



REVISIÓN

Tumores neuroendocrinos pancreáticos. ¿Qué conocemos de su historia?



Salvador Navarro¹

Servicio de Gastroenterología, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic Barcelona, España

Disponible en Internet el 9 de diciembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Tumores
neuroendocrinos
pancreáticos;
Historia;
Hormonas

KEYWORDS

Neuroendocrine
pancreatic tumours;
History;
Hormones

Resumen Tomando como punto de partida la descripción de los islotes pancreáticos realizada por Paul Langerhans en 1869 se efectúa una revisión histórica de los diferentes protagonistas que, aproximadamente, a lo largo de este último siglo y medio han contribuido a la identificación de las principales hormonas que tienen su origen en el páncreas, de los métodos analíticos que permiten cuantificarlas, de las técnicas de imagen que informan sobre la localización de los tumores y de los diferentes tipos de neoplasias que se originan en esta glándula.

© 2015 Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Pancreatic neuroendocrine tumours. What do we know of their history?

Abstract Starting with Paul Langerhans, who first described pancreatic islets in 1869, this article reviews the various protagonists who, in the last century and a half, have contributed to the discovery of the main hormones originating in the pancreas, the analytical methods for their measurement, the imaging techniques for identifying tumoural location, and the various pancreatic neoplasms.

© 2015 Published by Elsevier España, S.L.U.

Introducción

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP) suponen menos del 3% del total de las neoplasias que asientan en esta localización, siendo entre un 1 y 2% de ellos síndromes familiares (neoplasia endocrina múltiple [MEN-I], enfermedad de Von-Hippel Lindau, neurofibromatosis tipo 1 o esclerosis tuberosa). No se ha observado predilección por el sexo ni

la edad, aunque son más comunes entre los 20-60 años. Clínicamente pueden ser funcionantes y no funcionantes. Los primeros se diagnostican por los síntomas que producen las diferentes sustancias que segregan, denominadas hormonas, y los segundos suelen ser de forma incidental, al realizar una técnica de imagen al paciente por alguna sintomatología no relacionada con el tumor, o por la aparición de dolor.

Las hormonas

Al hablar de TNEP no puede pasarse por alto el importante papel que jugó el conocimiento de la estructura

Correo electrónico: 6119snc@comb.cat

¹ Consultor sénior jubilado.

microscópica de la glándula pancreática. Parece ser que fue un estudiante parisino llamado D. Moysé, quien describió por primera vez la estructura de los acinos pancreáticos en su tesis publicada en 1852¹. Unos años más tarde, en 1869, Paul Langerhans (Berlín [Alemania], 1847-1888), alumno de Rudolph Virchow en el famoso Instituto de Patología de Berlín, publicó su tesis *Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse*² (Contribución a la anatomía microscópica del páncreas) en la que describió, mediante estudios de tinción con glicerina y azul Berlín, nueve tipos diferentes de células pancreáticas, definiendo la estructura pero no la función, de lo que años más tarde recibiría el nombre de islotes de Langerhans. Este epónimo fue propiciado por el histólogo francés Gustave Édouard Laguesse (Dijon [Francia], 1861-1927), profesor de histología en Lille, que en 1893 reivindicó que las células de los islotes pancreáticos recibieran el nombre de su descubridor, Langerhans, y postuló que generaban hormonas y concretamente una sustancia que influía en el metabolismo de los hidratos de carbono³. Sin embargo, esta sustancia no recibió el nombre de *insulina* hasta 1909 por el belga Jean de Meyer (1878-1934), aunque algunos lo atribuyen al fisiólogo escocés Edward Albert Sharpey-Shafer (Middlesex [Reino Unido] 1850-1935). Laguesse acuñó, en base a sus hallazgos, la palabra «endocrine» y abrió el camino a lo que se conoce como endocrinología y que posteriormente reafirmó Nicola Pende (Noicattaro [Italia] 1880-1970) en su tratado *Endocrinologia. Patologia e clinica degli organi a secrezione interna* publicado en 1916⁴.

Al hablar de endocrinología es importante recordar el concepto de hormona. Se trata de mensajeros bioquímicos segregados a la sangre por las glándulas endocrinas y que actúan de forma selectiva sobre un órgano diana cuyas células poseen en su superficie receptores específicos que permiten su fijación para que desarrollen su actividad.

Por ello es conveniente tener presente que en 1894, J. L. Dolinsky, colaborador del fisiólogo ruso Ivan Petrowitsch Pawloff, observó que la introducción de ácido en el duodeno provocaba la secreción pancreática, por lo que intuyó que el ácido gástrico estimulaba esta secreción posiblemente por producción de una sustancia que circulando a través de la sangre llegaba al páncreas^{5,6}. A esta sustancia Ernest Henry Starling (Londres [Reino Unido] 1866-1927) y su cuñado William Maddock Bayliss (Wolverhampton [Reino Unido] 1860-1924) la denominaron secretina en 1902^{5,7}. En junio de 1905, Ernest Henry Starling expuso ante la Royal Society of Physicians una conferencia con el título *The chemical control of the function of the body*, en la que demostraba cómo las células de un organismo se comunicaban por medio de mensajeros químicos que utilizaban la circulación para efectuar su acción biológica específica a distancia. Se cree que durante una cena en el Gonville & Caius College de Cambridge, Starling conversó con William Hardy, director del colegio y biólogo de gran prestigio, y surgió la conveniencia de encontrar una palabra apropiada para designar a tal mensajero químico. En consecuencia, se consultó a William Vesey, un colega experto en griego, quien sugirió usar el verbo «ορμαίνω» (hormaō, que significa excitar o estimular) y así nació el término «hormona»⁸. Esta narración aparece en un ensayo de Joseph Needham (bioquímico de Cambridge que estuvo presente en la conversación) titulado *Order and life* publicado en 1936. A William

Maddock Bayliss se le atribuye también el descubrimiento de que la tripsina se origina en forma de un profermento al cual denominó tripsinógeno⁹.

