

APUDOMAS

*Rafael Montoya Hoyos

RESUMEN

Se revisa la literatura mundial y se actualizan los conceptos sobre las células APUD y sus lesiones por hiperfunción, tanto neoplásicas como hipertróficas. Se acompaña el artículo con algunas fotografías.

Palabras claves: APUD, apudoma, sistema microendocrino.

SUMMARY

Alterations by hyperfunction and concept about the APUD cells are reviewed. Photos are included.

Key words: APUD, apudoma, microendocrine system.

A principios de este siglo, Pavlov y Sherington sugirieron que todas las funciones del organismo eran controladas por el sistema nervioso. En 1902, Bayliss y Starling descubrieron la secretina, dos años más tarde la llamaron "hormona", y fundaron la ciencia de la Endocrinología³⁷.

Con la creación y desarrollo de la química celular, la inmunopatología, la aplicación del microscopio electrónico y el refinamiento de las técnicas bioquímicas y de cultivo de tejidos, se ha impulsado el estudio y conocimiento de la anatomía patológica endocrina¹⁶. Ha sido descubierto un sistema microendocrino, distribuido en varios tejidos del cuerpo, que

está capacitado para sintetizar y excretar aminas y polipéptidos. Son células pluripotenciales provenientes (en su mayoría) de la cresta neural y localizadas en el páncreas, el tracto gastro-intestinal, la hipófisis, la tiroides, las paratiroides, la médula suprarrenal y otras estructuras paraganglionares del sistema simpático²⁵.

Feyter, alemán, los llamó en 1969, "glándulas paracrinas endocrinas periféricas"¹⁶ y Pearse, norteamericano, las denominó APUD²⁷ por su capacidad de captar precursores de aminas (5 hidroxitriptofano) y poseer descarboxilasas, las cuales producen aminas biógenas, que en cantidad suficiente generan determinados síndromes clínicos. En inglés: Amine Precursor Uptake . . . Decarboxilasas.

* Cirujano General. Cirujano Infantil. CIMA. Medellín. S.A.
Separatas: CIMA. Medellín. Colombia S.A.

Con el microscopio electrónico se identifica la célula APUD por poseer un retículo endoplásmico prominente, complejo de Golgi y abundantes ribosomas libres. Su característica estructural definitiva es la presencia de gránulos secretorios redondeados, compuestos por una membrana delimitante, un halo pálido y un núcleo central de densidad variable¹⁷.

Las células APUD, hasta ahora comprobadas son: Células del estómago y el intestino productoras de péptidos; todas las del páncreas; las de la médula suprarrenal; las paragangliomas extrarrenales; las hipofisiarias productoras de ACTH; las de MSH (melanocitos); las de LH y las de TSH; las células C del tiroides; los melanoblastos; las principales de las paratiroides y tal vez otras del tracto respiratorio y la piel²⁸.

En total son más de 40 células que se dividen en dos grandes grupos: el central, que comprende la pituitaria, la pineal, el hipotálamo y el periférico, en el cual están las células del tracto alimentario, páncreas, las C del tiroides, las del sistema nervioso simpático, incluyendo las de la médula adrenal, los melanocitos dérmicos, las células de Merkel, las tipo I del cuerpo carotídeo y ciertas células pulmonares y urogenitales. La relación de las paratiroides y el sistema APUD, aún no está clara para todos los autores³⁷.

Todas estas células tienen aspectos citoquímicos iguales y secretan aminas y polipéptidos similares, pero se distinguen por la composición y función del producto que secretan. Cuando el producto terminado y secretado es una sola sustancia, bien sea hormona, amina o proteína, el cuadro clínico final será un síndrome puro, pero cuando son varios los productos finales, resultará un cuadro clínico variado y complejo. Puede también existir la posibilidad de que haya producción de péptidos inactivos, llamados "péptidos silenciosos"²², como ocurre con los que secretan polipéptido pancreático, neurotensina y calcitonina.

No todos los productos de las células APUD son bien conocidos; a diferencia de la secretina, gastrina, etc. hay muchos polipéptidos aún

no identificados y que quizás nunca se identificarán, pero que son capaces de producir síndromes o de servir de "pro-hormonas".

