

TUMORES NEUROENDÓCRINOS DEL PÁNCREAS

ENRIQUE SÍVORI

Profesor de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Ex-Jefe de Cirugía del Hospital Italiano de Buenos Aires

DIEGO BLANCO

Médico Cirujano Servicio de Cirugía, Hospital Italiano de Buenos Aires

Se denomina sistema neuroendócrino a un conjunto de células distribuidas en forma difusa en el epitelio del tracto digestivo y sus glándulas anexas y en numerosos tejidos extradigestivos (como cerebro, pulmón, retroperitoneo, mediastino, etc.), que comparten la capacidad de elaborar y secretar aminas y/o polipéptidos con actividad hormonal o de neurotransmisor. Los tumores neuroendócrinos son un grupo heterogéneo de neoplasias que derivan de éstas células, descritas originalmente por el patólogo alemán Freytes y caracterizadas luego, en la década del 60 por Pearse como pertenecientes al sistema APUD.

Los tumores neuroendócrinos del páncreas (TNEP), a pesar de ser neoplasias poco frecuentes, ya que se diagnostican 1 a 2 casos por cada 100000 habitantes por año, despiertan interés en el ámbito de varias especialidades médicas (endocrinólogos, clínicos, cirujanos, especialistas en diagnóstico por imágenes) al representar grandes desafíos de diagnóstico y tratamiento⁹.

Si bien su origen aparente está en los islotes pancreáticos, actualmente los datos disponibles indican que se originan en células neuroendócrinas pluripotenciales (stem cells) del epitelio ductular de la glándula.

No ha sido posible identificar un origen embrionario común para todas las neoplasias derivadas del tejido neuroendócrino, y en consecuencia han surgido numerosas clasificaciones, algunas de ellas confusas. La American Society of Clinical Pathology recomendó en el año 2000 considerar dos grandes grupos de tumores: los de origen epitelial y los de origen neural. (Cuadro 1)

A pesar de la existencia de un subgrupo de TNEP que no producen hormonas (los llamados tumores no funcionantes), la principal característica de estas neoplasias es la de secretar péptidos o aminas con funciones hormonales, que dan lugar a manifestaciones clínicas típicas (tumores funcionantes). Desde el advenimiento de las técnicas histológicas de inmunomarcación y las determinaciones en plasma de péptidos y aminas circulantes por radioinmunoensayo, se sabe que los tumores neuroendócrinos son pluripotenciales y secretan en general más de una sustancia activa,

TIPO I Epiteliales	TIPO II Neurales
Tumor Carcinoide	Feocromocitoma
Insulinoma	Medular de tiroides
Gastrinoma	Paraganglioma
Glucagonoma	Neuroblastoma Clásico
Vipoma	Neuroblastoma Olfatorio
Péptido Pancreático	Tm. Neuroectodérmicos primitivos
Neurotensinoma	Meduloblastoma
Enteroglucagonoma	Retinoblastoma
Somatostatinoma	Pineoblastoma
	Neuroepitelioma Periférico

Cuadro 1. Clasificación (ASCP) de los Tumores Neuroendócrinos

habiendo generalmente una hormona dominante que es la que permite una correcta denominación basada en los cuadros clínicos. A pesar de que se han descrito más de 50 tipos distintos de células neuroendócrinas, solo algunas son capaces de desarrollar tumores, desconociéndose el motivo por el cual el resto de las células no manifiestan la capacidad de transformación neoplásica⁵. La mayoría de estos tumores secretan insulina o gastrina, siendo menos frecuentes los que producen glucagon, VIP, somatostatina, polipéptido pancreático, calcitonina, etc. (Cuadro 2)

El manejo general de estas neoplasias requiere un alto nivel de sospecha diagnóstica cuando se evalúan los datos clínicos del paciente, y luego la confirmación por análisis bioquímicos de hormonas peptídicas en condiciones basa-

TUMOR	CELULA	HORMONA
Insulinoma	Beta de los islotes	Insulina
Gastrinoma	G de los islotes	Gastrina
Vipoma	Células nerviosas	VIP-PHI
Somatostatinoma	D de los islotes	Somatostatina
Glucagonoma	A de los islotes	Glucagon
Peptidoma	PP de los islotes	Polipéptido pancreático
Neurotensinoma	N = yeyuno ileon	Neurotensina
Enteroglucagonoma	I = ileon	Glicentina Oxintomodulina

Cuadro 2. Células Neuroendócrinas que Frecuentemente Generan TNEP

les y post estimulación para confirmar la presencia de un TNEP. Seguidamente debería intentarse la localización topográfica con métodos de diagnóstico por imágenes. Una vez terminada la etapa diagnóstica, se planeará el tratamiento, que tiene como base la exéresis quirúrgica, y puede ser complementada en algunos casos con la paliación medicamentosa de los síntomas¹⁹.

Frente a la detección de la lesión tumoral debemos preguntarnos, en primer lugar si se trata de un tumor funcional o no funcional²², o sea si secreta o no una hormona peptídica dosable que es la responsable del síndrome clínico del paciente. Es importante tener presente que aproximadamente el 10% de los TNEP son "no funcionantes"²⁰.

Luego se debe intentar determinar si estamos frente a un tumor benigno o maligno. El comportamiento biológico de estos tumores y sus características anatomopatológicas (se trata de tumores muy diferenciados) hacen que muchas veces sea extremadamente dificultoso distinguir entre neoplasias benignas y malignas, siendo en ocasiones la invasión tumoral directa o las metástasis a distancia los únicos signos claros de malignidad esto, en ocasiones, solo puede evidenciarse durante la cirugía²⁷.

Por último debemos diferenciar los tumores esporádicos de los que forman parte de un síndrome heredo-familiar MEN I, ya que el tratamiento quirúrgico difiere en ambos casos²⁸.

