

Valoración continua de la secreción ácida por el estómago de rata

Su aplicación al diagnóstico de los tumores ulcerógenos del páncreas

Dres. RAUL RODRIGUEZ DE ARMAS, JUAN C. CASTIGLIONI BARRIERE,
A. KONINCKZ, RODOLFO SACCONI y WASHINGTON VIGNOLO

Este artículo obtuvo el Premio Hoechst al mejor trabajo presentado al Forum del 2º Congreso Uruguayo de Cirugía. Salto, 1922.

(Trabajo del Laboratorio de Fisiología Endocrina del Instituto de Ciencias Fisiológicas Fac. Med. Montevideo y del Departamento de Cirugía del Hospital Central de las Fuerzas Armadas)

I) INTRODUCCION

El síndrome de Zollinger-Ellison (22) está constituido por la asociación de úlcera gastroduodeno-yeyunal recidivante, gran hipersecreción gástrica de HCl y tumor insular pancreático.

El tumor ulcerógeno del páncreas es maligno en el 62 % de los casos (19), aunque de muy lenta evolución a pesar de tener con frecuencia metástasis hepáticas. Es múltiple en el 55 % de los casos (23), mientras que un 10 % es sustituido por una hiperplasia celular difusa (19). Puede ser de localización extrapancreática (2), en cuyo caso la topografía más frecuente es la duodenal (11). Desde el punto de vista citológico, se ha afirmado que se trata de un tumor de células "d" (19), mientras otros autores (20) lo creen constituido por células "a".

El tumor pancreático libera una sustancia que provoca gran hipersecreción de HCl. En 1960, Gregory (7) obtuvo de un tumor pancreático, un extracto libre de histamina e insulina, que estimulaba la secreción de HCl pero no la de pepsina, interpretando que su sustancia activa era la gastrina. Este hecho fue confirmado después por diversos autores (4, 9, 10).

Actualmente se ha demostrado que el tejido tumoral contiene la misma sustancia (6) que se ha aislado en forma químicamente pura de la mucosa antral (8), con lo que queda probado que la gastrina es la sustancia liberada por los tumores ulcerógenos. McGuigan y Trudeau (14) han encontrado altos valores de gastrina en el suero de pacientes de esta afección.

El diagnóstico clínico de síndrome de Zollinger-Ellison puede orientarse ante úlceras múltiples o de localización atípica o cuando una úlcera duodenal se asocia a adenomas de glándulas endócrinas (17) o a diarrea intratable (23). Radiológicamente tiene valor la observación de gran cantidad de líquido en ayunas en un estómago sin obstrucción o de una hipertrofia gigante de los pliegues gástricos (18).

El estudio del quimismo gástrico permite hacer diagnóstico ante una secreción basal mayor de 15 mEq/hora de HCl o un volumen superior a 2 litros en la secreción basal nocturna (18), insistiéndose en la importancia diagnóstica de una secreción basal que alcance el 60 % de la secreción máxima por histamina (13, 18). En lap ráctica el diagnóstico de síndrome de Zollinger-Ellison se plantea casi siempre ante una recidiva ulcerosa.

II) CASO CLINICO

A.C. Hombre. 58 años. Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Marzo 1970. Historia de sufrimiento ulceroso típico desde 1957, cuando se hizo diagnóstico radiológico de úlcera duodenal. Fue intervenido en 3 ocasiones: 1ª Operación: 1965. Hemorragia grave. Úlcera duodenal penetrada en páncreas. Gastrectomía subtotal. 2ª Operación: 7/1967. Hemorragia grave. Gran úlcera de neoboca exteriorizada. Seudotumor inflamatorio. Regastrectomía. 3ª Operación: 12/1967. Diagnóstico radiológico de úlcera de neoboca. Vagotomía por vía torácica.

Persiste sufrimiento ulceroso e ingresa por hemorragia digestiva. El estudio radiológico muestra un remanente gástrico pequeño, con una imagen típica de gran úlcera de neoboca exteriorizada (Fig. 1).

El quimismo gástrico muestra: Test de Hollander negativo. Secreción basal de 1 hora de 61 cc. con débito de HCl de 3,59 mEq. Secreción por histamina de 149 cc. en 1 hora, con débito de HCl de 4,51 mEq.

Operación: Gran úlcera de neoboca exteriorizada y penetrada en pared anterior del abdomen. La exploración pancreática es difícil por tratarse de un gran obeso, multioperado, no permitiendo observar tumor. No hay metástasis hepáticas. Gastrectomía total con esofagoyeyunostomía. Buena evolución. Alta a los 14 días.

