

Κλινικά σύνδρομα και διαγνωστική προσέγγιση

Ιωάννης Γ. Γιώβος

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα κλινικά σύνδρομα συνήθως προκύπτουν από υπερβολική έκκριση ενός ή πολλών πεπτιδίων που μπορεί να παρουσιάζουν μερική ή πλήρη δραστικότητα σε σχέση με τα φυσιολογικά εκκρινόμενα παράγωγα, γεγονός που καθιστά την ανίχνευση τους στο ορό όχι πάντοτε εύκολη¹. Επιπλέον, η αρκετές φορές αδιόρατη αυτή ορμονική δράση, καθιστά τους όγκους διαγνωστικά προσπελάσιμους μόνο όταν προκληθούν μεταστάσεις ή φαινόμενα αιμορραγίας, απόφραξης κ.λπ.

Οι αμίνες και τα πολυπεπίδια που ελευθερώνονται συντονίζουν φυσιολογικά τις διαδικασίες της πέψης και του μεταβολισμού των πρωτεϊνών, των υδατανθράκων και των λιπών. Όταν εμφανίζονται παθολογικές δυσπλασίες των κυττάρων αυτών, υπάρχει κατά κανόνα ποικίλη και υπέρμετρη ελευθέρωση τόσο φυσιολογικών όσο και παθολογικών πεπτιδικών ή άλλων προϊόντων. Η έκτοπη παραγωγή τέτοιων ουσιών φαίνεται ότι οφείλεται σε αποδιαφοροποίηση φυσιολογικών κυτταρικών τύπων. Το φαινόμενο αυτό προκαλείται από αποκαταστολή γονιδιακών περιοχών του DNA με αποτέλεσμα την αποπρογραμματισμένη ανάγνωση και αντιγραφή των mRNA και τη σύνθεση και έκκριση φυσιολογικών ή παθολογικών πεπτιδικών ή αμινικών μορίων από τους νεοπλασματικούς αυτούς ιστούς².

Οι νεοπλασίες του ΓΕΠΣ κυμαίνονται ιστολογικά από την απλή υπερπλασία έως το πολύ επιθετικό καρκίνωμα, αν και τα αδενώματα αποτελούν την πιο συχνή μορφή κλινικής παρουσίας. Τα κυτταρικά στοιχεία των νεοπλασιών αυτών, μικροσκοπικά, ανοσοϊστοχημικά και μορφολογικά διατηρούν χαρακτηριστικά που επιτρέπουν την ταυτοποίησή τους, όπως π.χ. η παρουσία της NSE (νευρωνική ειδική ενολάση)³, της χρωμογρανίνης, της συναπτοφυσίνης και άλλων δεικτών, αν και αυτό δεν είναι πάντοτε εφικτό.

2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Οι κλινικές εκδηλώσεις των νευροενδοκρινικών όγκων είναι πολλές και σε αρκετή έκταση εξαρτώνται από την ανατομική περιοχή στην οποία αναπτύσσονται. Θεωρώ-

ντας την πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία ως τυπικό παράδειγμα ευρείας ποικιλίας ενδοκρινικών εκφράσεων που καθορίζονται από την εκάστοτε γονιδιακή μετάλλαξη που καθοδηγεί το σύνδρομο νοσολογικά και παρουσιάζει κατά περίπτωση σχεδόν το σύνολο των νευροενδοκρινικών όγκων θα περιγράψουμε τα γενικά στοιχεία του συνδρόμου αυτού και στη συνέχεια θα επεκταθούμε στους όγκους του ΓΕΠΣ που διαπλέκονται συχνά με αυτό.

3. ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ

Ο όρος “πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία” χρησιμοποιήθηκε αρχικά από τον Steiner στα 1960⁴ όταν περιέγραψε τρεις διακριτές ενδοκρινικές νόσους. Η πρώτη νόσος, η πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 1 (MEN 1) αφορούσε ασθενείς με οικογενή εμφάνιση όγκων στην υπόφυση, τους παραθυρεοειδείς και τα παγκρεατικά νησίδια. Το δεύτερο σύνδρομο, η πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου II (MEN 2) χαρακτηρίζονταν από οικογενή φαιοχρωμοκυττώματα, μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς (MTC) και υπερπαραθυρεοειδισμό. Το τρίτο σύνδρομο ονομαζόμενο πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία III (MEN 3) περιλάμβανε ασθενείς με θηλώδες θυρεοειδικό καρκίνωμα και μη-οικογενείς παραθυρεοειδικούς όγκους.

Σήμερα, ο όρος “πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία” αναφέρεται σε τρεις νόσους κληρονομούμενες κατά το αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα ήτοι σε MEN 1, MEN 2A, και MEN 2B. Επιπρόσθετα, οι πρόσφατες οδηγίες της American Thyroid Association (ATA) το 2009 θεωρούν ότι το οικογενές θηλώδες θυρεοειδικό καρκίνωμα (FMTC) πρέπει να εντάσσεται ως υποκατηγορία του MEN 2A⁵ (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Τα σύνδρομα της πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας.

	MEN 1	MEN 2A	MEN 2B
Γονίδιο	MEN1	RET	RET
Θέση	11q13	10q11.2	10q11.2
Προϊόν γονιδίου	Μενίνη	Τυροσινική κινάση	Τυροσινική κινάση
Σχέση γονότυπου/φαινότυπου	Όχι	Ναι	Ναι
Κλασσικοί ενδοκρινικοί όγκοι	Αδένωμα υπόφυσης Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός Πάγκρεας/12δάκτυλο	Μυελοειδές καρκίνωμα Φαιοχρωμοκύττωμα Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός	Μυελοειδές καρκίνωμα Φαιοχρωμοκύττωμα
Άλλοι ενδοκρινικοί όγκοι	Πρόσθιο καρκινοειδές Φλοιός επινεφριδίων	FMTC;	
Χαρακτηριστικές εκδηλώσεις	Αγγειοϊνώματα προσώπου Λιπώματα	Δερματικός λειχήνας Αμυλοείδωση	Μαρφανοειδής εμφάνιση Οζώδη χείλη Πάχυνση βλεφάρων Νευρινώματα ΓΕΣ

Η αρχική εκδήλωση σε άτομα με MEN 1 εμφανίζεται συνήθως στο τέλος της εφηβείας ή σε νεαρούς ενήλικες. Ο αδένας που προσβάλλεται και η ηλικία προσβολής ποικίλλει μεταξύ ατόμων και οικογενειών, αλλά ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (ΠΥΠ) είναι συνήθως η αρχική ενδοκρινοπάθεια⁶⁻⁸. Η υψηλή διεισδυτικότητα του MEN1 είναι δεδομένη από το γεγονός ότι οι μισοί από τους ασθενείς παρουσιάζουν βιοχημικές εκδηλώσεις από την ηλικία των 20 ετών⁹. Σε ηλικία 50 ετών, το 80% ασθενών παρουσιάζει εκδηλώσεις του συνδρόμου, και σχεδόν το 100% είναι συμπτωματικοί σε ηλικία 60 ετών⁹.

4. ΟΓΚΟΙ ΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΩΝ

Ο ΠΥΠ είναι η συχνότερη ενδοκρινοπάθεια σε ασθενείς με MEN1 και συχνά η πρώτη κλινική εκδήλωση. Η τυπική ηλικία εισβολής του ΠΥΠ κυμαίνεται από 20-25 έτη, δηλ περίπου 30 χρόνια νωρίτερα από τη σποραδική μορφή. Σχεδόν το 100% των ασθενών θα αναπτύξει τη νόσο σε ηλικία 50 ετών. Λόγω της ηλικίας και του γεγονότος της αδενικής υπερπλασίας όλων των παραθυρεοειδών συνιστάται ο γενετικός έλεγχος σε όλους τους ασθενείς. Η νόσος μπορεί να είναι τελείως ασυμπτωματική ή να εμφανισθεί νεφρολιθίαση, οστεοπενία ή οστεοπόρωση, κόπωση, πεπτικό έλκος, μυοπάθεια ή νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις και προβλήματα ύπνου.

Η διάγνωση θα τεθεί από την υπερασβεσταιμία και τα υψηλά επίπεδα PTH στον ορό. Η ενδείξεις αφαίρεσης προσαρμόζονται στα αναθεωρημένα κριτήρια¹⁰ εκτομής των παραθυρεοειδών. Η εκτομή συνδυάζεται κατά κανόνα με θυμεκτομή και αυτομεταμόσχευση παραθυρεοειδικού ιστού.

5. ΥΠΟΦΥΣΙΑΚΟΙ ΟΓΚΟΙ

Δέκα έως 60% των ασθενών με MEN1 παρουσιάζουν υποφυσιικά αδενώματα^{9,11,12}. Περίπου 10% των ασθενών με MEN1 εμφανίζουν αδένωμα ως πρώτη εκδήλωση. Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι 35 χρόνια και ανάλογη με αυτήν της σποραδικής μορφής. Είναι συχνότερα στις γυναίκες και παρουσιάζουν σε διπλάσια, σε σχέση με τα σποραδικά, συχνότητα μακροαδενώματα (>10 mm) με αποτέλεσμα να εμφανίζουν συχνά φαινόμενα πίεσης.

Συνηθέστερα εμφανίζονται κεφαλαλγίες, ελλείμματα οπτικών πεδίων, υποϋποφυσισμός, δυσλειτουργίες κρανιακών νεύρων (III και IV), κροταφική επιληψία και ελαφρά υπερπρολακτιναιμία από συμπίεση του μίσχου¹³.

