoglucemia, Se pueden clasificar de acuerdo a la relación con la ingesta de alimento en pre y postprandiales, pre y post absorptivas, estar relacionadas con ingesta de medicamentos como las sulfonilureas, alcohol, aplicación de insulina..., sin embargo la asociación de hipoglucemia con hiperinsulinemia o incluso mantenimiento de los niveles de insulina plasmática en una prueba de ayuno, una vez descartada la aplicación subrepticia de insulina o ingesta de sulfonilureas, es diagnóstico de esta patología.

Debemos inicialmente analizar el cuadro clínico. Los síntomas fundamentales derivan de la hipoglucemia, que se presenta típicamente durante el ayuno. La somnolencia, los trastornos visuales, la irritabilidad, las alteraciones de la conducta, la confusión, el estupor, el coma o las convulsiones pueden ser manifestaciones de neuroglucopenia, y si no se sospecha esta o se descarta con una simple determinación de glucosa plasmática, se puede concluir erróneamente en diagnósticos como epilepsia, retardo mental o diversos trastornos psiquiátricos, lo que puede retrasar el diagnóstico como en una de nuestras pacientes ¹⁷.

También aparecen síntomas adrenérgicos debidos a la liberación de catecolaminas, que incluyen ansiedad, palpitaciones, debilidad, temblor y sudación. Es característico que el paciente aumente inconscientemente su ingesta de alimento para mantener los niveles de glucemia, principalmente aquellos ricos en carbohidratos, con lo que se presenta la tendencia al aumento de peso. La sintomatología se presenta generalmente durante ayuno o posterior a esfuerzo físico, llegando en ocasiones a la pérdida del estado de consciencia, y se revierte con ingesta de caramelos, refrescos, etc. Es durante uno de estos eventos en que el paciente es llevado a algún centro hospitalario y al realizarle estudios de rutina, se encuentra la hipoglucemia.

El diagnóstico se basa en la clásica tríada de Whipple, constituida por: a) síntomas de hipoglucemia principalmente en ayuno, b) observación bioquímica de la hipoglucemia (< 40 mg/dl o $2,2$ mmol/l) y c) resolución del cuadro con la administración de glucosa. La definición de hipoglucemia es un tanto controversial, ya que se pueden observar niveles tan bajos como 45 mg sin que se presente sintomatología, sobre todo en mujeres, por lo que actualmente se denomina más adecuadamente hipoglucemia sintomática. Aquí es donde entra la segunda fase del diagnóstico: la determinación de niveles de insulina. De acuerdo con lo mencionado en la fisiopatología, el mecanismo regulador de la liberación de insulina por niveles bajos de glucosa, entre otros, se encuentra alterado en los pacientes con estos tumores. Normalmente, la elevación de la glucemia constituye una señal que provoca la descarga de insulina de las células β pancreáticas. El descenso del nivel de glucosa inhibe la liberación de insulina, con lo que, en

ayuno, sus niveles también deben descender. Ya que en una sola determinación de insulina plasmática, esta se puede encontrar en niveles normales, se emplea la Prueba de ayuno durante 72 horas, que consiste en que, de forma intrahospitalaria, se mantiene al paciente sin ingesta de alimento, con monitorización cada hora, de la sintomatología, los niveles de glucosa y los de insulina. La mayoría de los pacientes desarrollan hipoglucemia durante las primeras 24 horas, y la prueba se suspende al presentarse los signos de neuroglucopenia, que se revierten con la infusión de glucosa. La observación directa del paciente permite también descartar la posibilidad de aplicación subrepticia de insulina exógena o la ingesta de hipoglucemiantes orales, con mayor énfasis en los de tipo sulfonilureas, ya que estos inducen hipoglucemia al estimular la célula β pancreática para liberar insulina. Es importante también la determinación del péptido C por lo siguiente: La insulina endógena se encuentra unida antes de su liberación a una proteína llamada Péptido de conexión o Péptido C (proinsulina). Al secretarse la proinsulina, este péptido se desprende y se libera conjuntamente con la insulina, por lo que la elevación concomitante de ambos en el plasma es indicativo de origen endógeno de la hiperinsulinemia. No obstante lo anterior, el diagnóstico de insulinoma se fundamenta, de manera más sólida, en la ausencia de la inhibición adecuada de secreción de insulina ante la hipoglucemia, por lo que la observación de niveles "normales" no descarta el diagnóstico.. Grant y cols. a finales de 1996 ³⁶ establecieron los siguientes criterios de laboratorio diagnósticos de insulinoma: Niveles de glucosa de 40mg/dl, niveles concomitantes de insulina de 6 U/ml y niveles de Péptido C mayores de 200 pmol/l, habiéndose descartado la ingesta

subrepticia de sulfonilureas. Un cociente de insulinemia (en UI/ml) /glucemia (en mg/dl) superior 0,3 también sugiere la existencia de un insulinoma. Es importante la exclusión de otras causas de hipoglucemia de ayuno, como la insuficiencia hepática grave, o los tumores productores de péptidos tipo insulina.

En nuestro estudio, a los 5 pacientes se les realizó prueba de ayuno: el tiempo de duración de la prueba varió entre 90 minutos y 27 hrs. 45 min., lo cual se encuentra entre los rangos reportados en diferentes estudios. Aunque los niveles basales de glucemia variaron entre 43 y 71 mg/dl, posterior a la prueba quedaron entre 19 y 30 mg/dl. Los valores de insulinemia basales se encontraron entre 12.5 y 110 μ U/dl, y al final de la prueba se encontraron entre 35.5 y 101. La relación insulina/glucosa (cociente de insulinemia/glucosa) al inicio de la prueba varió entre 0.22 y 2.3, y al final de la prueba entre 1.18 y 4.37, resultados acordes con los criterios reportados por Grant como criterios de inclusión para insulinoma. En uno de nuestros pacientes, en el cual se retrasó el diagnóstico hasta 4 años, en otra unidad se reportaron niveles normales de insulina, al parecer sin realización de prueba de ayuno, la cual se efectúa en nuestra unidad, en donde se demuestra ausencia de supresión de liberación de insulina al aumentar los niveles de 24 a 38.6 U/dl con caída de la glucemia de 71 a 30 mg/dl y aumento de los de Péptido C de 1.1 a 2.4 ng/dl, presentándose los signos de neuroglucopenia a las 21 hrs. de iniciada la prueba, lo cual establece el diagnóstico clínico de hiperinsulinemia orgánica, o insulinoma. No obstante lo anterior y haberse encontrado una tumoración de 0.7 cm en la cabeza del páncreas, el reporte histopatológico fue de Páncreas Normal. Consideramos lo anterior poco probable por lo siguiente: a) La

glucemia inmediato posterior a la resección de la tumoración, se elevó de 85 a 200 mg/dl, y permaneció en niveles normales hasta la fecha de la recolección de los datos en un seguimiento de 3 años. b) La sintomatología durante los 4 años comprendió tanto datos de neuroglucopenia como litiasis renal, cuadro diarréico severo, y galactorrea, todos los cuales cesaron después de la resección local del tumor. Lo anterior, nos lleva a la fuerte sospecha de que se tratase no de un insulinoma, sino de un somatostatinoma para el cual posiblemente no se realizaron las pruebas inmunohistoquímicas adecuadas.