En 1905 John Sidney Ekins (Londres [Reino Unido] 1863-1940) descubrió una sustancia obtenida de extractos de mucosa pilórica en gatos anestesiados que provocaba la secreción de ácido y pepsina gástrica y que denominó *gastrina*⁷. Este hallazgo quedó, sin embargo, eclipsado al descubrirse la histamina en 1910 que tenía efectos similares. Se levantaron, así, serias dudas respecto a la tesis de Ekins en cuanto a la existencia de la gastrina.

Roderick Alfred Gregory (Londres [Reino Unido] 1913-1990), profesor de fisiología en la Universidad de Liverpool, trabajó en procesos bioquímicos del metabolismo de los hidratos de carbono y la circulación, especialmente, el corazón. En 1939 consiguió una beca de la Fundación Rockefeller y trabajó en el laboratorio de Andrew Conway Ivy en la Universidad de Northwestern (Illinois, EE. UU.) donde se interesó por problemas del tracto gastrointestinal¹⁰. Posteriormente regresó al Departamento de Química de la Universidad de Liverpool donde realizó importantes contribuciones en el estudio de las hormonas intestinales y junto con su colaboradora Hilda J. Tracy definieron, en 1964, la estructura química de la gastrina y descubrieron que en los tumores de los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison (descrito en 1955) esta hormona se producía en exceso^{11,12}. Estos hallazgos permitieron dar por buena la hipótesis original de Ekins¹³.

Frederick Grant Banting (Alliston, Ontario [Canadá] 1891-1941) y Charles Herbert Best (Washington County [Maine, EE. UU.] 1899-1978), estudiante por aquel entonces, realizaron en 1921 la ligadura de los conductos pancreáticos en una serie de perros aislando una hormona que denominaron inicialmente isletina, y que vino a llamarse posteriormente *insulina* (fig. 1).

En 1923 Banting y John James Rickard MacLeod (Clunie [Escocia] 1876-1935), profesor de fisiología de Toronto recibieron el Premio Nobel de Medicina o Fisiología por este descubrimiento. Best, el estudiante que había ayudado a Banting, fue ignorado. Banting se sintió incómodo por este motivo por lo que compartió el dinero que le correspondió por el premio con su joven colega^{7,14}. Frederick Sanger (Gloucestershire [Reino Unido] 1918-2013), bioquímico que trabajó en la Universidad de Cambridge, fue uno de los cuatro premios Nobel galardonados en dos ocasiones, como Marie Curie, Linus Pauling y John Bardeen. En 1958 recibió el primer galardón porque en 1955 había identificado la secuenciación de los aminoácidos de la insulina. Sin embargo, la insulina humana no fue sintetizada hasta 1974 por el suizo P. Sieber¹⁵.

John Raymond Murlin (1874-1960) profesor de fisiología en la Universidad de Rochester entre 1919 y 1945 y cofundador del *American Institute of Nutrition* en 1928, investigó sobre diabetes, insulina y metabolismo proteico. En 1923 descubrió, junto con Charles P. Kimball, el *glucagón* en un extracto de mucosa duodenal y páncreas de perro¹⁶, aunque este descubrimiento ha sido atribuido también a Christian de Duve (Thames-Ditton [Reino Unido] 1917-2013), citólogo y bioquímico, premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1974 compartido con Albert Claude y George Emil Palade por haber descrito la estructura y funciones de los diferentes orgánulos en el interior de las células. No obstante, no fue



Figura 1 Frederick G. Banting (derecha) y Charles H. Best (izquierda) en la azotea de la Universidad de Toronto en 1922.

hasta 1956 que William W. Bromer describió la secuenciación de los aminoácidos que forman el glucagón¹⁷.

En 1970 Sani I. Said (El Cairo [Egipto] 1928-2013) y Viktor Mutt (Tartu [Estonia] 1923-1998), trabajando en el Karolinska Institute de Estocolmo, aislaron del intestino delgado del cerdo un polipéptido con propiedades vasodilatadoras a nivel esplácnico que denominaron *péptido vasoactivo intestinal*¹⁸. Estos mismos autores consiguieron dos años más tarde su secuenciación¹⁹. Esta hormona tiene una amplia distribución en el organismo habiéndose detectado altas concentraciones en el tejido pancreático. En 1973 se la relacionó como el agente productor del síndrome que Verner y Morison habían descrito en 1958 y que será comentado más adelante.

Roger Guillemin (Dijon [Francia] 1924), licenciado en medicina por la Universidad de Lion y que en 1970 se incorporó al Instituto Salk de la Jolla (California) aisló, en 1972, la *somatostatina* por cuyo motivo obtuvo el premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1977 compartido con Andrew Viktor Schally (Wilna [Polonia] 1926), médico endocrinólogo emigrado a Gran Bretaña y, posteriormente, a EE. UU., y con Rosalyn Yalow (Nueva York [EE. UU.] 1921-2011) profesora del Departamento de Medicina del Mount Sinai School. Los tres trabajaron en los agentes hormonales de la hipófisis y del hipotálamo y en técnicas de radioinmunoanálisis para cuantificarlas²⁰. Receptores de esta hormona se expresan en el 80% de los TNEP, excepto en el insulinoma que lo expresa solo en el 50% de los casos, lo cual ayuda a su localización.

En 1975 J. R. Kimmel, trabajando en el Departamento de Bioquímica y Medicina de la Universidad de Kansas, publicó un artículo en el que describía el aislamiento y

caracterización de una nueva hormona pancreática que denominó *polipéptido pancreático*. Previamente había sido identificado en el páncreas de otros mamíferos, aves y reptiles²¹. La función del péptido pancreático es la de autorregular la función secretora (endocrina y exocrina) y tiene efecto sobre los niveles de glucógeno hepático y secreciones gastrointestinales. Su secreción en humanos se incrementa después de la ingesta de alimentos ricos en proteínas, ayuno, ejercicio e hipoglucemia y disminuye con la liberación de somatostatina y la administración de glucosa por vía intravenosa.

