

Tratamiento de los Tumores Funcionantes de Páncreas

Dres. Armando Marquez R...*
y Simón Beker **

El páncreas es un órgano que presenta dos tipos de tejido completamente distintos, aquellos productores de la secreción exocrina, capaces de producir tumores del tipo de los tumores sólidos como: el Adenocarcinoma, ya sea de la cabeza, del cuerpo y la cola del páncreas, cuya sintomatología es estrictamente producida por extensión, invasión y compresión de órganos vecinos y el otro componente del páncreas son los islotes de Langerhan. Estos últimos fueron descubiertos en 1869 y son capaces de producir tumores de tipo funcionante, ya sea de las células tipo Beta, produciéndose los Insulinomas, o de las células no Beta (Delta), produciéndose tumores del tipo de los llamados de Zollinger-Ellison.

En este trabajo nos vamos a limitar estrictamente a considerar dos tipos de tumores funcionantes: los Insulinomas y aquellos productores del síndrome de Zollinger-Ellison.

Ya en un trabajo anterior escrito por nosotros (1), hemos presentado la sintomatología que acompaña generalmente a los Insulinomas así como los procedimientos de diagnóstico que se utilizan para llegar a él. No es de la competencia de esta exposición el entrar en el diagnóstico y sólo mencionaremos superficialmente cuales son los signos, síntomas y procedimientos de diagnóstico que deben utilizarse para llegar a la certeza de que se trata de un Insulinoma.

La detección de un Insulinoma debe estar basada en los siguientes hechos:

- a) Disturbios de la conciencia.
- b) Apetito voraz y aumento de peso inexplicado.
- c) Comportamiento paroxístico o déficit neurológico transitorio.
- d) Comportamiento de tipo alcoholismo agudo sin ingestión de alcohol.

* Cirujano General, Coordinador del Departamento de Cirugía del Centro Médico de Caracas.

** Gastroenterólogo, Miembro del Departamento de Medicina del Centro Médico de Caracas.

A estos hechos deberá añadirse como dato muy importante la conocida triada de Whipple (2), consistente en:

- 1) Los ataques de hipoglicemia deberán de ser precipitados por el ayuno.
- 2) Durante el ataque el nivel de glicemia debe ser de 50 mgrs. por 100 ó menos.
- 3) Los síntomas deben ceder rápidamente con la administración de Glucosa oral o intravenosa.

Las pruebas que deberán practicarse para llegar a la conclusión cierta o casi cierta de la existencia de un tumor funcionante (Insulinoma del páncreas) deberán ser: la Glicemia en ayunas, ésta no siempre es concluyente y puede darse el caso de Insulinomas que en una sola prueba de Glicemia en ayunas tengan niveles normales, ya que el comportamiento de los Insulinomas en muchas oportunidades es paroxístico y la secreción aumentada de insulina no es por lo tanto siempre igual. Por tal motivo, tendrá mayor valor la prueba llamada del ayuno prolongado en la cual se mantiene al enfermo en ayuna por un tiempo largo de por lo menos 24 a 48 horas y, donde si existe un insulinoma habrá efectivamente crisis severa de hipoglicemia. En caso de no poderse practicar esta prueba se deben hacer mediciones de glicemias en ayuna por un tiempo prolongado es decir, tomando muestras diarias por 10, 15, 20 ó 30 días.

- 2) La prueba de tolerancia, la cual es útil pero tiene errores por las mismas causas que hemos mencionado en la prueba de la Glicemia en ayunas.
- 3) La prueba de la Tolbutamida, que es una de las más útiles y que consiste en la administración de un gramo de Tolbutamida por vía endovenosa, esto produce la caída de la Glicemia a niveles bajos entre los 30 y 60 minutos después de inyectada, para regresar a la normalidad a las 3 horas.
- 4) La prueba de la L-Leucina, esta sustancia se administra por vía oral y produce hipoglicemia severa en los Insulinomas y ninguna alteración en aquellos pacientes normales.
- 5) Los niveles plasmáticos de insulina, indudablemente que esta es la prueba más útil en llegar a la conclusión de la existencia de un tumor funcionante del tipo Insulinoma. Lo normal de insulina es de 2 a 63 microunidades por m.l. con una media de 19, en los insulinomas este aumento puede llegar hasta 214 microunidades o más.
- 6) La prueba de Glucagon, inyectado, éste produce una hipoglicemia después de la elevación inicial lo cual no se ve en los sujetos normales.

Por último con fines de tratar de precisar y localizar la zona donde está situado el tumor la arteriografía selectiva. Para que ésta de resultado deberá cateterizarse tanto la mesentérica superior como el tronco celiaco sin embargo, en los mejores resultados obtenidos con este procedimiento da aproximadamente un 60% de precisión en la localización de la situación del tumor, es decir, de si éste se encuentra situado en la cabeza, en el cuerpo o en la cola del páncreas.

Los Insulinomas pueden ser: malignos o benignos. Los benignos según Warren (3), tienen a) la morfología y arreglo celular muy parecido a las células de los islotes de Langerhans, b) debe haber una cápsula definida y c) deben medir por lo menos 1 mm. de diámetro.

Los adenomas funcionantes benignos constituyen aproximadamente el 90% de los tumores del tipo de los insulinomas, sólo el 10% de los casos son malignos y presentan evidencia de metástasis. Del 12 al 18% de los adenomas pancreáticos son múltiples y hay un 2% que pueden estar en forma ectópica.