Η προτιμώμενη απεικονιστική μέθοδος είναι η μαγνητική τομογραφία (MRI) με ή χωρίς σκιαστικό σε τομές 3 mm, αν και τομές 1 mm είναι καλύτερες για τη νόσο Cushing¹³. Η λειτουργική κατάσταση καθορίζεται από τα επίπεδα των ορμονών με συχνότερα τα προλακτινώματα (60%) ακολουθούμενη από μη-λειτουργικούς (15%), σωματοτροπινώματα (10–15%), and ACTH-εκκρίνοντες όγκους (5%)^{9,12}.

Τα συμπτώματα συνδεόμενα με προλακτινώματα περιλαμβάνουν αμηνόρροια ή γαλακτόρροια στις γυναίκες, η σημεία υπογοναδισμού στους άνδρες (σεξουαλική δυσλειτουργία ή γυναικομαστία). Η βιοχημική διάγνωση τίθεται με την ανεύρεση αύξησης των επιπέδων προλακτίνης στον ορό >200 ng/ml και ταυτόχρονα παρουσία αδενώματος στην MRI¹³. Τα προλακτινώματα του MEN 1 έχουν χειρότερη ανταπό-

κριση σε σχέση με τα σποραδικά^{9,11,12}.

Ασθενείς με σωματοτρόφα αδενώματα παράγουν περίσσεια IGF-1 και/ή αυξητική ορμόνη (GH). Το αποτέλεσμα είναι η εμφάνιση ακρομεγαλίας. Αντίστοιχα η υπερέκκριση ACTH οδηγεί σε εμφάνιση συνδρόμου Cushing. Το 15% περίπου των υποφυσιακών όγκων σε ασθενείς με MEN 1 είναι μη λειτουργικοί και διαγιγνώσκονται είτε τυχαία είτε από φαινόμενα πίεσης¹². Εάν τα επίπεδα της προλακτίνης είναι αυξημένα, αλλά κάτω από 100 ng/mL και υπάρχει αδένωμα στην MRI, ο όγκος είναι πιθανόν μη-λειτουργικός και προκαλεί συμπίεση του μίσχου.

Ασθενείς που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο να έχουν MEN 1 πρέπει να ελέγχουν συχνά την προλακτίνη και τον IGF-1 από την ηλικία των 5 ετών. MRI συνιστάται κάθε 2-3 χρόνια^{7,9}.

6. ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟΙ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ

Οι νευροενδοκρινικοί όγκοι του παγκρέατος (ΠΝΕΟ) αναπτύσσονται σε 50-75% των ασθενών με MEN1 και είναι η συχνότερη αιτία θανάτου στους ασθενείς αυτούς.¹⁴ Η πλειονότητα των ΠΝΕΟ θα γίνει κακοήθης στην πρόοδο του χρόνου¹⁵. Οι ΠΝΕΟ γίνονται συμπτωματικοί κατά την 4η ή 5η δεκαετία της ζωής, αλλά ορμονικά συμπτώματα μπορεί να εμφανισθούν νωρίτερα. Η ατυπία των συμπτωμάτων αυτών μπορεί να καθυστερήσει τη διάγνωση.

Γενικά, οι όγκοι αυτοί μπορεί να είναι μονήρεις ή πολυεστιακοί (συνηθέστερα γαστρίνωμα ή ινσουλίνωμα) ή πολυεστιακοί και συμπαγείς ή κυστικοί⁹. Παθολογοανατομικά, στο πάγκρεας βρίσκονται πολλαπλά μικροαδενώματα, υπερτροφία των νησιδιακών κυττάρων και δυσπλασία.

Η πλειονότητα των νεοπλασμάτων αυτών είναι θετική στη χρωμογρανίνη Α, τη συναπτοφυσίνη και τη νευρωνική ειδική ενολάση (NSE)⁹. Το 20% των ΠΝΕΟ είναι μικρότερο του 1 cm, το 30-40% 1-3 cm, και το 75% είναι μεγαλύτερο των 3 cm και θα βρεθεί στην αξονική τομογραφία (CT), στην MRI, ή στους υπερήχους¹⁶. Η ενδοσκοπική υπερηχογραφία είναι η πλέον ευαίσθητη τεχνική στην ανεύρεση των ΠΝΕΟ και έχει εντοπίσει νεοπλάσματα ακόμη και μεγέθους 0.3 cm¹⁷. Επιπλέον σπινθηρογράφημα με σεσημασμένο οκτρεοτίδιο μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό του όγκου¹⁸.

Περισσότερα από το 50% των ΠΝΕΟ όγκων του MEN 1 είναι μη-λειτουργικοί¹⁹ ενώ το 69-100% των ασθενών παρουσιάζει αυξημένα επίπεδα χρωμογρανίνης Α, and 50-100% των ασθενών παρουσιάζει αυξημένα επίπεδα παγκρεατικού πολυπεπτιδίου (PP)¹⁸. Τα επίπεδα του PP πρέπει να εκτιμώνται σε νηστεία. Η ορμονική αυτή υπερπαραγωγή δεν προκαλεί συμπτώματα στους μη-λειτουργικούς όγκους. Πρέπει να υπογραμμισθεί εδώ ότι τα επίπεδα της χρωμογρανίνης Α μπορεί να είναι ψευδώς αυξημένα σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς αντλίας πρωτονίων. Παρόμοια, τα επίπεδα του PP μπορεί να είναι αυξημένα σε μεγάλη ηλικία, στον αλκοολισμό, τη νεφρική ανεπάρκεια και φλεγμονώδεις καταστάσεις¹⁸. Οι μη-λειτουργικοί όγκοι συχνά διαγιγνώσκονται αργά και συχνά προκαλούν συμπτώματα πίεσης σε παρακείμενα όργανα. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, απώλεια βάρους και ίκτερο.

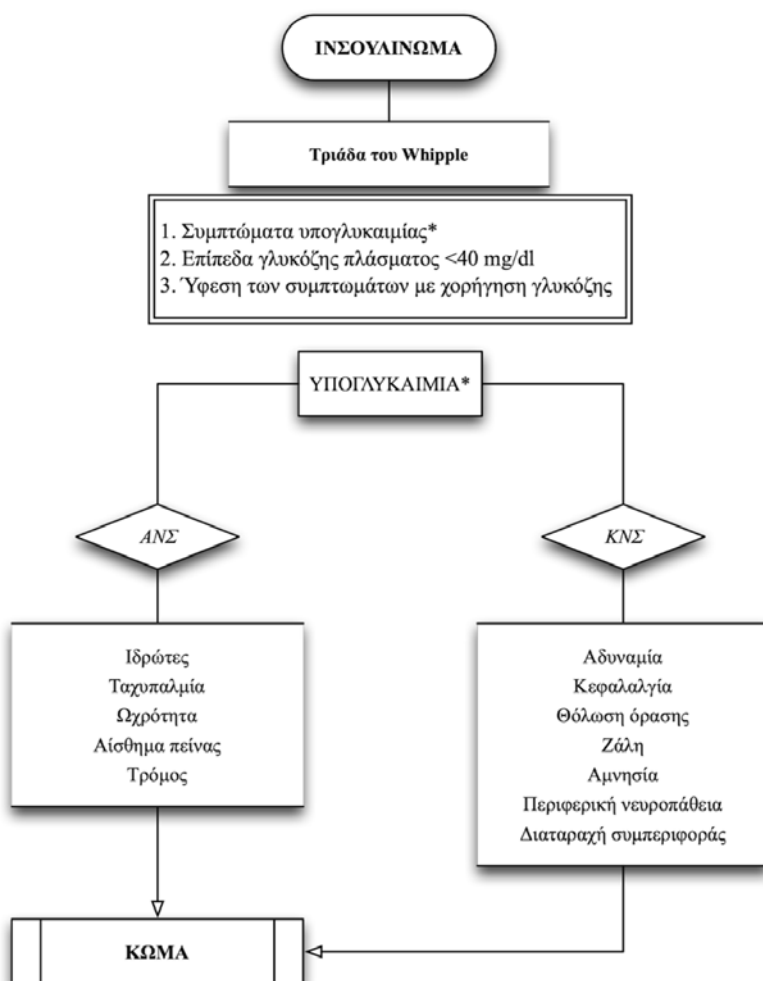
Οι λειτουργικοί ΠΝΕΟ προκαλούν συμπτώματα ανάλογα με την υπερπαραγόμενη ορμόνη ή κυττοκίνη και περιγράφονται αναλυτικά κατωτέρω

6.1. Ινσουλίνωμα

Το ινσουλίνωμα αποτελεί τον πρώτο λειτουργικό νησιδιακό όγκο που περιγράφηκε²⁰ και η βασική κλινική υποψία για την παρουσία του τίθεται με την εμφάνιση του υπογλυκαιμικού συνδρόμου. Αποτελεί το 60% των νησιδιακών όγκων και είναι κατά κανόνα μονήρες. Στο 85% των περιπτώσεων είναι <2 cm^{21,22} και συνυπάρχει με σύνδρομο MEN 1 σε ποσοστό 4-7%.

Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα της υπογλυκαιμίας οφείλονται κύρια στις επιπτώσεις της νευρογλυκοπενίας του ΚΝΣ και στην αντίδραση προσαρμογής του συμπαθητικού νευρικού συστήματος²³ και περιγράφονται στον Σχήμα 1.

Παθολογικές καταστάσεις που μπορεί να προκαλέσουν την εμφάνιση ανάλογης κλινικής εικόνας είναι πολλές και επομένως θα χρειαστεί σωστή διαφορική διάγνωση



Σχήμα 1. Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις της υπογλυκαιμίας.

