

Síndrome de Zollinger-Ellison Gastrinoma de Páncreas

Dres. Néstor C. Campos Pierri, Ricardo Revetria,
Fernando Mazzulla, José Luis Mascari, Eduardo
Andrade, Graciela Mañana, Jorge Vercelli.

Se presenta un caso de Síndrome de Zollinger-Ellison producido por un gastrinoma de cola de páncreas, en quien se realizó una gastrectomía total y la resección del tumor.

Se realiza un comentario al respecto con consultas bibliográficas sobre el diagnóstico, tratamiento y ubicación dentro de la patología de esta afección.

Servicio de Cirugía. Hospital Regional Salto M.S.P.

On fait des considérations à ce sujet avec des consultations bibliographiques sur le diagnostique, le traitement et sa place dans la pathologie de cette affection.

*PALABRAS CLAVE (KEY WORDS, MOTS CLÉS) MEDLARS:
Zollinger-Ellison Syndrome.*

SUMMARY: Zollinger-Ellison syndrome. Pancreas gastrinoma.

Description of a case of Zollinger-Ellison syndrome caused by gastrinoma within the substance of the pancreas, where total gastrectomy and excision of the tumor were performed. Comments on this subject, with bibliographic reference on the diagnosis, treatment and classification within the pathology of this affection.

RÉSUMÉ: Syndrome de Zollinger Ellison. Gastrinome du pancréas.

On rapporte un cas de syndrome de Zollinger Ellison produit par un gastrinome de la queue du pancréas, auquel on a effectué une gastrectomie totale et résection de la tumeur.

Presentamos un nuevo caso de síndrome de Zollinger-Ellison; en nuestro país según nuestra revisión este caso sería el quinto.

Creímos interesante esta comunicación, porque: 1) es una entidad que pensamos poco en ella, y si bien no es frecuente de acuerdo a la literatura, tampoco es extremadamente rara^(14, 44); 2) probablemente haya casos que no despistamos y pasen desapercibidos, por lo cual en esta comunicación hacemos un resumen de los elementos diagnósticos y sobre todo analizamos el estado actual del tratamiento, el cual no es tan dogmático como lo era hace algunos años donde la gastrectomía total no se discutía; 3) porque es el primer caso que se publica en nuestro país con resección del gastrinoma del páncreas.

Desde que fue descrito el síndrome en 1955 por Zollinger y Ellison⁽⁴⁶⁾ mucho se ha escrito y adelantado en el conocimiento de esta afección. Luego que se describió que los tumores insulares no beta del páncreas segregaban una sustancia similar a la gastrina^(9, 11, 17, 19, 38) por Gregory y Tracy en 1960⁽⁴⁹⁾; la posibilidad a partir de 1968⁽⁴⁵⁾ de su dosificación en sangre por radioinmunoanálisis permitió que se diagnosticara estos pacientes en el preoperatorio.

Presentado a la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 4 de abril de 1984.

Cirujanos y Médicos del M.S.P. Anatómo Patólogo, Ayudante de Clase y Asistente de Anatomía Patológica.

Dirección: Artigas 1031. Salto (Dr. N. Campos).

Normalmente la gastrina es segregada por las células G del antro gástrico en menor proporción por el duodeno y al parecer sin significación fisiológica por el páncreas⁽⁹⁻¹¹⁾ la cual había sido bien individualizada por Edkins en 1905⁽¹⁷⁾.

A los tumores que segregan gastrina se los conoce como Gastrinomas. En nuestro medio, hay dos publicaciones que reportan casos. Liard y col.⁽¹⁹⁾ en 1978 señala el primer caso certificado en nuestro país; Díaz⁽⁶⁾ señala 2 casos enucleando un tumor paraduodenal pero los niveles de gastrina postoperatorio persistían elevados.

Rodriguez de Armas y col. persistieron⁽³²⁾, Ruocco y col.⁽³⁵⁾, Rubinstein y col.⁽³⁴⁾, también se han referido al tema pero sobre todo al estudio de la gastrina. Uno de nosotros, (J.V.), integra la mesa redonda de tumores de páncreas en 1980, haciendo una contribución al tema.⁽⁴⁾

Probablemente muchos casos no hayan sido publicados o bien no lo hemos podido reconocer como tal⁽⁶⁾.

CASUISTICA

J.E.deA., mujer de 43 años ingresa el 26.8.83, por hematemesis.

A los 31 años, el 2/5/71, presentaba dispepsia, vómitos, diarrea y lenteria, con dolor en hipocondrio izquierdo. Presentaba un esófagoduodeno informado como normal con discreto elongamiento gástrico, tránsito intestinal normal, colecistografía y colon por enema normal. Quimismo gástrico con 4,96 de acidez máxima libre.

En 1978, con una dispepsia persistente se le realiza otro esófagoduodeno que muestra pliegues engrosados en gran curvatura gástrica.

El 24/12/82 tiene su primer ingreso por hematemesis, con repercusión general y adelgazamiento de 10 kilos. Un esófagoduodeno convencional y a doble contraste informado como normal, pero donde se sospechaba una esplenomegalia. Fue dada de alta el 3/1/83 en buenas condiciones, quedando posteriormente asintomática constatándose una anemia hipocrómica con reacción de Weber negativa en materias fecales.

Llegamos al episodio actual en que ingresa el 26/8/83 con una hemorragia digestiva alta con abundante hematemesis, se realizó el tratamiento médico habitual de estos casos. El 1/9/83 se realiza fibroscopia digestiva alta intrahemorrágica, comprobándose una mucosa de aspecto mamelonado con pliegues edematosos y erosiones yuxtapilóricas. En base a esto se insistió con el tratamiento médico.

El 5/9/83 hematócrito de 23,5%, 7,7 g de hemoglobina y calcio de 4,4 mg/dl.

El 8/9/83 se decide realizar laparotomía exploradora por hemorragia digestiva persistente.

Abierto el peritoneo lo primero que llama la atención es la existencia de venas subserosas gástricas fundamentalmente del sector proximal dilatadas y una esplenomegalia.

Se abre el estómago a efectos del diagnóstico de etiología, el cual está lleno de sangre, comprobándose una gastritis erosiva difusa con pliegues algo engrosados, decidiéndose realizar una gastrectomía total. Cuando se abre la retrocavidad de los epíplones a través de la gran curva (Fig. 1) comprobamos la

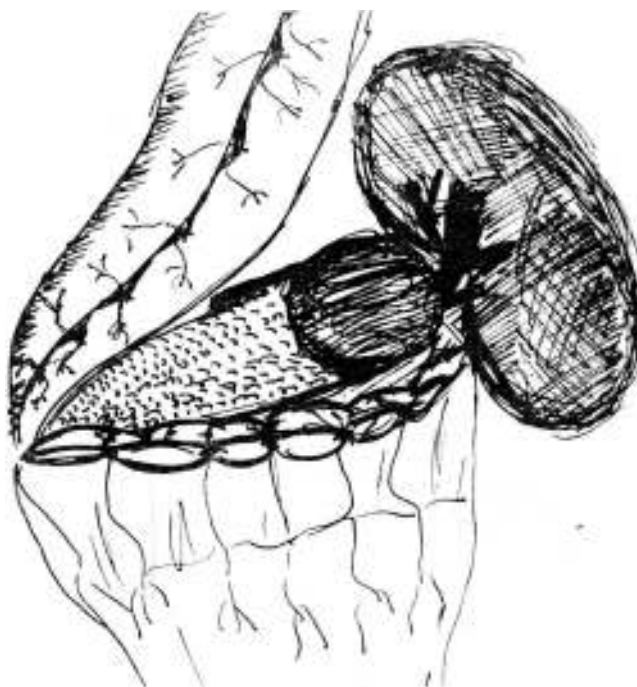


Fig. 1. Esquema del hallazgo operatorio.

existencia de un tumor pancreático que está ubicado en la unión del cuerpo con la cola del mismo. Realizamos en ese momento el diagnóstico presuntivo de Síndrome de Zollinger-Ellison y la explicación fisiopatológica de que el tumor al comprimir la vena esplénica producía un síndrome de hipertensión venosa del sector antes descrito.