El tratamiento de los Insulinomas puede ser médico o quirúrgico.

El tratamiento médico sólo se utiliza en:

- a) Aquellos pacientes que por sus condiciones generales de debilidad y mal riesgo no puedan ser operados.
- b) En aquellos pacientes que están en preparación y estudio para un tratamiento quirúrgico, pero en los que debido a la severidad de los síntomas es necesario hacer un tratamiento médico y
- c) En los casos donde durante el tratamiento quirúrgico no se ha podido poner de manifiesto la existencia de un tumor funcionante y que en el post-operatorio la sintomatología persiste igual que anteriormente.

El tratamiento médico será primero) de tipo dietético, administrando al paciente comidas adecuadas con suficiente cantidad de hidrocarbonados para evitar las crisis de hipoglicemias y al mismo tiempo una dieta balanceada de manera de evitar la obesidad consiguiente a la administración de gran cantidad de hidratos de carbono.

2º) Medicamentosa, especialmente a base de Diaxozide la cual es una droga no diurética, antihipertensiva del grupo de las benzodiazinas y que deberá darse en dosis de 200 a 1.200 mgrs. por día dependiendo de la severidad de los síntomas, su efecto es debido probablemente a la supresión del tejido de los islotes de Langerhans.

Este tratamiento deberá usarse siempre en el pre-operatorio ya que una respuesta positiva podría influenciar en la escogencia del tratamiento. Una respuesta adecuada y satisfactoria haría que el cirujano no practicase una pancreatometomía total sino que esperara a poder determinar con más precisión la situación de la lesión y re-intervenir después de pasar un tiempo prudencial y así re-estudiar al enfermo en forma exhaustiva a fin de tratar de localizar el tumor funcionante.

3º) El uso de los Corticoesteroides los cuales han dado un resultado muy poco satisfactorio en el tratamiento de los tumores funcionantes de los islotes.

4º) La Estreptozotocina, éste es un antibiótico que inhibe la biosíntesis de la insulina y aplicado en altas dosis es útil en destruir las células beta. La Estreptozotocina tiene su principal aplicación en los tumores malignos con metástasis, sin embargo, su uso no ha sido muy satisfactorio como lo demuestran las experiencias de Stefani, Carboni y col. (4) y Kaulie y White (5).

La base de tratamiento reside por lo tanto en la cirugía.

Como hemos visto deberá tratar de hacerse un diagnóstico seguro de la existencia de un insulinoma y en lo posible de su situación en el páncreas, es decir, si está en la cabeza, en el cuerpo o en la cola.

2º) Deberá hacerse una preparación adecuada del paciente de manera de que sus niveles de glicemia se mantengan en forma adecuada y muchos autores aconsejan como De Peyster (6), el uso de 100 mgrs. de Hidrocortisona el día de la operación a fin de evitar el riesgo de una hipertemia idiopática que puede conducir al enfermo a la muerte.

El problema del tratamiento quirúrgico estriba más en la dificultad de la localización de la lesión que en la técnica quirúrgica per se, ya que ésta última es similar a la que se utilizaría en cualquier tumor de la glándula pancreática ya sea de la cola, del cuerpo o de la cabeza.

Como hemos mencionado ya anteriormente los métodos de diagnóstico pueden establecer firmemente la existencia de un insulinoma, pero sólo en el 60% de los casos podemos saber, por medio de la arteriografía, la situación de la lesión; esto quiere decir que un 40% de los insulinomas están situados en una zona desconocida del páncreas y que los cirujanos debemos descubrir y localizar durante el acto operatorio.

Hasta el año de 1968 se pensaba que la mayoría de los tumores funcionantes del páncreas se encontraban situados en la cola del páncreas, pero, en una revisión llevada a cabo por Filipi y Higgins (7) sobre 1018 insulinomas reportados en la literatura la distribución fue como sigue:

En la cabeza del páncreas: 300. En el cuerpo: 263 y en la Cola: 332. Sobre la zona del proceso uncinoso: 42. Entre la cola y el Cuerpo: 61 y Ectópicos: 20 casos.

En un estudio practicado por estos autores encuentran que desde 1958 a esta parte en los casos estudiados por ellos 44 se encontraban en la cabeza del páncreas y 29 en la cola y el cuerpo, ésto por supuesto ha traído un cambio en el concepto antiguo del tratamiento en el cual se postulaba que si no se encontraba el tumor por palpación debería hacerse siempre una Pancreatectomía de cola y cuerpo, es decir, una Pancreatectomía distal a ciegas, como vemos esto traería un fracaso en aproximadamente el 53% de los casos.

Por lo tanto, tenemos que el tratamiento de los insulinomas será primero una exploración muy cuidadosa del páncreas con movilización completa de toda la cola, el cuerpo y la cabeza; palpación sumamente estricta y meticulosa para tratar de localizar la lesión, si no se encuentra ésta, se podrán utilizar algunos procedimientos que ayuden a su localización como el propuesto por Keavony Tawls y Belcker (8) quienes inyectan azul de Toluidina en la arteria esplénica, de acuerdo con la experiencia de estos autores los tumores funcionantes fijan selectivamente el colorante haciéndose por lo tanto visibles y más fácilmente localizables.