Otros progresos diagnósticos

Dentro de las distintas técnicas empleadas para alcanzar el diagnóstico de los TNEP deben diferenciarse los métodos analíticos, las técnicas de imagen y la evaluación histopatológica.

Métodos analíticos

Se han utilizado diversas técnicas para detectar niveles elevados de las diferentes hormonas responsables de la sintomatología que presentan los pacientes en los casos de tumores funcionantes o apoyar el tipo de tumor en los no funcionantes.

Antes de 1960 existía una gran dificultad para determinar la concentración plasmática de distintas sustancias, especialmente hormonas de naturaleza péptica, pues circulan por el organismo en muy pequeñas cantidades y son muy difícilmente distinguibles químicamente del resto de las proteínas plasmáticas presentes en concentraciones muy superiores.

Un paso fundamental se dio en 1960 cuando la ya mencionada Rosalyn Yalow junto con Salomon Aaron Berson (Nueva York [EE. UU.] 1918-1972) (hijo de un emigrante ruso y consumado violinista y buen jugador de ajedrez), aprovechando su experiencia en el marcaje de las proteínas, idearon una técnica para la cuantificación de la insulina plasmática que denominaron *radioinmunoanálisis*^{22,23}. Esta técnica se basa en el principio de inhibición competitiva siguiendo la ley de acción de masas propuesta por Cato Maximilian Gulberg (Oslo [Noruega] 1836-1902) y su cuñado Peter Petersen Waage (Hydra [Noruega] 1833-1900), que establece que la velocidad de una reacción química es directamente proporcional a la concentración de los productos reaccionantes.

A partir del desarrollo de este método se pudieron determinar paulatinamente la concentración plasmática de las diferentes hormonas. Así, en 1961 Roger H. Unger, trabajando en el Hospital de Veteranos de Dallas, cuantificó el glucagón²⁴, en 1967 James McGuigan la gastrina²⁵ y el péptido vasoactivo pancreático en 1977 por J. Fahrenkrug²⁶.

Otras técnicas utilizadas con este objetivo han sido el *enzimoinmunoanálisis*, método inmunoquímico basado en reacciones antígeno-anticuerpo, como en el radioinmunoanálisis pero en este caso el marcaje se hace con una enzima en vez de con un isótopo radiactivo. No emplea compuestos radiactivos, lo que facilita la manipulación (no precisa de instalaciones ni licencias específicas), tiene una gran sensibilidad y la posibilidad de automatización (técnicas ELISA). El *fluoroinmunoanálisis* se diferencia del

enzimoinmunoanálisis en que utiliza como marcador una molécula fluorescente. Y, finalmente, el *quimioluminoinmunoanálisis* usa una enzima que cataliza la oxidación de un sustrato que al oxidarse produce una estimulación eléctrica que emite energía luminosa que puede medirse mediante un luminómetro.

Técnicas de imagen

Estas técnicas tienen como finalidad conseguir la identificación y localización del tumor para facilitar al cirujano la planificación de la intervención, único tratamiento que se considera potencialmente curativo, y conocer también si existe diseminación del proceso hecho que puede ocurrir en el 30-50% de los casos.

La *arteriografía* mesentérica y posteriormente la selectiva fue de las primeras técnicas radiológicas utilizadas para la identificación y localización de los TNEP, especialmente en el caso de los insulinomas en los que se procedía a una estimulación por vía intraarterial con un posterior muestreo venoso de insulina²⁷. La elevada vascularización de estos tumores permitía su diagnóstico mediante esta técnica. Esta hipervascularización fue ya demostrada en 1901, por el patólogo de Baltimore, Eugene Lindsay Opie (Staunton [Virginia, EE. UU.] 1873-1971) al observar, cuando inyectaba intraarterialmente azul Berlín, que los islotes mostraban una mayor cantidad de vasos sanguíneos que el tejido exocrino de su alrededor debido a un mayor diámetro de los capilares²⁸. La arteriografía por su agresividad fue paulatinamente sustituida por otros métodos radiológicos menos invasivos.

La *ultrasonografía* en escala de grises, introducida en 1971, fue muy útil para identificar algunos de estos tumores, pero dada la situación retroperitoneal del páncreas presenta una baja sensibilidad.

En 1974 se obtuvo la primera *tomografía computarizada* de cuerpo lo que supuso un gran avance en el diagnóstico y localización y de las diferentes patologías pancreáticas, especialmente de los TNEP. La administración de contraste intravenoso permite obtener con facilidad el diagnóstico de estos tumores debido a esta elevada vascularización que los caracteriza.

La *resonancia magnética* fue una técnica desarrollada por Isidor Isaac Rabi (Rymanov [Polonia] 1898-1988) para medir las propiedades magnéticas de los átomos y que le valió el premio Nobel de Física de 1944²⁹. Posteriormente fue aplicada en la obtención de imágenes médicas mostrando, en el caso de los TNEP, una sensibilidad similar a la tomografía computarizada pero con menor eficacia para la detección de metástasis.

El *octreoscan* es una técnica introducida en 1990 por el holandés S. W. Lamberts, en el hospital Dijkzigt de Rotterdam, que empleó análogos de la somatostatina conjugados con radioisótopos lo que le permitió obtener una imagen gammagráfica útil, tanto para el diagnóstico del tumor primario como de sus metástasis³⁰. La efectividad de esta exploración se basa en que el 80% de los TNEP presentan receptores de somatostatina excepto el insulinoma que solo presenta un 50%.