Se realizó la gastrectomía total, dejando el epíplon mayor, siguiendo la técnica de Tomoda (Fig. 2) modificada por nosotros⁽²⁶⁾, donde dejamos un asa yeyunal interpuesta larga para evitar el reflujo duodeno esofágico con sección y sutura de las asas en lugar de ligaduras. Dejamos una yeyunostomía de alimentación en el asa distal transanastomótica y un drenaje al acecho de la anastomosis esoyeyunal, además se realizó una pancreatectomía distal a efectos de extirpar el tumor y esplenectomía.

En el post operatorio se realimentó por yeyunostomía presentando como complicación fiebre.

El 14/9/83 se retiró el catéter central el cual presentó cultivo positivo de la punta y se trató con los antibióticos acorde al estudio bacteriológico.

Se le realizó tránsito esoyeyunal con sustancias hidrosolubles a efectos de testar la anastomosis retirándose el drenaje de la zona el 20/9/83.

El 26/9/83 se realizaron estudios de laboratorio: albúmina de 3,18; glicemia de 1 g/l; hematocrito 37%, ionograma normal; otorgándose el alta en buenas condiciones.

El 16/11/83, a los 2 meses de la intervención se realizó por radioinmunoanálisis la dosificación de gastrinemia presentando 20 picogramos por ml siendo hasta 100 picogramos los valores normales con el kit que se trabajó.

El 23/1/84 le realizamos control presentando un hemograma de 4.300.000 eritrocitos, con 13,8 de hemoglobina; habiendo aumentado de peso y estando clínicamente bien y asintomática.

Recibe 1.000 unidades de vitamina B-12 por mes.

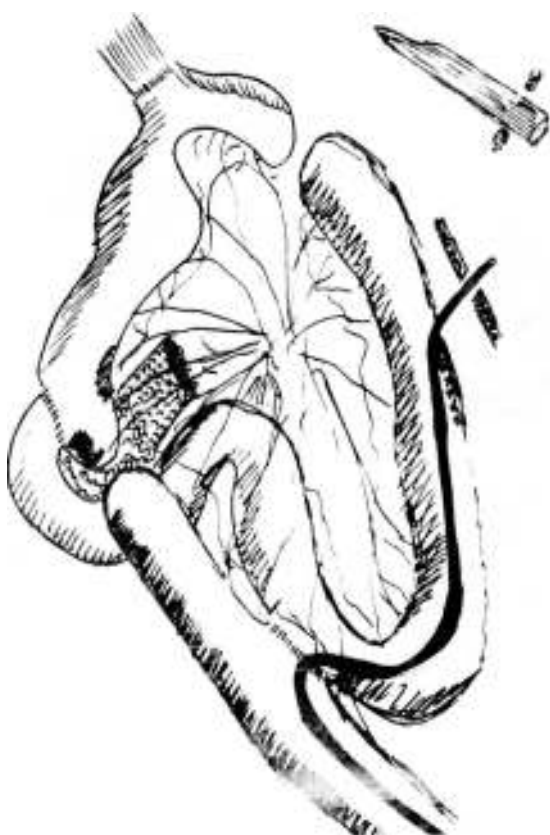


Fig. 2. Técnica de la reconstrucción.

ANAT. PATOL.: Se recibe pieza de gastrectomía total que viene abierta por la curvatura menor presentando una mucosa engrosada con múltiples erosiones hemorrágicas en toda la pared del órgano fundamentalmente a nivel del cuerpo y antro; no se observan ulceraciones patentes (Fig. 3). El bazo pesa 500 gramos y mide $20 \times 14 \times 6$ cm y a la sección impresiona como un bazo congestivo. Junto a la pieza de gastrectomía viene adherido un sector de páncreas, que presenta una tumoración redondeada de 25×30 mm seccionada de coloración amarillenta, impresionando como encapsulada (Fig. 4-A), extendiéndose hacia la cara posterior del órgano comprimiendo la vena y arteria esplénica (Fig. 4B) que corre por la fascia retropancreática.

La *histología*, mostró una mucosa gástrica con múltiples erosiones que toman la mucosa y muscular, el resto presenta elementos de gastritis crónica inespecífica con áreas de metaplasia intestinal.

El bazo muestra una arquitectura conservada, con gran congestión de la pulpa roja dan las características de un bazo de estasis.

En el páncreas se aprecia una neoformación atípica constituida por células pequeñas, regulares de escaso citoplasma con las características histológicas derivadas del nesidioblastoma, de aspecto de células insulares, abundantes vasos y capilares sanguíneos dentro de la tumoración. En sectores el neoplasma presenta moderada cantidad de mitosis por campo (cinco). La neoformación está rodeada de una cápsula fibrosa,

delgada que en un sector se encuentra infiltrada por la misma, no apreciándose extensión al tejido pancreático normal vecino, el cual presenta focos de pancreatitis crónica inespecífica, el sector proximal pancreático no muestra infiltración tumoral, no existiendo invasión perineural ni linfática de los segmentos examinados. El parénquima retropancreático se halla infiltrado por la neoformación antes descrita constituida por cordones celulares y grupos celulares que invaden tejido adiposo provocando además una reacción desmoplásica moderada. En dicho sector comprime la vena pero no la infiltra.

Se seleccionaron algunas láminas con secciones a 5 micras para realizar la técnica de las inmunoperoxidasas a los efectos de demostrar insulina, glucagón, somatostatina, ACTH, prolactina y hormona de crecimiento. Se realizó la técnica de PAP empleándose antisueros antihormonas enumeradas, procedente de Daco (California). No se dispuso de antisuero para evidenciar gastrina ni algunos otros polipéptidos hormonales de la serie APUD. Los resultados de dichas técnicas fueron comparadas con controles negativos y otros positivos, adenomas de hipofisis y páncreas normal. En los sectores peritumorales de páncreas conservado, los islotes de Langerhans residuales mostraron células positivas para insulina, glucagón y somatostatina. En pleno tumor existían muy ocasionales pequeños grupos de células positivas para las mismas hormonas, la gran masa tumoral fue negativa para los seis antisueros empleados.

En suma: carcinoma de las células G. Carcinoma del islote pancreático no alfa no beta, nesidioblastoma. Invasión tumoral de la fascia retropancreática. Erosiones múltiples hemorrágicas de la mucosa gástrica, gastritis crónica superficial inespecífica con metaplasia intestinal.

Esplenomegalia a expensas de la congestión de la pulpa roja (bazo de estasis). Además se comprobó un bazo supernumerario retropancreático.