La manifestación clínica más frecuente de los gastrinomas es la de un síndrome ulceroso persistente, con notable tendencia a la recidiva y refractariedad al tratamiento convencional. Las úlceras de estos pacientes presentan a menudo complicaciones como perforación o hemorragia y no es raro que se asocien con la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Otros síntomas frecuentes son la diarrea, la esteatorrea y la pérdida de peso como manifestación de un síndrome de malabsorción y mala digestión debido a la presencia masiva de ácido clorhídrico en el intestino, lo cual precipita los ácidos biliares, inactiva las enzimas pancreáticas y altera la mucosa intestinal. En el 10-15 % de los pacientes la diarrea es la primera manifestación del síndrome en ausencia de enfermedad ulcerosa. Los tumores, por ser de pequeño tamaño, no suelen producir síntomas y las manifestaciones neoplásicas sólo aparecen en la fase final de la enfermedad cuando hay diseminación metastásica. El diagnóstico de sospecha debe establecerse ante un paciente con una enfermedad

ulcerosa grave y resistente al tratamiento médico convencional, una enfermedad ulcerosa que se asocie con diarrea, una diarrea secretora persistente de origen desconocido o una enfermedad ulcerosa asociada con hiperparatiroidismo o nefrolitiasis. En las exploraciones endoscópicas o radiológicas, la úlcera suele tener una apariencia idéntica a la de la enfermedad ulcerosa común, pero si se observan úlceras múltiples, úlceras en porciones distales del duodeno o la asociación de úlcera con pliegues gástricos muy engrosados, se debe presumir la existencia de este síndrome. El diagnóstico diferencial de los pliegues gástricos engrosados debe hacerse con la enfermedad de Ménétrier, el linfoma u otros procesos infiltrativos.

El diagnóstico se confirma con el quimismo y, mejor aun, con la determinación sérica de gastrina basal y estimulada. En el quimismo es frecuente hallar valores de BAO superiores a 15 mEq/hora y un cociente BAO/MAO superior a 0,6. La mayoría de los pacientes con este síndrome tienen cifras de gastrinemia basal que superan los límites normales. Las cifras mayores de 1.000 pg/ml permiten diagnosticar la enfermedad. En casos de hipergastrinemia inferior a estas cifras, debe realizarse una prueba de estimulación con secretina intravenosa (2 UI/kg.). En los pacientes afectados por el síndrome, la gastrinemia se eleva más de 200 pg/ml por encima del valor basal 5-10 min. después de la estimulación. Este dato diferencia el síndrome de Zollinger-Ellison de otros síndromes hipersecretorios, como la hiperplasia de células G antrales o el antro retenido.

Los Glucagonomas secretan cantidades excesivas de glucagón y generan un síndrome clínico caracterizado por dermatitis (eritema necrolítico migratorio), pérdida de peso, intolerancia a la glucosa y anemia.. La manifestación clínica más llamativa es el eritema necrolítico migratorio, que se caracteriza por una erupción cutánea sobreelevada que progresa hacia la formación de ampollas, costras y, por último, cicatrices hiperpigmentadas. Su localización preferente es periorificial, en las ingles, las nalgas, los muslos y la región perineal. Además, pueden presentar glositis, queilitis angular y distrofia ungueal. La relación de estas lesiones con la hiperglucagonemia no es directa y probablemente intervienen otros factores, como la hipoaminoacidemia y la deficiencia de zinc. El exceso de glucagón incrementa la producción hepática de nitrógeno ureico, procedente de los aminoácidos, provocando la disminución de sus niveles plasmáticos. El aumento del catabolismo proteico se asocia con disminución de peso. Las acciones glucogenolíticas y gluconeogénicas del glucagón producen una hiperglucemia moderada, casi siempre asintomática, y en ocasiones pueden ponerse de manifiesto sólo después de una prueba de tolerancia a la glucosa. Tampoco la hiperglucemia se correlaciona con los niveles plasmáticos de glucagón, probablemente por la hiperproducción compensadora de insulina. El diagnóstico se establece con la determinación de los niveles plasmáticos de glucagón en ayunas, que por lo común son superiores a 1.000 pg/ml. No obstante, debe tenerse en cuenta que algunas situaciones, como la insuficiencia renal crónica, la cetoacidosis diabética, la pancreatitis aguda, la acromegalia, la sepsis, la insuficiencia hepática o las quemaduras pueden elevar la glucagonemia, aunque en forma más moderada.

En los Vipomas, la manifestación clínica más notable es la diarrea. El volumen suele ser superior a 3 l/día en la mayoría de los pacientes; puede aparecer acidosis como consecuencia de la pérdida fecal de bicarbonato. Como se trata de una diarrea secretora, se mantiene a pesar del ayuno. A los efectos prácticos, un volumen inferior a 700 ml/día excluye el síndrome. Otros síntomas concomitantes son la disminución de peso, el dolor abdominal y la crisis de sofocos. Además de la hipopotasemia y la hipoclorhidria, aproximadamente la mitad de los casos presentan hipercalcemia e intolerancia a la glucosa. El diagnóstico se basa en la observación de niveles plasmáticos aumentados de VIP (normal < 170 pg/ml). No obstante, la determinación debe hacerse en laboratorios especializados y hay que tener en cuenta que las concentraciones plasmáticas pueden fluctuar.

Una vez realizado el diagnóstico por clínica y laboratorio, aunque no estrictamente necesaria, es importante la demostración de la tumoración. Para la localización del tumor se utilizan variadas técnicas de imagen, que van desde las no invasivas como el Ultra Sonido (US), la Tomografía Axial Computarizada (TAC), la Resonancia Magnética Nuclear (RMN); a las invasivas como el muestreo venoso portal o Portografía y la Angiografía selectiva, y además, se pueden realizar algunas pre y otras transoperatoriamente. En este punto existe gran controversia.

Con respecto a los estudios no invasivos, en diversos estudios se atribuyen grados variables de sensibilidad y especificidad a cada uno, lo cual varía también de acuerdo al tipo de tumor de que se trate. Así, Eriksson y Arnberg³⁷ en su trabajo muy

completo publicado en 1990, encontraron que para la detección del tumor neuroendócrino primario en páncreas, el estudio no invasivo con mayor sensibilidad fue la TAC con 67%, seguido por el US con 56% en 23 insulinos, 25 gastrinos, 20 tumores no funcionantes, 14 vipomas, 1 glucagonoma y 1 somatostatino. Durante 1994 hubo una proliferación de reportes de estudios sobre este tema. De 6 relativos a la detección de la tumoración, la sensibilidad varió para el ultrasonido entre 15 y 67 %, para la TAC entre 24 y 75% ^{11,12,38,39,40}. A la Resonancia Magnética Nuclear se le ha atribuido escasa utilidad en esta patología. En este periodo, encontramos referencia al empleo de este estudio en el trabajo de Pedrazzoli ¹², que reporta una sensibilidad de 50% al detectar la tumoración en 6 de 12 pacientes. Cabe hacer mención al reporte de caso de Kraus ⁶ en el que mediante fase T1 con supresión grasa detectó un insulino que previamente había sido negativo para la TAC, así como para las fases T1 y T2 normales. La tendencia a lo largo del tiempo y hasta la actualidad no ha variado mucho como reportan Bottger, Junginger y Beyer a fines de 1995 ⁴¹ y Lo, Lam y Kung en agosto de 1997 ⁴² en que encontraron sensibilidad del US del 33% y 43%, y de la TAC del 44 y 57% respectivamente. La TAC puede mejorar su sensibilidad mediante la técnica dinámica según lo reportado por Kurosaki ⁸. Respecto a la RM, en 1995, Pavone y Catalano ⁴³ realizaron el estudio a 21 pacientes con Dx. clínico de insulino, detectándolo preoperatoriamente en forma correcta en 16 con las técnicas SE (spin echo) y de supresión de grasa, siendo también negativa la localización transoperatoria en 3 de los 5 restantes mediante palpación + US transoperatorio. En 1996, Mori y Fukuda ⁴⁴ reportan hallazgo de insulinos de hasta 5 mm con la

técnica STIR (Short TI inversion recovery) al hacer la correlación histopatológica con los hallazgos en la imagen.

