

APUDOMAS PANCREÁTICOS

Sansom Henrique BROMBERG *

INTRODUÇÃO

A descoberta nos últimos anos de células comuns ao cérebro e ao trato digestivo, revolucionou a fisiologia intestinal. Os primeiros conhecimentos que evidenciaram o trato digestivo como sede de células endócrinas capazes de secretar hormônios ou substâncias humorais, tiveram início na década de sessenta, com as primeiras preparações de secretina.

Em 1968, Pear introduziu o termo apud⁽⁸⁾ na conceituação de células especiais, distribuídas por todo o organismo porém predominando no território digestivo, especializadas na produção de aminas e polipeptídeos. Estas células guardam entre si características comuns citoquímicas, ultra-estruturais e imunológicas. Três processos histoquímicos constantes deram origem ao termo APUD:

- a) alto conteúdo em Aminas
- b) capacidade em captar os precursores destas aminas (Amine Precursor Uptake)
- c) presença de uma enzima, a Decarboxilase, na conversão de amino-ácidos em aminas.

A lista original de oito células APUD, acrescentaram-se muitas outras, de modo que hoje mais de quarenta células compõem a família APUD, capazes de produzir polipeptídeos, aminas ou ambos.

Muitos de seus produtos são hormônios: ACTH, Gastrina, epinefrina; outros em vias de assim serem reconhecidos: GIP (polipeptídeo inibidor gástrico), somatostatina; outros ainda com sua fisiologia não completamente explicada: VIP (polipeptídeo intestinal vaso-ativo).

À microscopia eletrônica, as células APUD mostram estrutura similar a outras células produtoras de polipeptídeos, com apreciável quantidade de grânulos no seu interior, precursores do produto a ser secretado. A rarefação ou a ausência das granulações indica secreção ativa do produto.

As células APUD guardam estreitas similaridades com células nervosas do embrião, mais particularmente com células do neuroectoderma situadas ao nível da crista neural; esta similaridade levou os autores a reconhecer as células da crista neural como ancestrais de todas as células da série APUD.

Deste modo, nos dias correntes, as células APUD constituem uma divisão do sistema nervoso.

Em 1969 foi descrito o primeiro APUDOMA, termo este aplicado a um carcinoma medular da tireóide secretor de ACTH.⁽¹²⁾

O termo APUDOMA, embora incorreto do ponto de vista etimológico, está consagrado, servindo para designar uma neoplasia composta por células APUD. Convém salientar que, do ponto de vista funcional, quer a hiperplasia simples ou a adenomatosa, se comportam como neoplasias.

A capacidade secretora dos APUDOMAS é extremamente versátil. Alguns secretam hormônios normais de suas células de origem; outros secretam hormônios ou substâncias humorais característicos de outras células APUD. Frequentemente apresentam secreção de múltiplas substâncias e ou hormônios.

Esta versatilidade sugere que as células da série

APUD são capazes de mobilizar toda a antiga capacidade secretora do ectoderma neural.

Podemos classificar os APUDOMAS do aparelho digestivo em:

A) **Ortoendócrinos** – aqueles que secretam polipeptídeos ou aminas normais de suas células de origem.

B) **Paraendócrinos** – aqueles secretores de aminas ou polipeptídeos característicos de outros tecidos glandulares da série APUD.

C) **Adenopatia endócrina múltipla (MEA)** – em que mais de uma glândula endócrina no mesmo indivíduo é local de neoplasia; estas glândulas, sempre formadas por células APUD, constituem sede de APUDOMAS orto ou paraendócrinos.

Grande parte dos APUDOMAS digestivos localizam-se no pâncreas.

Os APUDOMAS pancreáticos apresentam-se na grande maioria como adenomas; em ordem decrescente podem ainda se apresentar como carcinoma, hiperplasia adenomatosa ou simples hiperplasia.

Os carcinomas caracterizam-se por sua lenta evolução e pela alta capacidade metastatizante.

Os APUDOMAS podem ser estudados através da análise de suas estruturas histológicas (microscopia convencional e eletrônica); através de seus extratos e pelas técnicas de imunocitoquímica e de radioimuno-ensaio (RIE).