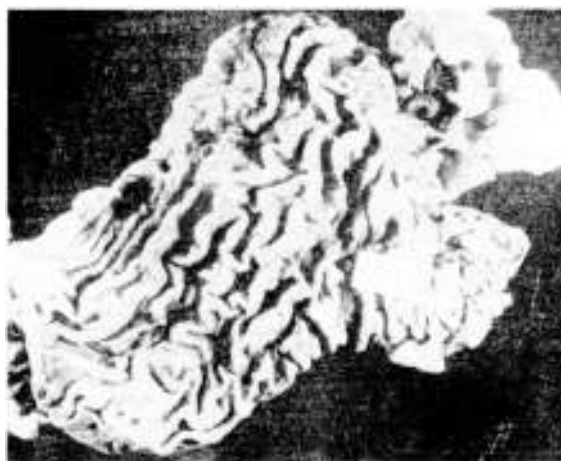


Fig. 3. Aspecto de la pieza operatoria.

DISCUSION

La idea de que el síndrome de Zollinger-Ellison es una afección muy rara tiende a desaparecer. Muchos síntomas clínicos conducen en efecto a sospecharlo y a practicar los exámenes complementarios para descartarlo^(2, 9).

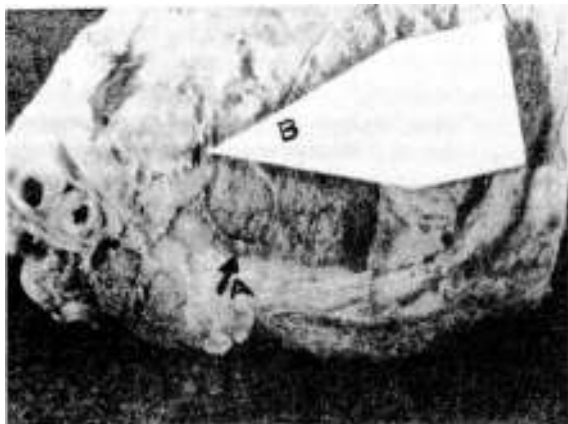


Fig. 4. Pieza operatoria con mayor detalle. Ver a) y b) en el texto.

El síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) es siempre secundario a la producción anormal de gastrina^(39, 49), este tejido productor de la hormona es lo que le da la particularidad a esta afección, pudiendo ese tejido tener múltiples localizaciones siendo algunas de ellas más frecuentes. Puede ser el páncreas cabeza, cuerpo, cola en la proporción de 4-1-4⁽⁹⁾ siendo en los dos tercios de los casos malignos⁽¹⁴⁾. Pueden topografiarse en la pared duodenal, ovario u otros tejidos peripancráticos.

La localización duodenal ha sido señalado en alrededor del 10% de los casos de SZE^(4, 7, 12) y en menos de la mitad de los casos las lesiones eran únicas⁽¹²⁾, no excluye que existan lesiones pancreáticas asociadas no palpables por el cirujano⁽⁷⁾. Las localizaciones fuera del páncreas y duodeno son mucho más raras^(44, 45).

Cuando estos tumores dan metástasis pueden comprometer los ganglios linfáticos regionales, hígado, bazo, mediastino, piel o cubiertas peritoneales⁽⁹⁾. Este tejido productor de gastrina integra el sistema llamado APUD^(11, 17, 26) cuyo origen es neuroectodérmico y migran a localizaciones endodérmicas. Sus células toman aminas precursoras y luego segregan polipéptidos con carácter de hormonas^(9, 41) manteniendo una homeostasis adecuada, pero cuando se hiperplasian, se adenomatizan, se malignizan y metastatizan liberan importantes cantidades de hormonas con la consecuencia específica de su efecto⁽⁹⁾. Al gastrinoma le llaman Apudoma de tipo paraendócrino pues segrega péptidos que son segregados en otros órganos en cambio el insulinoma es ortoadócrino pues produce insulina normalmente segregada por el páncreas⁽⁴¹⁾. Normalmente el páncreas tiene cero de gastrina o menos de 0,01

nanogramo por miligramo de tejido⁽⁴⁴⁾ y en los gastrinomas se han detectado hasta 289 nanogramos por miligramo de tumor.

Seis formas biológicas activas de gastrina fueron hallados en los tejidos humanos^(9, 11, 34), componente G 34 es el que más comúnmente se encuentra en sangre cuando hay un gastrinoma^(26, 39), el G 17 tiene neto predominio hístico. Como la vida media de G 34 es mayor que la del G 17, explicaría esa discordancia. Además la G 34 se elimina por el riñón por lo cual en insuficiencia renal ésta se eleva^(9, 11). El metabolismo de la gastrina no tiene mayor influencia por lo cual su elevación es por exceso de producción.

El SZE puede estar solo o asociado en alrededor del 20 al 30% de los casos a una poliendocrinopatía^(4, 7, 25, 26, 27, 38, 40, 45, 49) *Adenomatosis endócrina múltiple tipo I (AEM) o de Werner*. Cuando existe esta asociación la multiplicidad y la difusión de los tumores en el páncreas es la regla⁽⁷⁾. Es una entidad de transmisión genética autosómica dominante y con mucha penetrancia^(14, 25) estando alterados hipófisis, suprarrenal y páncreas. Siendo la penetrancia para las tres glándulas diferente, y hay autores que dicen que el SZE es una AEM que tiene solo penetración pancreática⁽²⁵⁾. En la AEM la glándula más frecuentemente afectada, en un 90% es la paratiroides⁽⁴⁾. En el 80% de los casos existe en general en una hiperplasia de células principales tumores pancreáticos insulares, 80%, que motivan un SZE, un hiperinsulinismo o un síndrome diarreico. Las paratiroides así afectadas pueden segregar por sí gastrina^(20, 27, 38) o al cursar con hipercalcemia aumentan la secreción de gastrina por un tumor pancreático.

En un 65% se encuentra un adenoma hipofisario funcionante o no⁽⁴⁾, o suprarrenal⁽¹¹⁾, tiroides, ovario^(12, 20). Se han descrito SZE por secreción de gastrina por el ovario⁽²⁰⁾.

En un mismo paciente se puede ver más de un tumor, gastrinoma, insulinoma^(5, 40) elaborando otras hormonas además de gastrina, serotonina, insulina, etc.⁽¹⁴⁾. Por su origen en las células APUD se los llama genéricamente Apudomas⁽⁹⁾; gastrinoma, glucagonoma, insulinoma, etc., según la secreción.

Solo el 3% de los SZE tienen historia familiar positiva. Pero debe tenerse en cuenta que en cualquier paciente con SZE no familiar hay un 20% de participación de otras glándulas⁽²⁵⁾ y al estar asociado a un hiperparatiroidismo primario⁽²⁹⁾ se debe hacer un balance fosfo-cálcico.

CLINICA. Lo clásico desde este punto de vista^(11, 14, 17, 34, 38, 39, 46, 47, 49) es:

- enfermedad ulcerosa recurrente.
- hipersecreción masiva de ácido gástrico.
- diarrea en el 18%⁽³⁸⁾ al 30%⁽⁹⁾.
- hipergastrinemia.
- la existencia de un tumor de células no beta de los islotes del páncreas, ocasionalmente en la pared del duodeno, estómago o en muy raras ocasiones en localizaciones extra-gastroenterológicas.

Habitualmente no suele observarse todos estos hechos en el mismo paciente⁽¹¹⁾.

Nosotros pensamos en esta afección, cuando se produce una recidiva ulcerosa luego de algún procedimiento quirúrgico, la refractariedad al tratamiento habitual antiulceroso^(9, 14, 16) o la hipersecreción persistente luego de cirugía^(12, 19).