En nuestro estudio, se realizó US transabdominal en 2/5 pacientes; consideramos ambos resultados como falsos negativos ya que, durante la cirugía, se localizó por palpación una nodulación en los dos pacientes, que aunque al estudio histopatológico uno se reportó como hiperplasia y el otro como normal, en la primera los síntomas remitieron hasta por un año con reincidencia y en la segunda, a 27 meses de seguimiento, se encontraba asintomática y curada bioquímicamente.

A todos se les realizó TAC abdominal simple y contrastada. En la correlación con los hallazgos quirúrgicos, el estudio detectó la tumoración en 3/5, en uno fue falso negativo y en otro interpretado como dudoso, resultó positivo. En este mismo paciente, se realizó el único estudio dinámico, que resultó falso negativo al igual que el US.

Solamente se realizó Resonancia Magnética Nuclear en un paciente, la cual resultó falsa negativa al detectarse en el paciente un insulinoma de 1.8 cm en la cabeza del páncreas en la cirugía.

Actualmente la mejor sensibilidad con estudios no invasivos se reporta con la centelleografía, que consiste en el marcado de receptores celulares para diversos péptidos u hormonas como Somatostatina para la cual se han identificado receptores en todos los tipos de tumores neuroendócrinos y hasta 5 subtipos, con los que es posible diferenciar entre adenocarcinomas y tumores neuroendócrinos incluyendo carcinoide, en el páncreas ^{1,35}, y

consiste en el marcaje radiactivo de Octreótido, con el subsecuente rastreo centelleográfico del (los) sitio (s) de captación. Este recurso no se encontraba disponible en nuestra unidad hasta el momento de la cirugía de nuestro último paciente, por lo que no se realizó a alguno de ellos. También se ha empleado VIP radiomarcado, que igualmente ha mostrado alta sensibilidad, sin embargo no es específico ya que también detecta adenocarcinomas originados en otras partes del tracto gastrointestinal como estómago, colon e hígado, y sus metástasis en linfáticos y pulmón⁷.

Una situación distinta se encuentra en lo respectivo a los estudios invasivos. La Arteriografía y la Portografía han sido las más estudiadas con sensibilidad para la primera entre 32 y 100 %; pero el muestreo Porta es el que mayor sensibilidad mostró, reportando la mayoría de los investigadores un 100%. Sin embargo, cabe aclarar que este es un estudio con el que no se delimita con precisión la localización. Consiste en inyectar selectivamente Gluconato de calcio o algún otro fármaco estimulante de la secreción del péptido en cuestión, en las arterias que irrigan al páncreas, esto estimula la producción de, por ejemplo, insulina por las células y posteriormente se toman muestras venosas portales mediante punción percutánea transhepática en las cuales se miden niveles de insulina. La positividad se da al encontrarse los niveles del péptido elevados por encima del nivel normal alto y solo regionaliza la localización a la zona irrigada por la arteria seleccionada.

En nuestros pacientes, se realizó arteriografía en 2/5, resultando ambos positivos, correlacionando además en uno, con el reporte histopatológico de hiperplasia de los islotes. El segundo,

aunque coincidió con la TAC en la localización, se interpretó como no concluyente.

Solamente se realizó Muestreo porta (Portografía) en un paciente, con resultado positivo, lo cual no coincidió con la TAC y el US, pero si con la arteriografía, siendo el reporte histopatológico de Hiperplasia.

Más recientemente encontramos varios reportes sobre la utilidad del ultrasonido transesofágico para la localización preoperatoria, y la utilización del ultrasonido transoperatorio para la detección de tumores no localizados o detectados previamente, con lo cual ha cambiado importantemente la perspectiva del tratamiento.

En 1995, Meyenberger y cols. publicaron los resultados de su estudio de 11 pacientes en los que localizaron el tumor por medio de Ultrasonido Endoscópico. El tamaño medio de los tumores detectados fue de 12.4 mm, recomendando su realización temprana en el estudio de estos pacientes. En el mismo año, Zimmer y cols.⁴⁵ mencionan que este estudio puede localizar insulinosas hasta en 90% de los casos, y que la combinación de este con la Centelleografía puede localizar gastrinomas también hasta en un 90% de los casos. Por otra parte, refieren que en el manejo operatorio de estos últimos, la transiluminación duodenal en conjunto con el US transoperatorio debe ser realizado en todos los casos para excluir pequeños tumores duodenales, periduodenales y extrapancreáticos, concluyendo que dados los excelentes resultados obtenidos con el US endoscópico y la Centelleografía de Somatostatina en los insulinosas y gastrinomas, la Portografía sería

prácticamente obsoleta. En 1996, Pitre, Soubrane y cols. compararon la TAC, el US transabdominal, la RM, la Angiografía y la Portografía contra el US endoscópico, encontrando que la sensibilidad de todos los otros estudios fue de 38%, mientras que la del US Endoscópico fue de 90%, concluyendo que este es el mejor método preoperatorio para la localización de estos tumores. También en el mismo año, Schumacher y cols.⁴⁶ estudiaron prospectivamente a 14 pacientes con Dx clínico de hiperinsulinismo orgánico. Se encontró una sensibilidad general del 57% (8/14). Para la cabeza pancreática, la sensibilidad encontrada fue de 83% (5/6), y para la cola del 37% (3/8), con un diámetro promedio de 16x11 mm, y para los no detectados entre 11 y 9.5 mm, concluyendo que la sensibilidad de este método depende de la localización del tumor y de su tamaño. Este recurso se encuentra disponible en nuestra unidad, sin embargo se utiliza para estudios de cinética cardiaca dada su gran utilidad y la frecuencia mayor de estos padecimientos en nuestra población, y por lo tanto, no se realizó este estudio en alguno de nuestros pacientes.

Contrariamente a lo manifestado por la mayoría de los autores, Owens, Huth y Cance⁴⁷ refieren que aunque es común pensar que una vez que se ha confirmado el diagnóstico clínico de hiperinsulinismo orgánico es necesario recabar cuanta información sea posible preoperatoriamente sobre la localización de tumor, en el caso que reportan, los estudios preoperatorios localizaron falsamente el tumor en la cabeza del páncreas, mientras que mediante ultrasonido transoperatorio y palpación lo encontraron realmente en la cola, por lo que recomiendan que la localización se haga transoperatoriamente mediante este método. Bottger⁴¹

también concluye que la localización de los tumores, previo a la primera cirugía en pacientes sin MEN 1, no es necesaria, ya que según sus resultados, todos los tumores pueden ser localizados intraoperatoriamente por palpación combinada con US.

A principios de 1996, Correnti y cols.⁴⁸ reportaron un estudio de 15 pacientes comparando diversas técnicas de localización del tumor preoperatorias con el US transoperatorio (TO), encontrando que preoperatoriamente se localizaron 8/10, mientras que con el US TO se logró localizar todos menos uno, concluyendo que la elección del tipo de operación a realizar, así como la consecuente morbilidad y mortalidad parecen depender de la localización y del tamaño del tumor, lo cual es corroborado por Kusin⁴⁹ y Kisker y cols.⁵⁰ a mediados del mismo año, refiriendo además que el US transoperatorio tiene utilidad al demostrar las relaciones anatómicas del tumor con las estructuras circundantes como la vena porta y los conductos pancreáticos lo que ayuda a la decisión quirúrgica. Además, mencionan que dada su alta sensibilidad, debería realizarse en todos los casos y al no demostrarse una relación costo - utilidad convincente, no se debería considerar el empleo de los demás métodos antes de la primera cirugía, sin embargo, cuando esta es fallida, la endosonografía en conjunto con la portografía deben realizarse antes de la reintervención. Este recurso diagnóstico también se encuentra disponible en nuestra unidad, sin embargo, solamente se empleó en 2 pacientes, localizando adecuadamente las tumoraciones y descartando otras además de metástasis.