La hiperplasia de las células APUD, al igual que el adenoma y el carcinoma da origen a la producción exagerada de aminas u hormonas (o tal vez de pro-hormonas) resultando una verdadera "neoplasia endocrina", denominada APUDOMA.

Cuando las células APUD secretan hormonas o aminas o péptidos que son usuales o normales en tales células, se consideran APUDOMAS ORTOENDOCRINOS, mas cuando el producto secretado no es el que normalmente se espera de esa célula, sino que es el producto esperado de otro órgano, estamos frente a un APUDOMA PARAENDOCRINO. Son también APUDOMAS PARAENDOCRINOS los producidos por tejidos que usualmente no son de naturaleza endocrina, pero que en un momento dado secretan hormonas. "Así, los tumores de las células de los islotes pueden secretar ACTH, o V.I.P., además de la insulina, glucagón o gastrina . . . Los feocromocitomas, tumores carcinoides y el carcinoma medular del tiroides pueden secretar ACTH y los melanomas, (que usualmente no secretan polipéptidos ni aminas) pueden producir ACTH o gastrina. Parece por lo tanto que los apudomas poseen capacidad para desarrollar todo el potencial secretorio primitivo de la cresta neural y sus derivados"²⁵⁻³⁶. Pflueger y su grupo, han evidenciado secreción ectópica in vivo e in vitro por parte de células con leucemia mieloide³⁰; y para sorpresa de los estudiosos del tema, Pavelic ha constatado que un adenocarcinoma renal (que es de origen mesodérmico) puede secretar insulina y glucagón²⁶.

Los tumores neuroendocrinos, dentro de los cuales se cuentan los de las células de Merkel en la piel, pueden secretar bioaminas, péptidos, hormonas y prostaglandinas y comportarse como neoplasias benignas o malignas y para algunos autores, este sistema puede considerarse como una extensión del concepto del sistema APUD⁸. Estas neoplasias dérmicas tienen una alta tendencia a dar metástasis tanto por vía linfática como hematógena¹.

TUMORES PANCREATICOS

Han sido demostrados el insulinoma, el gastrinoma y el glucagonoma con gran cantidad de bibliografía en el mundo, y otra serie de síndromes clínicos diferentes, relacionados con tumores funcionantes de los islotes pancreáticos, como el vipoma, el hiperparatiroidismo ectópico, el síndrome de ACTH ectópico y el carcinoide, secundarios respectivamente a la producción de V.I.P., P.T.H., ACTH y 5 hidroxitriptamina⁹ y más recientemente el somatostatina¹². Asa y colaboradores² relatan un paciente de 68 años, que producía gastrina, ACTH, alfa endorfina, somatostatina y calcitonina.

El estudio del páncreas se originó en 1869, cuando Paul Langerhans presentó su tesis sobre la anatomía microscópica del páncreas¹⁸. En 1922, con el descubrimiento de la insulina por parte de Federich Banting, se identificó la primera función endocrina del páncreas (Banting-4). En 1927, William Mayo, encontró un paciente con hipoglicemia grave y tumor pancreático con metástasis al hígado¹⁸ y el síndrome del insulinoma lo confirmó Whipple al publicar en 1935 ocho casos³⁸.

En 1955, Zollinger y Ellison⁴⁰ describieron su síndrome en pacientes ulcerosos cuya causa es la hipersecreción de gastrina por un tumor pancreático. La gastrina no había sido identificada pero su existencia había sido propuesta en 1905 por Edkins. Fue éste el primer síndrome descrito que era causado por una hormona producida en forma ectópica. En 1966 se describió el tercer síndrome causado por células APUD del páncreas, cuando Mc Gaoran publica el del glucagonoma²³. El glucagón fue identificado en 1923 por Kimball.

INSULINOMA

Casi siempre asociado a un adenoma de las células beta del páncreas, aunque también está descrito con la hiperplasia; se caracteriza por una producción alta de pro-insulina (precursor de la insulina), que desencadena hipoglicemia.