Fue Wellburn, en 1977, quien clasificó estos tumores por su localización y forma de presentación clínica en esporádicos y pluriglandulares MEN (Múltiple Endocrine Neoplasia):

A- ESPORÁDICOS:

1. Ectópicos (Gastrinoma, Vipoma)
2. Eutópicos (Neurotensinoma, Insulinoma, Glucagonoma, Somatostatina, Peptidoma, Enteroglucagonoma, Carcinoma)

B- PLURIGLANDULARES: los síndromes poliglandulares (MEN) se clasifican a su vez de la siguiente manera:

MEN I (Wermer 1954): incluye tumores de paratiroides, hipófisis y páncreas.

MEN II A (Sipple 1961): tumor medular de tiroides, tumores de las paratiroides y feocromocitoma.

MEN II B (Gorlin 1968): igual a MEN II A + ganglioneuromatosis intestinal, tumores neurogénicos, prognatismo.

MEN II C (Banik 1984): igual a MEN I + tumor suprarrenal.

El síndrome de Neoplasia Endócrina Múltiple de tipo I es un trastorno genéticamente determinado, de transmisión autosómica dominante, que se caracteriza por adenomas paratiroides, prolactinoma y tumores neuroendócrinos en

el páncreas (habitualmente isulinoma o gastrinoma). Se han descrito otros tumores (carcinoides de estómago, timo y pulmón, tumores suprarrenales, ependimomas) asociados a este síndrome¹⁷.

Frente a una neoplasia pancreática, la posibilidad de un MEN I es sugerida por la historia familiar, la presencia de multicentricidad tumoral o la aparición de más de un tipo de tumor y principalmente por el hallazgo de otros síntomas típicos, como el hiperparatiroidismo primario, aunque la ausencia de estos hallazgos no descarta el síndrome familiar. Clásicamente se consideró al hiperparatiroidismo primario como el primer síntoma en aparecer en pacientes con este síndrome, pero en la actualidad se reconoce que los TNEP pueden ser la primera manifestación de un MEN I hasta en un 50% de los casos, y además son la principal causa de muerte de este síndrome, por lo que su detección y tratamiento temprano son de suma importancia.

El diagnóstico genético se basa en la identificación en el cromosoma 11q13 de una mutación en el gen que codifica a la proteína menina.

Es deseable lograr la localización preoperatoria en todos los casos de tumores funcionantes del páncreas. A pesar de los constantes avances tanto en equipamientos como en software en TAC y RNM, con estos estudios solo se logra una localización preoperatoria en 40% a 60% de los casos, probablemente debido al pequeño tamaño de los tumores. En cambio TAC y RNM son mucho más útiles en la detección de metástasis alejadas, principalmente en el hígado.

Debido a la baja efectividad de los métodos anteriormente comentados, se han desarrollado y estudiado otras técnicas de diagnóstico, siendo la ecoendoscopia, la centellografía con análogos de somatostatina y los tests de estimulación intraarterial los que demostraron mayor beneficio.

Es ya clásico el uso del test de Imamura-Dropman, método invasivo que consiste en el dosaje hormonal en las venas suprahepáticas luego de la estimulación selectiva intraarterial con secretagogos. De esta manera se obtiene una idea patente del territorio arterial al que pertenece el tumor (localización regional).

Los avances más importantes se relacionan con la ecoendoscopia y la centellografía con análogos de somatostatina radiomarcados (octeotride con yodo 131), este último muy útil en la detección de gastrinomas¹⁵ duodenopancreáticos, gastrinomas de localización atípica y metástasis². Este estudio se basa en el hecho de que los gastrinomas expresan una elevada densidad de receptores tipo II para somatostatina.

La ecoendoscopia, a pesar de ser un método invasivo y operador dependiente, probó su gran utilidad en la detección de TNEP, sobre todo insulinomas del páncreas proximal, aunque en teoría, utilizando scanners longitudinales apropiados y con el paciente de pie se pueden visualizar correctamente todo el páncreas y hasta las glándulas suprarrenales. Además, este procedimiento se puede utilizar para dirigir biopsias con aguja fina.

Está estudiándose la utilidad del PET scan en el diagnóstico y estadificación de los TNEP. Es evidente que no existe un solo estudio por imágenes capaz de ubicar y caracterizar estas lesiones, por eso los mejores resultados se obtienen al combinar dos o más procedimientos, ya sean morfológicos (ecografía, TAC, RNM) o funcionales (PET, centellografía).

Luego de la etapa diagnóstica, el tratamiento de elección es la resección quirúrgica siempre que esta sea posible, con variaciones de tácticas según se trate de los distintos tumores. Resulta de primordial relevancia llevar al paciente a la cirugía en las mejores condiciones generales, nutricionales y preferentemente asintomático. El control preoperatorio de los síntomas puede lograrse con medidas de conducta, sobre todo alimentarias y con medicación.

INSULINOMA

Es el segundo tumor neuroendócrino gastrointestinal más frecuente luego del carcinóide, y el primero en frecuencia entre los pancreáticos (donde la localización es bastante uniforme en la cabeza, cuerpo y cola). Los esporádicos, que suman aproximadamente el 80%, suelen ser solitarios, pequeños y en su mayoría benignos. Afecta al sexo femenino en el 60% de los casos. La edad promedio de aparición es de 45 años.

Los que no se localizan en el páncreas (menos del 2%) lo hacen en zonas parapancreáticas como el estómago, duodeno o hilio esplénico, posiblemente en tejido pancreático aberrante⁶.

Los síntomas más frecuentes del insulinoma son los relacionados con la neuroglucopenia (crisis de ausencia, convulsiones, alucinaciones visuales) y los neurovegetativos por exceso de catecolaminas circulantes. Estos síntomas se presentaron en más del 90% de los casos, y principalmente en situaciones de ejercicio o ayuno prolongado (Cuadro 3).