Comentario: Se trata de un enfermo a quien se ha practicado una resección gástrica amplia, a juzgar por el tamaño del remanente en las radiografías, más una vagotomía completa como lo prueba el test de Hollander negativo. A pesar de ello, hace una nueva recurrencia ulcerosa, lo que justifica el planteo clínico de síndrome de Zollinger-Ellison. Del quimismo gástrico, apuntan en el mismo sentido la hiperclorhidria basal persistente a pesar de las intervenciones y la escasa diferencia entre las secreciones basal y estimulada por histamina.

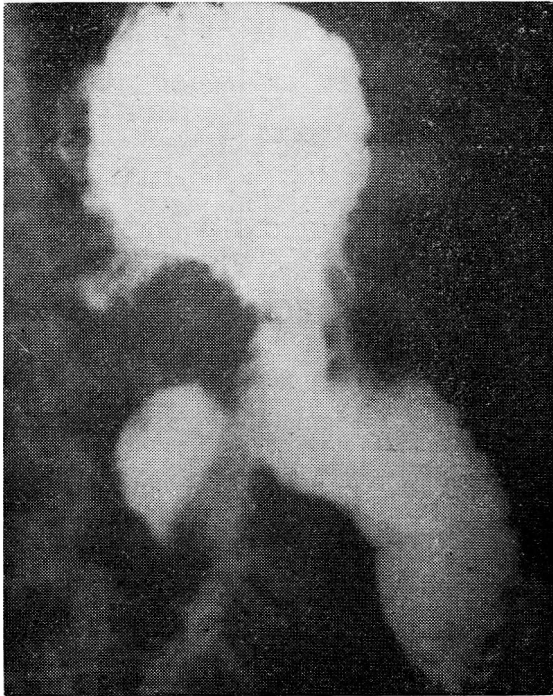


Fig. 1.—Se ve la imagen de gran úlcera de neoboca.

III) ESTUDIO BIOLÓGICO

Utilizamos una adaptación del método propuesto por Ghosh y Schild (5) y modificado por Lai (12).

Se usa una rata blanca de unos 300 grs., sometida a ayuno de 24 horas y anestesiada con urethano al 25 % en dosis de 0,7 ml. por 100 grs.

Se le practica traqueostomía para evitar que la anoxia pueda modificar el pH del medio interno. Se pasa sonda gástrica y se practica una laparotomía. Se liga el esófago abdominal sobre la sonda gástrica, dejando libres los nervios vagos. Se practica una duodenotomía y se pasa al estómago un catéter sobre el cual se liga al duodeno y que sale luego al exterior. Se obtiene así un estómago aislado "in situ", con fístula gástrica total (Fig. 2).

Se perfunde el estómago con solución de ClNa al 9 %, que pasa por un baño a temperatura constante de 37°, a razón de 0,2 ml. por minuto. Se recoge el líquido de salida de la fístula gástrica, determinándose cada 5 minutos el volumen segregado por el estómago y titulando su acidez con NaOH N/50. Se expresa el débito de HCl en microequivalentes por minuto. Se administra por vía intravenosa una solución de ClNa al 9 % a razón de 0,038 ml. por minuto, agregando glucosa, 1 mgr. por minuto, con lo que se mantienen la volemia, glicemia y equilibrio hidroionico. La temperatura del animal se debe mantener alrededor de 30°.

Una vez obtenida la estabilización de la secreción, se realiza el test de diagnóstico biológico inyectando por vía intravenosa 1 ml. de suero del paciente. En todas las ocasiones se

observó una franca elevación de la secreción de HCl siguiendo a la inyección de suero, observándose uno de los resultados en la figura 3. La inyección de suero de persona normal no estimuló la secreción de HCl (Fig. 4). Estos resultados constituyen un test positivo de diagnóstico biológico de tumor ulcerógeno.

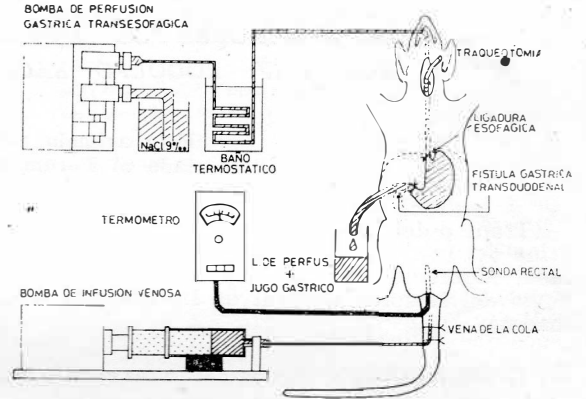


Fig. 2.— Técnica utilizada para aislar el estómago de la rata.