Tendo em vista estas considerações, atualmente não mais se consideram as neoplasias do pâncreas endócrino como afecções isoladas, decorrentes da proliferação de seus elementos celulares, mas sim como neoplasias constituintes do sistema nervoso periférico, agrupadas sob o nome de APUDOMAS.

Por outro lado, a existência de tumores pancreáticos não funcionantes, assim denominados pela inexistência de quadro clínico associado à presença dos mesmos, deve ser cuidadosamente investigada. Esta afirmativa prende-se ao fato conhecido do lento crescimento destes tumores, podendo assim não se revelarem clinicamente ou permanecer em estádios sub-clínicos por décadas, principalmente se forem benignos. Associa-se a estas considerações o conhecimento de que níveis elevados de hormônios podem ser compensados pela hipersecreção de outros hormônios, decorrendo daí a inexistência do quadro clínico⁽²⁾.

FISIOPATOLOGIA

As ilhotas de Langerhans situam-se em maior número no corpo e na cauda do pâncreas, onde, por isso, com mais frequência localizam-se os nódulos neoplásicos.

Desprovidos de duto excretor, lançam diretamente no sangue portal os produtos de secreção, os quais, entre outros, parece ter importante papel no metabolismo da célula hepática e na regeneração do fígado.

As células alfa, com grânulos coráveis por impregnação pela prata, são responsáveis pela elaboração do glucagon. Este hormônio, além de ser hiperglicemiante, reduz a secreção externa do pâncreas, principalmente a fração enzimática e diminui a produção de bile e do suco gástrico. Atua sobre a fibra muscular cardíaca, aumentando sua capacidade inotrópica e cronotrópica.

As células beta, possuidoras de grânulos evidenciáveis pelos corantes comuns, produzem insulina, cujo

* Prof. Assistente da Disciplina de Gastroenterologia da FMFUABC

principal efeito é reduzir a glicemia através de vários mecanismos:

1. Deposição hepática e muscular de glicogênio;
2. Síntese de ácidos graxos à custa de glicose e armazenamento sob forma de gordura;
3. combustão completa de glicose ao nível dos tecidos até a forma de CO₂ e água.

Insulina e glucagon são hormônios opostos e estas propriedades opostas podem ser observadas no quadro I. (13).

Ação da insulina		Ação da glucagon
↓	glicogênese	↓
↓	glicogenólise	↑
↑	síntese proteica	↓
↓	gliconeogênese	↑
↓	lipogênese	↓
↓	lipólise	↑
↓	citogênese	↓

QUADRO I. Propriedades opostas da insulina e glucagon.

As células delta, através de seus vários representantes, parecem estar ligadas à gênese de múltiplos Apudomas pancreáticos. Destarte, vários produtos são referidos como produzidos pelas células delta:

A somatostatina inibe a liberação do hormônio de crescimento e do hormônio estimulador da tireóide. Em grandes doses inibe a produção de insulina e de glucagon. É potente inibidor da secreção gástrica e do débito de ácido; inibe também a contração da vesícula biliar e da secreção ecobólica do pâncreas.

A gastrina estimula a secreção ácida, o crescimento da mucosa gástrica e intestinal, a atividade motora do estômago influi na manutenção da pressão do esfíncter inferior do esôfago, entre outras funções.

O VIP é normalmente produzido pela célula H do trato gastro-intestinal. As ações biológicas do VIP são predominantemente estimulantes: estimula a liberação de água e de eletrólitos, a concentração do AMP cíclico na mucosa intestinal, a secreção alcalina do pâncreas e é vasodilatador; inibe a secreção ácida gástrica e à exemplo do glucagon provoca hiperglicemia, lipólise e glicogenólise. (9).

Já o polipeptídeo pancreático é produzido por células distintas das já citadas. Larson e cols. (7) localizaram as células responsáveis por sua elaboração na periferia das ilhotas e no parênquima exócrino. Embora ainda não de todo elucidadas, suas ações parecem contrariar as da colecistocinina, inibindo a contração vesicular e a secreção ecobólica do pâncreas. Estimula a secreção ácida gástrica e a secreção hidrelática do pâncreas. É encontrado frequentemente nos Apudomas produtores de VIP e de glucagon.