Whipple describió la triada para el diagnóstico:

- 1- Episodios de desmayo por ayuno o por ejercicio.
- 2- Glicemia en ayunas, o en el momento de los síntomas, inferior a 50 mgr/dl.
- 3- Reversión del cuadro con la aplicación de azúcar.

Es importante tener en cuenta que en el insulinoma coexisten la hipoglicemia y la hiperinsulinemia, y que además no existen anticuerpos séricos contra la insulina.

La localización del insulinoma (que 90% de las veces es un adenoma) se logra con mayor precisión con la angiografía que con el TAC.

GASTRINOMA

Después de la descripción del síndrome en 1955 por Zollinger y Ellison, se han descrito más de 1000 casos. Se caracteriza por múltiples úlceras pépticas, muchas veces de localización yeyunal o esofágica, hipersecreción gástrica y tumor de células no beta del páncreas. Es frecuente la presencia temprana de úlceras marginales después de gastrectomías. En la mitad de los pacientes se observa diarrea y esteatorrea por inactivación de las lipasas, porque la hipersecreción gástrica actúa como laxante osmótico³³, hay pues interferencia con la formación de micelas de sales biliares, como consecuencia de la precipitación de ácidos biliares conjugados con glicina¹³ y por producción de yeyunitis y alteración de la mucosa del yeyuno³⁹.

Los niveles de gastrina que suelen estar por encima de 1000 pg/ml, traen una secreción gástrica mayor de un litro durante las doce horas nocturnas, con más de 100 mEq de HCl¹⁸, por parte de una mucosa gástrica que se ha hipertrofiado³³.

El diagnóstico del gastrinoma se sospecha en aquellos pacientes que tengan úlcera péptica recurrente o de localización atípica

o úlceras múltiples y se comprueba por medio de:

1. Acidograma: muestra una secreción gástrica, producción y concentración de HCl aumentadas y prácticamente sin respuesta a la estimulación histamínica siendo típica una secreción de 12 horas nocturnas superior a los 1000 cc. y una secreción basal de HCl mayor de 15 mq por litro.

2. La medición de gastrina en suero, que normalmente es de menos de 200 pg/ml, sube siempre por encima de 1000 y puede llegar hasta 300.000 pg³. En todo paciente con úlcera péptica e hipergastrinemia hay que pensar en 4 posibilidades: síndrome de Zollinger Ellison, hiperplasia de células G del antro⁹, antro excluido retenido y obstrucción pilórica. Para distinguir entre ellas hay 4 pruebas:

a) Comida rica en proteínas; cuando el paciente tiene una hiperplasia de células G, aumenta hasta en 100% la gastrinemia, pero no la modifica en pacientes con síndrome de Z-E¹¹.

b) Prueba de la infusión de calcio (5 mg/kg/hora, en 3 horas); aumenta la gastrina 2 veces en el paciente con Z-E, mientras que sólo produce un discreto aumento de la gastrinemia en el ulceroso duodenal²⁰.

c) Prueba de infusión con secretina: al aplicar 9 uds. por kg en una hora, la gastrina baja en el suero, pero paradójicamente aumenta en el síndrome de Z-E³⁵.

d) Gamagrama del antro pilórico con pertectato de Tc99m, pues este isótopo se fija selectivamente en la mucosa del antro pilórico y puede utilizarse para demostrar el antro retenido⁵.

3. Radiografía de estómago y duodeno; muestra hipertrofia de pliegues gástricos, edema de la mucosa gástrica y duodenal, evidencia de la hipersecreción gástrica y úlceras pépticas de localización poco usual, como en el esófago y el yeyuno.

Una vez hecho el diagnóstico de gastrinoma debe procederse a localizarlo y para ello se han utilizado:

a) Arteriografía, para algunos autores con buen éxito hasta en tumores de 1 cm¹⁰, pero

para otros este método es poco confiable⁹⁻²⁰, con falsos positivos y falsos negativos.

b) Cateterismo percutáneo de la porta trans-hepática para obtener muestras de sangre venosa de las tributarias del páncreas y comparar con los resultados obtenidos de muestras de la aorta y de la cava inferior, lo cual es muy útil tanto en gastrinomas como en insulino-mas y glucagonomas¹⁹⁻³².

c) La T.A.C. y la ecografía pueden localizar un gastrinoma pero tienen sus limitaciones cuando el tumor es pequeño o cuando tiene la misma densidad del páncreas.