La *tomografía por emisión de positrones* (PET) se basa en la detección y análisis de la distribución tridimensional

que adopta en el interior del organismo un radiofármaco de vida media muy corta que se administra por vía intravenosa. Su desarrollo fue posible gracias al descubrimiento teórico y experimental del positrón. Sus propiedades fueron señaladas en 1927 por el físico Paul A.M. Dirac (Bristol [Gran Bretaña] 1902-1984) lo que le valió el premio Nobel de Física en 1933³¹. Posteriormente a este descubrimiento Carl David Anderson (Nueva York [EE. UU.] 1905-1991) detectó, en 1932, el positrón por lo que también recibió el premio Nobel de Física en 1936³². El equipo de PET llegó a ser una realidad en 1975 por iniciativa del biofísico Michael Phelps (Cleveland [EE. UU.] 1939)³³. Finalmente, en 1998, David W. Townsend³⁴ y Ronald Nutt propusieron el primer prototipo de PET-TC para la evaluación clínica que fue instalado en la Universidad de Pittsburgh, siendo posteriormente ampliamente comercializado en 2002. Con esta combinación técnica se consigue una mejor localización de las lesiones.

En el campo de la endoscopia las primeras *ecoendoscopias* fueron realizadas en 1976 por H. Lutz y W. Rösch del equipo de Ludwig Demling en Erlangen³⁵. Sin embargo, no fue hasta 1980 cuando Eugene DiMaggio en la *Mayo Clinic* y Meinhard Classen en Alemania iniciaron la ecografía endoscópica a tiempo real lo que ha permitido mejorar el diagnóstico de las diferentes patologías pancreáticas, determinar la extensión tumoral, realizar procedimientos terapéuticos y practicar punciones aspirativas para el estudio anatomopatológico de las muestras^{36,37}. La *elastografía ecoendoscópica* es una técnica desarrollada a inicios de los años 2000 que permite estimar la dureza de los tejidos mediante la aplicación de un programa informático específico. Se ha mostrado útil para diferenciar los procesos inflamatorios pancreáticos del carcinoma y de los TNEP³⁸.

Evaluación anatomopatológica

En 2000 la Organización Mundial de la Salud propuso una clasificación de los tumores neuroendocrinos que fue modificada en 2010. En esta última clasificación considera tres grados de tumores: G1, benignos y de conducta incierta; G2, carcinomas bien diferenciados; y G3, carcinomas pobremente diferenciados. Estos últimos son los que presentan mayor agresividad³⁹. La mayoría de los TNEP pertenecen a los dos primeros grupos. Muestran un índice mitótico y proliferativo bajo que se mide mediante la cuantificación del llamado Ki-67, proteína nuclear asociada y necesaria para la proliferación celular. Se trata de un marcador presente en todas las fases activas del ciclo celular. Varios estudios han mostrado que si este índice es superior al 5% los tumores se asocian a un comportamiento más agresivo⁴⁰. Estos tumores también expresan marcadores generales neuroendocrinos como la cromogranina A, sinaptofisina, enolasa neuronal específica y citoqueratina 19⁴¹. También generan, como se ha comentado, determinadas hormonas que definen el tipo de tumor.

Los tumores

Insulinoma

En 1888, Jean Louis Marius Bard (Mens [Francia] 1857-1930) y Ferdinand Adrien Pic (1863-1943) publicaron su estudio

clínico y anatomopatológico en el que apuntaban la posibilidad de que las células de los islotes pancreáticos eran capaces de desarrollar cáncer⁴². Unos años más tarde, en 1902, Albert G. Nicholls, patólogo canadiense, publicó el primer caso de un adenoma desarrollado a partir de las células de los islotes. Se trató de un hallazgo incidental durante la realización de una autopsia⁴³. Al año siguiente, Salvatore Fabozzi publicó cinco casos de carcinoma de células de los islotes, cuatro de los cuales presentaban metástasis⁴⁴. En 1914 Kristian Axel Heiberg (Vemmelev [Dinamarca] 1880-1961) escribió en su libro sobre enfermedades pancreáticas que los adenomas pancreáticos no traducían significación clínica⁴⁵ y un año después el patólogo de Innsbruck Franz Josef Lang (Elbigenalp [Austria] 1894-1975) describió el caso de un paciente asintomático con hiperplasia nodular de los islotes que reemplazaba casi totalmente el tejido exocrino pancreático.

En 1922 los ya citados Banting y Best aislaron la insulina¹⁴ y en 1924 Seale Harris (Cedartown [Georgia, EE. UU.] 1870-1957) tuvo el mérito de sugerir que la hipersecreción de esta hormona podía ser la responsable de determinados casos de hipoglucemias espontáneas⁴⁶. A raíz de su descripción este cuadro clínico se denominó síndrome de Harris. Su hipótesis fue confirmada por Russel M. Wilder (Cincinnati [Ohio, EE. UU.] 1885-1959) en 1927, cuando describió el primer caso de hiperinsulinismo asociado a un carcinoma de células insulares con metástasis hepáticas, ganglionares y mesentéricas en un cirujano de 40 años que presentaba frecuentes episodios de inconsciencia que aliviaban con la ingesta de azúcar⁴⁷. El paciente falleció un mes después de la intervención que realizó William James Mayo (Le Sueur [Minnesota, EE. UU.] 1861-1939), fundador de la *Mayo Clinic* de Rochester junto con su hermano Charles Horace y otros cinco médicos. Esta intervención se considera el primer caso publicado de resección de un TNEP. William falleció en 1939 de cáncer gástrico (fig. 2).

Sin embargo, la primera extirpación llevada a cabo con éxito de un insulinoma fue realizada en Toronto el 15 de marzo de 1929 por Roscoe Reid Graham (Lobo [Ontario, Canadá] 1890-1948). Se trataba de una mujer de 52 años que presentó, durante 6 años, repetidos episodios de hipoglucemias con convulsiones y coma. La intervención consistió en la enucleación de un tumor del tamaño de una avellana del cuerpo pancreático. La paciente se recuperó y no presentó más ataques. El examen anatomopatológico del tumor demostró que estaba compuesto de células α y β que son las que generan insulina⁴⁸.