Vooschulte (9) considera que debe siempre tomarse biopsias del páncreas en cualquier parte y que si hay una predominancia acentuada de las células alfa significa que hay también un tumor de tipo insulinoma; finalmente Shackleford (10) sugiere la estimulación continua del páncreas combinado con las mediciones de glicemia para tratar de poner de manifiesto, al haber una elevación de este parámetro, la existencia del tumor.

Una vez establecido y localizado el tumor el procedimiento quirúrgico a efectuarse puede ser:

a) Enuclación, creemos que este procedimiento debe reservarse únicamente para

los tumores situados en la cabeza del páncreas, donde el riesgo de una Pancreaticoduodenectomía del tipo Whipple es muy elevado comparado con el riesgo que representa la enucleación. Debemos siempre poner mucho cuidado y explorar meticulosamente la zona después de la enucleación para tratar de descartar la presencia de la herida un conducto pancreático principal, en caso de que ésto haya sucedido será conveniente hacer una anastomosis yeyuno-pancreática mediante una Y de Roux a fin de evitar la producción de una fistula o de un pseudoquiste (Baker (11), Nardi (12)). En algunos casos de enucleación de tumores de la cabeza del páncreas es prudente hacer una Coledocotomía y colocar un cateter dentro del colédoco a fin de evitar la herida de éste o poner de manifiesto si este se hiere durante la enucleación.

- b) En los casos de tumor situados profundamente en la cabeza del páncreas deberá por supuesto, hacerse una Pancreático-Duodenectomía a fin de poder extirpar totalmente la lesión.
- c) En las lesiones de la cola y del cuerpo del páncreas algunos autores aconsejan, si la lesión es muy superficial, la enucleación pero, la mayoría está de acuerdo en que el tratamiento de elección ha de ser la Pancreatectomía distal ya que ésta tiene la ventaja de que puede extirpar además de la lesión palpable otras lesiones pequeñas que hayan pasado desapercibidas, lo que sucede aproximadamente en el 12% de los casos.

Finalmente el problema grave se nos presenta cuando no podemos ni clínica ni quirúrgicamente localizar la situación del tumor funcionante, en estos casos, la mayoría de los autores (13,14,15) están de acuerdo en que el procedimiento a practicar es una Pancreatectomía progresiva de cola hacia cabeza extirpándose pequeños segmentos del páncreas los cuales deberán ser estudiados mediante biopsia per operatoria a fin de determinar la existencia o no de un tumor en el segmento extirpado y, además deberá hacerse mediciones continuas de Glicemia, ya sea por el método de Dextrostick o por procedimientos rápidos de determinación de glicemia. Una subida de Glicemia por encima de 200 mgrs. es significativa de que puede haberse extirpado la lesión sin embargo, no es patognomónica. Si la lesión no se localizase se proseguirá la resección hasta haber extirpado aproximadamente el 85% del páncreas dejando únicamente una pequeña porción adherida al duodeno a fin de evitar la pérdida completa de la secreción exo y endocrina.

Con este procedimiento se logra obtener la extirpación de la mayoría de los tumores funcionantes de acuerdo a los resultados obtenidos por Filipi y sus col. Stefani y sus col. Nardi, Koutras, etc. (7,4,12,16).

La Pancreatectomía total se reserva únicamente para aquellos casos donde habiendo fracasado rotundamente los procedimientos antes mencionados el paciente continúa con una sintomatología muy acentuada y después de una exploración muy cuidadosa se descarta definitivamente la existencia de tumores aberrantes.

Los resultados de estos procedimientos dan una mortalidad como sigue:

ENUCLEACION: 297 casos tratados.

Muertos: 14. Mortalidad: 4,7%

PANCREATECTOMIA DISTAL: 211 casos tratados.

Muertos: 10. Mortalidad: 4,7%

WHIPPLE: 11 casos.

Muertos: 1. Mortalidad: 9,9%

PANCREATECTOMIA SUBTOTAL: 13 casos.

Muertos: 2. Mortalidad: 11,7%

Como vemos la mortalidad de la Enucleación y de la Pancreatectomía distal es igual pero el número de complicaciones en la Pancreatectomía distal es menor habiendo mucho menos fístulas y por último como los tumores en muchos casos son múltiples, las probabilidades de curar a nuestros pacientes son mayores, por tal motivo, propugnamos siempre que sea posible la Pancreatectomía distal en los tumores de la cola y del cuerpo del páncreas.

PRESENTACION DE DOS CASOS DE INSULINOMAS

Caso No. 1

Mujer de raza mulata de 22 años de edad, que ingresa al Hospital Universitario con historia de 4 años de lascitud muscular, sudoración, malestar general que cedía al ingerir comida. Dos años antes de su consulta el estado había empeorado marcadamente presentando omnubilación y marcha de ebrio.

La sintomatología descrita había desaparecido totalmente durante el embarazo pero durante la lactancia aparecieron convulsiones, sudoración, frialdad, sin aura y sin relajación de esfínteres o mordedura de la lengua. Un nuevo embarazo mejora su situación, este embarazo terminó en un aborto siendo hospitalizada en la Maternidad Concepción Palacios donde presentó convulsiones con pérdida del conocimiento y coma que le duraron dos semanas.

Después de este episodio presentó indiferencia al mundo que la rodea, odio marcado por el hijo, salida a la calle descalza y desnuda y según la expresión de su propio esposo se había vuelto loca.