Es de anotar que se han presentado gastrinomas de origen no pancreático y extraintestinal. Long²¹, describió una paciente con un cistadenoma mucinoso del ovario productor de gastrina, cuyo síndrome de Z-E desapareció con la ooforectomía.

El tratamiento ideal es la resección del tumor, pero cuando esto no se puede lograr, queda como alternativa la resección del estómago como órgano efector y la sección de los nervios vagos, con lo cual se evita la hipersecreción gástrica y se previene la formación de úlceras y las hemorragias. No se recomienda la resección ciega del páncreas distal (cuerpo y cola) porque las posibilidades de éxito no llegan al 25%. Los pacientes que no pueden recibir tratamiento quirúrgico pueden ser controlados con bloqueadores H2. En la Fig. 1 se pueden observar las metástasis de un carcinoma pancreático a mesenterio.

Fig. 1



Metástasis de gastrinoma pancreático a mesenterio

SINDROME DE "DAHA"

Se denomina así al síndrome caracterizado por Diarrea Acuosa, Hipokalemia y Aclorhidria, producido por una alta secreción de polipéptido intestinal vasoactivo (V.I.P.) en tumores pancreáticos de células no beta. Fue descrito en 1958 por Verner y Morrison y se le conoce con el nombre de "Cólera pancreático".

A diferencia de la diarrea causada por el gastrinoma, el DAHA cursa con aclorhidria. Los pacientes llegan a tener pérdidas de potasio, en las diarreas, superiores a 20 veces la pérdida diaria normal: 300 mEq, mezclados con cuatro mil o más centímetros de agua y una gran cantidad de bicarbonato, llevando al paciente a la muerte por desequilibrio hidroelectrolítico, hipovolemia y falla renal.

GLUCAGONOMA

Se origina en las células alfa de los islotes del páncreas, donde normalmente se produce el glucagón. Esta hormona alcanza niveles superiores a los 850 pg/ml (n: < 120 pg/ml) desencadenando una severa hiperglicemia, muchas veces acompañada del eritema necrolítico migratorio, lo cual ayuda a distinguir al paciente con glucagonoma del paciente diabético.

El primer glucagonoma fue descrito por Mc Gaoran en 1966²³. Estos tumores, al igual que los gastrinomas tienen una alta tendencia a la malignidad y a la producción de siembras en el hígado. Recientemente se ha descrito la presencia de glucagonoma maligno primario del hígado, demostrado por métodos inmunohistoquímicos¹⁵.

El diagnóstico de los glucagonomas, como el de todos los apudomas del páncreas se basa en los hallazgos clínicos, bioquímicos y ultraestructurales. Las diferentes modalidades radiológicas serán empleadas para la localización de la lesión. La evaluación inicial debe hacerse con estudios no invasivos y puede ser complementada con angiografías y en casos de neoplasias funcionantes, cuando los hallazgos anteriores no son concluyentes, se recurrirá a la

toma de muestras en las venas tributarias del páncreas⁴.

CARCINOIDES

Estos tumores, originados en las células entrocromafines del intestino se manifiestan por la producción del llamado "síndrome carcinoide" consistente en crisis de oleadas de calor con enrojecimiento de la cabeza y el cuello, broncoespasmo y cólico abdominal, explicable todo esto por una alta producción de serotonina.

Los fenómenos gastrointestinales, cardiopulmonares y vasomotores son desencadenados por la invasión del torrente sanguíneo por este potente agente humoral. Normalmente nunca más allá del 1% del triptofano de la dieta es convertido en serotonina sirviendo entonces para la producción de niacina, pero cuando aparece un tumor carcinoide, gran cantidad del aminoácido se convierte en serotonina, produciendo además del síndrome carcinoide un cuadro clínico de pelagra²⁹.

La serotonina secretada por el tumor es inactivada en el hígado y por este motivo los síntomas solamente se hacen manifiestos cuando este órgano ha sido invadido por las metástasis. Ver Fig. 2. Ha sido descrito en personas saludables y libres de síntomas de tan sólo 13 años de edad⁶. El ácido 5 hidroxí indol acético es el metabolito final de la serotonina y su hallazgo en cantidades elevadas en la orina es un valioso puntal de diagnóstico.