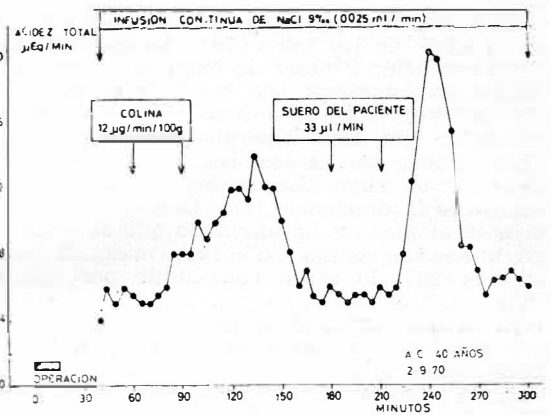


Fig. 3.

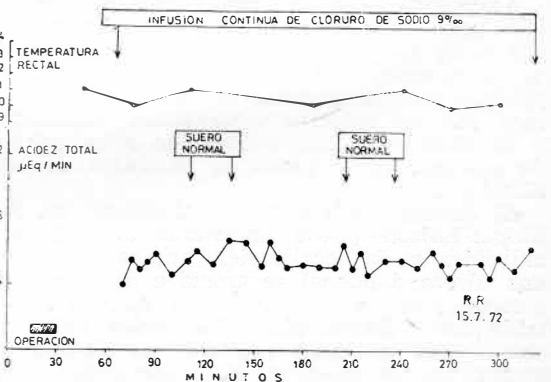


Fig. 4.

IV) DISCUSION

El test biológico se basa en la presencia de gastrina circulante, liberada por el tumor y eliminada por la orina. Se han propuesto diversos métodos (13, 16, 21) para despistar este secretagogo en suero u orina, teniendo el de Lai (12) la ventaja de permitir la valoración cuantitativa continua de la secreción del estómago de rata con inervación e irrigación intactos, el que resulta muy sensible a mínimas dosis de estimulantes.

La estimulación de la secreción de HCl por el suero y orina de portadores de tumores ulcerógenos ha sido observada por varios autores (1, 13, 21) destacándose el trabajo de Moore (15) quien obtuvo 10 test positivos de enfermos con diagnóstico histológico o reportando ningún falso positivo.

Cuando el estudio se realizó con material de portadores de úlcera gástrica, duodenal o de neoboca o de personas sanas, los test fueron siempre negativos (15, 21). Se puede afirmar pues que la presencia de un secretagogo en la sangre u orina es característica del síndrome de Zollinger-Ellison, de donde surge el valor diagnóstico del test biológico que detecta la gastrina liberada por el tumor insular.

En la práctica, el test biológico tiene indicación en todo caso de úlcera recurrente, así como en úlceras duodenales que presenten elementos de sospecha. Con la generalización de su uso podrán diagnosticarse más tumores ulcerógenos y se podrá, al decir de Ellison (3), practicar a estos enfermos el tratamiento que requieren, antes que múltiples recidivas y reiteradas reintervenciones ensombrezcan su pronóstico.

RESUMEN

Se resumen los principales hechos conocidos respecto a la etiología, fisiopatología y diagnóstico del síndrome de Zollinger-Ellison.

Se presenta un caso de úlcera recurrente en el cual se plantea dicho diagnóstico y se practica el test biológico con resultado positivo.

Se describe sumariamente el método de diagnóstico biológico utilizado y se discute su valor y posible aplicación clínica.

RÉSUMÉ

Résumé des principaux faits connus en matière d'étiologie physiopathologie et diagnostic du syndrome de Zollinger-Ellison.

Présentation d'un cas d'ulcère récurrent correspondant au diagnostic ci-dessus et pour lequel on eut recours à un test biologique avec résultat positif.

Description sommaire de la méthode de diagnostic biologique suivie et considérations sur sa valeur et son éventuelle application clinique.

SUMMARY

The paper sums up the main known facts with respect to the etiology, physiopathology and diagnosis of the Zollinger-Ellison syndrome.

In one case of recurrent ulcer thus diagnosed biological test is performed with positive results.

The method of biological diagnosis used is summarily described and its value and clinical application discussed.