για τον αποκλεισμό τους. Ο έλεγχος της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο πλάσμα εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ ιστών που παράγουν γλυκόζη και αυτών που την καταναλίσκουν. Επειδή το ήπαρ είναι ο κύριος παραγωγός γλυκόζης στη μεταποροφητική κατάσταση, είναι αναμενόμενο πως οποιαδήποτε κατάσταση αναστέλλει τη γλυκογονόλυση ή τη γλυκονεογένεση χωρίς παράλληλη δράση στους ιστούς που χρησιμοποιούν γλυκόζη, θα οδηγήσει σε εμφάνιση σοβαρής υπογλυκαιμίας. Οι κλινικές καταστάσεις που συνοδεύονται από εμφάνιση υπογλυκαιμικού συνδρόμου δίδονται στον πίνακα 2.

Οι διαγνωστικοί χειρισμοί σε υποψία ινσουλινώματος πέρασαν από πολλά στάδια και έχουν δοκιμαστεί διάφορες δοκιμασίες πρόκλησης και καταστολής των όγκων, αν και σήμερα κατά κανόνα αποφεύγονται, διότι παρουσιάζουν κάποιους κινδύνους. Αντίθετα, η ανίχνευση των διαφόρων markers γίνεται όλο και πιο συχνή και σε συνδυασμό με τις βασικές μετρήσεις της σχέσης ινσουλίνη/γλυκόζη μπορούν να τεκμηριώσουν τη διάγνωση με αρκετή αξιοπιστία. Σοβαρότερο ίσως πρόβλημα με επιπτώσεις στην απόφαση της θεραπευτικής προσέγγισης έχει ο εντοπισμός της νεοπλασίας και σήμερα φαίνεται πως ο καλύτερος τρόπος είναι ο συνδυασμός πληροφοριών αναίμακτων τεχνικών. Οι τρεις περισσότερο χρήσιμες απεικονιστικές τεχνικές είναι η δυναμική μαγνητική τομογραφία (MRI), η αξονική τομογραφία τριών φάσεων και ο ενδοσκοπικός υπερηχογραφικός έλεγχος.

Ο αγγειογραφικός έλεγχος, η φλεβογραφία και ο φλεβικός καθετηριασμός με λήψεις τείνουν να εγκαταληφθούν ενώ η απεικόνιση με σεσημασμένο οκτρεοτίδιο (Octreoscan), το PET scan και το ^{11}C -I-DOPA (DOPA-PET) θεωρούνται συμπληρωματικές μόνο τεχνικές.

Η διεγχειρητική διερεύνηση του παγκρέατος με υπερήχους καθώς και ή ταχεία μέτρηση των επιπέδων της ινσουλίνης είναι μερικές φορές αναγκαία για την ακριβή εντόπιση του όγκου²⁴.

Τα διαγνωστικά βήματα για τη διάγνωση και εντόπιση των ινσουλινωμάτων φαίνονται στον πίνακα 3^{23,24}.

Πίνακας 2. Τα κύρια υπογλυκαιμικά σύνδρομα.

1. Ασυμπτωματική υπογλυκαιμία νεαρών ατόμων
2. Υποϋποφυσισμός, ν. Addison, μεμονωμένη έλλειψη ACTH
3. Φάρμακα
4. Εγκυμοσύνη
5. Υπερβολική λήψη οιοπνεύματος
6. Προκλητή υπογλυκαιμία
7. Σοβαρή καρδιακή και ηπατική νόσος
8. Εξωπαγκρεατικοί ενδοκοιλιακοί όγκοι
9. Συγγενείς διαταραχές του μεταβολισμού
10. Όγκοι των β-κυττάρων του παγκρέατος
11. Παγκρεατογενής υπογλυκαιμία μη οφειλόμενη σε ινσουλίνωμα (NIPHS)

Πίνακας 3. Διαγνωστικά κριτήρια ινσουλινώματος.

Βεβαιωμένα επίπεδα γλυκόζης <45 mg/dl
Ταυτόχρονα επίπεδα ινσουλίνης >6 μU/l (>36 pmol/L)
Επίπεδα C-πεπτιδίου >300 pmol/l
Επίπεδα προΐνσουλίνης >5 pmol/l
Επίπεδα β-υδροξυβουτυρικού <2,7 mmol/l
Απουσία σουλφονουλουρίας ή μεταβολιτών στο πλάσμα και / ή τα ούρα

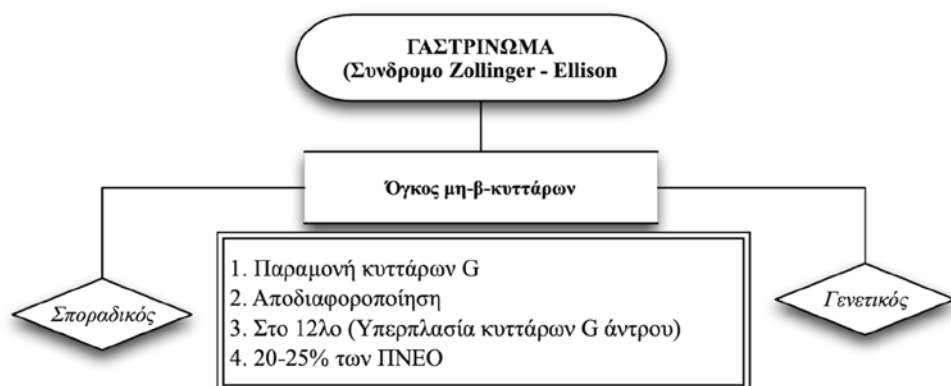
Περαιτέρω έλεγχος μπορεί να περιλαμβάνει νηστεία 72 ωρών που θεωρείται η σημαντικότερη για τη διάγνωση. Όταν ο ασθενής αναπτύξει συμπτώματα και επίπεδα γλυκόζης <45 mg/dl, ελέγχεται παράλληλα το επίπεδο ινσουλίνης, προΐνσουλίνης και C-πεπτιδίου. Αποτυχία καταστολής των επιπέδων ινσουλίνης εν όψει της υπογλυκαιμίας επιβεβαιώνει τη διάγνωση. Κάποια βοήθεια μπορεί επίσης να προσφέρει η μέτρηση της χρωμογρανίνης Β (CgB)^{25,26}.

Η θεραπεία των όγκων των β-κυττάρων είναι κατά βάση χειρουργική. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται προεγχειρητικά στη διατήρηση ευγλυκαιμίας και η διεγχειρητική διερεύνηση. Σε περίπτωση νησιδιοβλάστωσης απαιτείται υφολική αφαίρεση του οργάνου, ενώ σε περίπτωση καρκινώματος γίνεται η πληρέστερη δυνατή αφαίρεση. Συμπληρωματικά, για τον έλεγχο της υπογλυκαιμίας μπορεί να χρησιμοποιηθούν διάφορα φάρμακα, όπως η διαζοξίδη σε δόση 50-200 mg²⁵, βεραπαμίλη γλυκοκορτικοειδή ή ακόμη και GH^{26,27}.

6.2. Γαστρίνωμα (Σύνδρομο Zollinger-Ellison)

Οι γαστρικοί ενδοκρινικοί όγκοι κατέχουν το 8% των ενδοκρινικών όγκων του πεπτικού και εμφανίζονται σε δύο μορφές, είτε ως σποραδικοί (όγκοι τύπου 3) που είναι εξαιρετικά σπάνιοι και τα γαστρικά ECLώματα που αναπτύσσονται από τα εντεροχρωμαφινικού τύπου κύτταρα (ECL κύτταρα) και διαιρούνται σήμερα σε ογκούς τύπου 1 (αναπτυσσόμενους σε αχλωρυδρία από αυτοάνοση ατροφική γαστρίτιδα) και σε ογκούς τύπου 2 που έχουν ως υπόστρωμα τα γαστρινώματα.

Το γαστρίνωμα περιγράφηκε το 1955 από τους Zollinger και Ellison²⁸ και χαρακτηρίζεται από σοβαρή ελκωτική νόσο του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου λόγω υπερβολικής γαστρικής έκκρισης που προκαλείται από νησιδίωμα του παγκρέατος. Η ουσία που προκαλεί τη διέγερση της γαστρικής έκκρισης βρέθηκε πως είναι η γαστρίνη που παράγεται από τα νησιδίωματα αυτά σε μεγάλη ποσότητα και πολλαπλούς μοριακούς τύπους. Η κλινική λοιπόν παθογνωμονική τριάδα που χαρακτηρίζει το σύνδρομο είναι η υπεργαστριναιμία, η αυξημένη γαστρική οξύτητα και τα πολλαπλά έλκη του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα²⁸⁻³¹. Η συχνότητα της νόσου σε άτομα με έλκος είναι 1:100 έως 1:1000. Τα κύτταρα που παράγουν τη γαστρίνη και απαρτίζουν το αδένωμα είναι νησιδιακά μη-β-κύτταρα (εμβρυϊκές μορφές των κυττάρων G ή αποδιαφοροποιημένα). Το νεόπλασμα εμφανίζεται τόσο σε σποραδική μορφή όσο και στα πλαίσια του συνδρόμου MEN-I σε ποσοστό 25%³² με κύρια εντόπιση στο 12δάκτυλο και με εμφάνιση σε νεότερη ηλικία (~10 έτη) (Σχήμα 2).



Σχήμα 2. Γαστρίνωμα (Σύνδρομο Zollinger-Ellison).