Se acepta una recurrencia ulcerosa del 1,5% luego de la gastrectomía⁽³⁾.

Se piensa que en alrededor del 0,15% de los síndromes ulcerosos es responsable el SZE⁽¹⁴⁾.

La localización atípica, o la multiplicidad de úlceras debe hacer pensar en este síndrome. Se ha dicho que la úlcera yeyunal en un operado sería casi patognomónica^(47, 49).

En un 30% el cuadro debuta como una hemorragia digestiva⁽⁹⁾, siendo la proporción igual a la esperada para otros síndromes ulcerosos sólo que más grave. La producción de una hemorragia gastrointestinal masiva o la perforación de una úlcera durante el período del post-parto es casi patognomónica de un tumor ulcerogénico⁽⁴⁹⁾.

Una emesis acuosa en ausencia de un síndrome pilórico nos debe hacer pensar en un SZE⁽¹⁴⁾.

La gastrina posee múltiples acciones, nos interesa saber que aumenta la secreción de acidez gástrica, efecto trófico sobre la mucosa gástrica estimulando el desarrollo de la mucosa ácido secretante^(9, 11, 14, 17, 19) aumentando el número de células en unas seis veces⁽³⁸⁾ determinando pliegues gástricos engrosados.

En altas concentraciones inhibe la absorción de agua y electrolitos en el intestino delgado⁽⁹⁾, ésta y las otras consecuencias fisiopatológicas, aumento del jugo gástrico, aumento de la secreción pancreática explica la diarrea que se ve en estos pacientes^(9, 11, 14, 17, 19), la cual se la ha visto desaparecer con la aspiración gástrica continua^(16, 49). El gran volumen de ácido gástrico segregado pasa al delgado, lesionando la mucosa con atrofia de las vellosidades, precipitando las sales biliares e inactivando las enzimas pancreáticas, todo lo cual lleva a un disturbio del proceso absorbente⁽⁴⁵⁾. A veces cuando el SZE integra la adenomatosis endócrina múltiple (AEM) tipo I la diarrea con hipokaliemia sería producida por el VIP (vasoactivo intestinal)⁽²⁷⁾.

En el SZE la esofagitis no es frecuente^(11, 14) y sería porque la gastrina tiene efecto de estimular la zona de alta presión esofágica inferior.

Solo en un 40% de los pacientes con SZE en 1974 se estableció el diagnóstico en el preoperatorio⁽¹²⁾. En el intraoperatorio el cirujano piensa en esta entidad cuando encuentra una masa tumoral pancreática (como en nuestro caso), duodenal, o una úlcera poco común, yeyunal por ejemplo⁽¹²⁾.

Una vez sospechado el diagnóstico, buscamos⁽⁹⁾ la hipersecreción ácida gástrica e hipergastrinemia. Sin embargo se han descrito SZE sin niveles de acidez que hiciera sospecharlo⁽³⁾.

El gasto basal de ácido normal en el varón es de 2 mEq/hora + 1 y en la mujer de 1 mEq/hora + 0,5 y la respuesta máxima a histamina en el varón de 12 + 3 y en la mujer de 9 + 3.

Habitualmente en el SZE el gasto basal es mayor de 15 mEq/hora^(8, 15, 34, 35, 43). Si se relaciona el gasto basal sobre la respuesta máxima, y si el valor es mayor de 0,6 es otro elemento diagnóstico. La explicación es que la masa de células parietales está más o menos permanentemente sometida a una estimulación máxima por la gastrina endógena, por lo cual lo que se puede estimular es poco ya sea con histamina o con pentagastrina^(14, 16).

La fisiología de la gastrina no la analizaremos^(8, 9, 11, 14, 34, 35).

Cuando por la clínica creamos justificado solicitaremos la dosificación de gastrina por radioinmunoanálisis^(6, 19). Los valores normales de gastrina depende del tipo de "kits"^(8, 12, 36, 39) que se utilice, pero actualmente con la uniformidad de los mismos se puede considerar normal cuando es menos de 100 picogramos/ml (pg/ml)⁽⁵⁾. En nuestro país los valores normales han sido 31,3 pg/ml + 16^(34, 35).

El rango que se puede ver en el SZE va de 200 a 15.000 pg/ml, por encima de 1000 es muy significativo de la afección que comentamos.

Hay casos señalados con gastrinemias normales⁽⁹⁾ o engañosamente bajas⁽¹¹⁾ lo que supone una repetición en la dosificación, ya que fluctúa notablemente con el tiempo^(14, 19). El 5 a 10% de los SZE tienen una gastrinemia basal no significativa⁽¹⁸⁾.

A efectos de sensibilizar la dosificación de la gastrina y para los diagnósticos diferenciales se utilizan diferentes tests que permiten afirmar con más certeza la existencia de un SZE⁽⁹⁾. En aquellos casos con gastrinemia menores de 500 pg/ml el test de la secretina fue positivo en todos⁽⁵⁾.

Habitualmente se utilizan los tests de infusión de calcio (rápido y lento), secretina y comida de prueba⁽⁹⁾.

En el gastrinoma, la secretina produce un incremento paradójico y en los otros casos disminuyendo la gastrinemia^(9, 12, 14, 26, 27, 38). Se considera positivo para SZE si la gastrina aumenta más de 200 pg/ml luego de la secretina⁽⁴⁴⁾. El calcio habitualmente aumenta la gastrinemia en el gastrinoma⁽⁹⁾ guardando buena correlación con la liberación de gastrina en el hiperparatiroidismo⁽¹¹⁾. Se puede usar magnesio en lugar de calcio^(11, 39).

La comida de prueba no aumenta la gastrinemia en el SZE⁽¹¹⁾.

Habría ventajas en la utilización del calcio y secretina juntos para aumentar la sensibilidad del test⁽³³⁾, siendo además el test de infusión lenta de calcio más sensible que la secretina (12 mg de calcio/kg de peso en 300 cc de suero fisiológico a pasar en 3 horas)⁽³³⁾ pero da más malestar al paciente. Está en estudio la utilización de tirocalcitonina como test para la diferenciación entre las diversas afecciones que cursan con hipergastrinemia⁽⁴²⁾ y además podría tener efecto terapéutico para reducir la secreción ácida y de gastrina. A su vez se ha demostrado que los tumores ulcerogénicos del páncreas elevan los niveles de tirocalcitonina en suero determinando una hipocalcemia con hiperparatiroidismo secundario⁽⁴⁷⁾.

Debemos recordar que existen varias afecciones con *hipergastrinemias*, las cuales se dividen en^(9, 11, 12, 38, 39, 45, 49): I) con hipo o aclorhidria: gastritis crónica, feocromocitoma, cirrosis, anemia megaloblástica; II) con hiperclorhidria: a) tumoral, gastrinoma y AEM tipo I; b) no tumoral: 1) hiperplasia de células G del antro que antiguamente era conocida como SZE tipo I^(12, 14, 19, 34, 41) utilizando la comida de prueba para su diferenciación, aumentando la gastrinemia en este caso⁽³⁴⁾ no así en el SZE, además se puede hacer biopsia del antro y recuento de células G con técnicas especiales⁽³⁴⁾; 2) síndrome pilórico, 3) retención antral postquirúrgica, 4) resección masiva de intestino delgado, 5) 10% de las úlceras duodenales crónicas y sobre todo cuando acompañada de síndrome pilórico⁽³⁴⁾, en que se puede ver hasta 300 pg/ml de gastrinemia⁽⁹⁾.