Para el diagnóstico del tumor productor de gastrina pueden utilizarse la TAC, la RMN, la ecografía o la angiografía, sin embargo,

ninguna de estas pruebas diagnósticas logra identificar más del 30-35 % de los tumores. La suma de varias de ellas aumenta las posibilidades diagnósticas.

En el caso de los tumores no funcionantes, el diagnóstico se efectúa en el curso de la investigación de los síntomas locales gastrointestinales. Las diversas técnicas (radiología, endoscopia, US y TAC) adquirirán un papel preponderante de acuerdo con la existencia o no de metástasis. Como en otros tumores endocrinos, puede ser útil una prueba isotópica con metayodo-bencilguanidina marcada, con Octreótido o con VIP. En cualquier caso, sólo la histología es capaz de certificar la estirpe del tumor. Cuando hay un síndrome carcinoide, el diagnóstico se establece con la medida de eliminación urinaria de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), que se encuentra muy por encima del límite normal (50 mmol o 10 mg/día). Deben evitarse determinados alimentos y fármacos que pueden provocar falsos positivos, como aguacates, plátanos, nueces, kiwis, piña, paracetamol o guaifenesina, y falsos negativos, como ácido acetilsalicílico, -metildopa, levodopa o imipramina. Cuando la historia clínica es confusa y la eliminación de 5-HIAA es moderada (10-30 mg/día) se puede recurrir a una prueba de provocación de los síntomas vasomotores con etanol, pentagastrina o adrenalina (0,05-6 mg). Esta última reproduce las crisis de enrojecimiento y las anula en la mastocitosis, de la que debe diferenciarse el síndrome carcinoide. En el caso del carcinoide gástrico no se produce elevación de serotonina ni, por lo tanto, de 5-HIAA. El diagnóstico se basa en la observación de elevaciones plasmáticas de histamina y 5-hidroxitriptófano, aunque lo habitual es que la confirmación se realice con endoscopia y biopsia.

TRATAMIENTO.

En la actualidad, pese a la disposición de medicamentos capaces de disminuir importantemente o incluso, abolir la sintomatología y/o los efectos producidos por la elevación de hormonas secretadas por estos tumores ^{13, 51}, la resección completa del tumor sigue siendo el único tratamiento curativo. Por supuesto que, aunque este es el objetivo terapéutico prioritario, es fundamental evitar mientras tanto la sintomatología, pero siempre después de que se ha establecido el diagnóstico. Para eso, se debe recurrir al arsenal farmacológico con que se cuenta en la actualidad y que va desde la perfusión de glucosa hipertónica, la administración de inhibidores H₂, Omeprazol, hasta el empleo del diazóxido, los bloqueadores y, eventualmente, el Octreótido, lo cual depende del tipo de tumor, o más específicamente, del producto producido que causa el síndrome clínico.

Aun cuando se hallan localizado metástasis en los estudios preoperatorios, la eliminación del tumor primario y las metástasis es posible y puede ser recomendable, Esto ha sido demostrado por el grupo de Fraker ¹⁴ quienes observaron en su estudio que la cirugía en el gastrinoma, puede cambiar importantemente el pronóstico de los pacientes. Es interesante mencionar que de 98 pacientes intervenidos, 3 desarrollaron metástasis (3%) y 2 de estos fueron intervenidos para resección de las mismas con curación bioquímica, mientras que en el grupo control de pacientes no operados, se desarrolló metástasis en un 23%. La historia en los insulinomas es todavía mejor dada la benignidad de su comportamiento biológico. Aún en el menos de 10% de los pacientes que desarrollan una

enfermedad clasificada como maligna por presencia de metástasis, en los estudios histológicos se observa que no son realmente invasoras encontrándose perfectamente encapsuladas, y pueden enuclearse con una técnica adecuada.

Para el tratamiento quirúrgico de estos tumores, es importante en primer lugar la estirpe sospechada, ya que de esto depende la posibilidad de encontrar metástasis aunque no se hallan demostrado por los estudios preoperatorios. Esto obliga a una exploración más detallada de la cavidad abdominal y al empleo de técnicas de localización transoperatorias como el US y la transiluminación duodenal. Lo anterior también es aplicable en el caso de sospechar asociación con el Síndrome MEN I. En segundo lugar, la localización, que permite planear el tipo de cirugía a realizar. En este punto cabe recalcar, que los modernos métodos de localización, como hemos señalado anteriormente, han permitido la realización de procedimientos mucho menos agresivos que en el pasado. Baste mencionar que la práctica común en el pasado, con respecto al gastrinoma, consistía en la extirpación del órgano blanco, el estómago, evitando de esta manera los efectos secundarios de la hiperproducción de gastrina, sin embargo, el tumor en sí raras veces era eliminado, dado que, como se sabe ahora, en un amplio porcentaje de pacientes, el tumor no se encuentra en el páncreas sino en el duodeno (40%), el mismo estómago (1-2%) o los ganglios linfáticos (26%) ¹⁴. y simplemente la historia natural del tumor continuaba hasta producir una enfermedad metastásica, o el crecimiento mismo del tumor, que era lo que acababa con la vida del paciente. En la actualidad es posible eliminar el origen mismo de la patología, sin alterar prácticamente la anatomía del tubo digestivo

con el subsecuente beneficio para el paciente. Lo mismo sucede con el Insulinoma, en cuyo caso, cuando no era posible la localización del tumor por medio de los estudios y la palpación sola, se recurría sistemáticamente a la resección distal del páncreas o incluso a cirugías más agresivas como la resección subtotal o el procedimiento de Whipple. Es importante recordar, que en las resecciones pancreáticas de más del 80%, se produce en el paciente Diabetes insulínodépendiente y esteatorrea secundarios a la disminución de la cantidad de tejido tanto endócrino como exócrino funcional. En algunos pacientes, cerca del 10%, no obstante la cantidad de tejido resecado, se produce fibrosis secundaria, que lleva a las mismas consecuencias.

En los estudios revisados sobre insulinoma, la localización de los Tumores en el páncreas es variable. Así, Geoghegan y cols.¹¹ en su estudio reportan 5 en la cabeza, 4 en cuello, 9 en cuerpo y 14 en cola; Pedrazzoli y cols.¹², de 54 palpables y 11 ocultos (no palpables): 24 en cabeza, 22 en cuerpo y 16 en cola y Schumacher y cols. 6 en cabeza y 8 en cola, por citar algunos. Como se observa, no es tan franca la tendencia hacia el predominio de la localización en la cola como para justificar la resección distal a ciegas.