En 1935, el considerado padre de la cirugía pancreática Allen Oldfather Whipple (Urmia [Persia] 1885-1963) y la patóloga Virginia Kneeland Frantz (Nueva York [EE. UU.] 1896-1967) publicaron una recopilación de 61 casos de tumores insulares de los cuales solo uno presentaba metástasis⁴⁹.

Es conocida la dificultad que durante años tuvieron los cirujanos en el momento de la operación para localizar los insulinomas. Este problema llevó en 1942 a James T. Priestley (1903-1979) a practicar, en la *Mayo Clinic*, la primera pancreatectomía total por hiperinsulinismo al no poder localizar el tumor durante la laparotomía en una mujer de 49 años que sobrevivió 5 años⁵⁰.

A pesar de que el tratamiento presuntamente curativo de los TNEP se considera que es la cirugía, en 1943 el escocés J. Shaw Dunn planteó la posibilidad del tratamiento médico de



Figura 2 Sello postal que el United States Postal Service de EE. UU. imprimió, el 11 de setiembre de 1964, como homenaje a los hermanos William James y Charles Horace Mayo, fundadores de la *Mayo Clinic* de Rochester.

los insulinomas usando aloxano, después de haberlo ensayado en un modelo experimental de diabetes en conejos. Este agente actúa de forma selectiva sobre las células β de los islotes pancreáticos⁵¹. Años más tarde, en 1964, Sheldon Joseph Bleicher (Dedham [Massachusetts, EE. UU.] 1931-2012) aplicó el diazóxido para el tratamiento del insulinoma metastásico.

Gastrinoma

En 1955 Robert Milton Zollinger (Millersport [Ohio, EE. UU.] 1903- 1992), cirujano editor de la revista *Am J Surg* desde 1958 a 1986, y Edwin Homer Ellison (Dayton [Ohio, EE. UU.] 1918-1970)⁵² describieron dos casos de mujeres jóvenes con úlceras yeyunales asociadas a un tumor de células no β de los islotes pancreáticos⁵³. Un año más tarde de esta publicación Ben Eiseman (St. Louis [Missouri, EE. UU.] 1917-2012) propuso el epónimo de síndrome de Zollinger-Ellison para referirse a este cuadro clínico⁵⁴. Sin embargo, algunos pocos autores más rigurosos le denominan síndrome de Strøm-Zollinger-Ellison ya que fue Roar Strøm (Oslo [Noruega] 1903-1958) quien en 1952 publicó una primera descripción^{7,55}.

En 1964, Roderick Alfred Gregory, profesor de fisiología en la Universidad de Liverpool, y su colaboradora Hilda J. Tracy definieron la estructura química de la gastrina y descubrieron que se producía en exceso en los tumores de los pacientes con este síndrome^{11,12}. El posterior desarrollo de la técnica de radioinmunoanálisis ideado en 1960 por Yallow y Berson y aplicado a la cuantificación de la gastrina en 1967

por James E. McGuigan²⁵ facilitó el rápido diagnóstico de un importante número de casos de esta patología.

El tratamiento de este TNEP fue, durante años, la gastrectomía total hasta la introducción de los antagonistas de los receptores H_2 , incorporados en el mercado en 1978. Esta molécula denominada cimetidina fue desarrollada por el farmacólogo James Whyte Black (Uddington [Escocia, Gran Bretaña] 1924-2010) que también descubrió el propranolol que había aparecido en el mercado en 1964. Todo ello le valió el premio Nobel de Medicina o Fisiología de 1988⁵⁶.

Glucagonoma

Se trata de uno de los TNEP menos frecuentes pues afecta a uno de cada 20⁶ individuos. La primera publicación de este tumor fue realizada en 1942 por S. W. Becker, dermatólogo de la Universidad de Chicago, en la que describía un paciente con un tumor maligno pancreático con *rash* cutáneo migratorio, glositis, estomatitis, diabetes, anemia, pérdida de peso, depresión y trombosis venosa⁵⁷. La siguiente publicación de un caso parecido no apareció hasta 1960 realizada por el patólogo Wolfgang Gössner (Leipzig [Alemania] 1919-2004) y el dermatólogo Günter Waldemar Korting (Mainz [Alemania] 1919-1994)^{58,59} de la Universidad de Tübingen (Baden-Wurtemberg) una de las más antiguas de Alemania, fundada en 1477. Sin embargo, unos años antes, en 1956, el médico ruso, V.C. Zhadanov⁶⁰, había publicado un caso clínico que no fue reconocido como glucagonoma hasta la década de los 70. Pero fue M. H. McGravan, patólogo de la Universidad Washington School Medicine (St. Louis) quien relacionó el proceso con una secreción exagerada de glucagón por las células α pancreáticas en 1966⁶¹. Siete años después, en 1973, Darrell S. Wilkinson, que fue presidente de la Asociación Británica de Dermatólogos entre 1979 y 1980, acuñó el término eritema necrótico migratorio para definir la erupción cutánea asociada a este proceso⁶².

La casuística mundial fue divulgada por esta asociación británica que en 1974 había identificado 9 casos similares definiendo, así, las características del síndrome glucagonoma a través de un artículo firmado por C.N. Mallinson et al⁶³.