Το 40% των όγκων βρίσκεται στην κεφαλή ή την ουρά του παγκρέατος και είναι μονήρεις ή πολυεστιακοί στο τρίγωνο του γαστρινώματος (δωδεκαδάκτυλο, κεφαλή παγκρέατος, ηπατοδωδεκαδακτυλικός σύνδεσμος). Λειτουργικά οι όγκοι αυτοί είναι αδενώματα, καρκινώματα (με μεταστάσεις σε ήπαρ και λεμφαδένες) ή νησιδιοβλαστώματα, ενώ το 20% παρουσιάζει εξωπαγκρεατική εντόπιση. Η κλινική εικόνα είναι συνάρτηση της ποσότητας και του είδους των εκκρινόμενων πεπτιδίων και εκτός από τη σοβαρή ελκωτική νόσο μπορεί να παρουσιάζει και άλλα συμπτώματα, όπως κοιλιακά άλγη, οπισθοστερνικό καύσο, διάρροια οσμωτικού τύπου, απώλεια βάρους και αναιμία με μεγαλοβλαστικούς χαρακτήρες³³. Η συνύπαρξη συμπτωμάτων από άλλα ενδοκρινικά συστήματα όπως π.χ., υπερπαραθυρεοειδισμός ή υποφυσιακό αδένωμα εκκρίνουν ACTH πρέπει να στρέφουν τη διαγνωστική διερεύνηση προς το σύνδρομο MEN-I, ενώ η εμφάνιση υπασβεστιαϊμίας πρέπει να οδηγεί στη αναζήτηση υψηλών επιπέδων καλσιτονίνης³⁴. Τα βασικά εκκριτικά παράγωγα των όγκων αυτών καθώς και ο αλγόριθμος διάγνωσης δίδονται στους πίνακες 4 και 5.

Η διάγνωση του συνδρόμου Z-E βασίζεται αρχικά στη μέτρηση των επιπέδων της γαστρίνης στον ορό 3 εβδομάδες μετά τη διακοπή αντιεκκριτικών φαρμάκων αν είναι εφικτό και τον προσδιορισμό της βασικής και της μέγιστης έκκρισης γαστρικού οξέος καθώς και στην ανεύρεση των ελκών με ενδοσκοπικό και ακτινολογικό έλεγχο (Πίνακας 5).

Ιδιαίτερη βαρύτητα αποκτά η κλινική υποψία επί συνύπαρξης διάρροιας, υπε-

Πίνακας 4. Εκκρινόμενα παράγωγα γαστρινώματος.

Γαστρίνη (>60%)	Άλλα πεπτίδια
G-34	Ινσουλίνη
G-17	ACTH
G-13	5-HIAA
Big-big γαστρίνη	β-MSH
Component-1	CT
Τετρίνη	α,β υποομάδα hCG (30%)

Πίνακας 5. Διαγνωστική προσέγγιση γαστρινώματος.

Ανεύρεση έλκους ή ελκών (ιδίως ατύπων)	Δωδεκαδακτυλικά με διάρροια Με υπερασβεσταιμία Με υπερεκκρίση >15 mEq/h Με ενδοκρινοπάθεια MEN 1
Γαστρίνη πλάσματος (βασική >1000 pg/ml)	Βασική και μέγιστη έκκριση γαστρικού οξέος (pH <2.5)
Δοκιμασία σεκρετίνης (2U/kg/iv)	
Μέτρηση γαστρίνης σε 2,5,10 και 20 λεπτά	
Θετικό με αύξηση >200 pg	
Δοκιμασία ενδοφλέβιας χορήγησης ασβεστίου	
Αυξημένη παραγωγή χρωμογρανίνης A (CgA)	

ρασβεσταιμίας και συχνών υποτροπών του έλκους. Τα επίπεδα της γαστρίνης είναι συνήθως άνω των 800 pg/ml, ενώ σε περίπτωση αμφιβολίας μπορεί να βοηθήσουν οι διαγνωστικές δοκιμασίες του πίνακα 6³⁵⁻³⁷.

Η διαφορική διάγνωση του συνδρόμου (Σχήμα 3) θα γίνει από καταστάσεις που συνοδεύονται από αυξημένα επίπεδα γαστρίνης στο πλάσμα με τη βοήθεια των διεγερτικών δοκιμασιών και δεν είναι πάντοτε εύκολη.

Η θεραπεία της νόσου είναι κύρια χειρουργική και περιλαμβάνει διάφορους τύπους επεμβάσεων. Πολύ καλά αποτελέσματα έχουν επίσης παρατηρηθεί με τη χρήση των νεότερων ανασταλτών της έκκρισης γαστρικού οξέος και γαστρίνης όπως οι H₂-ανταγωνιστές και οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων²⁵.



Σχήμα 3. Διαφορική διάγνωση γαστρινώματος.

6.3. Καρκινοειδή και Καρκινοειδές σύνδρομο

Τα καρκινοειδή προκύπτουν από νεοπλασματικό μετασχηματισμό των εντεροχρωμαφινικών (ECL) κυττάρων³⁸ που βρίσκονται κύρια στο έντερο, στο ουροποιητικό και τους βρόγχους. Οι καρκινοειδείς όγκοι είναι σπάνιοι με επίπτωση 0,8-2,1 περιπτώσεις/100.000/έτος³⁹, αλλά είναι οι περισσότερο συχνοί γαστρεντερικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι. Συμπτώματα του καρκινοειδούς συνδρόμου (όπως, ερύθημα, διάρροια, κοιλιακά άλγη και βαλβιδικές καρδιακές βλάβες) δεν είναι συχνά, εμφανιζόμενα σε περίπου 10% των ασθενών με καρκινοειδές του λεπτού εντέρου⁴⁰. Η ηλικιακή κατανομή των καρκινοειδών όγκων κυμαίνεται από τη 2η έως την 9η δεκαετία, με κορυφαία επίπτωση μεταξύ των ηλικιών 50 και 70. Στη Σουηδική βάση δεδομένων που περιέλαβε 5,184 καρκινοειδείς όγκους μεταξύ του 1958 και 1998 βρέθηκε η συνολική επίπτωση να είναι 2,0 ανά 100.000 για τους άνδρες και 2,5 ανά 100,000 για τις γυναίκες¹. Η σκωληκοειδής ήταν η κύρια θέση για γυναίκες, ενώ το λεπτό έντερο ήταν η κύρια θέση για τους άνδρες. Η γραμμική ανάλυση κατέδειξε ότι οι παράγοντες κινδύνου για καρκινοειδείς όγκους περιλαμβάνει ένα οικογενειακό ιστορικό καρκινοειδών σε πρώτου βαθμού συγγενή (σχετικός κίνδυνος 3,6), άτομα υψηλής εκπαίδευσης και κοινωνικής θέσης (σχετικός κίνδυνος 2,8), και γέννηση σε αστικό κέντρο (σχετικός κίνδυνος 1,39).

Παθολογοανατομικά οι όγκοι ονομάστηκαν καρκινοειδείς διότι είναι μορφολογικά διαφορετικοί και κλινικά λιγότερο επιθετικοί από το περισσότερο συχνό αδενοκαρκίνωμα του εντέρου.

Τα καρκινοειδή είναι όγκοι του διάχυτου ενδοκρινικού συστήματος που είτε είναι καλοήθεις ή έχουν πλέον ευνοϊκή πρόγνωση από τα καρκινώματα συχνά όμως χαρακτηρίζονται από επιθετικότητα και μεταστάσεις. Χαρακτηρίζονται από τυπικό πρότυπο ανάπτυξης, συγγένεια προς τον άργυρο και θετική ανοσοϊστοχημική αντίδραση με δείκτες ειδικούς των νευρώνων, ενώ μπορούν να εκφράσουν διάφορα πεπτιδία και βιογενείς αμίνες (πίνακας 6).

Τα καρκινοειδή παρουσιάζουν ευρεία διασπορά εντόπισης η οποία συχνά προσδιορίζει και τη συμπτωματολογία, τη διάγνωση και την πρόγνωση τους. Τα γενικά χαρακτηριστικά και η ταξινόμηση δίδονται στον πίνακα 7.

Πίνακας 6. Προσδιορισμός καρκινοειδών.

Όγκοι του διάχυτου ενδοκρινικού συστήματος που είτε είναι καλοήθεις ή παρουσιάζουν ευνοϊκότερη πρόγνωση από τα καρκινώματα.
Χαρακτηριστικά
1. Τυπικό πρότυπο ανάπτυξης
2. Συγγένεια με τον άργυρο
3. Έκφραση νευροενδοκρινικών δεικτών
4. Έκφραση πεπτιδίων και αμινών του άξονα εγκεφάλου-εντέρου
Δεν περιλαμβάνονται: Νευροενδοκρινικοί όγκοι υπόφυσης, θυρεοειδούς, επινεφριδίων και παγκρέατος καθώς και νευροενδοκρινικά καρκινώματα.

Πίνακας 7. Γενικά χαρακτηριστικά των καρκινοειδών.