La realización de la cirugía en los insulinomas, se inicia con una laparotomía exploradora en la que se permita la observación completa de todo el páncreas. En nuestra unidad se realiza una incisión subcostal bilateral que cuando es necesario, se prolonga hacia arriba por la línea media. El páncreas se expone a través del

ligamento gastrocólico, en donde se debe tener cuidado con la arteria cólica media para no lesionarla. Una vez expuesto, se observa cuidadosamente para detectar alteraciones en su anatomía y su superficie. Se procede a la palpación de toda su extensión incluyendo cabeza, proceso uncinado, cuello, cuerpo y cola. En la mayoría de los casos se identificará una nodulación redondeada más dura que la consistencia normal del parénquima, y de bordes bien definidos. En este punto, la localización y tamaño determinarán el procedimiento a realizar. Se puede emplear el US transoperatorio para identificar otras tumoraciones no localizadas previamente o la presencia de metástasis. Cuando es necesario, se realizan procedimientos de Kocher y/o de Catell para la mejor exposición, observación y palpación, sobre todo de la cara posterior. El tejido pancreático se debe manejar con mucha delicadeza, ya que la manipulación excesiva puede producir en algunos casos, pancreatitis reactiva. Casi siempre es posible la extirpación mediante enucleación por disección roma digital o cortante, ligando y cortando todo vaso sanguíneo de calibre importante, y posteriormente realizando hemostasia de los vasos de pequeño calibre mediante electrocauterización cuando el sitio se encuentre a distancia razonable del conducto pancreático principal o de Wirzung, ya que la lesión térmica puede producir fibrosis y estenosis secundaria con sus consecuencias. Es preferible la aplicación de procoagulantes como las espumas de gelatina o las mallas de celulosa oxigenada. Es importante identificar y tomar biopsia de los ganglios linfáticos sospechosos de las zonas pancreático- duodenal, preaórtica, celiaca y mesentérica superior, ya que el drenaje linfático de este órgano es importante y en todas direcciones.

Mediante esta técnica se intervino a 2 de nuestros pacientes, localizando la tumoración en la cabeza el páncreas en 1 y en el cuerpo en otro. El primer paciente desarrolló complicación con pancreatitis aguda severa, que requirió de reintervención en varias ocasiones con realización de necresectomía y manejo posterior en la terapia intensiva con irrigación continua presentando mejoría. Esta es una complicación esperada en toda cirugía pancreática, e incluso, con esta técnica, hay más posibilidades de formación de fistulas pancreáticas que con la resección distal, debido a que no se tiene el control visual adecuado del tejido en donde se encontraba el tumor, pudiendo quedar algún conducto secundario abierto. No obstante ello, en general el daño al órgano es menor y el problema se puede controlar o prevenir mediante un drenaje a succión bien colocado y funcionando. Después de un seguimiento de casi 3 años, el paciente se encontraba asintomático y bioquímicamente curado. Sin embargo, en el segundo paciente, en una cirugía previa en otra unidad se había descrito un tumor de 4x5 cm. entre la cabeza y el cuello del páncreas, adherido al tronco celiaco y con metástasis a varios ganglios, que se consideró irresecable y que no fue posible de valorar en nuestra unidad debido a las fuertes adherencias secundarias a la primera cirugía, por lo que posiblemente lo resecado en nuestra Unidad fue un ganglio linfático, en el que se corroboró el insulinooma. El paciente se envió a tratamiento adyuvante a la Unidad de Oncología y posteriormente se perdió el seguimiento por cambio de domicilio.

En el caso de que se detecten varios tumores en la porción distal del páncreas, o se sospeche enfermedad difusa como nesidioblastosis o hiperplasia, la cirugía recomendada es una

resección distal. Generalmente, y por comodidad, se realiza conjuntamente con Esplenectomía. Mediante esta técnica se intervino a uno de nuestros pacientes, en quien los estudios previos habían sugerido la posibilidad de hiperplasia, encontrado una tumoración de 4-5 mm en la cara posterior del cuello que se reportó como hiperplasia en el estudio histopatológico. Se dejó solo la cabeza. El conducto de Wirzung se cerró por transfixión con seda del # 1, presentando como complicación postoperatoria inmediata, fistula pancreática, que se controló con dieta polimérica, succión continua y Octreótido. Consideramos esto posiblemente secundario al empleo de un material trenzado, ya que por sus características multifilamentosas, propician la fuga de líquido por capilaridad. Posteriormente, la paciente desarrolló Diabetes Mellitus Insulino Dependiente (DMID), requiriendo para su control, de la aplicación de insulina por espacio de 1 año. La evolución de esta paciente es muy interesante. No podemos determinar con certeza si la diabetes fue secundaria a la resección, ya que previo a los cuadros de hipoglucemia, tenía diagnóstico de DMID. No encontramos en la literatura revisada, alguna referencia que indicara la posibilidad del desarrollo de hiperplasia de los islotes de Langerhans secundaria a la administración de Sulfonilureas, lo cual consideramos una posibilidad, ya que el mecanismo de acción de este tipo de medicamentos es precisamente la estimulación tanto de la liberación como de la producción de insulina en las células β , y quizás esto se viese aumentado en una persona con predisposición al desarrollo de hiperplasia, insulinoma o algún otro tumor neuroendócrino incluyendo el Síndrome MEN 1. A los 4 años de seguimiento, la paciente presentaba nuevamente sintomatología hipoglucémica.

Esta misma paciente tiene de entre 7 hermanos, otro con sintomatología hipoglucémica y 2 con hipotiroidismo, por lo que no se descarta la asociación con síndrome MEN 1 a pesar de que sus estimaciones de otros productos hormonales hallan resultado dentro de límites normales.

Por otra parte, está demostrada la importancia de preservar el Bazo aún en adultos, en función de prevenir complicaciones posteriores como infecciones, sepsis y cambios en la cuenta de células sanguíneas. La técnica consiste en una laparotomía que se inicia mediante una incisión como la anteriormente descrita, así como la exposición del páncreas y el hilio esplénico. Se incide el peritoneo por abajo del cuerpo y cola pancreáticos y se levanta la porción distal. Se identifica la vena esplénica por atrás del mismo entre una fina capa de tejido conectivo, el cual se corta longitudinalmente por arriba de la vena. Esta se encuentra situada entre el parénquima pancreático y es recomendable removerla desde el páncreas hacia el Bazo. La operación contraria resulta complicada por que es difícil discriminar entre la porción más distal de la cola del páncreas y la grasa del hilio esplénico, y por que en este sitio, la arteria y vena esplénicas están divididas en pequeños vasos que pueden fácilmente ser dañados. Existen muchos pequeños vasos en ambos lados de la vena, que también drenan al páncreas y deben ser ligados y cortados. Después de realizada esta acción, se procede con la arteria desde el Bazo hacia el páncreas. Esto resulta más fácil que la operación contraria, ya que de la arteria salen pequeños vasos hacia el páncreas, pero solo de un lado de la arteria, y esta está adherida al parénquima solo laxamente. Posteriormente se corta la porción de páncreas a resecar en ángulo

recto con respecto a su eje longitudinal, se identifica el conducto principal y se liga mediante transfixión preferentemente con material no absorbible de un solo filamento, ya que los trenzados pueden producir fuga por capilaridad, y se cierra la porción remanente con puntos separados pudiendo aplicarse además un parche de epiplón

52

Consideramos la posibilidad de desarrollo de las complicaciones en nuestros pacientes, al menos en algún aspecto, secundaria al empleo de material trenzado no absorbible como la seda, que se empleó en las pacientes 2 y 3, aunque está bien descrito que en las enucleaciones existe el riesgo potencial de desarrollo de fístulas ya que no se visualizan adecuadamente los conductos, y en cualquier procedimiento realizado en el páncreas, el desarrollo de pancreatitis.