Psiquiátricos	Cambios de conducta Irritabilidad Depresión Confusión Alucinaciones Pseudodemencia
Neurológicos	Astenia, vértigo, alucinaciones, visión borrosa, diplopía, nistagmo, disartria, temblor, hiperreflexia, crisis convulsivas, coma, daño cerebral
Cardiovasculares	Taquicardia, palpitaciones Angor Bloqueos Arritmias
Digestivos	Náuseas y vómitos Diarreas, obesidad, salivación, úlceras

Cuadro 3. Síntomas de Hiperinsulinismo

Los mecanismos metabólicos intratumorales generadores de eventos que llevan a la hipoglucemia son la síntesis y secreción rápida de insulina no regulada por los niveles de glucemia (secreción autónoma), y la elaboración y secreción de insulinas patológicas de vida media prolongada.

Para la confirmación diagnóstica la clásica tríada de Whipple (hipoglucemia durante el ayuno o el ejercicio, con glucemias menores a 50 mg%, y la reversión rápida de los síntomas al administrar glucosa) conserva toda su vigencia. El test de ayuno controlado, que se realiza evitando la ingesta durante 24, 48 y hasta 72 hs., con el paciente internado, seguido de la determinación del índice insulina/glucemia es de enorme utilidad. Niveles de glucosa en suero menores a 45 mg/dl, junto con una concentración de insulina plasmática inmunorreactiva inapropiadamente alta (mayor a 5 Mu/ml), y con un índice insulina/glucemia mayor a 0.3 confirman el diagnóstico de insulinoma con un nivel de seguridad de hasta el 98%.

La elevación correspondiente de péptido C implica que hay hipersecreción endógena de insulina, y sirve para detectar pacientes consumidores de insulina exógena. Los insulinomas malignos secretan una gran proporción de proinsulina en comparación con los benignos, y esto puede ser utilizado como indicador de malignidad.

El diagnóstico topográfico no es sencillo, teniendo en cuenta que casi un 70% de los tumores son menores a 1,5cm, y que pueden ser isodensos con el resto del tejido pancreático. La positividad diagnóstica TAC helicoidal (Fig. 1) y la RNM oscila entre el 30% y el 50%. La de la angiografía digital (Fig. 2) es mayor, 60%, particularmente en cuerpo y cola del páncreas.

La ecoendoscopia, test muy efectivo en la localización de éstos tumores, puede ser negativa en alrededor de un 10% de los casos (generalmente se trata de tumores pedunculados, isoecóicos con el páncreas normal o que se ubican en las porciones más distales de la glándula)

La estimulación intraarterial (hepática, esplénica, gastro-

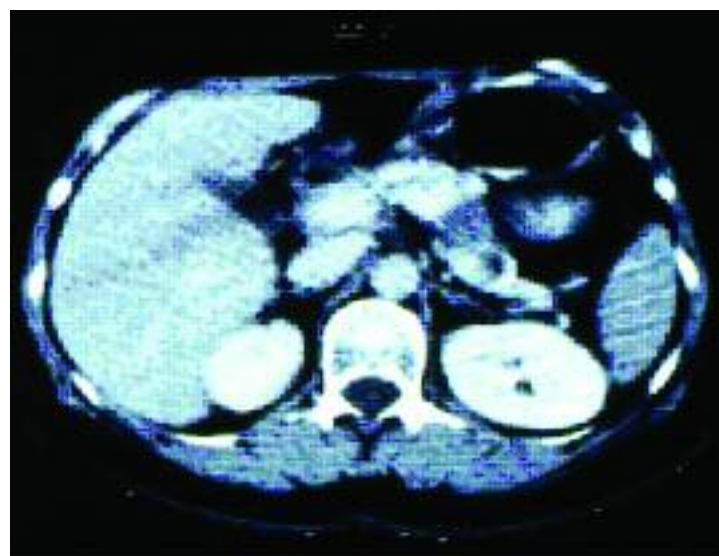


Fig. 1. TAC de Abdomen. Insulinoma Pancreático



Fig. 2. Angiografía Digital. Insulinoma Pancreático

duodenal y mesentérica superior) con calcio y/o secretina para luego medir insulina en las venas suprahepáticas (test de Imamura-Dopmann)³ logra la mayor precisión de localización preoperatoria (85% a 90% de las lesiones). Cuando todos los territorios arteriales estimulados causan el aumento de la secreción de insulina debe pensarse en enfermedad multicéntrica, hiperplasia de los islotes o nesidioblastosis⁸.

A pesar de los avances diagnósticos, todavía se observa que aproximadamente el 5% de los pacientes son portadores de insulinomas ocultos¹⁰, situación que plantea importantes problemas de manejo clínico y quirúrgico. La mayoría de estos tumores se encuentran en la cabeza del páncreas.

El tratamiento ideal de los insulinomas, benignos o malignos, es su extirpación quirúrgica, pudiendo realizarse la enucleación (Fig. 3) en adenomas benignos, la pancreatectomía a la izquierda del eje mesentérico portal con o sin conservación del bazo (Figs. 4 y 5) en lesiones del cuerpo y cola que no pueden ser enucleadas por su tamaño, ubicación o contacto con el conducto de Wirsung (esto se ve claramente con el uso de la ecografía intraoperatoria), y hasta la duodenopancreatectomía, con conservación del píloro de ser posible, en algunas lesiones de la cabeza del páncreas de gran volumen o que están cerca de los conductos biliares o pancreáticos principales. Siempre debe tenerse en cuenta la posibilidad de multicentricidad (presente en 10% de los casos), y en estos casos sospechar la existencia de un síndrome de Werner (MEN I).