	Πρόσθιο έντερο	Μέσο έντερο	Οπίσθιο έντερο
Εντόπιση	Στόμαχος, 12δάκτυλο, πάγκρεας, βρόγχοι, θύμος	Νήστις, ειλεός, σκωληκοειδής, ανιόν κόλο	Εγκάρσιο και κατιόν κόλο, σιγμοειδής και ορθό
Ιστολογία	Δοκιδώδεις	Συμπαγείς	Μικτοί
Χρώση αργύρου	Αργυρόφιλοι	Αργενταφινικοί	Ποικίλλοι
Εκκρινόμενα προϊόντα	5-υδροξυτρυπτοφάνη Σεροτονίνη Ισταμίνη Πολυπεπτίδια	Σεροτονίνη Προσταγλανδίνες Ουσία P Πολυπεπτίδια	Συνήθως μη εκκρινόμενα (Ορμόνες ΓΕΣ)
Μετάσταση στο ήπαρ	Στομάχου 20-25%	Λεπτό έντερο 35% Ανιόν κόλο 60% Σκωληκοειδής 2%	Ορθό <10% των όγκων είναι >2 cm
Καρκινοειδές σύνδρομο	Άτυπο (οστά)	Κλασσικό	Σπάνιο

Το καρκινοειδές σύνδρομο χαρακτηρίζεται κλινικά από διάρροια και ερύθημα. Οι όγκοι αυτοί παράγουν σεροτονίνη σε ποσότητες που μπορούν να προκαλούν διάρροια αλλά όχι ερύθημα. Αν και το ερύθημα μπορεί ευκαιριακά να οφείλεται σε έκκριση άλλης βιογενούς αμίνης από τον όγκο, πχ ισταμίνης ο πραγματικά ένοχος παράγων δεν είναι ακόμη γνωστός. Αρκετά στοιχεία υποδηλώνουν ότι η ουσία P και συναφή γονιδιακά παράγωγα που ονομάζονται ταχυκινίνες μπορεί να ευθύνονται για το ερύθημα του συνδρόμου. Το ερύθημα προκαλείται συχνά από το φαγητό και μπορεί να προκληθεί φαρμακολογικά από την πενταγαστρίνη, την επινεφρίνη, την ισοπροτερενόλη, την αιθανόλη και το ασβέστιο. Στις περισσότερες περιπτώσεις το ερύθημα μπορεί να ανασταλεί με ταυτόχρονη χορήγηση σωματοστατίνης. Στα προκλητά επεισόδια δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στα επίπεδα άλλων ορμονών που παράγονται από νησιδιώματα. Η ενδοφλέβια χορήγηση πενταγαστρίνης προκαλεί το ερύθημα χωρίς μεταβολή στα επίπεδα της σεροτονίνης. Η ουσία P έχει απομονωθεί από εντερικά καρκινοειδή. Εκχυλίσματα όγκων περιέχουν όλα τα παράγωγα του γονιδίου της β-πρεπροταχυκινίνης, όπως είναι η ουσία K (νευροκινίνη A) και το νευροπεπτίδιο K. Η ενδοφλέβια χορήγηση ουσίας P προκαλεί δακρύρροια και ερύθημα. Το ερύθημα που προκαλείται από την ουσία P δεν συνοδεύεται από διάρροια. Θεραπείες που ελαττώνουν το ερύθημα ελαττώνουν επίσης τα επίπεδα ταχυκινινών στο πλάσμα. Δεν είναι γνωστό αν οι ταχυκινίνες μπορούν να προκαλέσουν την υπόταση και το βρογχόσπασμο που προκαλείται μερικές φορές στη διάρκεια επεμβάσεων για αφαίρεση εντερικού καρκινοειδούς, αλλά είναι πιθανό ότι οι κρίσεις αυτές μπορούν να προληφθούν με χορήγηση μακράς δράσης ανολόγων της σωματοστατίνης (πίνακες 8, 9).

Λόγω της μεγάλης ποικιλομορφίας των καρκινοειδών, η ανάπτυξη, η κλινική διαδρομή και έκβαση, καθώς και τα εκκρινόμενα παράγωγα απαρτίζουν μία εξαιρετικά

Πίνακας 8. Καρκινοειδή: Συμπτωματολογία και πιθανοί μεσολαβητές.

Όργανο	Σύμπτωμα	Συχνότητα (%)	Πιθ. Μεσολαβητής
Δερμα	Ερύθημα	85	Βραδυκίνηνη 5-HTP
	Τηλαγγειεκτασία	25	
	Κυάνωση	18	
	Πελλάγρα	7	
ΓΕ σωλήνας	Διάρροια	75-85	Σεροτονίνη
	Κοιλιακά άλγη		
Καρδιά	Βαλβιδικές βλάβες	40	Άγνωστος
	Δεξιών κοιλοτήτων		
	Αριστερών κοιλοτήτων	13	
Αναπνευστικό	Βρογχόσπασμος	19	Άγνωστος

Πίνακας 9. Εκκρινικά παράγωγα των καρκινοειδών.

Αμίνες	
Σεροτονίνη	Ισταμίνη
5-υδροξυτρυπτοφάνη	Ντοπαμίνη
Νορεπινεφρίνη	
Πολυπεπτίδια	
Καλικρεΐνη	Παγκρεατικό πολυπεπτίδιο
Βραδυκίνηνη	Μοτιλίνη
Σωματοστατίνη	VIP
Νευροπεπτίδιο Κ	Ουσία Ρ
Νευροκίνη Α	Νευροκίνη Β
ACTH	Γαστρίνη
GH-GHRH	Πεπτίδιο ΥΥ
Γλουκαγόνο	Β-ενδορφίνη
Νευροτενσίνη	Χρωμογρανίνες Α, Β
Προσταγλανδίνες	

πολύπλοκη εικόνα και δίδονται σε σειρά πινάκων με βάση την ανατομική περιοχή στην οποία αναπτύσσονται (πίνακες 10-12)⁴¹.

■ Διάγνωση των καρκινοειδών όγκων

Η διάγνωση των καρκινοειδών εξαρτάται από την εντόπιση και την ποικιλομορφία των εκκρινικών ιδιοτήτων των διαφόρων μορφών. Από πλευράς δεικτών ο σημαντικότερος είναι η μέτρηση της χρωμογρανίνης Α (CgA) η οποία αυξάνει στο 80% των περιπτώσεων. Άλλοι δείκτες χρήσιμοι κατά περίπτωση είναι το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο, η α- και β-υποομάδα της hCG και στην περίπτωση των εντερικών

Πίνακας 10. Πνευμονικά καρκινοειδή.

Συχνότητα (%)	1-2
Ταξινόμηση	Τυπικά Άτυπα Μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα SCLC
Εντόπιση	Πύλες
Κλινική εικόνα	Μη ειδική, βρογχόσπασμος, δύσπνοια
Εκκριτικά παράγωγα	ACTH, GHRH, ADH, Ισταμίνη
Μεταστάσεις	Λεμφαδένες, ήπαρ, οστά, εγκέφαλος
Καρκινοειδές σύνδρομο	5-50%
Θυμικά καρκινοειδή	
Συχνότητα (%)	Σπανιότατα
Ταξινόμηση	Συνύπαρξη με MEN 1 και 2
Εντόπιση	Θύμος
Κλινική εικόνα	Μη ειδική, δύσπνοια
Εκκριτικά παράγωγα	ACTH
Μεταστάσεις	Λεμφαδένες, ήπαρ, οστά, εγκέφαλος
Καρκινοειδές σύνδρομο	Όχι
Γαστρικά καρκινοειδή	
Συχνότητα (%)	4
Ταξινόμηση	Τύπου Α (με χρόνια ατροφική γαστρίτιδα) Με σύνδρομο ZE Σποραδικά
Εντόπιση	Στόμαχος
Κλινική εικόνα	Υποχλωρυδρία, υπεργαστριναιμία
Εκκριτικά παράγωγα	Γαστρίνη, ισταμίνη
Μεταστάσεις	Λεμφαδένες, ήπαρ
Καρκινοειδές σύνδρομο	5-30%

καρκινοειδών η μέτρηση της σεροτονίνης στο πλάσμα και του 5-HIAA στα ούρα^{42,43}. Σε κάποιες περιπτώσεις είναι χρήσιμη η μέτρηση των ταχυκινινών. Η διαφορική διάγνωση είναι κάποιες φορές δύσκολη και περιλαμβάνει τα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, νεοπλάσματα, εκκολπώματα και το σύνδρομο του ευερεθίστου εντέρου. Απεικονιστικά βοηθήματα χρησιμοποιούνται ανάλογα με την εντόπιση και περιλαμβάνουν τις ακτινογραφίες, το υψηλής ανάλυσης CT και MRI, ενώ το ¹¹¹I-σεσημασμένο οκτρεοτίδιο (Octreoscan) και το ¹²³I-MIBG αποτελούν την κύρια μέθοδο εκτίμησης των καρκινοειδών όγκων. Σημαντικό ρόλο κατά περίπτωση έχει η ενδοσκόπηση, η ενδοσκοπική υπερηχογραφία και οι βιοψίες.

Πίνακας 11. Δωδεκαδακτυλικά καρκινοειδή.

Συχνότητα (%)	1
Ταξινόμηση	Συνύπαρξη με νευροϊνωμάτωση, σύνδρομο ZE και φαιοχρωμοκύττωμα
Εντόπιση	12δάκτυλο
Κλινική εικόνα	Άλγος, καύσος, διάρροια
Εκκριτικά παράγωγα	SS, CT, PP
Μεταστάσεις	Λεμφαδένες, ήπαρ
Καρκινοειδές σύνδρομο	3%
Παγκρεατικά καρκινοειδή	
Συχνότητα (%)	Σπάνια
Ταξινόμηση	Τυπικά
Εντόπιση	Μη ειδική
Κλινική εικόνα	Πόνος, διάρροια, απώλεια βάρους, ερύθημα
Εκκριτικά παράγωγα	Σεροτονίνη, 5-HIAA
Μεταστάσεις	Λεμφαδένες, ήπαρ, οστά, εγκέφαλος
Καρκινοειδές σύνδρομο	65%
Καρκινοειδή λεπτού εντέρου	
Συχνότητα (%)	Τα συχνότερα
Ταξινόμηση	
Εντόπιση	Άπω ειλεός
Κλινική εικόνα	Κοιλιακά άλγη, απόφραξη
Εκκριτικά παράγωγα	Σεροτονίνη
Μεταστάσεις	Λεμφαδένες, ήπαρ
Καρκινοειδές σύνδρομο	30%

Οι παράμετροι που προδικάζουν την κλινική πορεία των καρκινοειδών δίδεται στον πίνακα 13.