La paciente fue tratada psiquiátricamente sin haber obtenido ninguna mejoría

A su ingreso al hospital presentaba unas pupilas mióticas isocóricas con buena respuesta a la luz, reflejos osteo tendinosos presentes. Hígado y Bazo dentro de límites normales. Babinsky y similares muy manifiesto, no había signos de meningitis, se encontraron trazas de cuerpos cetónicos en la orina. Una glicemia de 31 mgrs. por lo que se hizo el diagnóstico de un posible insulinoma.

Los demás exámenes físicos eran completamente normales, con una tensión arterial de 120/70.

Una punción lumbar mostró un líquido céfalo-raquídeo negativo.

Durante su período de estudio la Glicemia no subió nunca de 70 mgrs. y en ayunas estaba con frecuencia entre 30 y 50 mgrs.%.

Las pruebas de funcionamiento hepático fueron normales así como también las de orina de dosificación de 17 zeta esteroides y 17 hidroxicoesteroides. La investigación de Porfirina fue negativa.

Se le practicaron pruebas de tolerancia a la Glucosa las cuales mostraron una curva sugestiva de un tumor funcionante de Páncreas, con estos datos se hizo definitivamente el diagnóstico de un Tumor funcionante de Páncreas y el día

28-3-60 se le practicó Laparotomía exploradora a través de una incisión transversa supraumbilical.

A la exploración del páncreas se encontró en el borde inferior de éste en la parte media del cuerpo un tumor de 1½ cms. de diámetro, muy bien encapsulado, al corte presentaba una superficie rojo vinosa.

Una biopsia per operatoria fue reportada como benigna.

La exploración de la cabeza del páncreas fue completamente negativa.

Se le practicó una Pancreatectomía que incluyó cola y cuerpo de páncreas y Esplenectomía.

La paciente se recuperó muy bien y su Glicemia al día siguiente de la operación fue de 270 mgrs. manteniéndose a este nivel durante un lapso de aproximadamente 6 días. El 5-4-60 la Glicemia fue de 115 mgrs.

La biopsia fue reportada por el Instituto de Anatomía Patológica bajo el No. 7428 como: TUMOR DE CELULAS DE LANGERHANS. (Dr. Carbonell).

Posteriormente la paciente mejoró rápidamente desde el punto de vista neurológico y cuando salió del hospital podía hablar, respondía a preguntas, comía sola con cubiertos. Sin embargo su recuperación no fue completa ya que todavía persistía una ataxia más o menos severa.

Caso No. 2

I.R. C. Paciente de 18 años, de raza blanca, sexo femenino que ingresó al Hospital Universitario el 21-4-70 con una historia de 3 meses de evolución, durante este lapso presentaba debilidad, mareos, sudoración lo que la obligaba a sentarse, estos episodios se fueron haciendo cada vez más frecuentes presentándose 2 o 3 veces al día.

Antes de su ingreso al hospital había presentado un episodio de frialdad, náuseas y vómitos con pérdida del conocimiento. Durante la enfermedad había desarrollado un apetito desorbitado y había aumentado considerablemente de peso.

Se le practicaron exámenes de laboratorio y examen físico los cuales fueron normales excepto por su Glicemia que era de 66 mgrs.

Una prueba para tolerancia de la Glucosa fue positiva en el sentido de que la Glicemia nunca sobrepasó 66 mgrs.

Una captación tiroidea de Yodo radioactivo mostró un Gammagrama tiroideo normal y una captación normal, los demás exámenes de laboratorio fueron normales.

El día 22-1-70 se intentó una prueba de ayuna prolongado, su Glicemia a las 8 de la mañana era de 60, a las 10:15 de 58 después de esto la paciente comenzó a presentar hipoglicemia muy marcada por lo cual fue necesario interrumpir la prueba.

Una prueba de Tolbutamida inyectándole 1 gramo en 3 minutos por vía intravenosa mostró una hipoglicemia violenta y severa siendo su Glicemia inicial de 70 a los 10 minutos fue 56 y a los 20 minutos la paciente presentaba síntomas de sudoración, mareos y comienzo de convulsiones por lo cual fue necesario interrumpir esta prueba también.

Un estudio radiológico gastrointestinal fue negativo.

El día 12-3-70 se practicó una Laparatomía exploradora a través de una incisión para rectal interna supraumbilical izquierda.

A la exploración del páncreas se encontraron dos lesiones: una de aproximadamente 1 cm. de diámetro, situada en el cuerpo del páncreas, hacia la parte media de éste y otra de 2½ cms. en la cabeza del páncreas muy cerca del duodeno y sobre el borde inferior de éste.

Se le practicó una enucleación de la cabeza del páncreas y una Pancreatectomía distal de cola y cuerpo con Esplenectomía.

La Glicemia subió a 220 mgrs. y se mantuvo entre 220 y 173 hasta el momento en que la paciente fue dada de alta.

Posteriormente la paciente ha continuado perfectamente bien y su último control realizado en Marzo de 1975 mostró que la paciente estaba en la actualidad ligeramente diabética con una Glicemia de 140 mgrs%.

Nuestro primer paciente tiene una larga evolución lo cual es muy frecuente en estos casos y como también sucede muchas veces había sido tratada como un caso psiquiátrico durante un lapso bastante prolongado sin que se llegase a establecer un diagnóstico clínico previo al diagnóstico de afección psicológica.

El segundo muestra la importancia de estar alerta ante la posibilidad de un tumor funcionante del páncreas y de establecer un diagnóstico rápido antes de que la paciente llegue a desarrollar ninguna sintomatología de tipo del sistema nervioso central.