Es importante hacer énfasis en la certeza de que se trate de un tumor neuroendócrino, preferentemente previo a la cirugía mediante la Centelleografía con Octreótido, ya que, como mencionamos anteriormente, este estudio puede discriminar entre este tipo de tumores y los adenomas, además de que puede señalar la localización de otros tumores no descubiertos por otros métodos diagnósticos. Esto reviste particular importancia en la detección de tumores no funcionantes, que fácilmente se pueden confundir con patologías como los adenocarcinomas, lo que llevaría innecesariamente a un tratamiento más agresivo. Otra opción puede ser el estudio transoperatorio. Sin embargo en este caso, es altamente recomendable que se realice por Patólogos experimentados en este tipo de tumores, ya que en los cortes por

congelación pueden ser indistinguibles de un adenocarcinoma, y es difícil y tardado realizar técnicas inmunohistoquímicas al material para determinar su naturaleza, lo que llevaría a tomar una decisión equivocada en la extensión del procedimiento con consecuencias quizás desastrosas para el paciente. Debe recordarse que un porcentaje importante de estos tumores es No Funcionante, es decir, que no produce un síndrome característico y que su detección se logra en forma fortuita al realizar estudios radiológicos por sintomatología diversa o producida por la localización y/o el crecimiento del tumor, lo cual fácilmente puede hacer que se confundan con una patología más agresiva llevando a las mismas consecuencias que las descritas en el punto anterior.

Una posibilidad quirúrgica reciente es la realización de un procedimiento por medio de laparoscopia. En la literatura revisada, solamente se encontró un reporte de esta naturaleza, en el que se realizó una pancreatectomía distal con localización de un insulinooma en la cola del páncreas mediante un transductor ultrasonográfico laparoscópico y resección de la cola del páncreas mediante engrapadora laparoscópica. Una posible ventaja de este procedimiento es la proximidad de la lente al páncreas mismo y la observación ampliada en un monitor, sin embargo, se omite la participación muy importante de la palpación de la mano del cirujano, lo cual solo tal vez se pudiese compensar con el uso del US.

En el caso de que no sea posible la resección completa del tumor, o se encuentren metástasis irresecables, se le puede proporcionar al paciente, terapia adyuvante con el objetivo de brindar una mejor calidad de vida. Entre los agentes quimioterápicos, el

mayor beneficio se obtiene con la estreptozocina (especialmente en los vipomas), que en el insulinoma puede controlar la hipoglucemia hasta en un 60% de los pacientes. Se puede emplear sola o en combinación con 5-fluorouracilo o doxorubicina. Recientemente se ha empleado el Interferón con diversos grados de éxito. Las metástasis hepáticas pueden embolizarse con éxito. Si la extensión tumoral se halla limitada a este órgano, puede plantearse el trasplante hepático con las reservas que ello conlleva. Otro enfoque terapéutico supone la administración de agentes que modifiquen la respuesta del órgano diana. Así, los derivados bencimidazólicos controlan la hipersecreción ácida en el gastrinoma y los antidiarreicos disminuyen la hipermotilidad intestinal en el vipoma o el tumor carcinoide. Por último, la Somatostatina y el Octreótido inhiben la liberación de hormonas por el tumor, logrando una notable mejoría de los síntomas, por lo que se utilizan ampliamente en la actualidad, aunque no se ha demostrado algún efecto sobre el crecimiento del tumor.

Por último, debemos recordar que este tipo de tumores no es exclusivo del páncreas, nos hemos enfocado en este órgano por ser el de mayor incidencia, sin embargo, se debe estar alerta, sospechar el diagnóstico y buscarlo para beneficio de nuestros pacientes.

Conclusiones.

Los tumores Endócrinos del Páncreas, por el reto diagnóstico y terapéutico que representan para el Médico, por la gran cantidad de conocimientos que de su estudio se han derivado y por los secretos que aún esperan para ser develados, son de las patologías más interesantes de estudiar.

Si la incidencia generalmente reportada es de aprox. 0.4 x 100,000 h/año, y dado que en nuestro país existen actualmente aprox. 96,000,000 de personas, la cifra esperada de casos por año sería de aprox. 384. Esta cantidad por 10 años, que es el periodo que estudiamos, nos daría un total de 3840 casos. ¿ Por qué solo tenemos 5?. Es verdad que solo estamos analizando la casuística de un solo hospital de una gran institución a nivel nacional, sin embargo, este hospital supuestamente es centro de referencia de 3er nivel de atención de todo el centro – sur de nuestro país, además de ser el único en esta región con el equipo necesario y suficiente para el correcto diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, por lo tanto idealmente todos los casos sospechosos de estas patologías deberían ser referidos para su correcta atención. Esto es lo que hemos observado en la literatura revisada, no solo de EUA, sino de otros sitios. Por ejemplo, en el primer caso, los pacientes son enviados a los Institutos Nacionales de Salud (NIH) en donde se cuenta con el equipo necesario y se realiza investigación sobre el tema, para posteriormente obtener estadísticas y planear estrategias de control de las enfermedades.

Lo anterior, desafortunadamente no ocurre en nuestro país, en donde no contamos con un sistema en donde se capte información sobre los padecimientos que se atienden no digamos en el nivel nacional, sino tampoco en el institucional, lo cual ha ocasionado en el presente trabajo que 3 de los pacientes operados en nuestro servicio, incluyendo el único con un posible gastrinoma, se hallan perdido por “depuración” del expediente. Lo anterior es muy fácil de resolver, escribiendo en la portada del mismo la leyenda “ NO DEPURAR”, de manera que aunque el paciente por distintas razones deje de ser valorado en nuestro hospital, su valiosa información esté disponible para estudio.

Es esencial para poder planificar los servicios de salud, y más al nivel que se presta en nuestro hospital siendo un centro de referencia de la mitad del territorio nacional, en donde se deben tener todos los recursos para atender prácticamente cualquier tipo de patología, el saber primero, cuáles son éstas, y en que cantidad se atienden. Para ello, consideramos necesario el llevar un registro de los diagnósticos finales al egreso, lo cual es posible si se cuenta con un registro preferentemente computarizado de los ingresos y egresos hospitalarios en un formato de base de datos que posteriormente pueda ser utilizado por un programa de Estadística.

También sería ideal establecer comunicación con las diferentes unidades para la referencia de todos los casos sospechosos, de manera que se les pueda brindar el mejor servicio de salud posible. En este punto consideramos importante la comunicación interna en el hospital, ya que el manejo de estos pacientes es y debe ser multidisciplinario, además de que en la

mayoría de los casos, los pacientes llegan primero al servicio de Endocrinología, y nuestro servicio no tiene conocimiento de ellos hasta que se decide la posibilidad de manejo quirúrgico.

Es verdad que esta patología es muy rara, que existen prioridades a nivel institucional y nacional, pero si conjuntamos todos los tipos de tumoraciones neuroendócrinas que se atienden en nuestro centro hospitalario, se ofrecería una mejor calidad de atención a estos pacientes, ¿O acaso por ser escasos no lo merecen?.