Fig. 2



Nódulo hepático metastásico de carcinoide originado en el apéndice cecal.

Los carcinoides se localizan casi siempre en el intestino. Es común hallarlos en el apéndice cecal. Pueden localizarse en los ovarios y el tracto respiratorio. El tratamiento ideal es la resección pero no siempre es posible. Actualmente hay estudios con resultados aceptables relativamente, usando 5-Fu y estreptozotocina.

FEOCROMOCITOMA

Se origina en más del 80% de los casos en la médula suprarrenal, pero puede también hacerlo en cualquiera de los ganglios simpáticos desde el cuello hasta el órgano de Zukerkandl y siendo casi siempre benignos se manifiestan clínicamente por los síntomas secundarios a la alta producción de aminas presoras (epinefrina, norepinefrina y dopamina): hipertensión, cefalea, taquicardia y sudoración profusa.

El diagnóstico se hace más probable cuando se detectan elevados los metabolitos de las catecolaminas en la orina, especialmente el ácido vanilmandélico.

El tratamiento ideal es la extirpación del tumor, pero son de gran utilidad los beta y alfa bloqueadores, para el manejo de las crisis.

NEUROBLASTOMA

Al igual que los feocromocitomas, se originan en cualquier lugar de la cadena simpática desde el cuello hasta el órgano de Zukerkandl³¹. Son tal vez los tumores más frecuentes en los niños, especialmente en los 2 primeros años de vida. Sus síntomas se relacionan más con la masa y sus metástasis hepáticas, oseas, pulmonares, etc., que con su producción hormonal, aunque es bien conocida la hipertensión que desencadena la norepinefrina elaborada en el tumor.

El estudio del paciente con neuroblastoma exige radiografías simples de abdomen, urografía excretora, estudio óseo, y muy especialmente la búsqueda de ácido vanilmandélico en orina, cuyo valor por encima de 8 mg en 24 horas es considerado como positivo para un tumor funcionante.

Para el tratamiento, dependiendo del estado del tumor, podrá contarse con la ayuda de la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia.

QUEMODECTOMAS

Llamados también paragangliomas, se hallan en dos zonas: la primera relacionada con los nervios vagos y los arcos branquiales y la segunda relacionada con la aorta. A los quemodectomas pertenecen los glomus carotídeo y yugular, capacitados para secretar serotonina y 5-HT²⁵.

CARCINOMA MEDULAR DEL TIROIDES

El calcitoninoma tiroideo se origina en las células C (parafoliculares) y a pesar de que produce gran cantidad de calcitonina, no llega a producir efectos clínicos porque su efecto es antagonizado por la parathormona.

APUDOMAS HIPOFISIARIOS

Son tres los apudomas pituitarios que más importancia clínica tienen: el córtico-tropinoma, donde se causa un síndrome de Cushing por hiperproducción de ACTH; el somatotropinoma, que causa un gigantismo o una acromegalia por hiperproducción de hormona del crecimiento; y el prolactinoma que puede causar un síndrome de Forbes y Albright por elevada producción de prolactina³⁶.

SINDROME DE ACTH ECTOPICO

Se caracteriza por hipokalemia, hiperglicemia y alcalosis, con altos niveles de cortisol desencadenado por la producción ectópica de ACTH. Es observado en el 6% de los pacientes con síndrome de Cushing. El 10% de los casos están relacionados con tumores pancreáticos endocrinos¹⁴.

Adenomatosis Múltiple Endocrina se denomina al estado aquel en el cual más de una glándula endocrina contiene una neoformación, generalmente un apudoma, que bien puede ser orto o paraendocrino.

SINDROME DE WERMER (MEA I)

Afecta a paratiroides, hipófisis y páncreas (bien sea produciendo gastrina, glucagón o insulina) siendo lo más frecuente que la presencia de apudomas en estos órganos se haga en forma asincrónica, lo que hace que la resección de un tumor APUD deba ser seguida de control del paciente por período no definido, ante la posibilidad de la aparición de otro adenoma²⁴, agregando a esto la revisión del núcleo familiar, pues con frecuencia se han visto miembros de una misma familia con síndrome MEA I.