CLASSIFICAÇÃO

Os Apudomas pancreáticos são reconhecidos pela aplicação do sufixo oma ao nome do hormônio que elaboram; são também denominados pelos nomes de seus descobridores ou ainda pela síndrome desencadeada pelo hormônio secretado. Assim temos:

A. Síndrome de hipersecreção gástrica, também denominada de Zollinger-Ellison, com suas duas variantes ou simplesmente gastrinoma.

B. Síndrome hipoglicêmica ou insulinoma.

C. Síndrome diarréica anaclorídrica, ou Síndrome de Verner - Morrison ou simplesmente vipoma.

D. Síndrome hiperglicêmica ou glucagonoma.

F. Somatostatina.

A eventualidade da produção de mais de um hormônio por um único tumor explica a existência de quadros clínicos hincaracterísticos, atendendo a formas intermediárias entre estas síndromes.

MÉTODOS PROPEDÊUTICOS

Além de exames específicos, principalmente laboratoriais, destinados ao diagnóstico síndrômico e funcional, devemos realizar estudo propedêutico que vise localizar topograficamente a neoplasia.

A cintilografia pancreática com selenometionina fornece resultados contraditórios e é deficiente na identificação de pequenos nódulos.

A arteriografia do tronco celiaco e da mesentérica superior, por véses simultâneas, oferece os elementos mais precisos para a localização destes processos expansivos, particularmente nas exposições seriadas. Os nódulos tumorais são identificados em vista de sua maior vascularização.

A pancreatografia endoscópica facultada em casos esporádicos a identificação de distorções ou amputações ductais causadas pelas neoplasias.

A introdução das técnicas de radioimunoensaio (RIE) trouxe notável contribuição ao estudo destes Apudomas, permitindo estabelecer a concentração dos hormônios no plasma e nas estruturas tissulares. Infelizmente, somente é disponível nos grandes centros.

DIAGNÓSTICO

1. SÍNDROME DE ZOLLINGER - ELLISON

Caracteriza-se pela presença de úlceras pépticas no estômago, duodeno e jejuno, de caráter recidivante e resistentes ao esquema terapêutico clássico. As complicações da diátese ulcerosa são frequentes embora nos últimos anos se verifique uma tendência menor da sua incidência. Associada ou não com a existência da úlcera, pode estar presente a diarréia. A sequência de instalação de úlcera e diarréia depende da resistência da mucosa intestinal.

A fisiopatologia desta síndrome está resumida abaixo:

Tumor

Excesso de produção de gastrina

- a) hiperplasia de células parietais gástricas
 - b) abundante hipersecreção gástrica
 - c) hipersecreção pancreática
 - d) hipermotilidade gastrointestinal
- úlcera
diarréia

A aspiração de suco gástrico secretado à noite por 12 horas, retira mais de 1000 ml e a secreção basal atinge níveis de 15 mEq/h. Estes valores são extremamente raros em pacientes com úlcera duodenal. A secreção ácida aumenta pouco como resposta ao estímulo químico, pois os valores máximos ou submáximos já são atingidos em consequência da gastrina anômala elaborada. Estes níveis secretórios podem ser variáveis, uma vez que a liberação hormonal parece fazer-se de maneira cíclica.

A dosagem por (RIE) da gastrina circulante revela,

na quase totalidade dos casos, altas concentrações da mesma.

Atualmente reconhece-se duas variedades da síndrome:

A. Síndrome clássica ou tipo II

- a) gastrinomas pancreáticos
- b) gastrinomas extra-pancreáticos: gástricos, duodenais
- c) hiperplasia de células insulares

Os pacientes portadores desta síndrome parecem ter suas células G antrais normais, isto é, sujeitas ao controle do mecanismo auto-regulador ácido. Porém ao nível pancreático ou gastroduodenal possuem células portadoras de gastrina, independentes deste mecanismo, de modo que a gastrina liberada nunca é inibida pelo ácido secretado no estômago, alcançando níveis plasmáticos extremamente elevados.