Durante la cirugía, la movilización pancreática completa, con palpación bimanual y el uso de la ecografía intraoperatoria¹² con transductores de 7,5 mHz logran un diagnóstico topográfico en más del 95% de los casos (Fig. 6). La confirmación de resección completa de la masa celular hiperfuncionante puede efectuarse con el uso de tests rápidos de detección de insulina, cuando se sospecha la presencia de tumores múltiples (determinación de insulina rápida en 8 minutos).

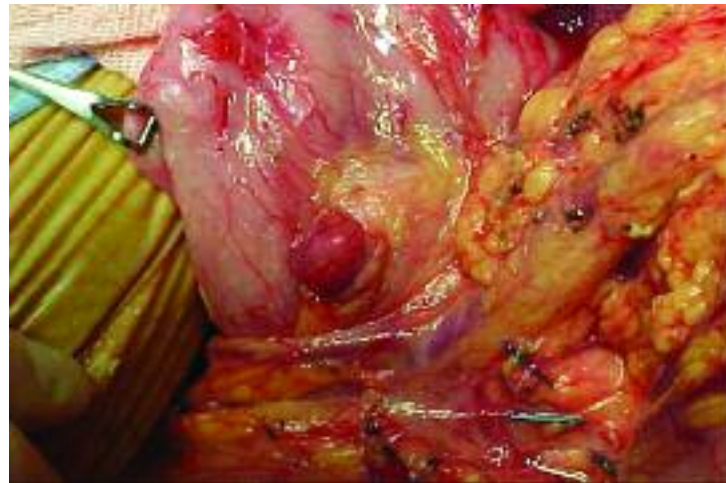


Fig. 3. Insulinoma de la Cabeza del Páncreas, Listo para la Enuclación.



Fig. 4. Pieza de Pancreatectomía Izquierda por Insulinoma.



Fig. 5. Esplenopancreatectomía Distal por Insulinoma.

En los casos de MEN-I la conducta es diferente, recomendándose la enucleación de todos los tumores en la cabeza el páncreas y la resección del páncreas distal.



Fig. 6. Ecografía Intraoperatoria.

Previamente al tratamiento de la neoplasia pancreática debe extirparse el adenoma paratiroideo cuando esté presente.

En los pocos casos en que el tumor no puede ser localizado se recomienda la biopsia del páncreas distal (para descartar nesidioblastosis), y contemporizar el tratamiento quirúrgico extremando las medidas diagnósticas, pensando en una reexploración ulterior (Fig. 7). Frente a pacientes con insulinooma oculto es conveniente evitar las resecciones pancreáticas "a ciegas"⁷⁻¹³.

La cirugía laparoscópica del páncreas⁴ es un procedimiento poco difundido, debido a las características anatómicas de la glándula y a las dificultades técnicas que se suscitan durante su ejecución. Debido a que los insulinoomas, como se dijo, suelen ser tumores solitarios, pequeños, benignos y localizados muchas veces en el cuerpo y cola, algunos autores consideran que las enucleaciones o pancreatectomías distales laparoscópicas son posibles y seguras en casos seleccionados, sobre todo utilizando la ultrasonografía translaparoscópica en un intento de reemplazar a la exploración bimanual y la ecografía intraoperatoria.

Medidas conductuales como el aumento en la frecuencia de las comidas, y evitar el ejercicio prolongado, junto con drogas como el diazóxido o el octeotride pueden llevar a un relativo control de los cuadros de hipoglucemia antes de la cirugía.

Los resultados de la cirugía son excelentes, con alto porcentaje de curaciones y bajo índice de complicaciones. En cuanto a los cuidados postoperatorios, las fístulas pancreáticas son la causa de morbilidad mas frecuente y se manejan con drenaje adecuado y eventualmente el uso de octeotride cuando no se agotan espontáneamente.

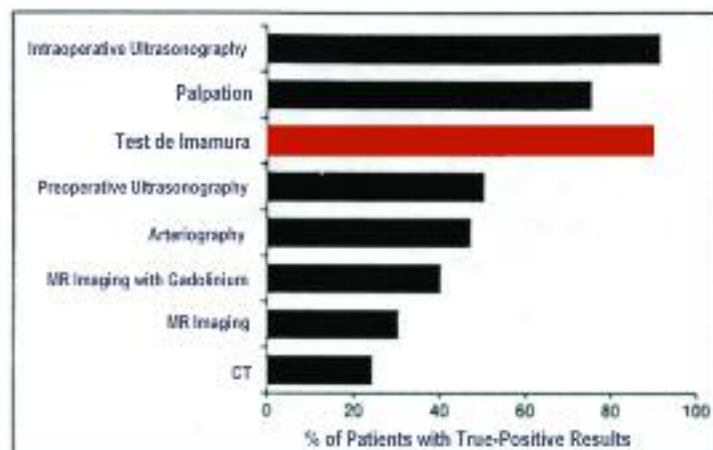


Fig. 7. Resultados de los Distintos Estudios Topográficos. Modificado de Boukham y col. Arch Surg. Ago.1999

NESIDIOBLASTOSIS

El término nesidioblastosis (utilizado originalmente por Laidlaw en la década del 30) describe una enfermedad heterogénea, descrita en neonatos¹⁴, que se manifiesta como hipoglucemia hiperinsulínica persistente de la infancia. La incidencia anual en recién nacidos es de 1 por cada 50000 (esta incidencia aumenta significativamente en regiones con alto grado de consanguinidad).

En los adultos la existencia de esta patología ha sido cuestionada, pero actualmente se considera que 0,5 a 7% de los casos de hiperinsulinismo orgánico se deben a nesidioblastosis.

Los hallazgos histopatológicos característicos incluyen hipertrofia de islotes, un aumento del número de células neuroendócrinas brotando de los conductos pancreáticos, y la neoformación de islotes desde los conductos.

La forma de presentación, características genéticas y estrategias diagnósticas y de tratamiento difieren entre los adultos y los recién nacidos.