Consideramos que en general el manejo quirúrgico que se ha dado a nuestros pacientes está acorde con lo descrito en la literatura, habiéndose empleado la mayoría de los recursos descritos, sin embargo, esto no se realizó de manera sistemática en todos los pacientes, y quizás algunos recursos, que están disponibles, son subutilizados. Por ejemplo: se cuenta con una Unidad de Medicina Nuclear, en la cual es posible realizar la Centelleografía con Octreótido radiomarcado, que como hemos descrito, es el método diagnóstico no invasivo actual más sensible para la detección de los Tumores Endócrinos del Páncreas. Se cuenta con el Servicio de Patología, con personal muy capaz y con el material y equipo necesario para realizar distintos tipos de pruebas inmunohistoquímicas que ayuden a establecer el correcto diagnóstico de las piezas quirúrgicas y por tanto, ofrecer el mejor manejo al paciente. En el Departamento de Radiología e Imagen se cuenta con Tomógrafo, Ultrasonido y Resonancia Magnética Nuclear con los que se puede realizar la localización de la o las tumoraciones en forma precisa preoperatoriamente, además de contarse con

ultrasonido que se puede utilizar y se ha utilizado en algunos casos transoperatoriamente, siendo este el método de localización más sensible descrito como lo hemos observado en la revisión bibliográfica. Quizás sería posible también el empleo del ultrasonido endoscópico, principalmente para sospecha de Gastrinomas, diagnóstico que a su vez, podría aumentar su reconocimiento si se realizase con mayor frecuencia la determinación de niveles de gastrina en pacientes con enfermedad ácido péptica persistente o resistente a tratamiento convencional o que requieran altas dosis de antagonistas H_2 , y no solo a los pacientes con úlceras en lugares poco frecuentes o recurrentes después de Vagotomía.

La evolución postquirúrgica de nuestros pacientes habla del adecuado manejo ofrecido, encontrándose las complicaciones inherentes al procedimiento realizado, y en los casos que se presentaron, la infraestructura del propio hospital permitió su manejo especializado con los recursos necesarios, logrando que nuestros 5 pacientes presentaran evolución favorable desde el punto de vista quirúrgico.

Consideramos que es posible en nuestro medio ofrecer un adecuado manejo y brindar el mejor tratamiento a estos pacientes, para lo cual consideramos necesario protocolizar el estudio de los casos sospechosos, con lo que se lograría:

- a) La captación de la mayor cantidad de pacientes.
- b) El manejo realmente multidisciplinario en donde cuenta el punto de vista Endocrnológico, Radiológico, Patológico y Quirúrgico desde el inicio del estudio.

c) Aprender lo mucho que nos pueden enseñar estos pacientes, pero principalmente:

d) Ofrecerles la mejor atención posible, como corresponde a nuestra profesión y al Nivel de Nuestra Institución.

De nuestro estudio surgen numerosas preguntas sin respuesta.

Deseamos que nuestro trabajo siembre la semilla del interés en la investigación y sienta las bases para la elaboración de un estudio prospectivo que quizás pueda ofrecer alguna respuesta a estas preguntas.

Por último, consideramos destacable el hallazgo de la posible asociación de la administración de Sulfonilureas con el desarrollo de hiperplasia de los islotes de Langerhans o posiblemente con insulinooma, situación que no encontramos reportada en la literatura mundial.

FIN

Anexos

Tabla 1

Síndrome tumoral	Tipo de célula	Síntomas fundamentales	Malignidad (%)	Producción hormonal
Carcinoide	Enterocromafin	Diarrea, hipotensión.	100	Serotonina, histamina.
Gastrinoma	Insular no β	Úlcera péptica, diarrea.	60-90	Gastrina
Insulinoma	Insular β	Hipoglucemia.	< 10	Insulina
Glucagonoma	Insular A.	Dermatitis, pérdida de peso, diarrea, Diabetes.	50-80	Glucagon
Vipoma	Insular D	Diarrea, hipokalemia, aclorhidria.	> 60	Péptido intestinal vasoactivo (VIP)
Somatostatina	Insular D	Esteatorrea, litiasis biliar, diabetes.	>70	Somatostatina
GHRFoma	Insular no β	Acromegalia.	>30	Factor liberador de hormona del crecimiento
CRHoma	Insular no β	Síndrome de Cushing.	?	Hormona liberadora de corticotrofina (CRH)
PPoma	Insular PP	No conocido, diarrea y eritema necrolítico raro.	?	Péptido pancreático (PP)
Otros tumores	Insular no β	Diarrea, hipercalcemia, secreción inadecuada de ADH, hiperpigmentación.	?	Calcitonina, parathormona, vasopresina, hormona melanocito estimulante

Tumores endocrinos de páncreas, experiencia en HE CMN S XXI

Hoja de recolección de datos

de afiliación: _____
Nombre: _____
Apellidos: _____
Edad: _____
Fecha de nacimiento: _____
Origen: _____
Dirección: _____
Ciudad: _____
Edo.: _____
Telefono casa: _____
AHF: _____

APNP: _____

APP: _____

PA: _____

Sign. Y Sint.Iniciales:

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Estudios realizados y resultados de lab.

Tiempo de evolución hasta Qx:

Fecha de cirugía:

¿Localización prequirúrgica?:

Hallazgos transoperatorios:

Tipo de cirugía realizada:

¿Reporte histopatológico?

¿Resección completa?

Evolución postoperatoria:

¿Remisión de sintomatología?

Tipo de egreso/fecha

¿Autopsia?:

Seguimiento:

Bibliografía:

1. Casper HJ, van Eijk CH, Steven WJ, Lamberts SW, *et al.* The use of Somatostatin Receptor Scintigraphy in the Diferential Diagnosis of Pancreatic Duct Cancers and Islet Cell Tumors. *Ann Surg* 1996 ;224:119-124.
2. Debas HT, Mulvihill SJ. Neuroendocrine Gut Neoplasms. Important lessons from uncommon tumors. *Arch Surg* 1994 ;129:965-972.
3. Wilder RM, Allan FN, Power MH *et al.* Carcinoma of the Islands of the Páncreas: Hiperinsulinism and Hipoglycemia. *JAMA* 1927 ;89:348-355.
4. Graham RR, Cited by Howland G, Campbell WR, Maltby EJ, Robinson WL. Dysinsulinism. Convulsions and coma due to Islet Cell Tumor of the Páncreas, with operation and cure. *JAMA* 1929 ;93:674-679.
5. Zollinger RM, Ellison EH. Primary peptic ulceration of jejunum associated with Islet Cell Tumors of the Páncreas. *Ann Surg* 1955 ;142:709-728.
6. Kraus BB, Ros PR. Insulinoma: Diagnosis with fat-supressed MR Imaging. *AJR* 1994 ;162:69-70.
7. Virgolini I, Raderer M, Kurtaran A, Angelberger P *et al.* Vasoactive Intestinal Peptide-Receptor Imaging for the

Localization of Intestinal Adenocarcinomas and Endocrine Tumors. *N Engl J Med* 1994; 331:1116-21.

8. Kurosaki Y, Kuramoto K, Murata S, Itai Y. Improved Detection of Small Insulinomas with Intravenous Dinamic CT. *J Comp Assist Tomogr* 1994; 18:588-589.
9. Schumacher B, LübkeHJ, Frieling T, Strohmeyer G, Starke AA. Prospective Study on the Detection of Insulinomas by Endoscopic Ultrasonography. *Endoscopy* 1996; 28:273-276.
10. Geoghegan J, Pappas TN. Clinical uses of Gut Peptides. *Ann Surg* 1997; 225:145-154.
11. Geoghegan JG, Jackson JE, Lewis MP, *et al.* Localization and Surgical management of Insulinoma. *Br J Surg* 1994; 81:1025-1028.
12. Pedrazoli S, Pasquali C, Alfano D' Andrea A. Surgical Treatment of Insulinoma. *Br J Surg* 1994; 81:672-676.
13. Jensen RT, Fraker DL. Zollinger-Ellison Syndrome. Advances in treatment of gastric hipersecretion and the gastrinoma. *JAMA* 1994; 271:1429-1435.
14. Fraker DL, Norton JA, Alexander R, Venzon DJ, Jensen RT. Surgery in Zollinger-Ellison Syndrome alters the Natural History of Gastrinoma. *Ann Surg* 1994; 220:320-330.
15. Delcore R, Friesen SR. Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg* 1994; 178(2): 187-211.