6.4. Σύνδρομο Verner - Morrison (Βίπωμα), Σύνδρομο WDHA

Το σύνδρομο αυτό περιγράφηκε το 1985 από τους Verner και Morrison⁴⁴ και έχει σαν χαρακτηριστικά τη σοβαρή υδατική διάρροια (WD), βαρεία υποκαλιαιμία(H), αχλωρυδρία (A) και την παρουσία νησιδιώματος του παγκρέατος. Το σύνδρομο ονομάστηκε επίσης παγκρεατική χολέρα⁴⁵ και από το πλάσμα και εκχυλίσματα του αδενώματος απομονώθηκε το αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο (VIP)⁴⁶. Το σύνδρομο μπορεί να παρουσιάζεται και σε εξωπαγκρεατικούς όγκους που είναι κύρια γαγγλιονευρώματα, νευροβλαστώματα, βρογχικά και εντερικά καρκινοειδή καθώς και μικτοί όγκοι. Το 50% των όγκων αυτών είναι κακοήθεις και εμφανίζονται

Πίνακας 12. Καρκινοειδή σκωληκοειδούς.

Συχνότητα (%)	1-2
Ταξινόμηση	
Εντόπιση	Άπω τμήμα σκωληκοειδούς
Κλινική εικόνα	Μη ειδική
Εκκριτικά παράγωγα	Σεροτονίνη
Μεταστάσεις	Λεμφαδένες, ήπαρ
Καρκινοειδές σύνδρομο	25%
Καρκινοειδή κόλου	
Συχνότητα (%)	1
Ταξινόμηση	
Εντόπιση	Ανιόν, εγκάρσιο, κατιόν σιγμοειδές
Κλινική εικόνα	Άλγος, ανορεξία, απώλεια βάρους
Εκκριτικά παράγωγα	Σεροτονίνη
Μεταστάσεις	Λεμφαδένες
Καρκινοειδές σύνδρομο	5%

Πίνακας 13. Παράμετροι που προδικάζουν τη φυσική ιστορία των καρκινοειδών όγκων.

1. Μέγεθος όγκου
2. Αρχική εντόπιση
3. Ιστολογικό πρότυπο ανάπτυξης
4. Ορμονική εξάρτηση
5. Κυτταρολογία (αναπλαστικά στοιχεία και DNA ανάλυση)
6. Ανάπτυξη απρόσφορων ενδοκρινικών συνδρόμων
Δεν έχει προγνωστική αξία το είδος ή ο αριθμός των πεπτιδίων ή των βιογενών αμινών που εκφράζονται από τον όγκο.

κύρια την 3η και 4η δεκαετία της ζωής⁴⁷. Η κύρια συμπτωματολογία των βιπωμάτων οφείλει την ύπαρξη της στην κυκλοφορία μεγάλων ποσοτήτων του VIP που αποτελεί νευροδιαβιβαστή και νευροτροποποιητή τόσο του εντέρου όσο και του ΚΝΣ. Τα βασικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου περιγράφονται στον σχήμα 4.

Το VIP (πίνακας 14) είναι ένα πολυπεπτίδιο με άλυσο 28 αμινοξέων και παρουσιάζει σημαντικές μοριακές ομοιότητες με το παγκρεατικό γλουκαγόνο, τη σεκρετίνη και το GIP. Το VIP υπάρχει σε πεπτιδεργικούς νευρώνες του εντέρου και ιδιαίτερα γύρω από τα αιμοφόρα αγγεία. Οι ίνες αυτές εκκινούν από τα ενδοτοιχωματικά γαγγλιακά κύτταρα του υποβλεννογονίου πλέγματος και εξαπλώνονται κύρια στην έσω ζώνη και την κυκλοτερή μυϊκή στιβάδα. Βιπεργικές ίνες έχουν επίσης βρεθεί στο πάγκρεας και άλλα όργανα⁴⁸. Το πεπτίδιο ελευθερώνεται με ηλεκτρική διέγερση και προκαλεί αναστολή της απορρόφησης ύδατος και ηλεκτρολυτών. Η δράση αυτή μεσολαβεί-



Σχήμα 4. Σύνδρομο Verner - Morrison (Βίπωμα), Σύνδρομο WDHA.

Πίνακας 14. Αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (VIP).

- Πεπτίδιο αποτελούμενο από 28 αμινοξέα
- Είναι νευροδιαβιβαστής
- Εκκρίνεται από τις νευρικές απολήξεις των εντερικών πλεγμάτων με ηλεκτρική διέγερση
- Σημαντική παρουσία στο πάγκρεας και το ΚΝΣ
- Μοριακή ομοιότητα με γλουκαγόνο, σεκρετίνη και GIP

ται από την αδενυλική κυκλάση. Οι παγκρεατικοί όγκοι που εκκρίνουν VIP μπορεί να εκκρίνουν σποραδικά αρκετά άλλα πεπτίδια, όπως το PP, τη νευροτενσίνη και η ινσουλίνη (πίνακας 15).

Η κλινική εικόνα του βιτώματος χαρακτηρίζεται κύρια από υδατική διάρροια σοβαρού βαθμού που ανέρχεται σε ποσότητα 1200-2400 ml την ημέρα και συνυπάρχει με κωλικό και στεατόρροια. Ακολουθεί απώλεια βάρους, αφυδάτωση και σοβαρή ηλεκτρολυτική διαταραχή με ελάττωση του καλίου (<2,5 mmol/l) και των διττανθρακικών. Τα επίπεδα του πεπτιδίου PHM 27 που παρουσιάζει ανάλογη δράση προς το VIP βρίσκονται αυξημένα. Τα επίπεδα του πεπτιδίου δεν σχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου αν και ορισμένα συμπτώματα είναι παράλληλα. Τέτοια είναι το ερύθημα, η υποχλωρυδρία, η μεταγευματική υπεργλυκαιμία, η υπερασβεσταιμία

Πίνακας 15. Σύνδρομο Verner-Morrison (Βίρωμα, σύνδρομο WDHA).

Κλινικά χαρακτηριστικά
• Υποχλωρυδρία ή αχλωρυδρία • Σοβαρή υδαρής διάρροια • Κοιλιακό άλγος • Ερύθημα • Διάταση χοληδόχου • Στεατόρροια • Αφυδάτωση
Ηλεκτρολυτικές διαταραχές
• Υποκαλιαιμία (<2,5 mEq/L) • Υπερχλωραιμική οξέωση • Υπερασβεστιαιμία • Υποφωσφαταιμία • Υπεργλυκαιμία
Εργαστηριακά ευρήματα
• Αύξηση PHM • Αυξημένα επίπεδα VIP • Αύξηση hPP, νευροτενσίνης και ινσουλίνης • Αύξηση PTH

και η υποφωσφαταιμία (Πίνακας 15).

Η παθολογική φυσιολογία της γένεσης του συνδρόμου δίδεται στον πίνακα 16.

Η διάγνωση προϋποθέτει τη μέτρηση του VIP στο πλάσμα. Επίπεδα >150 pg θεωρούνται διαγνωστικά. Άλλα εργαστηριακά ευρήματα που μπορεί να βοηθήσουν περιλαμβάνουν εξέταση κοπράνων, μετρήσεις άλλων πεπτιδίων και ακολουθεί τέλος

Πίνακας 16. Παθολογική φυσιολογία του συνδρόμου Verner - Morrison.

Βιολογικές δράσεις VIP	Κλινική σημειολογία
Διεγείρει την έκκριση και αναστέλλει την απορρόφηση του νατρίου, του καλίου, του χλωρίου και του ύδατος από το έντερο αυξάνοντας παράλληλα την κινητικότητα του εντερικού σωλήνα	Εκκριτική διάρροια, αφυδάτωση και απώλεια βάρους
Διεγείρει την απέκκριση καλίου στο παχύ έντερο	Υποκαλιαιμία
Αναστέλλει την έκκριση γαστρικού οξέος	Υποχλωρυδρία
Προκαλεί αγγειοδιαστολή	Ερύθημα
Διεγείρει την οστική απορρόφηση	Υπερασβεστιαιμία
Προάγει τη γλυκογονόλυση	Υπεργλυκαιμία

η διαγνωστική μελέτη εντόπισης. Δεν θα πρέπει να παραλείπεται η διερεύνηση της ύπαρξης συνδρόμου MEN-1 (Πίνακας 17).

Θεραπευτικά η πλήρης αφαίρεση του όγκου είναι δυνατή στο 50% των περιπτώσεων και σε 20-30% η ανεύρεση υπερπλασίας αντιμετωπίζεται με υφολική παγκρεατεκτομή. Το υπόλοιπο ποσοστό απαιτεί συνήθως χημειοθεραπεία με στρεπτοζοτοκίνη ή διαζοξίδη. Η συμπτωματική αντιμετώπιση του διαρροϊκού συνδρόμου μπορεί να γίνει με κορτικοστεροειδή, μετοκλοπραμίδη, ινδομεθακίνη και τέλος με χορήγηση οκτρεοτίδης⁴⁹ που μπορεί να ελέγξει τα συμπτώματα σε μεγάλο αριθμό περιπτώσεων και σε βαθμό πολύ ικανοποιητικό. Τέλος σημαντικό ρόλο πρέπει να παίζει η προσεκτική διόρθωση υγρών και ηλεκτρολυτών με χορήγηση διαλυμάτων γλυκόζης και διόρθωση των σημαντικών ελλειμμάτων καλίου. Σε επιθετικές περιπτώσεις έχει δοκιμασθεί 5-φθοριουρακίλη με πενιχρά αποτελέσματα

Πίνακας 17. Διάγνωση του συνδρόμου Verner - Morrison.