La presentación clínica en infantes varía desde retraso mental hasta hipoglucemias que amenazan la vida, incluyendo macrosomía (que sugiere hiperinsulinismo prenatal) y signos inespecíficos como letargia, alteraciones en la alimentación o coma.

Aproximadamente en el 50% de los pacientes neonatos estudiados las características genéticas de la enfermedad pueden ser definidas y permiten clasificarla en tres tipos:

- Enfermedad familiar de herencia autosómica recesiva con mutaciones en los genes SUR1 y Kir6.2, localizados en el cromosoma 11p15. Histopatológicamente este grupo muestra hipertrofia difusa de células beta.
- Mutaciones del gen GLUD1 heredadas en forma autosómica dominante, con cambios histopatológicos parecidos al anterior, pero menos manifiestos.
- Pérdida de material genético en el cromosoma 11p15 con alteraciones en los genes SUR1 y Kir6.2 y también en los genes H19IGF2 y P57KIP2. Se manifiesta por hipertrofia e hiperplasia focal.

La relación lineal normal en los adultos entre los niveles plasmáticos de insulina y la concentración de glucosa no se observa en los recién nacidos. El diagnóstico se establece por parámetros bioquímicos como el requerimiento de más de 6 a 8 mg/kg/min de glucosa para mantener una glucemia por arriba de 45 mg/dl, niveles inapropiadamente altos de insulina y péptido C asociados a niveles inapropiadamente bajos de ácidos grasos y cuerpos cetónicos durante la hipoglucemia y ausencia de cetonuria.

La diferenciación preoperatoria entre las formas focales o difusas en neonatos se logra con métodos invasivos como el muestreo de sangre venosa pancreática por vía percutánea transhepática.

Los casos severos no suelen responder al tratamiento clínico y son pasibles de una resolución quirúrgica temprana para controlar la hipoglucemia. Debe realizarse una pancreatectomía parcial en los casos de enfermedad focal y una pancreatectomía del 95% en los casos de enfermedad difusa.

En los pacientes adultos la nesidioblastosis se manifiesta por los típicos síntomas de neuroglucopenia y hiperactividad catecolamínica, aunque a diferencia de los pacientes con insulinomas, estos síntomas pueden manifestarse luego de la ingesta. El aspecto histopatológico y las alteraciones genéticas no están tan bien definidas en los adultos. Las mutaciones en los genes SUR1 y Kir6.2 suelen no estar presentes y los criterios diagnósticos morfológicos incluyen cambios similares a los descritos en el tipo 2 de la forma infantil. El diagnóstico se realiza con el test de ayuno controlado.

El tratamiento es quirúrgico y debe intentarse la localización preoperatoria de las lesiones en todos los casos, utilizando los tests invasivos de estimulación con calcio cuando los métodos por imágenes no invasivos son negativos, y la localización quirúrgica con movilización total de la glándula y ecografía intaoperatoria. La extensión de la resección se basa en los hallazgos operatorios o en los resultados de los estudios realizados previamente.

GASTRINOMA

Es un tumor infrecuente con un índice diagnóstico de 1.5 casos por millón de habitantes por año. En el tracto gastrointestinal, el duodeno es la localización más frecuente, siendo el compromiso pancreático el que ocupa el segundo lugar. Se denomina triángulo del gastrinoma (Passaro) al territorio comprendido entre la unión cístico-coledociana, el borde de las segunda y tercera porciones del duodeno y el cuello del páncreas. Es en esta región donde asientan la gran mayoría de los gastrinomas.

La relación hombre/mujer es aproximadamente 2/1, y la edad media de aparición alrededor de la quinta década de la vida.

La mayoría de los gastrinomas son malignos y hasta un 40% de los casos se presentan en el contexto de un MEN-I¹⁶.

La enfermedad ulcerosa es la forma de presentación más común, siendo la segunda la diarrea de difícil control, aunque este último tipo de manifestación va en aumento desde el uso masivo de inhibidores de la bomba de protones (IBP) en el tratamiento de los síntomas úlcero-pépticos. Los IBP logran controlar la hiperacidez con dosis muy altas comparadas con las que se utilizan en la enfermedad úlcero-péptica. Algunas úlceras se pueden ubicar en lugares poco frecuentes como el esófago o yeyuno. La mucosa gástrica es característicamente hipertrófica²¹.

El diagnóstico se logra mediante el uso de tests bioquímicos para determinar elevación de los niveles de gastrina inmunoreactiva sérica (por encima de 100 pg/ml en ayunas), y la medición de una secreción gástrica basal mayor a 15 meq/h o 0.5 meq/h si el paciente sufrió una resección gástrica previa. En casos inciertos deben utilizarse los tests de estimulación, y el aumento de gastrina sérica por encima de 200 pg/ml luego de la administración de secretina (test de Bradley) o de 400 pg/ml luego de la administración de calcio son diagnósticos.

El gastrinoma no es la única afección que cursa con hipergastrinemia (Cuadro 5).

Hipergastrinemias con normo/hipo secreción ácida

Anemia perniciosa, gastritis crónica, cáncer gástrico, vagotomías, feocromocitomas, vitiligo, hipercorticismos, acromegalia, etc.

Hipergastrinemias con hiper secreción ácida

Síndrome de Zollinger-Ellison, antro gástrico retenido, IRC, síndrome pilórico, hiperplasia G antral, síndrome de intestino corto, leucemias con hiperistaminemia, mastocitosis sistémica, artritis rumatoidea

Cuadro 5. Hipergastrinemias

El diagnóstico topográfico de estos tumores también es dificultoso, siendo actualmente el centellograma con análogos de somatostatina¹ (octeotride) marcada con Iridium 121 (Fig. 9) el procedimiento de mayor utilidad diagnóstica. Otros estudios como TAC, RNM o Ecoendoscopia (Fig. 8) demostraron menor eficacia en la localización²⁴.