La *radiología* convencional de contraste muestra úlceras y pliegues muy engrosados^(9, 38, 47, 49) sobre todo en cuerpo y fundus gástrico⁽¹²⁾, así como dilatación del estómago⁽³⁸⁾ y líquido de retención⁽³⁹⁾.

La *endoscopia*, evidencia pliegues gástricos prominentes y tumefacción de la mucosa duodenal con o sin úlceras visibles⁽¹⁴⁾ siendo de mucha

utilidad para las úlceras de la neoboca⁽³⁹⁾.

Si la exploración es solo confiada a la palpación por el cirujano, del páncreas y duodeno el tumor no va a ser encontrado en la mayoría de los casos⁽²²⁾.

La *angiografía selectiva*, aporta la posibilidad de localización primaria del tumor, en un tercio de los casos⁽¹⁴⁾ mayores de un centímetro⁽¹⁶⁾; imágenes hipervascularizadas⁽³¹⁾, desplazamiento de los vasos⁽⁹⁾ y en la búsqueda de metástasis hepática⁽³¹⁾. En el SZE da solo un 15% de positividad⁽³¹⁾ y 31,5% de falsos positivos.

La *wirsungografía retrógrada* ha sido utilizada en la búsqueda de estos tumores^(15, 18), la ausencia de ectasia pre y post estenótica habla en favor de un tumor parenquimatoso más que canalicular.

Para la identificación del antro retenido se puede utilizar⁽²¹⁾ el ^{99m}Tc-perteneciato que es captado por las células secretantes mucosas del estómago y menos por las células principales y parietales, además tenemos el test de la secretina⁽²¹⁾ como ya lo señalamos.

Los métodos morfológicos como la *tomografía axial computarizada* (TAC) y la *ecotomografía* pueden poner en evidencia tumores más o menos voluminosos pero no pueden visualizar tumores pequeños, ni hacer diagnóstico de hiperplasia difusa⁽³¹⁾ y la otra limitación es cuando el tumor es pequeño y de la misma densidad del páncreas normal⁽¹⁷⁾. La TAC y la ecografía tienen resolución de tumores mayores de 1,5 cm⁽³¹⁾ y evidencian metástasis hepática.

En 16 pacientes que se realizó TAC en 13 (81%) el diagnóstico fue correcto⁽⁵⁾.

Pueden resultar de utilidad métodos de centelleo isotópicos⁽¹⁷⁾.

Todavía no hay experiencia con la resonancia nuclear magnética⁽⁴⁵⁾.

Un método ingenioso que se dispone, a partir de 1977, para localizar en el preoperatorio la zona de mayor secreción de gastrina es a través de tomas de muestras de sangre por cateterismo transparieto-hepático del sistema porta y de sus pequeñas ramas de origen, dándonos una verdadera cartografía humoral^(15, 17, 31, 40). Esto es debido a que el páncreas y el duodeno, sus venas son múltiples y cortas drenando pequeños territorios que desembocan directamente en el torrente esplenoportal y así un tumor que segrega a alta concentración la gastrina en un pequeño afluente permite determinar la zona de gradiente entre dos tomas⁽¹⁵⁾. Para esta técnica se deben utilizar drogas (anestésicos, etc.) que no modifiquen la secreción pancreática⁽³¹⁾, pero además durante

estas tomas se puede inyectar secretina a efectos de sensibilizar el método⁽³¹⁾.

Burchunt (citado en 5) en 11 pacientes encontró gradiente en 8 y en 4 de los cuales realizó resección exitosa del gastrinoma.

Roche⁽³¹⁾ reporta correcta localización en 15 de 16 pacientes, permitiendo realizar una pancreatometomía parcial adaptada a la localización correcta del tumor.

Las otras técnicas diagnósticas ponen en evidencia el volumen del tumor, ésta última, la secreción del mismo⁽¹⁵⁾, sin embargo es una técnica difícil⁽⁴⁵⁾.

Hoy en día y basados en esta técnica de muestras de sangre de los afluentes de la porta es posible localizar un tumor minúsculo por la topografía de la secreción de gastrina. El dosaje de gastrina per-operatorio (radioinmunoanálisis temporal) permite controlar durante la misma la eficacia funcional de la exéresis⁽¹⁵⁾, en una hora y media es posible conocer las tasas de gastrina, permitiendo además la existencia de adenomas múltiples⁽¹⁴⁾.

Para la estrategia diagnóstica se hará TAC, y se reserva la toma de muestras de sangre portal transhepática cuando hay dudas en la TAC o cuando es negativa⁽⁵⁾.

En presencia de un SZE y en ausencia de un tumor pancreático o duodenal y la existencia de un tumor peyiano debe hacer pensar en la posibilidad de una producción ectópica de gastrina⁽²⁰⁾.

Es evidente que frente al diagnóstico de SZE el clínico está obligado a medir la calcemia y a solicitar una Rx de silla turca⁽²⁷⁾ a efectos de descartar una AEM tipo I.

ANAT. PATOL. Los tumores pancreáticos insulares macroscópicamente son nódulos únicos o múltiples localizados en cualquier parte del páncreas preferentemente en cuerpo y cola, de apariencia bien circunscrita de color rosado, gris amarillento, que varían de pocos milímetros a 4-5 cm de diámetro.

Microscópicamente son células con poco pleomorfismo, escasas mitosis con citoplasma escaso núcleo pequeño. Actualmente^(1, 30) se acepta el carácter de malignidad por invasión de los vasos sanguíneos (trombosis tumoral), metástasis ganglionar, infiltración peripancreática. Aun así con evidencias claras de malignidad, este concepto está hoy en revisión pues se han visto regresiones de metástasis luego de extirpado el tumor primitivo. Por ello es imposible por la histopatología y el aspecto morfológico del tumor hablar de su comportamiento biológico.

En cuanto a la histogénesis existen dudas en su encasillamiento dentro de los tumores originados en el sistema APUD, o que tengan origen en células totipotenciales del epitelio ductal denominados ne idioblastos, lo que lleva a llamar a estos tipos de tumores descritos por la denominación más correcta y ampliamente aceptada de Tumores pancreáticos endócrinos.

Si bien no podemos afirmar la secreción de gastrina por el tumor, por carecer de antisueros a dicha hormona en nuestro medio, es una posibilidad que se puede sugerir por exclusión (negatividad para las restantes hormonas ensayadas) a lo que se suman los elementos del cuadro clínico. La existencia de nidos ocasionales de células secretantes de otras hormonas fundamentalmente insulina, somatostatina y glucagón puede obedecer a dos razones. Una de ellas es que el tumor en su crecimiento, incluye sin destruir durante un tiempo porciones de páncreas, conservado con sus islotes de Langerhans. La más aceptada sin embargo es la potencialidad de estos elementos celulares (ya sea por su origen APUD o a partir de un ancestro común como el nesidioblasto) para la secreción de varias hormonas, ello está bien documentado en extensas series de literatura^(24, 36).

TRATAMIENTO

Estas neoplasias son de lento crecimiento, tienden a mostrar focos primarios múltiples y resultan biológicamente malignas^(12, 13) entre un 60 a 100% de los casos^(4, 14, 16, 17, 43, 44, 45) y la mitad tiene metástasis en el momento del diagnóstico^(22, 38, 39, 44).