Es muy importante evitar en estos pacientes la hipoglicemia ya que la célula cerebral es poco tolerante a estos episodios y se va haciendo un daño progresivo que puede llegar a ser definitivo dejando secuelas graves de tipo oligofrenia.

SINDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

A pesar de que fue en 1902 cuando Bayliss y Starling (17) acuñaron el término "Hormona" para describir un extracto crudo de la mucosa intestinal que simulaba la secreción pancreática; el tracto gastrointestinal no fue considerado como parte del sistema endocrino hasta el año de 1960 cuando Gregory y Tracy (18), aislaron en forma pura la primera hormona digestiva, la "Gastrina" y, posteriormente identificaron su estructura, la sintetizaron e identificaron como el más potente estimulante de la secreción ácida gástrica.

En 1954 Zollinger y Ellison (19), presentaron su histórico trabajo sobre ulceraciones primarias pépticas del yeyuno asociadas con tumores de los islotes del páncreas. Para esa época ellos ignoraban la existencia de la gastrina, aunque pudieron determinar que la causa de las ulceraciones producidas eran tumores de los islotes del páncreas, los cuales ellos catalogaron como funcionantes.

A partir de esta fecha mucho se ha escrito sobre este problema especialmente en lo que se refiere a su fisiopatología, es decir, cuales son las causas que motivan la excesiva secreción de gastrina, la cual es a su vez la causa determinante de las múltiples ulceraciones que pueden aparecer en estos pacientes y, por otra parte, sobre cuál es el tratamiento adecuado en este tipo de lesiones.

Por supuesto que lo más importante es establecer un diagnóstico correcto previo a cualquier tratamiento; dicho diagnóstico se puede establecer parcialmente por una tríada sintomática consistente en:

- 1) Hipersecreción gástrica con hiperacidez.
- 2) Ulceraciones pépticas fulminantes a menudo en sitios extraños como el yeyuno y la segunda y tercera porción del duodeno y
- 3) Por la hipersecreción de gastrina cuyos niveles en la actualidad podemos medir.

Sin embargo, los niveles elevados de gastrina no son siempre patognómicos de la existencia de un síndrome de Zollinger-Ellison, ya que, en los casos de anemia perniciosa se pueden encontrar niveles de gastrina muy elevados así como también se pueden encontrar en los casos de restos de antro retenidos después de una Gastrectomía sub-total. Por lo tanto, es muy importante que además de los niveles elevados de gastrina se encuentren los otros síntomas de la triada, es decir, hipersecreción gástrica con niveles ácidos elevados y la aparición de ulceraciones pépticas.

Inicialmente se consideraba también como parte del síndrome de Zollinger-Ellison la existencia de diarreas importantes de tipo acuoso con hipokalemia y aclorhidria, sin embargo, estos síntomas han podido ser aislados con un síndrome aparte que se conoce como el "Watery Diarrhea Hipokalemic Aclorhidric Syndrome", que es producido por un polipéptido intestinal activo conocido como V.I.P. y que puede ser medido por radio inmuno ensayo, dicho polipéptido también está relacionado con tumores funcionantes de páncreas pero independientes de los que producen el síndrome de Zollinger-Ellison (20 20'). La confusión nació de que muchos de los casos que presentaban el síndrome diarreico se mejoraban al practicarle una gastrectomía total.

Según la opinión de Shield y sus col. (21), se puede considerar que hay 3 tipos de tumores funcionantes de páncreas: 1) los hipoglicemiantes, que son de las células betas de los islotes. 2) los productores del síndrome de Zollinger-Ellison, que son las células no betas (células delta) del páncreas y 3) los productores del síndrome diarreico hipocalémico y aclorihidrico que aparentemente también son de las células delta del páncreas.

Passaro (22) ha descrito un nuevo método de diagnóstico en los tumores de tipo productor del Zollinger-Ellison, consistente en aumento de la hiperacidez e hipersecreción con la inyección de Calcio intravenoso.

El tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison ha sido muy discutido pero indudablemente que la mayoría de los autores están de acuerdo en que el tratamiento debe ser una gastrectomía total. Esta operación ha demostrado ser la que produce un resultado curativo mejor ya que, una vez extirpado el estómago en su totalidad si las lesiones tumorales pancreáticas son benignas desaparecen y, aún cuando sean malignas, aparentemente hay una tendencia a un crecimiento sumamente lento de la lesión o a una desaparición total de ellas, como ha sido demostrado por Friesen (23), quien en 3 casos en que practicó un second look operation 4, 5 y 6 años después del tratamiento primario, encontró desaparición total de las metástasis intraabdominales en dos de ellos y desaparición completa de las metástasis intraabdominales pero, persistencia aún cuando muy localizada, de las

metástasis mediastinales en el tercer caso. Sin embargo, este último caso había sobrevivido ya 6 años y después de la extirpación de sus metástasis tenía un año más de sobrevivida y se encontraba en excelentes condiciones generales.

Esta ha sido también la experiencia de muchos otros autores por lo cual, la Gastrectomía total ha venido a establecerse como el tratamiento de elección en esta enfermedad.