El control de los síntomas en el estadio preoperatorio puede lograrse con Inhibidores de la Bomba de Protones a dosis elevadas (que triplican y hasta cuatriplican las necesarias para el control de la enfermedad úlcero-péptica).

El tratamiento quirúrgico es considerado el mejor recurso para controlar la evolución de este tumor y la exploración quirúrgica debe incluir un cuidadoso examen del duodeno además de la evaluación del páncreas. Los tumores menores a 5 mm deben ser enucleados siempre que sea posible. Los que no pueden ser enucleados requieren resecciones mayores, y siempre debe realizarse una linfadenectomía regional. Como en el caso de los insulinomas, también deben evitarse las resecciones a ciegas.

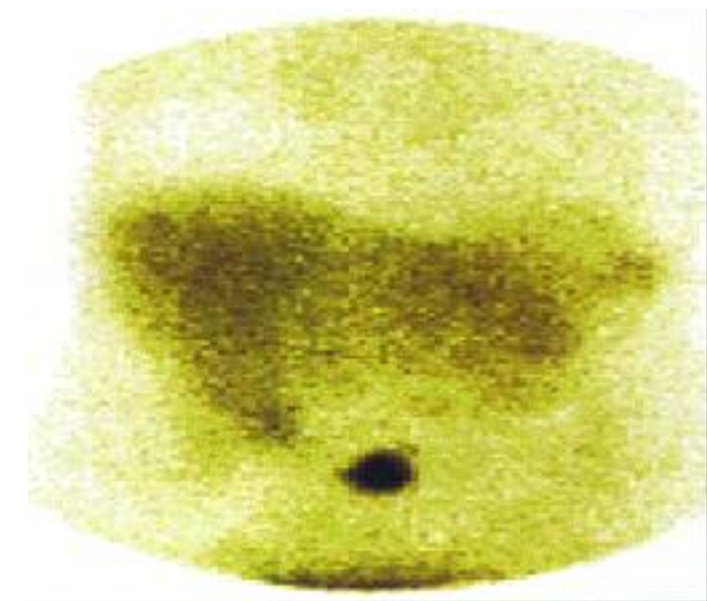


Fig. 8. Centellograma con Octeotride

El lugar de las gastrectomías subtotaless o totales con el objetivo de controlar los síntomas ha perdido vigencia, siendo su ejecución excepcional desde el uso amplio de los IBP para manejar la enfermedad ulcerosa.

TNE MENOS FRECUENTES

Los glucagonomas son tumores compuestos por células semejantes a las células alfa de los islotes, que secretan glucagon y predominantemente proglucagon observándose en los pacientes una hiperglucagonemia permanente con niveles bajos de insulina. Son más frecuentes en el sexo femenino y se presentan alrededor de los 60 años de edad. Se manifiestan por signos cutáneos (rush, eritema necrolítico migratorio), diabetes, hipoalbuminemia e hipoaminoacidemia, anemia y adelgazamiento. Pueden ser esporádicos o formar parte de un MEN-I. Se ubican preferentemente en el páncreas distal y en su mayoría son malignos, con metástasis hepáticas al momento del diagnóstico. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección.

Los tumores secretantes de polipéptido intestinal vasoactivo (VIPomas) son más raros aún (alrededor del 5% de los TNEP), y se manifiestan por diarrea acuosa profusa que puede descompensar al paciente, hipokalemia y aclorhidria. Otros síntomas menos frecuentes son hipercalcemia, diabetes, flushing, tetania y cuadros psicopáticos. Suelen ser únicos, de gran tamaño y malignos (aproximadamente 2/3 de los casos presentan metástasis en el momento de la exploración). Se presentan más frecuentemente en el sexo masculino y con una edad promedio de 45 años. Ante la sospecha de este tumor se indica efectuar determinaciones de VIP en plasma, y valores reiteradamente superiores a 200 pg/dl confirman el diagnóstico. La resección tumoral y eventualmente la remoción de metástasis parapancreáticas y hepáticas constituye el tratamiento de elección. La cirugía de reducción de masa tumoral es de utilidad y

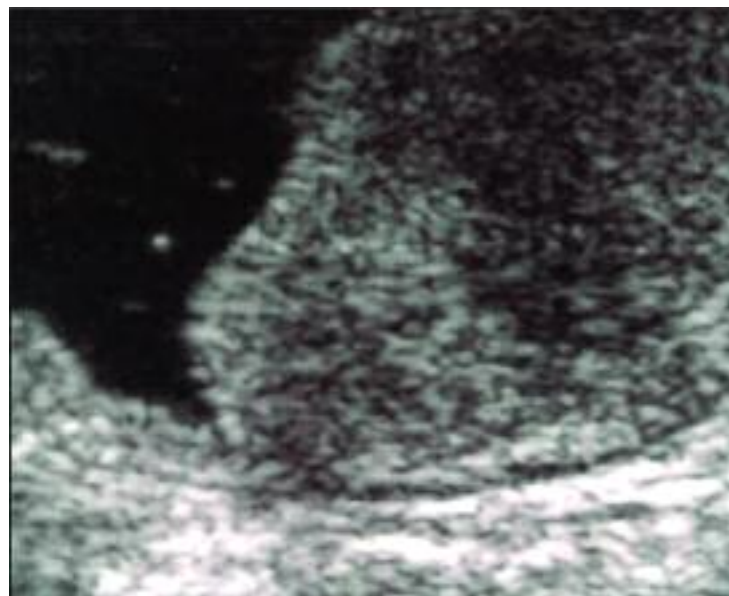


Fig. 9. Ecoendoscopia de un Gastrinoma

mejora los resultados de la quimioterapia. El uso de análogos de somatostatina es muy importante en el manejo preoperatorio de los VIPomas o síndrome de Werner-Morrison, ya que logra controlar la profusa diarrea que caracteriza a esta patología.