- Μέτρηση επιπέδων VIP (>150 pg/ml)
- Υποκαλιαιμική υπερχλωραιμική οξέωση
- Υπεργλυκαιμία
- Υπερασβεστιαμία
- Αφυδάτωση
- Παρασιτολογική κοπράνων
- Μέτρηση νευροτενσίνης, hPP, γλουκαγόνου, ινσουλίνης
- Ακτινολογική μελέτη,

6.5. Γλουκαγόνωμα

Το γλουκαγόνωμα αποτελεί όγκο των α-κυττάρων των νησιδίων και χαρακτηρίζεται από υπέρμετρη έκκριση παγκρεατικού γλουκαγόνου. Η πρώτη περίπτωση παρουσιάστηκε το 1928 και στη συνέχεια τεκμηριώθηκε το σύνδρομο. Αποτελεί το λιγότερο του 2% των λειτουργικών όγκων των νησιδίων και είναι κατά κανόνα μονήρες με εντόπιση στην ουρά του παγκρέατος και λιγότερο στο σώμα. Βρίσκεται αρκετές φορές στο MEN-1 μαζί με ινσουλίνωμα ή γαστρίνωμα. Σε σπάνιες περιπτώσεις βρίσκεται στο δωδεκαδάκτυλο ή τον νεφρό⁵⁰.

Το 80% των όγκων είναι κακοήθεις και παρουσιάζει μεταστάσεις στο ήπαρ και τους λεμφαδένες. Το κλινικό σύνδρομο που προκαλεί προέρχεται από αντιινσουλινική δράση του πεπτιδίου. Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από την παρουσία παθογνωμονικού νεκρολυτικού μεταναστευτικού κνησμώδους ερυθήματος που εντοπίζεται στους γλουτούς, το περίνεο, τους βουβώνες και τους μηρούς⁵¹. Πλην των δερματικών εκδηλώσεων παρουσιάζεται επίσης ανορεξία, απώλεια βάρους, διαρροϊκό σύνδρομο, αναιμία και ποικιλία νευροψυχιατρικών εκδηλώσεων. Η κλινική εικόνα δίδεται στον πίνακα 18.

Η διάγνωση του όγκου βασίζεται στο παθογνωμονικό εξάνθημα, στην ανεύρεση υψηλών πυκνοτήτων γλουκαγόνου στο αίμα και στον ήπιο διαβήτη. Η εντόπιση

Πίνακας 18. Χαρακτηριστικά γλουκαγονώματος.

Γενικά
* <2% των λειτουργικών όγκων
* Κατα κανόνα μονήρες (πάγκρεας, 12λο, νεφρός)
* Συχνή συνύπαρξη με MEN 1
* Μέγεθος απο 4-10 εκ
* Άνω του 60% κακήθες
Κλινικά
* Ήπιος σ. διαβήτης
* Νεκρολυτικό μεταναστευτικό ερύθημα
* Γωνιώδης στοματίτις – Χειλίτις
* Ονυχοδυστροφία
* Πορφύρα
* Ανορεξία, απώλεια βάρους
* Διάρροια
* Αναιμία
* Νευροψυχικές εκδηλώσεις

του όγκου μπορεί να γίνει με αξονική τομογραφία, αγγειογραφία και εκλεκτικό καθετηριασμό των παγκρεατικών φλεβών. Ατυχώς το σύνδρομο δεν είναι πάντα κλινικά ανιχνεύσιμο και διαπιστώνεται πολύ αργά. Το 1/3 των περιπτώσεων μπορεί να θεραπευθεί με αφαίρεση του όγκου. Στο υπόλοιπο μπορεί να γίνει εμβολισμός της ηπατικής αρτηρίας και χορήγηση οκτρεοτίδης. Άλλα μέτρα περιλαμβάνουν τη συμπτωματική αντιμετώπιση του εξανθήματος και σε περίπτωση μεταστάσεων μπορεί να δοκιμαστεί χημειοθεραπεία με στρεπτοζοτοκίνη, δακαρβαζίνη και 5-φθοριουρακίλη (Πίνακας 19).

6.6. Σωματοστατίνωμα

Η αρχική περιγραφή του όγκου έγινε το 1977 μετά τυχαία ανακάλυψη στη διάρκεια χολοκυστεκτομής^{51,52}. Αποτελεί όγκο των κυττάρων D και μπορεί να παρουσιάζει παγκρεατική και εξωπαγκρεατική εντόπιση (δωδεκαδάκτυλο, κυστικός πόρος, φύμα Vater, πόρος Santorini)⁵³. Κλινικά χαρακτηρίζεται από δυσπεψία, ελαφρό διαβήτη, στεατόρροια και χολολιθίαση. Μπορεί να αποφράξει τον χοληδόχο πόρο και να προκαλέσει ίκτερο, αιμορραγία και εντερική απόφραξη. Συχνά ο όγκος είναι κακοήθης, αλλά παρουσιάζει χαμηλού βαθμού ανάπτυξη. Παρά τη σημαντική παρουσία του πεπτιδίου σε όλο το σώμα και τη γενική ανασταλτική δράση που παρουσιάζει, η κλινική συμπτωματολογία των όγκων είναι ήπια και αυτό αποδίδεται στην ύπαρξη πολλαπλών μοριακών μορφών με χαμηλότερη δραστικότητα⁵⁴. Οι όγκοι συχνά εκκρίνουν και άλλα πεπτίδια, όπως π.χ. παγκρεατικό πολυπεπτίδιο, ACTH και καλσιτονίνη. Η διάγνωση είναι δύσκολη λόγω της απουσίας ειδικών συμπτωμάτων. Τα

Πίνακας 19. Διάγνωση γλουκαγονώματος.

Κλινική
* Σ. διαβήτης
* Νεκρολυτικό μεταναστευτικό ερύθημα
* Αύξηση επιπέδων γλουκαγόνου (>50 pmol/L)
* Υπολευκωματιναιμία
* Υποχληστερολαμία
* Αναιμία
* Μειωμένα επίπεδα Zn
• Μειωμένα επίπεδα αμινοξέων
Απεικονιστική
* Υπερηχογραφία - ενδοσκόπηση
* CT-MRI
* Octreoscan
* Εκλεκτικός καθετηριασμός

επίπεδα της σωματοστατίνης στον ορό είναι σημαντικά αυξημένα (>10.000 pg/ml) και η παρουσία υπεργλυκαιμίας με χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης, γλουκαγόνου και GH βοηθούν στη διάγνωση. Πρέπει εδώ να σημειωθεί πως η σωματοστατίνη μπορεί να εκκρίνεται και από άλλους όγκους όπως το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα, το θύμωμα, το ινσουλίνωμα, το γλουκαγονόμα και το βίπωμα. Η θεραπεία είναι κατά κανόνα χειρουργική και όταν η πλήρης αφαίρεση δεν είναι εφικτή συνδυάζεται με χημειοθεραπεία με στρεπτοζοτοκίνη .

6.7. Άλλοι σπανιότεροι όγκοι και σύνδρομα

Στην κατηγορία αυτή υπάγονται σπανιότατοι όγκοι που παρουσιάζουν ποικιλία εντοπίσεων και κλινικών εικόνων που εξαρτώνται κατά κύριο λόγο από το βασικό εκκριτικό τους παράγωγο. Ο πλέον συνηθής είναι ο όγκος που εκκρίνει παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (Proma)⁵⁵⁻⁵⁷ και προέρχεται από τα κύτταρα F των νησιδίων. Οι αμιγείς όγκοι δεν είναι συμπτωματικοί και η αυξημένη κυκλοφορία του PP στο αίμα δεν συνοδεύεται από κάποια κλινική συμπτωματολογία. Κατά κανόνα το PP συνεκκρίνεται με άλλα πεπτίδια (VIP, ινσουλίνη, γαστρίνη, ACTH) και μπορεί να χρησιμεύσει σαν σηματοδότης της παρουσίας κάποιας άλλης νεοπλασίας. Θεραπευτικά γίνεται συνήθως αφαίρεση του όγκου.

Τα νεοπλάσματα που παράγουν έκτοπη ACTH⁵⁸ είναι κατά κανόνα κακοήγη, παρουσιάζουν εικόνα σοβαρού υπερκορτιζολισμού, μελάγχρωση, σοβαρή μυϊκή αδυναμία, υποκαλιαιμική αλκάλωση και σακχαρώδη διαβήτη. Η διάγνωση γίνεται κύρια με μέτρηση της ACTH και της κορτιζόλης και η θεραπεία είναι χειρουργική.

Οι όγκοι που εκκρίνουν νευροτενσίνη (νευροτενσινώματα)⁽⁵⁹⁾, είναι κατά κανόνα μικτοί και συνεκκρίνουν άλλα παράγωγα (VIP). Η υπερβολική έκκριση νευροτενσίνης μπορεί να προκαλέσει υπόταση και αγγειοδιαστολή. Οι όγκοι που εκκρίνουν έκτοπο

GHF⁶⁰ εντοπίζονται κύρια στο πάγκρεας και μπορεί να προκαλέσουν ακρομεγαλία και γιγαντισμό. Οι πρωτοπαθείς ηπατικοί όγκοι από νευροενδοκρινικά κύτταρα είναι κατά κανόνα μικτοί και εκκρίνουν κινίνες (καρκινοειδή)⁶¹, ACTH ή καλσιτονίνη με ανάλογη συμπτωματολογία.