Vipoma

Es otro TNEP muy poco frecuente ya que afecta a uno de cada 10⁶ individuos⁶⁴. En 1958, el internista americano John Victor Verner (Greenville [Carolina del Norte, EE. UU.] 1927) y el patólogo americano de origen irlandés Ashton Byrom Morrison (1922) describieron un síndrome, que lleva su nombre, caracterizado por diarrea acuosa, hipocalcemia y aclorhidria⁶⁵. Aunque debe considerarse que un año antes los médicos británicos W. M. Priest y M. K. Alexander habían descrito un síndrome similar⁶⁶. Este cuadro clínico ha recibido diversos nombres desde su primera descripción como cólera pancreático⁶⁷, WDHA síndrome (de Watery Diarrhea, Hypokalemia, Achlorhydria) o síndrome de la diarrea acuosa⁶⁸ y, en 1973, Stephen Robert Bloom (Maidstone [Gran Bretaña] 1942) y Julia Margaret Polak (Buenos Aires [Argentina] 1939-2014) lo denominaron vipoma⁶⁹. Acuñaron este nombre porque pudieron relacionar el péptido vasoactivo intestinal como agente causante del síndrome. Recordemos

que esta hormona había sido descubierta por Sani I. Said y Viktor Mutt en 1970. Bloom y Polak trabajaban en el Hammersmith Hospital de Londres y en 1995 la Dra. Polak tuvo que ser trasplantada de corazón y pulmón al haber desarrollado una hipertensión arterial pulmonar idiopática. Desde aquel momento cambió su campo de interés de la anatomía patológica a la ingeniería de tejidos.

En cuanto al tratamiento de este síndrome consistía inicialmente solo en la corrección de la deshidratación que producía la cuantiosa diarrea pero después se empleó la estreptozotocina, por su acción citotóxica⁷⁰, y posteriormente la administración de octeotride, análogo de la somatostatina, sintetizado en 1979 por el químico suizo Wilfried Bauer⁷¹, por su efecto de bloqueo sobre el péptido vasoactivo intestinal. Sin embargo, la cirugía es el único tratamiento curativo si el tumor está localizado.

Somatostatinoma

Es un TNEP aún menos frecuente que los anteriores pues afecta a uno de cada 40⁶ individuos⁷². La primera descripción de este tipo de tumor fue publicada en 1977 por el endocrinólogo americano de origen hindú Om P. Ganda⁷³ del Joslin Diabetes Center de Boston. Se origina en las células δ del páncreas e inhibe las hormonas pancreáticas y gastrointestinales por lo que se manifiesta por diabetes (inhibición de la insulina), aclorhidria (gastrina), litiasis vesicular (colecistocinina) y esteatorrea (secretina y colecistocinina). El tratamiento de elección es la cirugía, siempre que sea posible. Cuando existe enfermedad metastásica se ha recurrido a la estreptozotocina, sola o asociada a 5-fluoruracilo⁷⁴, doxorubicina y la adriamicina⁷⁵. Debe realizarse tratamiento de apoyo con insulina, suplementos de enzimas pancreáticas por vía oral que mejoran la esteatorrea y el estado nutricional.

Ppoma

También se trata de un TNEP muy poco frecuente pues hasta 1990 se habían descrito solo 21 casos⁷⁶. Se caracteriza por diarrea acuosa, hipocalcemia y aclorhidria, como en el síndrome de Verner-Morrison, pero con valores de péptido vasoactivo intestinal normales. Sin embargo, los niveles de polipéptido pancreático están anormalmente elevados. El primer caso de este tipo de tumor fue descrito en 1976 por el bioquímico Lars-Inge Larsson de la Universidad de Aarhus de Dinamarca⁷⁷.

Neoplasias endocrinas múltiples

En 1954 Paul Wermer (1898-1975), que trabajaba en el Hospital Presbiteriano de Nueva York, observó que un cierto porcentaje de tumores de los islotes pancreáticos formaban parte de adenomatosis endocrinas múltiples⁷⁸. Así, tumores de páncreas podían coexistir con tumores pituitarios y de la glándula paratiroides y presentaban, además, una herencia autosómica dominante con una penetrancia completa. En 1968, A. L. Steiner⁷⁹ introdujo el término neoplasias endocrinas múltiples para denominar a estos tumores y diferenció el tipo I o síndrome de Wermer del tipo II o síndrome de

Sipple (neoplasias que afectan a diversas glándulas endocrinas, excepto al páncreas) descrito por este autor en 1961⁸⁰. Un año más tarde de la incorporación del término MEN, en 1969, A. G. Everson Pearse (Birchington [Kent, Gran Bretaña] 1916-2003) propuso que todas estas lesiones que presentaban unas características bioquímicas comunes se agruparan bajo el acrónimo «Apudoma»⁸¹. Finalmente, en 1998 Sirandahalli C. Guru clonó el gen de neoplasias endocrinas múltiples en el National Institutes of Health de Bethesda⁸².