Los Somatostatinas pueden ubicarse en el duodeno o en el páncreas, suelen ser malignos y localmente invasivos y se manifiestan por litiasis vesicular, diarrea, esteatorrea y DBT (Síndrome Inhibitorio sobre otras hormonas digestivas). La detección de valores de somatostatina sérica mayores a 100 pg/dl confirma el diagnóstico. El tratamiento es quirúrgico.

Existen casos descritos de tumores secretantes de polipéptido pancreático, de calcitonina y de ACTH.

TUMORES NEUROENDÓCRINOS PANCREÁTICOS NO FUNCIONANTES

Se trata de neoplasias con diferenciación neuroendócrina pero que no se asocian con síndromes clínicos de hiperfunción hormonal¹¹, aunque pueda ser demostrado por inmunohistoquímica la presencia de diferentes hormonas en el interior de sus células. Esta falta de expresión clínica típica podría deberse a que secretan hormonas en cantidades muy bajas, a que las hormonas producidas no tienen manifestación sintomática o a que producen precursores hormonales sin actividad. Se han descrito recidivas y metástasis funcionantes de tumores primitivos no funcionantes, lo que pone en evidencia la pluricelularidad de estas neoplasias, y la necesidad de afinar el diagnóstico inmunohistoquímico y funcional.

Estas lesiones, que generalmente tienen peor pronóstico que las funcionantes, pero bastante mejor sobrevida que los adenocarcinomas del páncreas, suelen ser de presentación tardía e inespecífica, con sintomatología de "masa ocupante", con cuadros de dolor abdominal o dorsal, pér-

cida de peso, pancreatitis, o ictericia. Muchas veces debutan con invasión local avanzada o metástasis. Es difícil el diagnóstico diferencial preoperatorio con el adenocarcinoma de páncreas²⁶.

Entre el 40% y el 80% de los casos se ubican en la cabeza del órgano.

El tratamiento es quirúrgico, con enucleaciones de los tumores benignos menores de un centímetro (generalmente se trata de incidentalomas) y resecciones mayores para el resto de los casos.

LESIONES METASTÁSICAS

El sitio más comúnmente metastatizado por los TNE del duodeno y páncreas es el hígado (Fig. 10) y más de 2/3 de los pacientes desarrollan metástasis en el transcurso de la enfermedad¹⁸. El tratamiento se divide entre la resección en aquellos pacientes en los que la localización y el número de metástasis lo hace posible (Fig. 11), y la quimioembolización²⁵ en aquellos en los que la resección no es posible, aprovechando que éstos tumores son hipervascularizados y que su irrigación es dada por la arteria hepática. Las drogas quimioterápicas de elección son estreptozocina + 5-fluorouracilo o doxorubicina (primera línea) y cisplatino + etopósido (tumores mas indiferenciados)²³. La quimioembolización ha demostrado una tasa de reducción significativa o desaparición de los síntomas cercana al 90% (Figs. 12 y 13).

Las mismas drogas que se usan en el tratamiento sintomático preoperatorio tiene utilidad para el caso de la enfermedad metastásica que no puede ser tratada (paliación).