Sin embargo, Waddell (24), considera que el tratamiento debe ser individualizado y propone dividir estos pacientes en tres grupos:

- 1) Aquellos que tienen tumor maligno diseminado, en los cuales ellos consideran que el tratamiento debe ser una Gastrectomía total.
- 2) Los que tienen lesiones localizadas al duodeno o cabeza de páncreas, en los cuales ellos proponen una operación de Whipple más una Vaguetomía más Gastrectomía parcial y
- 3) Aquellos pacientes con lesiones de cuerpo y cola en los cuales proponen una gastrectomía total con una Pancreatectomía distal.

Ellos presentan 4 casos de pacientes tratados mediante la extirpación del tumor combinado con los procedimientos antes mencionados con unos excelentes resultados curativos.

Ahora bien, ¿por qué motivo sería capaz la Gastrectomía total de producir un resultado curativo en estos pacientes?

Mucho se ha especulado sobre este problema, sabemos que todos o casi todos los casos, del síndrome de Zollinger-Ellison muestran una hipersecreción gástrica secundaria al estímulo de las células parietales por la gastrina. La Gastrina normalmente es liberada sólo por el antro gástrico y hay suficiente y substancial evidencia de que esta liberación es dependiente de la inervación del plexo de Meisner.

El estímulo para la liberación de la Gastrina es la Acetil-Colina. Los impulsos vagales y la estimulación nerviosa local son ambos efectivos en promover la secreción de Gastrina.

Porter, Movius y French (25), han demostrado que hay dos principales medios por lo cual una estimulación hipotalámica puede estimular a su vez la secreción gástrica: la primera, es la ruta vagal y la segunda, es la vía humoral a través de la pituitaria y el sistema adrenal.

En la mayoría de los pacientes afectados de Zollinger-Ellison, en los cuales se efectuaron pruebas de Hollander, se encontró que dicha prueba era positiva después de que se le había practicado a estos enfermos una Gastrectomía subtotal y vagotomía. Iguales resultados obtuvieron Potter y sus col. (26), ésto indica probablemente que existe una influencia humoral en los pacientes afectados de este síndrome ya que las descargas adrenérgicas al estómago se caracterizan más bien por la secreción gástrica disminuida debido al efecto de las catecolaminas circulantes.

Friesen y sus col. (27), consideran que la hipersecreción de Gastrina en estos enfermos podría representar un estadio final de la diatesis ulcerosa duodenal lo

cual, a su vez produciría una hipersecreción de ácido gástrico via el vago. Esta hipersecreción inhibe el mecanismo de secreción de gastrina antral y este fallo trae en la pituitaria la formación de una hormona trófica, esta actividad Gastrino-trófica trae como consecuencia la hipertrofia de los islotes especialmente en las células no betas y por lo tanto la producción de la hipersecreción e hiperacidez.

Al practicar una Gastrectomía total se suprime este círculo y por lo tanto se obtiene un excelente resultado en el tratamiento.

PRESENTACION DE DOS CASOS

Caso No. 1

Mujer de 15 años, de raza negra que ingresa al Hospital Universitario el día 20 de Enero de 1964 con dolor epigástrico, melenas e historia de traumatismo. Tenía también una historia de ulcus duodenal de dos años de evolución.

Un estudio radiológico practicado en ese momento mostró un ulcus duodenal de la primera porción con una posible perforación en la segunda porción. Había también un ulcus en la curvatura menor del estómago.

El día 23-1-64 fue necesario practicar una Laparatomía exploradora de urgencia por un cuadro de perforación ulcerosa con peritonitis. A la exploración se encontró un tumor en la cabeza del páncreas que se extendía al duodeno y al cuerpo del páncreas. Habían perforaciones en el antro y en la curvatura menor del duodeno.

Se le practicó una Gastrectomía subtotal con una Gastroyeyuostonia tipo Billroth II y una fistulización del duodeno, debido a que había una marcada fibrosis por la peritonitis así como por el tumor pancreático.

La biopsia fue reportada bajo el No. 46003 por el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario como Ulcus Gástrico. Gastritis. Tumor metastásico en ganglios linfáticos. Tumor de islotes Pancreáticos? Carcinoide? Posible Zollinger-Ellison.

Después de esta intervención la paciente continuó una evolución tormentosa con muchos episodios de dolores ulcerosos y sus condiciones generales se mantuvieron solo regulares durante este lapso.

El 17-12-67 un nuevo estudio radiológico muestra lesiones ulceradas en ambas asas yeyunales y dos ulceraciones pépticas en el estómago, una de ellas perforada.

Un Quimismo gástrico mostró acidez muy elevada de más de 100 meq.

El volumen de secreción nocturna (12 horas) era más de 1.400 c.c.

Determinaciones de 5-H-I-A A fueron normales.

El día 28-12-67 se le practicó una Desgastro Yeyunostonia con Gastrectomía amplia, Vaguetomía bilateral.

Los hallazgos en el momento operatorio fueron un ulcus marginales múltiples. Un tumor en epiplón menor cerca de la unión Esófago-gástrica.

La biopsia fue reportada bajo el No. 69368 como: Tumor de morfología igual a la anterior aunque histologicamente no hay anaplasia. Tumor en ganglios y ahora en el meso son elementos inequívocos de malignidad.

El día 2-7-68 la paciente re-ingresa al hospital por dolores abdominales intensos, vómitos, melena y continúa empeorando rápidamente por lo que el día 22-8-68 se le practica regastrectomía con resección de asas perforadas, Gastrectomía total con Gastro-Yeyunostomía por el procedimiento de Lima Bastos.