Τέλος σπανιότατοι είναι οι όγκοι που εκκρίνουν PTH⁶², ADH⁶³ και τα σύνδρομα πολλαπλής ενδοκρινικής αδενωμάτωσης. Η κλινική εικόνα στους τελευταίους αυτούς είναι του υπερπαραθυρεοειδισμού, της υπονατρίαμίας και υπερωσμωτικότητας ή του κλασσικού πια συνδρόμου MEN-1⁶⁴.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Welbourn RB, Wood SM, Polak JM, Bloom SR. Pancreatic endocrine tumors. In: Bloom SR, Polak JM ed. Gut hormones. New York: Churchill Livingstone 1981, 547-554.
2. Pearse AGE. The diffuse neuroendocrine system: an extension of the APUD concept. In co-transmission proceedings of a symposium at Oxford during the 50th Anniversary Symposium held at Oxford during the 50th Anniversary Meeting of the British Pharmacological Society Cuellar AC ed, New York: Macmillan, 1982, 223-233.
3. Schmechel D, Marangos PJ, Brightman M. Neurone-specific enolase is a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells. Nature 1978;276:834-836.
4. Carney JA. Familial multiple endocrine neoplasia: the first 100 years Am J Surg Pathol 2005;29:254-74.
5. Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid 2009;19:565-612.
6. Agarwal SK, Lee BA, Sukhodolets KE, et al. Molecular pathology of the MEN1 gene. Ann NY Acad Sci 2004;1014:189-98.
7. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5658-71.
8. Doherty GM. Multiple endocrine neoplasia type 1. J Surg Oncol 2005;89:143-50.
9. Thompson GB, Young WF. Multiple endocrine neoplasia type 1. In: Clark OH, Duh QY, Kebebew E, editors. Textbook of endocrine surgery. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005, 673-90.
10. Bilezikian JP, Khan AA, Potts Jr JT. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:335-9.
11. Beckers A, Daly AF. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. Eur J Endocrinol 2007;157:371-82.
12. Verges B, Boureille F, Goudet P, et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:457-65.
13. Vance ML. Pituitary adenoma: a clinician's perspective. Endocr Pract 2008;14:757-63.
14. Doherty GM, Olson JA, Frisella MM, Lairmore TC, Wells Jr SA, Norton JA. Lethality of multiple endocrine neoplasia type I. World J Surg 1998;22:581-6.
15. Hausman Jr MS, Thompson NW, Gauger PG, Doherty GM. The surgical management of MEN-1 pancreatoduodenal neuroendocrine disease. Surgery 2004;136:1205-11.
16. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. Gastroenterology 2008;135:1469-92.
17. Gauger PG, Scheiman JM, Wamsteker EJ, Richards ML, Doherty GM, Thompson NW. Role of endoscopic ultrasonography in screening and treatment of pancreatic endocrine tumors in asymptomatic patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Br J Surg 2008;90:748-54.
18. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors.

- Gastroenterology 2008;135:1469–92.
19. Bartsch DK, Fendrich V, Langer P, Celik I, Kann PH, Rothmund M. Outcome of duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg* 2005; 242:757–64.
 20. Wilder RM, Allan FN, Power MH, Robertson HE. Carcinoma of the islands of the pancreas: hyperinsulinism and hypoglycemia. *JAMA* 1927;89:348–55.
 21. Rindi G, Villanacci V, Ubiali A, Scarpa A. Endocrine tumors of the digestive tract and pancreas: histogenesis, diagnosis and molecular basis. *Expert Rev Mol Diagn* 2001;1:323–33.
 22. Vinik AI, Moattari AR. Treatment of endocrine tumors of the pancreas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18:483–518.
 23. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma—incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc* 1991;66:711–9.
 24. Ingemansson S, Kuhl C, Larsson L, Lunderquist A, Lundquist I. Localisation of insulinomas and islet cell hyperplasias by pancreatic vein catheterization and insulin assay. *Surg Gynecol Obstet* 1978;32:725–34.
 25. Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000;62(Suppl 1):33–8.
 26. Eriksson B, Oberg K. Neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Surg* 2000;87:129–131.
 25. Arnold R, Frank M. Gastrointestinal endocrine tumours: medical management. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1996;10:737–59.
 26. Arnold R. Medical treatment of metastasizing carcinoid tumors. *World J Surg* 1996;20:203–7.
 27. Drake WM, Miraki F, Siddiqi A, et al. Dose-related effects of growth hormone on IGF-I and IGF-binding protein-3 levels in non-islet cell tumour hypoglycaemia. *Eur J Endocrinol* 1998;139:532–6.
 28. Zollinger RN, Ellison EH. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* 1955;142:709–28.
 29. Jensen RT. Gastrointestinal endocrine tumours. Gastrinoma. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1996;10:603–43.
 30. Wolfe MM, Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome. Current concepts in diagnosis and management. *N Engl J Med* 1987;317:1200–9.
 31. Tomassetti P, Migliori M, Lalli S, Campana D, Tomassetti V, Corinaldesi R. Epidemiology, clinical features and diagnosis of gastroenteropancreatic endocrine tumours. *Ann Oncol* 2001;12(Suppl 2):S95–9.
 32. Welbourn RB, Manolas KJ, Khan O, Galland RB. Tumors of the neuroendocrine system (APUD cell tumors-APUDomas). *Curr Probl Surg* 1984;21:43–5.
 33. Kingham JG, Levison DA, Fairclough PD. Diarrhea and reversible enteropathy in Zollinger-Ellison syndrome. *Lancet* 1981;2:610–2.
 34. McCarthy DM. Zollinger-Ellison Syndrome. *Ann Rev Med* 1982;33:197–215.
 35. McGuigan JE, Wolfe MM. Secretin injection test in the diagnosis of gastrinoma. *Gastroenterology* 1980;79:1324–31.
 36. Frucht H, Howard JM, Slaff JL, et al. Secretin and calcium provocative tests in the Zollinger-Ellison syndrome. A prospective study. *Ann Intern Med* 1989;111:713–22.
 37. Roy PK, Venzon DJ, Feigenbaum KM, et al. Gastric secretion in Zollinger-Ellison syndrome. Correlation with clinical expression, tumor extent and role in diagnosis—a prospective NIH study of 235 patients and a review of 984 cases in the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:189–222.
 38. Ganim RB, Norton JA. Recent advances in carcinoid pathogenesis, diagnosis and management. *Surg Oncol* 2000;9:173–9.
 39. Berge T, Linell F. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 1976;84:322–30.
 40. Soga J, Yakuwa Y, Osaka M. Carcinoid syndrome: a statistical evaluation of 748 reported cases.

- J Exp Clin Cancer Res 1999;18:133-41.
41. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004;25:458-511.
 42. McStay MK, Caplin ME. Carcinoid tumour. *Minerva Med* 2002;93:389-401.
 43. Wiedenmann B, Jensen RT, Mignon M, et al. Preoperative diagnosis and surgical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: general recommendations by a consensus workshop. *World J Surg* 1998;22:309-18.
 44. Verner JV, Morrison AB. Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Am J Med* 1958;25:374-380.
 45. Matsumoto KK, Per JB, Schultze RG, Hakim AA, Franck PT. Watery diarrhea and hypokalemia associated with pancreatic islet cell adenoma. *Gastroenterology* 1966;50:231-42.
 46. Bloom SR, Polak JM, Pearse AGE. Vasoactive intestinal peptide and watery diarrhea syndrome. *Lancet* 1973;2:14-6.
 47. Soga J, Yakuwa Y. Vipoma/diarrheogenic syndrome: a statistical evaluation of 241 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* 1998;17:389-400.
 48. Thompson JC, Marx M. Gastrointestinal hormones. *Curr Probl Surg* 1984;21:7-80.
 49. Park SK, O'Dorisio MS, O'Dorisio TM. Vasoactive intestinal polypeptide-secreting tumours: biology and therapy. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1996;10:673-96.
 50. McGavran MH, Unger RH, Recant L, Polk HC, Kilo C, Levin ME. A glucagon-secreting alpha cell carcinoma of the pancreas. *N Engl J Med* 1966;274:1408-13.
 51. Wermers RA, Fatourech V, Wynne AG, Kvols LK, Lloyd RV. The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic features in 21 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:53-63.
 51. Ganda OP, Weir GL, Soelder JS, et al. Somatostatinoma: a somatostatin-containing tumor of the endocrine pancreas. *N Engl J Med* 1977;296:963-967.
 52. Larsson LI, Hirsch MA, Holst JJ, et al. Pancreatic somatostatinoma. Clinical features and physiological implications. *Lancet* 1977;1:666-8.
 53. Malone MJ, Silverman ML, Braasch JW, Jin G, Dayal Y. Early somatostatinoma of the papilla of the duct of Santorini. *Arch Surg* 1985;120:1381-3.
 54. Conlon JM, McCarthy D, Krejs D, Unger RH. Characterization of somatostatin-like components in the tumors and plasma of a patient with somatostatinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:66-72.
 55. Lonovics J, Devitt P, Watson LC, et al. Pancreatic polypeptide: A review. *Arch Surg* 1981;116:1256-64.
 56. Greenberg GR, McCloy RF, Adrian TE, Chadwick VS, Baron JH, Bloom SR. Inhibition of pancreas and gallbladder by pancreatic polypeptide. *Lancet* 1978;2:1280-2.
 57. Lin TM, Chance RE. Gastrointestinal action of a new bovine pancreatic polypeptide (BPP). In: Chey WY, Brooks FP ed. *Endocrinology of the gut*. Thorofare, NJ: Charles B. Slack, 1974, 143-5.
 58. Friesen SR. Tumors of the endocrine pancreas. *N Engl J Med* 1982;306:580-90.
 59. Blackburn AM, Bryant MG, Adrian TE, Bloom SR. Pancreatic tumors produce neurotensin. *J Clin Endocrinol Metabol* 1981;52:820-2.
 60. Caplan RH, Koob L, Abeler RM, Pagliara AS, Kovacs K, Randall RV. Cure of acromegaly by operative removal of an islet cell tumor of the pancreas. *Am J Med* 1978;64:874-82.
 61. Himsworth RL, Bloomfield GA, Coombes RC, et al. "Big ACTH" and calcitonin in an ectopic hormone-secreting tumor of the liver. *Clin Endocrinol* 1977;7:45-52.
 62. Ackerman NB, Winer N. The differentiation of primary hyperparathyroidism from the hypercalcemia of malignancy. *Ann Surg* 1975;181:226-31.
 63. Smith LH. Clinical syndromes. In: Friesen SR ed. *Surgical endocrinology*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1978, 380-392.
 64. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med* 1954;16:363-71.