La estrategia terapéutica puede ser⁽²⁾:

1) Reducción estable de la hipersecreción gástrica por medio de anti- H_2 (cimetidina-ranitidina).

2) Una exploración quirúrgica dirigida a efectos de realizar la exéresis del gastrinoma (ya que en su mayoría son malignos⁽¹⁵⁾). Si la dosificación de gastrina sensibilizada con los tests fundamentalmente de secretina se mantiene en niveles basales luego de la extirpación se puede pensar en una curación radical.

3) Si la cirugía de exéresis tumoral fracasa o la imposibilidad de la utilización de bloqueadores H_2 , la sola alternativa es la gastrectomía total.

Antagonistas H_2 . Los antagonistas de receptores de H_2 de la histamina se los ha considerado como sustitutos de la gastrectomía total⁽⁴⁸⁾ y que en el 80% de los casos suprimen la acidez⁽²²⁾, pero su utilización más importante e interesante es la de permitir la exéresis de un gastrinoma en buenas condiciones^(2, 10, 44).

El uso indefinido de estos agentes ha sido recomendado⁽⁵⁾ pero se ha observado escape con la consecuencia previsible.

La repetición del medicamento cada 6 horas es rechazado por muchos enfermos⁽²²⁾. La inhibición de la acidez basal comienza a ser significativa luego de 6 a 12 meses de tratamiento, siendo el fenómeno inexplicable⁽³⁵⁾.

Ha sido reportado la asociación con pirenzepina⁽²³⁾ con mejor y más prolongado efecto. Se ha asociado a anticolinérgicos⁽⁴⁰⁻⁴⁴⁾.

Se está de acuerdo que en el momento, en comenzar el tratamiento con anti H_2 ^(10, 20), además nos queda esta medicación para cuando se extirpa el tumor y presenta una recidiva biológica del gastrinoma.

La ranitidina tendría menos efectos colaterales que la cimetidina, siendo además más eficaz para disminuir la acidez⁽²⁾.

En un futuro los nuevos antisecretorios más activos y selectivos que los anti H_2 , el omeprazole que actúa a nivel celular, permitirá en los próximos años mejorar los resultados⁽²⁾.

Se ha planteado la vaguectomía superselectiva en estos pacientes sensibilizando a los efectos de los anti H_2 ^(2, 35) pero la aparición de esofagitis y el aumento de las complicaciones cuando se debe realizar la gastrectomía total, requiere larga evaluación⁽⁴⁰⁾.

Estos tratamientos médicos son solo parcialmente favorables por lo cual el SZE sigue siendo de tratamiento quirúrgico⁽²⁷⁾ estando solo indicado en aquellos pacientes que tienen una contraindicación absoluta de operación⁽⁵⁾.

Cuando se decide la *intervención quirúrgica* el cirujano deberá hacer una correcta y agresiva⁽⁴⁸⁾ exploración, la cual será más dificultosa si existen operaciones previas^(12, 17).

Se deberá examinar con cuidado hígado, epiploon menor, mesocolon, mesenterio. No es raro encontrar el tumor en los ganglios linfáticos, los cuales con biopsia extemporánea evidenciarán metástasis de estructura endócrina^(12, 15, 43). Se deberá explorar el duodeno exhaustivamente, los tumores submucosos del duodeno pueden medir menos de 5 mm^(12, 15) pudiendo dar metástasis y esto prueba su malignidad justificando los esfuerzos de localización a efectos de su resección⁽¹⁵⁾. La exploración agresiva hizo posible la identificación en tres cuartas partes de los pacientes con gastrinomas resecados⁽⁴⁸⁾.

Si por los elementos previos se piensa firmemente en un SZE y no se encuentra tumor puede estar indicada la gastrectomía total^(39, 40) o bien se realizará una pancreatectomía distal con una hemigastrectomía y vaguectomía, ya que de esa ma-

nera puede ser tratado un SZE debido a una hiperplasia de células del antro productor de gastrina o a una hiperplasia de los islotes o microadenomatosis, 6 a 10% de los pacientes tienen solo hiperplasia de los islotes^(17, 19, 22).

Indudablemente la resección del gastrinoma, sería lo ideal a efectos de intentar la curación de la enfermedad, y hay experiencia en la resección del tumor para la curación del SZE^(5, 20, 44). Solo 25% de los tumores son solitarios en el SZE y por lo tanto con potencialidad para ser resecables⁽⁴⁴⁾. Pero nunca es posible predecir que toda la masa tumoral ha sido resecada⁽³⁹⁾ por eso la sugerencia original de Zollinger y Ellison que la gastrectomía total sería el tratamiento de esta afección ha sido casi profética⁽³⁸⁾.

Se oponen a la resección del tumor dos obstáculos anatómicos, irresecabilidad, por el tumor o sus metástasis o que no pueda ser identificado⁽¹⁸⁾.

Más del 50% de los pacientes tienen varios tumores^(2, 4, 12, 16, 19), más del 50% son irreconocibles, y existe más del 50% de recidivas de la afección cuando el tumor ha sido extirpado^(21, 22, 38, 39). En un reciente trabajo Deveney 52 pacientes en 21 no pudo encontrar el tumor, 40%⁽⁵⁾.

Se realizará la resección del tumor cuando el mismo por su localización permita realizar una pancreatectomía distal o una enucleación cuando está ubicado en la cabeza del páncreas o duodeno, ya que realizar una duodenopancreatectomía en estos tumores de lento crecimiento tendría una mayor morbimortalidad que una gastrectomía total y además en caso que luego de una duodenopancreatectomía recidivara habría que completar con una gastrectomía total lo que sería prácticamente incompatible por las secuelas nutricionales^(5, 12, 29).

Cuando se puede hacer la enucleación o la pancreatectomía distal podría ser el procedimiento inicial ya que tiene menos mortalidad que la gastrectomía total⁽⁵⁾, aunque el riesgo de complicaciones ulcerosas en pacientes con resección incompleta del tumor es prohibitivamente alta⁽⁵⁾, ya que requerirá posteriormente gastrectomía total^(5, 12).

Poder afirmar en el intraoperatorio que la exéresis tumoral es completa es muy difícil, ya que sin bien se podrían realizar acrobacias biológicas dosificando la gastrina en venas regionales, debemos saber que a veces el descenso de los valores de gastrina a veces demora varios días⁽²⁾.

Los dos criterios esenciales que la exéresis tumoral ha sido eficaz es la ausencia de recidiva de la hipersecreción gástrica y la negativización del test de la secretina^(2, 5). Si bien la caída en el post

operatorio inmediato es un índice adecuado, ha sido descrito el aumento gradual en meses y años de estos niveles⁽¹²⁾, así como la persistencia de niveles altos hasta 5 años a pesar de la resección del gastrinoma⁽⁴⁸⁾, por lo que si no se hace gastrectomía total el paciente deberá tomar bloqueadores H_2 .

Se aconseja seguimiento con una dosificación mensual de gastrinemia en el primer año y bi anual en el futuro⁽⁵⁾.

Para tener una idea de esta enfermedad, veamos la serie de Deveney de 1983⁽⁵⁾ de 52 pacientes. En 21 (40%) no encontró tumor; en 31 (60%) se evidenció el tumor, intentó resección curativa en 11 (21%) pero fue exitoso en 6 (12%). De 19 pacientes sin AEM tuvo éxito en 5 (26%). Hizo gastrectomía total en 40 con una mortalidad post operatoria del 3%.