BIBLIOGRAFIA

- BONFILS, S., BADER, J. P., DUBRASQUET, M et LAMBLING, A. Test biologiques explorant les facteurs secretagogues gastriques au cours du syndrome de Zollinger-Ellison. *Arch. Mal. App. Digest.* 54: 109, 1965.
- ELLISON, E. H. and WILSON, S. D. The Zollinger-Ellison syndrome. Reappraisal and evaluation of 260 registered cases. *Ann. Surg.* 160: 512, 1964.
- ELLISON, E. H. and WILSON, S. D. The Zollinger-Ellison syndrome. En: Harkins, H. N. and Nyhus, L. M.: *Surgery of the stomach and duodenum.* Pag. 331. Little Brown Co. Boston. 1969.
- FRIESE, S. R., TRACY, H. and GREGORY, R. A. Mechanism of the gastric hypersecretion in the Zollinger-Ellison syndrome. Successful extraction of gastrin-activity from metastases and primary pancreaticoduodenal islet cell carcinoma. *Ann. Surg.* 155: 167, 1962.
- GHOSH, M. N. and SCHILD, H. O. Continuous recording of acid gastric secretion in the rat. *Brit. J. Pharmacol.* 13: 54, 1958.
- GREGORY, R. A., GROSSMAN, M. I., TRACY, H. and BENTLEY, P. H. Nature of the gastric secretagogue in Zollinger-Ellison tumors. *Lancet.* 2: 543, 1967.
- GREGORY, R. A., TRACY, H., FRENCH, J. M. and SIRCUS, W. Extraction of a gastrin-like substance from a pancreatic tumor in a case of Zollinger-Ellison syndrome. *Lancet.* 1: 1045, 1960.
- GREGORY, R. A., TRACY, H. and GROSSMAN, M. I. Human gastrin. Isolation, structure and synthesis. *Nature.* 209: 583, 1966.
- GROSSMAN, M. I., TRACY, H. and GREGORY, R. A. Zollinger-Ellison syndrome in a bantú woman with isolation of a gastrin-like substance from the primary and secondary tumors. II. Extraction of a gastrin-like activity from tumors. *Gastroenterology.* 41: 87, 1961.
- HALLENBECK, G. A., CODE, C. F. and KENNEDY, J. C. Effects of extracts of primary and metastatic pancreatic islet cell tumors on gastric secretion. *Gastroenterology.* 44: 631, 1963.
- HIVET, M., MOINET, P., LAGADEC, B., VIVIER, J. et POILLEUX, J. Le syndrome de Zollinger-Ellison sur pancreas aberrants duodenaux. Tumeurs ulcerogenes du duodenum. *Ann. Chir.*, 25: 883, 1971.
- LAI, K. S. A method for bioassay of gastrin and its applications. To the study of human tissues. En: *Surgical Physiology of the gastrointestinal tract.* Adan N. Smith (Ed.). Pag. 85. Edinburgh. 1962.
- MARKS, I. N., SELZER, G., LOUW, J. H. and BANK, S. Zollinger-Ellison syndrome in a bantú woman with isolation of a gastrin-like substance from the primary and secondary tumors. I. Case report. *Gastroenterology.* 41: 77, 1961.
- Mc GUIGAN, J. F. and TRUDEAU, W. L. Immunochemical measurement of elevated levels of gastrin in the serum of patients with pancreatic tumors of the Zollinger-Ellison variety. *New England J. Med.*, 278: 1308, 1968.

15. MOORE, F. T., MURAT, J. E., ENDAHL, G. L., BAKER, J. L. and ZOLLINGER, R. M. Diagnosis of ulcerogenic tumor of the pancreas by bicassay. *Amer. J. Surg.*, 113: 735, 1967.
 16. ROSALES, C. D., CRINEPAN, R. H. y ROSILLO, M. Determinación en orinas humanas de sustancias excitantes de la secreción gástrica en la rata. (Inédito). Presentado al XLIII Congreso Argentino de Cirugía. Buenos Aires. 1972.
 17. SCHMITZ, E. J. The Zollinger-Ellison syndrome. En: Harkins, H. N. and Nyhus, L. M.: *Surgery of the stomach and duodenum*. Pag. 315. Little Brown Co. Boston. 1969.
 18. SIRCUS, W. Lessons from the Zollinger-Ellison syndrome. En: *Surgical physiology of the gastrointestinal tract*. Adan N. Smith (Ed.). Pag. 92. Edinburgh. 1962.
 19. SOLCIA, E. Le basi morfologiche e patogenetiche della sindrome de Zollinger-Ellison. *Arch. Ital. Chir.*, 92: 3, 1966.
 20. THIERY, J. P. et BADER, J. P. Etude cytologique d'une tumeur du pancreas (syndrome de Zollinger-Ellison). *Arch. Mal. App. Digest.*, 51: 301, 1962.
 21. THOMAS, C. and SIRCUS, W. Evidence of a gastric secretagogue in the circulation and gastric juice of patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *Lancet*, 2: 671, 1964.
 22. ZOLLINGER, R. M. and ELLISON, E. H. Primary peptic ulceration of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann. Surg.*, 142: 709, 1955.
 23. ZOLLINGER, R. M. and GRANT, G. N. Ulcerogenic tumor of the pancreas. *J.A.M.A.*, 190: 181, 1964.
-