La biopsia es reportada bajo el No. 74417 como: Úlceras, dos con inflamación aguda y perforación en área anastomótica. Gastritis sub-aguda con hemorragia reciente. Yeyunitis crónica. Vasos sin lesiones. Estos hallazgos y los anteriores confirman el diagnóstico de Zollinger-Ellison. (Dr. Pedro Grases).

Su último control fue en 1971 encontrándose la paciente libre de toda sintomatología, sin Dumping y habiendo aumentado 8 kgs.

Caso No. 2

Mujer de raza blanca, de 45 años de edad que ingresa al Centro Médico de Caracas el día 11-3-74 con una hemorragia gastrointestinal severa de 48 horas de evolución.

Al interrogatorio había una historia de tumor pancreático que le había sido operado en Suecia con un diagnóstico de tumores de células no Beta del páncreas. Al mismo tiempo le habían practicado en esa oportunidad una Gastrectomía subtotal. (año de 1973).

Un mes antes del episodio por el cual ingresa había sido operada de un Adenoma Hipofisario habiéndosele practicado una Hipofisectomía.

En el momento de su ingreso tenía una Hemoglobina de 6 gramos y un hematócrito de 26%.

La Gastroscofia mostró una úlcera sangrante en el muñón gástrico.

Se le practicó una Gastrectomía total con Gastroyeyunostomía término lateral del tipo Pantaloon.

La Anatomía patológica mostró una úlcera péptica gástrica de 2,5 cms. Gastritis superficial hemorrágica y una Hepatitis crónica.

Estos dos casos son muy ilustrativos de la evolución característica de un paciente con Zollinger-Ellison.

El primer caso muestra una paciente joven con múltiples ulceraciones en duodeno, estómago y yeyuno, de aparición brusca, de evolución rápida hacia la perforación y que no mejoran hasta que no se practican una Gastrectomía total que como hemos mencionado anteriormente se considera el tratamiento adecuado para una enfermedad de Zollinger-Ellison. Esta paciente no mejora inclusive con el tratamiento de una Gastrectomía subtotal amplia y una Vaguetomía ya que al poco tiempo vuelve a desarrollar úlceras anastomóticas y en el pequeño muñón gástrico.

Tenía síntomas característicos de un Zollinger consistentes en una hiper secreción gástrica, ulceraciones pépticas fulminantes, y una acidez muy elevada que en este caso era de más de 100 meq.

El segundo paciente presentaba otra de las evoluciones que se ven frecuen-

temente en la enfermedad de Zollinger-Ellison es decir, un síndrome pluri glandular ya que además de su lesión pancreática la paciente había presentado un Adenoma de la hipófisis.

En este caso igual que en el anterior, la previa Gastrectomía con Yagüectomía había resultado ineficaz para controlar el problema de su enfermedad y requirió una Gastrectomía total como tratamiento definitivo.

Desgraciadamente la premura de la evolución de este último paciente no nos permitió realizar todos los estudios conducentes a un diagnóstico académico más preciso.

RESUMEN

En resumen se presentan dos casos de Insulinomas los cuales fueron diagnosticados y tratados en forma adecuada sin secuelas y con curación de ambos pacientes.

Se describen los síntomas que deben hacer sospechar la posibilidad de la existencia de una lesión de este tipo así como las pruebas clínicas que conducen a un diagnóstico correcto.

Igualmente se hacen comentarios sobre la dificultad que puede haber en localizar tanto clínica como radiológicamente y también en el momento del acto operatorio la situación de una de estas lesiones, dificultad que puede conducir en algunos casos a practicar una Pancreatectomía casi total. Sin embargo, antes de hacer una de estas operaciones extensas es importante explorar cuidadosamente los sitios donde pueden encontrarse Insulinomas ectópicos.

Así mismo se presentan dos casos de Enfermedad de Zollinger-Ellison que el autor cree son los primeros descritos en Venezuela ya que no ha podido encontrar en la literatura nacional ninguna otra referencia a este proceso.

Se describe también la sintomatología que puede hacernos sospechar la existencia de un síndrome de Zollinger-Ellison así como el tipo de tratamiento que debe efectuarse en esta clase de afección.

SUMMARY

The authors presents four cases of functional Pancreatic tumors.

Two of the cases are of the Insulin producing type (Insulinomas).

The authors describes the symptoms and clinical tests that made conduce to a correct diagnosis of an Insulinoma.

A few considerations are made about the surgical type of treatment that should be selected for each case and also a discussion is presented of the difficulties that may arise when a tumor could not be aprise clinically prior to the operation.

When this situation arises the surgeon has to look up very carefully through the whole pancreas as well as into the ectopic areas where an Insulinoma can be located, in case that he could not find such a tumor a progressive pancreatectomy should be carried out begining from the tail toward the head of the pancreas doing

frozen sections and blood sugar test after resecting each segment in order to check for the possibility of a rise in the sugar level that will be diagnostic of excision of the tumor and trying to find the tumor in the histological section.

Surgery is the only treatment for this type of tumors.

The author also presents two cases of Zollinger-Ellison syndrome that he believes are the two first to be published in the Venezuelan literature because he could not find any other reference to this type of syndrome.

He describes the clinical sintomatology and test that should be carried out to get to a diagnosis of a Zollinger-Ellison syndrome.

As in the Insulinoma surgery is the only treatment for this type of tumors and a total Gastrectomy should be the operation of choice although lately some authors are suggesting the possibility of doing a resection of the portion of the pancreas where the tumor maybe localized plus a partial Gastrectomy and Vaguetomy. In one of our cases this procedure was carried out and it was very unsuccessful, the patient bleeding again a year after the first operation.