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Moyse D. Etude historique et critique sur les fonctions et les malades du pancréas. La Faculté de Médecine. Paris: J. Leclerc; 1852.
- Langerhans P. Beiträge zur mikroskopischen anatomie der bauchspeicheldrüse: inaugural-dissertation. Medicinischen Facultät der Friedrich-Wilhelms-Universität. Berlin: Buchdruckerei von Gustav Lange; 1869.
- Jolles S. Paul Langerhans. *J Clin Pathol*. 2002;55:243.
- Pende N. Endocrinologia: patologia e clinica degli organi a secrezione interna. Milano: Vallardi; 1916.
- Busnardo AC, DiDio LJA, Tidrick RT, Thomford NR. History of the pancreas. *Am J Surg*. 1983;146:539-50.
- Elman R. Probable influence of pancreatic juice in the regulation of gastric acidity. *Arch Surg*. 1928;16:1256-65.
- Howard JM. History of the pancreas. [consultado 13 Mar 2014]. Disponible en: <http://www.pancreasclub.com/history.html>.
- Zarate A, Saucedo R. El centenario de las hormonas, un recuerdo de Ernest H. Starling y William M. Bayliss. *Gac Med Mex*. 2005;141:437-9.
- Bayliss WM, Starling EH. The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol*. 1902;28:325-53.
- Gregory RA. Physiology at Liverpool: Prof. R. A. Gregory. *Nature*. 1949;163:91.
- Anderson JC, Barton MA, Gregory RA, Hardy PM, Kenner GW, MacLeod JK, et al. Synthesis of gastrin. *Nature*. 1964;204:933-4.
- Gregory R, Tracy H. A note on the nature of the gastrin-like stimulant present in Zollinger-Ellison tumors. *Gut*. 1964;5:115-7.
- Modlin IM, Kidd M, Marks IN, Tang LH. The pivotal role of John S. Edkins in the discovery of gastrin. *World J Surg*. 1997;21:226-34.
- Martinez-Mier G, Toledo-Pereyra LH. Frederick Grant Banting, cirujano, caballero y premio Nobel. *Cir Ciruj*. 2000;68:124-31.
- Sieber P, Kamber B, Hartmann A, Jöhl A, Riniker B, Rittel W. Total synthesis of human insulin under directed formation of the disulfide bonds. *Helv Chim Acta*. 1974;57:2617-21.
- Kimball C, Murlin J. Aqueous extracts of pancreas III. Some precipitation reactions of insulin. *J Biol Chem*. 1923;58:337-48.
- Bromer W, Winn L, Behrens O. The amino acid sequence of glucagon V. Location of amide groups, acid degradation studies and summary of sequential evidence. *J Am Chem Soc*. 1957;79:2807-10.
- Said SI, Mutt V. Potent peripheral and splanchnic vasodilator peptide from normal gut. *Nature*. 1970;225:863-4.
- Said SI, Mutt V. Isolation from porcine-intestinal wall of a vasoactive octacosapeptide related to secretin and to glucagon. *Eur J Biochem*. 1972;28:199-204.
- The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1977. Roger Guillemin and Rosalyn Yalow. [consultado 7 Abr 2014]. Disponible en: <http://www.nobelprize.org/nobel.prizes/medicine/laureates/1977>.
- Kimmel JR, Hayden LJ, Pollock HG. Isolation and characterization of a new pancreatic polypeptide hormone. *J Biol Chem*. 1975;250:9369-76.
- Yalow RS, Berson SA. Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. *Nature*. 1959;184:1648-9.
- Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest*. 1960;39:1157-75.
- Unger RH, Eisentrout A, McColl AS, Madison LL. Glucagon antibodies on immunoassay for glucagon. *J Clin Invest*. 1961;40:1880-3.
- McGuigan JE. Antibodies to the carboxyl-terminal tetrapeptide of gastrin. *Gastroenterology*. 1967;53:697-705.
- Fahrenkrug J, Schffalitzky de Muckadell OV. Radioimmunoassay of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in plasma. *J Lab Clin Med*. 1977;89:1379-88.
- Doppman JL, Miler DL, Chang R, Shawker TH, Gorden P, Norton JA. Insulinomas: Localization with selective arterial injection of calcium. *Radiology*. 1991;178:237-41.
- Henderson JR, Daniel PM. A comparative study of the portal vessels connecting the endocrine and exocrine pancreas, with a discussion of some functional applications. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci*. 1979;64:267-75.
- Isidor Isaac Rabi-Biographical. [consultado 20 May 2014]. Disponible en: <http://www.nobelwinners.com>.
- Lamberts SW, Bakker WH, Reubi JC, Krenning EP. Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors. *N Engl J Med*. 1990;323:1246-9.
- The Nobel Prize in Physics 1933. Erwin Schrödinger and Paul Adrian Maurice Dirac. [consultado 25 Jun 2015]. Disponible en: <http://www.nobelprize.org/nobel.prizes/physics/laureates/1933>.
- The Nobel Prize in Physics 1936. Victor Franz Hess and Carl David Anderson. [consultado 25 Jun 2015]. Disponible en: <http://www.nobelprize.org/nobel.prizes/physics/laureates/1936>.
- Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA, Ter-Pogossian MM. Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography. *J Nucl Med*. 1975;16:210-24.
- Townsend DW. Combined PET/CT: The historical perspective. *Semin Ultrasound CT MR*. 2008;29:232-5.
- Lutz H, Rösch W. Transgastroscopic ultrasonography. *Endoscopy*. 1976;8:203-5.
- DiMaggio EP, Buxton JL, Regan PT, Hattery RR, Wilson DA, Suarez JT, et al. The ultrasonic endoscope. *Lancet*. 1980;1:629-31.
- Strohm WD, Phillip J, Hagenmüller F, Classen M. Ultrasonic tomography by means of an ultrasonic fiberendoscope. *Endoscopy*. 1980;12:241-4.
- Iglesias-García J, Lariño-Noia J, Domínguez-Muñoz JE. Elastografía en la evaluación de la pancreatitis crónica. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34:629-34.
- Karakuş E, Helvacı A, Ekinci O, Dursun A. Comparison of WHO 2000 and WHO 2010 classifications of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Turk J Gastroenterol*. 2014;25:81-7.
- Bullwinkel J, Baron-Lühr B, Lüdemann A, Wohlenberg C, Gerdes J, Scholzen T. Ki-67 protein is associated with ribosomal RNA transcription in quiescent and proliferating cells. *J Cell Physiol*. 2006;206:624-35.
- Rindi G, Ubbiali A, Villanacci V. The phenotype of gut endocrine tumours. *Dig Liver Dis*. 2004;36 Suppl 1:26-30.
- Bard L, Pic A. Contribution à l'étude Clinique et anatomopathologique du cancer primitif du pancréas. *Rev Med Paris*. 1888;8:257-82.
- Nicholls AG. Simple adenoma of the pancreas arising from an island of Langerhans. *J Med Res*. 1902;8:385-95.
- Hanno HA, Banks RW. Islet cell carcinoma of pancreas, with metastasis. *Ann Surg*. 1943;117:437-49.