Creemos que esta serie puede ser demostrativa de la vigencia actual todavía de la gastrectomía total.

Dicen Zollinger y Ellison⁽⁴⁸⁾: "El manejo quirúrgico del gastrinoma conviene dirigirlo hacia la resección tumoral agresiva y a la vaguectomía, confinando a la terapéutica post operatoria con cimetidina para controlar la hipersecreción gástrica. La gastrectomía total debería reservarse para los casos en que la cimetidina no es efectiva y para aquellos que no se desean tomar dicha droga por el resto de sus días".

La gran mortalidad que producen estos tumores es debido a complicaciones de la secreción gástrica⁽¹²⁾, la mortalidad entre los malignos (vivos 44%) y los benignos, 58%, ha sido realmente pequeña por cual, realmente lo que interesa es extirpar el órgano efector.

Pasano (discusión en 5) cree que la gastrectomía sigue siendo efectiva, dice que la gastrectomía total tiene 95% de éxitos y 3% de mortalidad, la resección del gastrinoma 70% éxitos y 9% de mortalidad.

Thompson⁽⁴⁰⁾ señala en una serie acumulativa de varios autores, la gastrectomía total tiene una mortalidad del 5,6%. Zollinger tiene 2,3%⁽⁴⁸⁾ hay que recordar en la urgencia la mayor mortalidad⁽⁴³⁾.

Laurence (discusión en 5) cree que la gastrectomía total tiene indicación cuando no hay tumor resecable y cuando se controla pobremente con la cimetidina.

Hay autores que dicen⁽⁹⁾ que cuando el tumor primario es identificado, a la extirpación del mismo, cuando ello es posible sin aumentar la morbi-mortalidad, se debe agregar la gastrectomía total⁽⁴¹⁾.

De una serie de 35 pacientes⁽¹²⁾ sobrevivieron el 84% cuando a la resección del tumor se agregó

la gastrectomía total, frente a una sobrevida del 60% a los que solo se les extirpó el tumor de la cola del páncreas.

Se ha hablado de un "factor gástrico" de regulación del crecimiento tumoral. Algunos autores^(12, 13, 38) evidenciaron que una vez realizada la gastrectomía total el tumor o sus metástasis regresaban, otros autores⁽³⁹⁾ no lo han podido demostrar.

Si existen metástasis lejanas se obtiene una mayor supervivencia si se hace gastrectomía total^(12, 16, 38). La existencia de metástasis hepática no es una contraindicación para la gastrectomía total⁽⁴⁹⁾.

Al realizar la gastrectomía total y no llega ácido al duodeno, que es el principal estímulo de liberación de secretina, ésta se segregaría y por lo que tanto no estimularía al gastrinoma o sus metástasis⁽¹¹⁾.

No se debe dejar un casquete de tejido gástrico para facilitar la anastomosis ya que se han descrito úlceras recidivadas con perforación y sangrado aún en ese pequeño sector remanente^(12, 19).

Cuando el SZE integra la AEM (adenomatosis endócrinas múltiples) tipo I o Werner, el porcentaje de tumores múltiples secretantes de gastrina es mayor^(5, 8, 14, 29) y se debe en esos casos comenzar con la extirpación del adenoma paratiroideo, ya que a veces eso mejora la sintomatología, sin embargo esto requiere posterior evaluación⁽²²⁾, se debe comenzar con el que de más síntomas⁽⁴⁷⁾, debe recordarse la posibilidad que la gastrectomía total descienda el calcio^(2, 5).

El porcentaje de curación por resección del gastrinoma es mayor cuando el SZE no integra la AEM⁽⁵⁾, lo cual se explicaría por los focos múltiples de esta última.

En los casos evolucionados con metástasis además de la cirugía contamos con la quimioterapia, siendo la asociación del 5 fluor-uracilo y la strepocina, al parecer, la más adecuada^(2, 17, 45, 49).

PRONOSTICO. Es una enfermedad potencialmente letal. La mortalidad en general no se debe a la evolución maligna del tumor, sino a los efectos extremos consecutivos a la hipergastrinemia, y la consecuente hipersecreción ácida gástrica, con la enfermedad ulcerosa gastrointestinal resultante^(9, 43).

En ausencia de tratamiento la mortalidad es del 70%^(11, 38).

El factor más importante en la sobrevida a largo plazo fue la extensión y resecabilidad del tumor⁽⁴⁸⁾.

La sobrevida de los que se les ha realizado gastrectomía total: 75% al año, 55% a los 5 y 42% a los 10 años^(13, 47).

La muerte por aumento progresivo del tumor ha sido de 17% en los que tenían gastrectomía total y de 30% en los que tenían operaciones menores^(13, 47).