16. Lo CA, Van-Heerden JA, Thompson GB, Grant CS, Soreide JA. Islet cell carcinoma of the páncreas. *World J. Surg.* 1996; 20(7): 878-883.
17. Berney C, Kurt AM, Kapanci Y. Endocrine tumors of the páncreas: immuni histochemical and clinical correlation. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124(5): 179-185.
18. Roy J, Pompilio M, Samama G. Pancreatic Somatostatinoma and MEN 1. Apropos of a case. Review of the literature. *Ann Endocrinol Paris* 1996; 57(1): 71-76.
19. Bughalo MJ, Roque L, Sobrinho LG. Calcitonin-producing Insulinoma: clinical, immunocytochemical and cytogenetical study. *Clin Endocrinol Oxf.* 1994; 41(2): 257-260.
20. Lankat-Buttgereit B, Frehmann HC, Hering BJ, Bretzel RG, Goke B. Expression of the ras-related rab3a gene in human insulinomas and normal human pancreatic islets. *Páncreas* 1994; 9 (4): 434-438.
21. Christofori G, Naik P, Hanahan D. A second signal supplied by insulin-like growth factor II in oncogen induced tumorigenesis. *Nature* 1994; 369 (6479): 414-418.
22. Teh BT, Cardinal J, Shepherd J, Hayward NK, Weber G, Cameron D, Larsson C. Genetic mapping of the multiple endocrine neoplasia type 1 locus at 11q13. *J Int Med* 1995; 238: 249-253.

23. Larsson c, Calender A, Grimmond S, Giraud S, Hayward N, Teh B, Farnebo F. Molecular tools for presymptomatic testing in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Int Med* 1995; 238: 239-244.
24. Vassilopoulou-Sellin R, Ajani J. Islet cell tumors of the páncreas. *Endocrinol. Clin. Nort. Am.* 1994; 23(1): 53-65.
25. Alam MJ. Chronic refractory diarrhoea: a manifestation of endocrine disorders. *Dig. Dis.* 1994; 12(1): 46-61.
26. Curnow RT, Carey RM, Taylor A, *et al.* Somatostatin inhibition of insulin and gastrin hypersecretion in pancreatic islet cell carcinoma. *N Eng J Med* 1975; 292 1385-1386.
27. Creutzfeldt W., Arnold, R., Creutzfeldt C., Deuticke, W., Frerichs, H, Track, NS. Biochemical and morphological investigations of 30 human insulinomas. Correlation between the tumor content of insulin and proinsulin- like components and the histological and ultrastructural appearance. *Diabetologia* 1973; 9: 217-231.
28. Cortesao L, Saraiva AM, Guerreiro L. The endocrine páncreas. *Acta Med Port.* 1995; Supl 1: S47-S53.
29. Thomas JW, Kralick PM, Ewulonu UK. T cell-independent response to Brucella-insulin identifies a preimmune repertoire for insulin. *J Immunol* 1997; 159(5): 2334-41.
30. Branstorm R, Hoog A, Wahl MA, Berggren PO, Larsson O. RIN14B: a pancreatic delta cell line that maintains functional

ATP-dependent K⁺ channels and capability to secrete insulin under conditions where it no longer secretes somatostatin. FEBS-Lett. 1997; 411(2-3): 301-307.

31. Li Q, Notkins AL, Lan MS. Molecular characterization of the promoter region of a neuroendocrine tumor marker, IA-1. Biochem Biophys Res Commun. 1997; 236(3): 776-781.
32. Madsen OD, Jansen J, Petersen HV *et al.* Transcription factors contributing to the pancreatic beta-cell phenotype. Horm Metab. Res 1997; 29(6): 265-70.
33. Shaw Ch, Haas L, Miller D, Delahunt J. A case report of paroxysmal dystonic choreoatetosis due to hypoglycaemia induced by an insulinoma. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 61: 194-195.
34. Bottger T, Seidl C, Seifert JK. Value of quantitative DNA analysis in endocrine tumors of the pancreas. Oncology 1997; 54(4): 318-323.
35. Stenger AM, Frilling A, Broelsch CE. Somatostatin receptor subtypes in endocrine tumors. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd 1997; 114: 769-772.
36. Grant CS. Gastrointestinal endocrine tumors. Insulinoma. Baillieres-Clin-Gastroenterol 1996; 10(4): 645-671.
37. Eriksson B, Arnberg H, Lindgren L G, *et al.* Neuroendocrine pancreatic tumors: clinical presentation, biochemical and

- histopatological findings in 84 patients. J Int Med 1990; 228: 103-107.
38. Isaji S, Kato K, Tanigawa K. Diagnosis and surgical treatment for endocrine tumors of the pancreas. Rinsho Boyri 1994; 42(2): 150-9.
 39. King CM, Reznek RH, Dacie JE, Wass JA. Imaging islet cell tumors. Clin Radiol 1994; 49 (5): 295-303.
 40. Chang HY, Huang HS, Lin JD, Huang BY, *et al.* Insulinoma. Clinical experience in ten cases. Chang Keng Y Hsueh 1994; 17 (1): 28-38.
 41. Bottger T, Junginger T, Beyer J, Duber C. Diagnosis of the origin and therapy of organic hyperinsulinism. Med Klin 1995; 90(12): 688-692.
 42. Lo CY, Lam KY, Kung AW, Lam KS, Tung PH, Fan ST. Pancreatic insulinomas. A 15 year experience. Arch Surg. 1997; 132(8): 926-930.
 43. Pavone P, Catalano C, Cardone C, Di Girolamo M, *et al.* Identification of pancreatic insulinomas. The role of Magnetic Resonance. Radiol Med Torino 1995; 90 (6): 734-739.
 44. Mori M, Fukuda T, Nagayoshi K, Kohsaki S *et al.* Insulinoma: correlation of short - T1 inversion - recovery (STIR) imaging and histopatologic findings. Abdom Imaging 1996; 21(4): 337-341.

45. Zimmer T, Faiss S, Bhur HJ, Hamm B *et al.* Imaging methods in diagnosis of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Bildgebung* 1995; 62 (1): 5-13.
46. Schumacher B, Lubke HJ, Frieling T, Strohmeier G, Starke AA: Prospective study on the detection of insulinomas by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 1996; 28 (3): 310-311.
47. Owens LV, Huth JF, Cance WG. Insulinoma: pitfalls in preoperative localization. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21(3): 326-328.
48. Correnti S, Liverani A, Antonini G, Paganelli MT, Mercanti U. Intraoperative ultrasonography for pancreatic insulinomas. *Hepatogastroenterology* 1996; 43 (7): 207-211.
49. Kuzin NM, Lotov AN, Gitel EP, Egorov AV *et al.* Topical diagnosis of pancreatic insulinomas. *Kirurgiia Mosk* 1996; (3): 50-52.
50. Kisker O, Bastian D, Frank M, Rothmund M. Diagnostic localization of insulinoma. Experiences with 25 patients with solitary tumors. *Med Klin* 1996; 91(6): 349-354.
51. von Eyben FE, Grodum E, Gjessing HJ, Hagen C, Nielsen H. Metabolic remission with Octreotide in patients with insulinoma. *J Intern Med* 1994; 235 (3): 245-248.

52. Kimura W, Inoue T, Futakawa N, Shinkai H *et al.* Spleen preserving distal pancreatectomy with conservation of the splenic artery and vein. *Surgery* 1996; 120 (5): 885-890.