45. Heiberg KA. Die krankheiten des pankreas. Wiesbaden: JF Bergman; 1914.
46. Harris S. Hyperinsulinism and dysinsulinism. *JAMA*. 1924;83:729-33.
47. Wilder RM, Allan FN, Power MH, Robertson HE. Carcinoma of the islands of the pancreas. *JAMA*. 1927;89:348-55.
48. Howland G, Campbell WR, Maltby EJ, Robinson WL. Dysinsulinism. Convulsions and coma due to islet cell tumor of the pancreas, with operation and cure. *JAMA*. 1929;93:674-9.
49. Whipple AO, Frantz VK. Adenoma of islet cells with hyperinsulinism. *Ann Surg*. 1935;101:1299-335.
50. Priestley JT, Comfort MW, Sprague RG. Total pancreatectomy for hyperinsulinism due to islet-cell adenoma: Follow-up report five and half years after operation, including metabolic studies. *Ann Surg*. 1949;130:211-7.
51. Dunn JS, Sheehan HL, Mclellan NGB. Necrosis of islets of Langerhans produced experimentally. *Lancet*. 1943;241:484-7.
52. Pontious B, Daly J. A history of the Robert M. Zollinger Chair of Surgery. *Am J Surg*. 2003;186:224-5.
53. Zollinger RM, Ellison EH. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet tumour of the pancreas. *Ann Surg*. 1955;142:709-28.
54. Eiseman B. Discussion of an ulcerogenic tumour of the pancreas. *Surgery*. 1956;40:147-51.
55. Strøm R. A case of peptic ulcer and insulinoma. *Acta Chir Scand*. 1952;104:252-60.
56. The Nobel Prize in Physiology or Medicine. James W. Black. [consultado 15 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.nobelprize.org/nobel-prizes/medicine/laureates/1988>.
57. Becker SW, Kahn D, Rothman S. Cutaneous manifestations of internal malignant tumours. *Arch Derm Syphilol*. 1942;45:1069-80.
58. Gössner W, Korting GW. Metastasierendes InselzellenKarzinom vom A-Zelltyp bei einem fall von Pemphigus foliaceus mit diabetes renalis. *Dtsch Med Wochenschr*. 1960;85:434-7.
59. Anónimo GW. Korting on his 60th birthday. *Med Welt*. 1979;30:1492-4.
60. Zhadanov VS. Diabetes in tumor of islands of Langerhans. *Ark Patol*. 1956;18:92-3.
61. McGravan MH, Unger RH, Recant L. A glucagon-secreting alpha-cell carcinoma of the pancreas. *N Engl J Med*. 1966;274:1408-13.
62. Wilkinson DS. Necrolytic migratory erythema with carcinoma of the pancreas. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc*. 1973;59:244-50.
63. Mallinson CN, Bloom SR, Warin AP, Salmon PR, Cox B. A glucagonoma syndrome. *Lancet*. 1974;2:1-5.
64. Friesen SR. Update on the diagnosis and treatment of rare neuroendocrine tumors. *Surg Clin North Am*. 1987;67:379.
65. Verner JV, Morrison AB. Islet cell tumors and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Am J Med*. 1958;25:374-80.
66. Priest WM, Alexander MK. Isletcell tumour of the pancreas with peptic ulceration, diarrhea and achlorhydria. *Lancet*. 1957;273:1145-7.
67. Matsumoto KK, Peter JB, Schultze RG, Hakim AA, Franck PT. Watery diarrhea and hypokalemia associated with pancreatic islet cell adenoma. *Gastroenterology*. 1966;50:231-42.
68. Marks IN, Bank S, Louw JH. Islet cell tumor of the pancreas with reversible watery diarrhea and achlorhydria. *Gastroenterology*. 1967;52:695-708.
69. Bloom SR, Polak JM, Pearse AGE. Vasoactive intestinal peptide and watery diarrhoea syndrome. *Lancet*. 1973;2:14-6.
70. Gagel RF, Constanza ME, de Lellis RA, Naton RA, Bloom SR, Miller HH, et al. Streptozotocin treatment Verner-Morrison syndrome, plasma vasoactive intestinal peptide and tumour responses. *Arch Int Med*. 1976;136:1429-35.
71. Bauer W, Briner U, Doepfner W, Haller R, Huguenin R, Marbach P, et al. SMS 201-995: A very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci*. 1982;31:1133-40.
72. Buchanan KD, Johnston CF, O'Hare MM, Ardill JE, Shaw C, Collins JS, et al. Neuroendocrine tumors. A European view. *Am J Med*. 1986;81:14-22.
73. Ganda OP, Weir GC, Soeldner JS, Legg MA, Chick WL, Patel WC, et al. Somatostatinoma. A somatostatin containing tumour of the endocrine pancreas. *N Engl J Med*. 1977;296:963-7.
74. Krejs GJ, Orci L, Conlon JM, Ravazzola M, Davis GR, Raskin P, et al. Somatostatinoma syndrome. Biochemical, morphologic and clinical features. *N Engl J Med*. 1979;301:285-92.
75. Boissel P, Proye CH. Les tumeurs endocrines du pancréas. Paris: Masson; 1985. p. 88-9.
76. Vinik AI, Moattari AR. Treatment of endocrine tumors of the pancreas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1989;18:483-518.
77. Larsson LI, Schwartz T, Lundqvist G, Chance RE, Sundler F, Rehfeld JF, et al. Occurrence of human pancreatic polypeptide in pancreatic endocrine tumors. Possible implication in the watery diarrhea syndrome. *Am J Pathol*. 1976;85:675-84.
78. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med*. 1954;16:363-71.
79. Steiner AL, Goodman AD, Powers SR. Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia type 2. *Medicine (Baltimore)*. 1968;47:371-409.
80. Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med*. 1961;31:163-6.
81. Pearse A, Polak J. Endocrine tumors of neural crest origin: neuroblastomas, apudomas and the APUD concept. *Med Biol*. 1974;52:3-18.
82. Guru SC, Manickam P, Crabtree JS, Olufemi SE, Agarwal SK, Debelenko LV. Identification and characterization of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. *J Intern Med*. 1998;243:433-9.