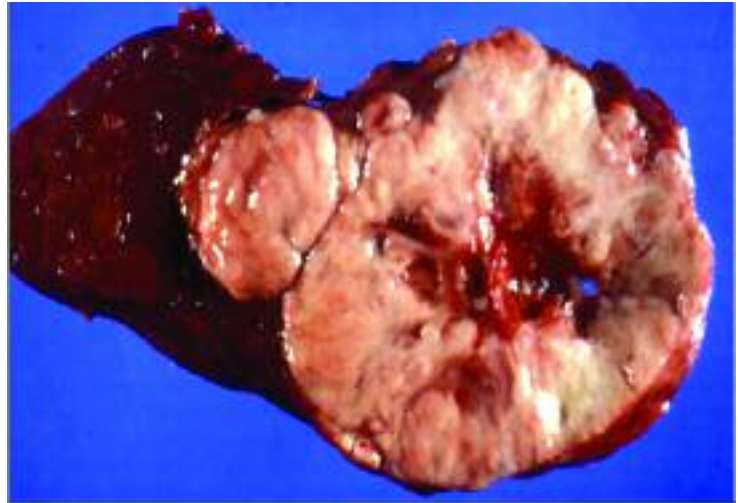


Fig. 11. Pieza de metastasectomía hepática

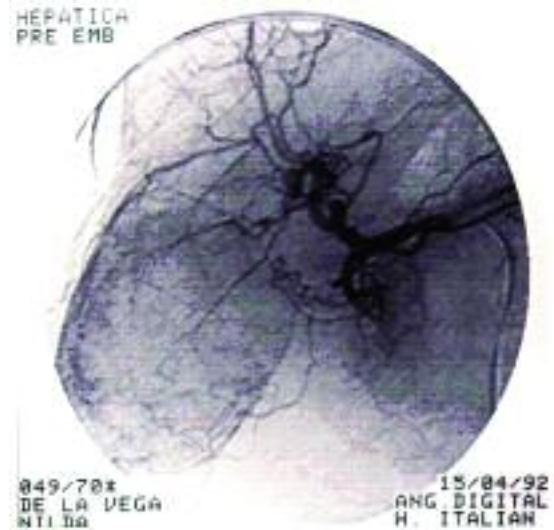


Fig. 12. Angiografía pre-embolización

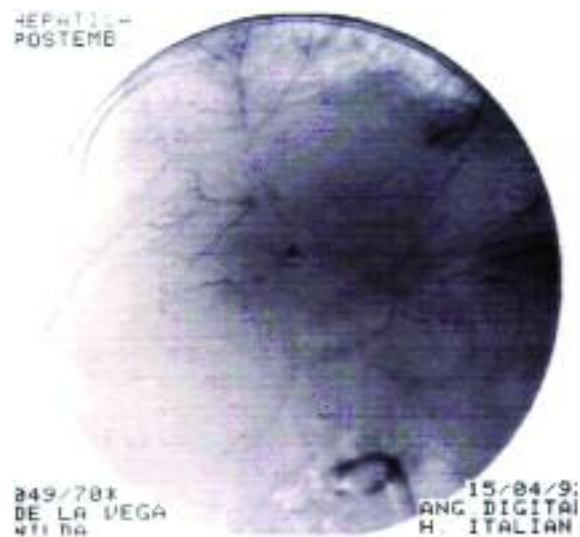


Fig. 13. Estudio post-embolización



Fig. 10. Metástasis de Insulinoma en Hígado y Bazo

BIBLIOGRAFÍA

1. ALEXANDER H, FRAKER D, NORTON J y colab.: Prospective study of somatostatin receptor scintigraphy and its effect on operative outcome in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 1998; 228(2): 228-238.
2. ANDERSON C, DEHDASHTI F, CUTLER P y colab.: 64 Cu-TETA-octeotride as a PET imaging agent for patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2001; 42(2): 213-221.
3. AOKI T, SAKON M, OHZATO H y colab.: Evaluation of preoperative and intraoperative arterial stimulation and venous sampling for diagnosis and surgical resection of insulinoma. *Surgery* 1999; 126(5): 968-973.
4. ASSALIA A, GAGNER M: Laparoscopic pancreatic surgery for the islet cell tumors of the pancreas. *World J. Surg.* 2004; 28: 1239-1247.
5. BIELIGK S, JAFFE B: Islet cell tumor of the pancreas. *Surg Clin North Am* 1995, 75(5): 1025-1041.
6. BOUKHMAN M, KARAM J, SHOVER J y colab.: Localization of insulinomas. *Arch Surg* 1999; 134(8): 818-823.
7. CARNEIRO D, LEVI J, IRVIN G 3RD.: Rapid insulin assay for intraoperative confirmation of complete resection of insulinomas. *Surgery* 2002; 132(6): 937-943.
8. CHAVAN A, KIRCHHOFF T, BRABANT G y colab.: Role of intra-arterial calcium stimulation test in the preoperative localization of insulinomas. *Eur Radiol* 2000; 10(10): 1582-1586.
9. DELCORE R, FRIESEN S: Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg* 1994; 178: 187-207.
10. DOLAN J y NORTON J. Occult insulinoma. *Br J Surg* 2000; 87: 385-387.
11. DRALLE H, KROHN S y colab.: Surgery for resectable non-functioning neuroendocrine pancreatic tumors. *World J. Surg.* 28, 1248-1260, 2004
12. HIRAMOTO J, FELDSTEIN V, LABERGE J y colab.: Intraoperative ultrasound and preoperative localization detects all occult insulinomas. *Arch Surg* 2001; 136(9): 1020-1025.
13. HIRSHBERG B, LIBUTTI S, ALEXANDER H y colab.: Blind distal pancreatectomy for occult insulinoma: an inadvisable procedure. *J Am Coll Surg* 2002; 194(6): 761-764.
14. KACZIREK K, NIEDERLE B: Nesidioblastosis: an old term and a new understanding. *World J. Surg.* 2004; 28, 1227-1230.
15. KISKER O, BARTSCH D, WEINEL R y colab.: The value of somatostatin-receptor scintigraphy in newly diagnosed endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Am Coll Surg* 1997; 184(5): 487-492.
16. KISKER O, BASTIAN D, BARTSCH D y colab.: Localization, malignant potential, and surgical management of gastrinomas. *World J Surg.* 1998; 22(7):651-658.
17. LANGER P, KANN P y colab.: Prospective evaluation of imaging procedures for the detection of pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type I. *World J. Surg.* 2004; 28, 1317-1322.
18. MACGILLIVRAY D, MUMTAZ M, KURTZMAN S y colab.: Preferential localization of regional metastases from gastroenteropancreatic endocrine tumors with somatostatin-receptor scintigraphy. *Arch Surg* 1996; 131:1338-1342.
19. MCHENRY C: What's new in general surgery: Endocrine Surgery. *J Am Coll Surg* 2002, 195(3): 364-371.
20. MODLIN I, TANG L.: Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word (Today). *Gastroenterol* 1997, 112: 583-590.
21. NORTON J, FRAKER D, ALEXANDER H y colab.: Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999; 341(9): 635-644.
22. PROYE C, LOKEY J: Current concepts in functioning endocrine tumors of the pancreas. *World J. Surg.* 2004; 28, 1231-1238.
23. SÍVORI E: Tumores Endócrinos del Aparato Digestivo. *Rev Argent Cirug* 1985. Número Extraordinario.
24. SLOOTER G, MEARADJI A, BREEMAN W, y col.: Somatostatin receptor imaging, therapy and new strategies in patients with neuroendocrine tumors. *Br J Surg* 2001; 88(1): 31-40.
25. THERASSE E, BREITTMAYER F, ROCHE A y colab.: Transcatheter chemoembolization of progressive carcinoid liver metastases. *Radiology* 1993, 189(2): 541-547.
26. VAN EIJCK C, LAMBERTS S, LEMAIRE L y colab.: The use of somatostatin receptor scintigraphy in the differential diagnosis of pancreatic duct cancers and islet cells tumors. *Ann Surg* 1996, 224(2): 119-124.
27. VAN HEERTUM R, FAWWAZ R. The role of nuclear medicine in the evaluation of pancreatic disease. *Surg Clin North Am* 2001; 81(2): 345-358.
28. WOOD T, PASSARO E: Abordaje quirúrgico de los tumores de células de los islotes pancreáticos. *Mastery of surgery*, tercera ed. 1997