La evolución de las metástasis hepática en el SZE es similar a los tumores carcinoides, que muchas veces pasan años en estado de "reposo", así en un grupo de pacientes con metástasis hepática y gastrectomía total a los 5 años la supervivencia fue de un 42%, frente a un 7% en los que no se les realizó dicho procedimiento^(13, 39).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ACKERMANS R.S. — Surgical Pathology, 6ª ed. St. Louis, Mosby, 1981.
2. BONFILS S. — Traitement du Syndrome de Zollinger-Ellison. Stratégie et approche carcinologique. Gastroenterol. Clin. Biol. 7: 653, 1983.
3. CORBELLE J.L., AMOR H.H., FERRERO J., CAMPANA E. — Úlcera péptica recurrente complicaciones hemorrágicas graves. Rev. Argent. Cir. 45: 118, 1983.
4. DELGADO B., ETALA E., MAINETTI J., PIACENZA G., TOREROLO E., VERCELLI J. — Tumores del páncreas (mesa redonda). Cir. Urug. 50: 319, 1980.
5. DEVENEY C., DEVENEY K et alii. — Resection of gastrinomas. Ann. Surg. 198: 546, 1983.
6. DIAZ F., PRADERI R., PIGNATA D., FERRAZ J., TOUYA E., RUBINSTEIN J. — Síndrome de Zollinger-Ellison. 2 nuevas observaciones. Cir. Urug. 50: 361, 1980.
7. Les difficultés de la localisation topographique du gastrinome. Gastroenterol. Clin. Biol. 7: 639, 1983.
8. DOSWORTH J.M., FISHER J.E. — Tratamiento de la úlcera péptica crónica. Clin. Quir. Norte Am. Jun.: 529, 1974.
9. DONNES G.A. — Gastrinoma. Síndrome de Zollinger-Ellison. Prensa Med. Argén. 70: 505, 1983.
10. DYCK W.P. — Cimetidina en el tratamiento de la enfermedad úlcera péptica. Clin. Quir. Norte Am. 5: 853, 1979.
11. EBEID A., FISHER J.E. — Gastrina y enfermedad ulcerosa, conocimientos actuales al respecto. Clin. Quir. Norte Am. 125, 9, dic. 1976.
12. FOX P., HOFFMAN J., WILSON S., DE COSSE J. — Tratamiento quirúrgico del Síndrome de Zollinger-Ellison. Clin. Quir. Norte Am. Ab: 391, 1974.
13. FOX P., HOFMANN J., DECOSSE J., WILSON S. — The influence of total gastrectomy on survival in malignant Zollinger-Ellison Tumors. Ann. Surg. 180: 558, 1974.
14. HAUBRICH W., BERK J. — Aspectos médicos de los tumores endócrinos. En: Bockus H.L. - Gastroenterología. 3ª ed. Barcelona, Salvat, 1981, t.3.
15. HAUTEFEUILLE P., VALLEUR P., GALIAN A., BERNIER J., ROCHE A., RASSONNIER A. — Localisation d'un gastrinome maligne de 3 mm duodéno pancréatocetomie céphalique a espoir curateur. Chirurgie, 105: 455, 1979.
16. HESS W. — Enfermedades de las vías biliares y del páncreas. Barcelona. Científico Médica, 1980.
17. HIGGINS G.A. — Tumores de células de los islotes pancreáticos: insulinos, gastrinomas y glucagonomas. Clin. Quir. Norte Am. 1: 133, 1979.
18. LAFON J., PIN G., TREFFOT M., MATHIEU J. — Syndrome de Zollinger-Ellison a symptomatologie inhabituelle. Mise en évidence du gastrinome par wirsungographie endoscopique. Nouv. Presse Méd. 9: 1141, 1980.
19. LIARD W., GENINAZZI H., BERTULLO H., PIZARROSA C., AGUIRRE B., ROBLE A., OTEGUI J., TOUYA E. — Síndrome de Zollinger-Ellison. Cir. Urug. 48: 497, 1978.
20. LONG T., BARTON T., DRAFFIN R., REEVES W., McCARTY K. — Conservative management of the Zollinger-Ellison Syndrome. Ectopic gastrin production by an ovarian cystadenoma. JAMA, 243: 1837, 1980.
21. MANNEL A., BORSOOK D., DIAMANTES T. — Recurrent ulceration and hypergastrinaemia in the gastrectomized patient. An approach to diagnosis. S. Afr. J. Surg., 21: 35, 1983.
22. McCARTHY D. — Current concepts. The place of surgery in the Zollinger-Ellison Syndrome. N. Engl. J. Med. 302: 1344, 1980.
23. MIGNON M., VALLOT T., GALMICHE J.P., DUPAS J., BONFILS S. — Interest of a combined antiseecretory treatment, cimetidine and pirenzepin, in the management of severe forms of the Zollinger-Ellison syndrome. Digestion 20: 56, 1980.
24. MUKAI K., GROTTING J.C., GRAIDER M., ROSAI J. — Retrospective study of 77 pancreatic endocrins tumors using the immunoperoxidas method. Am. J. Surg. 6: 387, 1982.
25. NEWSUME H.H. — Adenomatosis endócrina múltiple. Clin. Quir. Norte Am., ab: 385, 1974.
26. PINCUS J. — Funciones endócrinas del páncreas. En: Bockus J.L. — Gastroenterología. 3ª ed. Barcelona, Salvat, 1981, t.3, p. 1007.
27. FUMARINO H., CSENDES A., VIVANCO N., STEVENSON C., PINEDA G. — Síndrome de adenomas endócrinos múltiples (AEM) tipo I (SAEM I) forma familiar. Rev. Méd. Chile 108: 221, 1980.
28. REVETRIA R., CAMPOS PIERRI N., PORRAS Y., DECOUD S. — Restitución del tránsito en la gastrectomía total por el procedimiento de Tomoda. Congreso Uruguayo de Cirugía, 31º. Montevideo, 1980.
29. RIGAUD D., BAUER P., HERVOIR P. et alii. — Association hiperparathyroidie syndrome Zollinger-Ellison. 4 observations. Nouv. Presse Med. 10 avril 11: 1982.
30. ROBINS S. — Patología estructural y funcional. 5ª ed. México, Interamericana, 1976.
31. ROCHE A., CAPEAU J., HALIMI P. — Méthodes radiologiques de localisation des tumeurs endocrines du pancréas. Gastroenterol. Clin. Biol. 7: 49, 1983.
32. RODRIGUEZ DE ARMAS, R., CASTIGLIONI J.C., KONINCKS A., SACCONI R., VIGNOLO W. — Valoración continua de la secreción ácida por el estómago de rata. Su aplicación al diagnóstico de los tumores ulcerógenos del páncreas. Cir. Urug. 43: 73, 1973.
33. ROMANUS M., NEAL J., DILLEY W. and alii. — Comparison of four provocative tests for the diagnosis of gastrinoma. Ann. Surg. 197: 608, 1983.
34. RUBINSTEIN J.P., AGUIRRE B., ESTAPE G., RUOCCO A., ROBLES A., TOUYA E. — Importancia de la gastrina sérica en la clínica. Arch. Méd. Int. Urug. 5: 93, 1983.
35. RUOCCO A., AGUIRRE B., ESTAPE G., RUBINSTEIN J., ROBLES A., TOUYA E. — Valor de la dosificación de gastrina por radioinmunoanálisis en la clínica. Cir. Urug. 50: 7, 1980.
36. STAGE J.G., BONFILS S., MIGNON M., STADIL F. — Prolonged secretory inhibition during cimetidine treatment in Zollinger-Ellison patients. Scand. J. Gastroenterol. 1: 401, 1982.
37. STERBERGER L.A. — Immunocytochemistry. 2ª ed. New York, Wiley, 1979.
38. STREMPLE J.F. — Gastrinomas, tumores productores de gastrina. Clin. Quir. Norte Am. ab: 303, 1975.
39. THOMPSON J., REEDER D., VILLAR H., FENDER R. — Na-

- tural history and experience with diagnosis and treatment of the Zollinger-Ellison syndrome. *Surg. Gynecol. Obstet.* 140: 721, 1975.
40. THOMPSON J.C., LEWIS B., WIENER I., TOWNSEND G. — The role of surgery in the Zollinger-Ellison syndrome. *Ann. Surg.* 197: 594, 1983.
 41. VARA THORBECK R., MAZA J., QUESADA A. — Apudomas pancreáticos orto y paraendócrinos (aportación de cuatro casos personales). *Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig.*, 61: 124, 1982.
 42. VARAS LORENZO M., ROCA M. — Efecto de la administración endovenosa de calcitonina sobre los niveles séricos de gastrina, en pacientes con úlcera péptica, hepatopatía crónica y síndrome de Zollinger-Ellison. *Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig.* 63: 421, 1983.
 43. WARREN K. — Aspectos quirúrgicos de los tumores endócrinos. En: Bockus H.L. - *Gastroenterología*. 3ª ed. Barcelona, Salvat, 1981, t.3, p. 1219.
 44. WOLFE M., ALEXANDER R., MCGUIGAN J. — Extrapancratic, extraintestinal gastrinoma. Effective treatment by surgery. *N. Engl. J. Med.* 306: 1533, 1982.
 45. WOOD J., POLAK J., BLOOM S. — Gut hormone secreting tumours. *Scand. J. Gastroenterol.* 18 (sup. 82): 165, 1983.
 46. ZOLLINGER R.M., ELLISON E.H. — Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancrea. *Ann. Surg.* 142: 709, 1955.
 47. ZOLLINGER R.M. — El síndrome de Zollinger-Ellison. En: Najarian, Delaney. - *Cirugía del hígado-páncreas y vías biliares*. Barcelona, Científico Médica, 1978, p. 331.
 48. ZOLLINGER R.M., ELLISON E.C., FABRI P., JOHNSON J., SPARKS J., CAREY L. — Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors. Twenty-five-years appraisal. *Ann. Surg.* 192: 422, 1980.
 49. ZOLLINGER R.M., ZOLLINGER R.M. Jr. — Ulcerogenic tumors of the pancreas. In: Maingot. - *Abdominal Operations*. 7th ed. New York, Appleton, 1987.