SINDROME DE SIPPLE (MEA II)

Se caracteriza por la presencia de un carcinoma medular del tiroides asociado con feocromocitoma, hiperparatiroidismo y otras lesiones que incluyen neuromas subcutáneos y submucosos e hiperplasia de los melanocitos²⁵. El aumento de la calcitonina del carcinoma medular trae como secuela un hiperparatiroidismo secundario para contrarrestar su efecto con la parathormona.

La colecistoquinina, hormona estimulante de la secreción exocrina del páncreas, producida por las células de las vellosidades del duodeno y del yeyuno, y encargada de hacer relajar el esfínter de Oddi simultáneamente con la contracción vesicular, es considerada como responsable de ciertas enfermedades, como el síndrome de "dumping", sprue no tropical y en-

fermedad celíaca; no ha sido nunca aislada de ningún tumor²², pero podría potencialmente llegar a ser un apudoma; la secretina, producida por las células S del duodeno, capaz de aumentar la secreción de bicarbonato del páncreas e implicada como causante de la enfermedad celíaca; tampoco ha sido aislada de ningún tumor.

La bombesina (tetradecapéptido) producido tanto por las células P gástricas como por el hipotálamo, y considerado muchísimo más potente que la neurotensina y que la beta-endorfina, se ha identificado como causante de la expresión paraneoplásica del carcinoma broncopulmonar.

No todas las células encargadas de la función APUD han sido causantes comprobadas de tumores y de síndromes²².

En 1985 se abrió una nueva puerta para el tratamiento de los apudomas metastásicos, con el advenimiento del uso de anticuerpos monoclonales con mAb R-24. Este marcador muestra actividad contra células de melanoma y contra algunos tumores originados en la cresta neural⁷.

La quimioterapia también ha logrado progresos y hoy hay respuestas favorables en varias clases de apudomas, incluidos los carcinoides, quemodectomas, los tumores de los islotes del páncreas y los medulares del tiroides, con el uso combinado de doxorubicin y cisplatin³⁴.

REFERENCIAS

1. Alexius, G. et al. Primary neuroendocrine carcinoma of the skin (Merkel's cell carcinoma). *J. Surg Oncol* 1984; 27 (1):31.
2. Asa, S.L. et al. *Am J Gastroenterol*, 74: 1980.
3. Balcells, A. *La Clínica y el Laboratorio*. Ed. Marín. 1981.
4. Carrasco, Ch. Localization of endocrine tumors of the pancreas. *Semin Surg Oncol* 1985; 1(4):196-9.
5. Chaudhuri, T.K., Shirazi, S.S., et al: Radioisotopic scan-a possible aid in differentiating retained gastric antrum from Zollinger-Ellison Syndrome in patients with recurrent peptic ulcer. *Gastroenterology* 65:697, 1973.
6. Diendl, C. Pancreas head tumor in childhood. *Monatsschr Kinderheilkd* 1985; 133(5)274.
7. Dippold, W.G. et al Inflammatory tumor response to monoclonal antibody infusion. *Eur J. Cancer Clin Oncol* 1985; 21(8):907.
8. Dreux, C. Neuroendocrine tumors. *Biochemical and Physiopathological aspects*. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 1985; 179(1): 5-20.
9. Edis, A.J. y col. *Manual de Cirugía Endocrina*. Editorial Jims 1978.
10. Ferris, D.O., Monlar, G.D., Schenelle, N. et al: Recent advances in management of functioning islet cell tumor. *Arch Surg* 104:443, 1972.