BIBLIOGRAFIA

- 1 MARQUEZ R. ARMANDO; MACHADO G. H. "Tumores funcionantes: Insulinomas del páncreas" G.E.N. XXVI: Octubre-Diciembre 1971, No. 2 pp 171-187.
- 2 WHIPPLE A. O., FRANTZ V. K. "Adenoma of islet cells with hyperinsulinism" ANN. SURG. 122: 1209-1230. 1935.
- 3 WARREN S. "Adenomas of the islands of Langerhans" AMER. J. PATH. 2:335-340. 1926.
- 4 STEFANI P., CARBONI M., PATRASSI N., BASOLI A. "Beta-islet cell tumors of the pancreas: Results of a study on 1067 cases". SURG. 65: 597-609. April 1974.
- 5 KAULIE H., WHITE T. T. "Pancreatic islet beta cell tumors and hiperplasia" ANN. SURG. 175: 326-335. 1972.
- 6 DE PEYSTER F. A. "Planning the appropriate operations for Islet cell tumors of the Pancreas". SURG. CLIN. of NORTH AM. 50: 133-145. 1970.
- 7 FILIPI C. J., HIGGINS G. A. "Diagnosis and management of Insulinomas". AM. J. SURG. 125: 231-239. 1973.
- 8 KEAVENY T. V., TAWES R., BELZER F. O. "A new method for intraoperative identification of Insulinomas" BRIT. J. SURG. 58: 233-236. 1971.
- 9 VOSSCHULTE K. "Possibilités nouvelles de diagnostic des adenomas Langheransiens".
- 10 SHACKLEFORD (Citado por Stefani)
- 11 BAKER R. J. "Newer considerations in the diagnosis and management of fasting Hypoglycemia". SURG. CLIN. NORTH AM. 49: 191-206. 1969.
- 12 NARDI G. L. "Insulinomas". ADV. IN SURG. 5: 103-108. 1971.
- 13 SCHEIN P., DELELLIS R. A., KAHN C. R. "Islet cell tumors: current concepts and management". ANN. INT. MED. 79: 239-. 1973.
- 14 FERRIS D. O., MOLNAR G. D., SCHENELLE N. "Recent advances in management of functioning Islet Cell tumors" ARCH. SURG. 104: 443. 1972.
- 15 WHITE T. T. "Pancreatic surgery in the 1960's". SURG. ANNUAL 1970 by P. Cooper and L. H. Nyhus. Appleton-Century-Crof New York pp 271-274.

- 16 KOUTRAS P., WHITE R. R. "Insulin-secreting tumors of the Pancreas. A diagnostic and therapeutic challenge". SURG. CLIN. OF NORTH AM. 52: 299-314. 1972.
- 17 BAYLISS W. M., STARLING E. H. "The mechanism of pancreatic secretion". J. Physiology 28: 325-335. 1902.
- 18 GREGORY R. A., TRACY H. J., FRENCH J. M., SIRCUS W. "Extraction of a Gastrin-like substance from a Pancreatic tumor in a case of Zollinger-Ellison Syndrome". LANCET 1: 1045. 1960.
- 19 ZOLLINGER R. M., ELLISON E. H. "Primary Peptic ulcerations of the jejunum associated with Islet Cell tumors of the Pancreas". ANN SURG. 142: 709-723. 1955.
- 20 ZOLLINGER R. M., TOMPKINS R. K., AMERSON J. R., ENDAHL G. I., KRAFT A. R., MOORE F. T. "Identification of the Diarrheogeni Hormone associated with Non-Beta Islet cell tumors of the Pancreas". ANN. SURG. 168: 502-521. 1968.
- 20" ELLISON E. H., WILSON S. D. "The Zollinger-Ellison Syndrome updated" SURG. CLIN. NORTH AM. 47: 1115-1123. 1967.
- 21 SHIELD C. F., HAFF R. C., MURRAY H. M. "Islet Cell Tumors of the Pancreas" AM. J. SURG. 128: 709-714. 1974.
- 22 PASSARO E. Jr., BASSO N., WALSH J. H. "Calcium challenge in the Zollinger-Ellison Syndrome". SURGERY 72: 60. 1972.
- 23 FRIESEN S. R. "Effect of total gastrectomy on the Zollinger-Ellison tumor: Observations by second-look procedures". SURG. 62: 609-613. 1967.
- 24 WADDELL W. R., COPPINGER W. R., LOUGHRY R. W. "Pancreaticoduodenectomy for Zollinger-Ellison Syndrome". ANN. SURG. 168: 641-654. 1968.
- 25 PORTER R. W., MOVIUS H. J., FRENCH J. D. "Hypothalamic Influences on Hydrochloric acid secretion of the stomach". SURGERY 33: 875-880. 1953.
- 26 POTTER J., SABESIN S. "Intractable Peptic ulceration associated with Islet Cell Carcinoma of Pancreas and with endocrine adenomatosis". ANN. SURG. 154:885-880. 1961.
- 27 FRIESEN S. R., BOLINGER R. E., PEARSE A. G. E., McGUIGAN J. F. "Serum gastric levels in malignant Zollinger-Ellison syndrome after total Gastrectomy and Hypophysectomy" ANN. SURG. 172: 504-521. 1970.