11. Fox, P.S. et al: Surgical management of the Zollinger Ellison Syndrome. *Surg Clin North Am* 1974; 54: 395.
12. Ganda, W.P. et al "Somatostatinoma": a somatostatin-containing tumor. *N. Engl. J. Med.* 1977; 296: 9963.
13. Go, V.L.W., Poley, J.R., Hoffman, A.F. et al: Disturbances en fat digestion induced by acidic jejunal pH due to gastric hypersecretion in man. *Gastroenterology* 55:705, 1968.
14. Gottschalk, J. et al: Unusual abdominal apudomas. I. Cushing syndrome in association with Zollinger-Ellison syndrome in an endocrine pancreas tumor. *Zentralbl Allg Pathol.* 1985; 130(5):369-74.
15. Gottschalk, J. et al: Unusual abdominal apudomas. II. Inmuno histochemical detection of glucagon in a primary apudoma of the liver. *Zentralbl Allg Pathol.* 1985; 130(6):463.
16. Gould, V.E. et al: The apud cell system and its neoplasms. Observations on the significance and limitations of the concept. *Surg Clin Nort Am* 1979;59: 93.
17. Gould, V.E. *Pathol. Ann.* 8:1973.
18. Higgins, G.A. Pancreatic islet cell tumors: insulinoma, gastrinoma, and glucagonoma. *Surg Clin North Am.* 1979;59:131.
19. Ingermannson, S. et al: *Surg Gynecol Obstet* 1977: 145.
20. Isenberg, J.I., Ealsh, J.H., Grossman, M.I.: Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 65:140, 1973.
21. Long T.T. *Jama.* 1980:243.
22. Manguso, L. et al: Sistem apud ed apudomi: conoscente attuali. *Clin Terap.* 1984; 109:53-66.
23. Mc Gaoran, M.H. et al. A glucagon secreting alphacell carcinoma of the pancreas. *N. Engl. J. Med.* 1966; 274:1408.
24. Modlin, I.M. et al. *S. Afr. Med. J.* 1979:56.
25. Patiño, J.F. El concepto apud y los apudomas. Unificación patobiológica de diversas neoplasias endocrinas. Hospital General de La Samaritana. 1979.
26. Pavelic, K. Popovic, M. Insulin and glucagon secretion by renal adenocarcinoma. *Cancer* 1981; 48: 98.
27. Pearse A.G.E. et al: Endocrine tumor of the neural crest origin: neurolophomas, apudomas y apud concept. *Medical Biology* 1974; 52:3.
28. Pearse, A.G.T. The cytochemistry and ultraestructure of polypeptide hormone-producing cells of the apud series and their ambryologic physiologic and pathologic implication of the concept. *J. Histochem Cytochem* 1969; 17:303.
29. Peskin, G.W. En: *Rhoads textbook of surgery. Principles and Practice.* J.D. Hardy, quinta edición. J.B. Lippincott Co. Philadelphia. 1977.
30. Pflueger, L.H. et al: Ectopic ACTH production with autoantibody formation in a patient with acute myeloblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1981; 305: 1632.
31. Putnam, T.C. et al: Chapter XXIII Pediatric Solid Tumors. *Clinical Oncology.* Fifth edition. 1978.
32. Richardt, W. et al: *Acta Radiol (Diagn).* 1980:21.
33. Spiro, H.M. *Gastroenterología Clínica.* Ed. Interamericana. 1972.
34. Sridhar, K.S. et al Doxorubicin plus cisplatin in the treatment of apudomas. *Cancer* 1985. Jun 1; 55(11): 2634-7.
35. Walsh, J.H., Grossman, M.I.: Gastrin. *N. Engl J. Med.* 292:1377, 1975.
36. Welbourn, R.B. et al: Células apud del tubo digestivo en salud y enfermedad. *Clin Med Norte Am* 1974; 58: 1357.
37. Welbourn, R.B. et al Tumors of the neuroendocrine system (apud-cell tumor apudomas). *Curr Probl in Surg.* 1984; 21(8):1-73.
38. Whipple, A.O., Frantz, V.K.: Adenoma of islet cells with hyperinsulinism. *Ann Surg* 101:1299, 1935.
39. Wright, H.K., Hersh, T., Floch, M.H. et al. Impared intestinal absorption in the Zollinger-Ellison syndrome independent of gastric hypersecretion *Am J. Surg* 119:250, 1970.
40. Zollinger, R.M. and Ellison E.H. Primary peptic ulceration of jejunum associated with islet cell tumor of pancreas. *Ann Surg.* 1955; 142:709.