B. Hiperplasia de células G do antro ou tipo I: - com o advento das técnicas de imunofluorescência observou-se em alguns casos da síndrome de Zollinger-Ellison uma hiperpopulação de células G no antro, capazes de secretar gastrina em ritmo extremamente acelerado, atingindo os maiores níveis plasmáticos conhecidos. Por razões ainda desconhecidas, estas células também escapam ao mecanismo auto-regulador gástrico. Neste tipo da síndrome de Zollinger-Ellison inexistem neoplasias ou hiperplasias pancreáticas.⁽¹⁰⁾

Os gastrinomas apresentam-se solitários em cerca de 30% dos pacientes. É frequente a presença de neoplasias múltiplas, as quais em cerca de 60% dos casos são de natureza maligna.

A hiperplasia celular difusa aparece em 10% dos casos.

Geralmente são de pequeno tamanho, de 1 a 3 cm, atingindo por vezes maiores proporções.

Alguns autores sugerem uma terceira variedade da síndrome de Zollinger-Ellison, reconhecida como adenopatia endócrina múltipla (MEA I) também denominada síndrome de Wermer. Neste caso, há comprometimento das paratireóides, do pâncreas, da hipófise, das supra-renais e da tireóide.

2. SÍNDROME HIPOGLICÊMICA*

A síndrome hipoglicêmica pode ser dependente de uma única lesão - o insulinoma - como também fazer parte de uma síndrome maior de adenopatia endócrina múltipla. (MEA I).

A presença de hipoglicemia acarreta quadro clínico traduzido por sintomas dependentes do comprometimento cerebral. Quanto mais recente filogeneticamente a zona cerebral, mais elevada é sua necessidade de glicose, o que explica a sequência da sintomatologia clínica.

Por outro lado, os sintomas de hipoglicemia dependem além do nível glicêmico propriamente dito, da velocidade de sua queda e da sua duração. Quando a queda é rápida, os sintomas clínicos traduzem uma liberação aumentada de adrenalina; quando lenta e mantida, as manifestações indicam comprometimento do sistema nervoso central.

Clinicamente a síndrome é identificada pela tríade descrita por Whipple, que consta de:

I - ataques de desfalecimento e perda da consciência, desencadeada pelo jejum ou exercício;

II - níveis de glicemia de jejum inferiores a 50 mg/100 ml;

III - desaparecimento dos sintomas pela administração intravenosa de glicose.

Predominam manifestações neuropsíquicas e os pacientes com frequência são tratados em clínicas psiquiátricas. Pode haver mudança da personalidade, que acompanha manifestações de sudorese profusa, ataxia, parestesia, fraqueza, bradipsiquismo e crises epiléptóides. A deterioração intelectual é dependente do grau e da duração da hipoglicemia.

Os exames subsidiários buscam estudar as variações glicêmicas no intuito de serem afastadas causas extra-pancreáticas de hipoglicemia, como também identificar o local da neoplasia.

É da avaliação conjunta destes exames que retiraremos os dados necessários para a confirmação diagnóstica.

Comentários sobre estes exames, seu valor e sobre o diagnóstico diferencial das hipoglicemias já foram anteriormente relatados⁽⁹⁾.

Os insulinomas, na sua grande maioria, são benignos, de pequeno tamanho, em geral pesando entre 1,0 e 25,0 g. Raramente são malignos (5 a 10% dos casos). Apresentam-se em geral solitários, encontrando-se adenomas múltiplos em 15% dos pacientes.

Nódulos ectópicos ocorrem em cerca de 2%, sendo sedes mais comuns o estômago, duodeno, jejuno-íleo, hilo esplênico e região retroperitoneal. A grande maioria dos insulinomas localiza-se na cauda e no corpo do órgão.

3. SÍNDROME DIARRÉICA ANACLORÍDRICA

A evidência básica da síndrome consiste em uma grande secreção intestinal, induzida pela liberação anômala de um mediador humoral, reconhecido atualmente como sendo o polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP). Decorre daí a sinonímia de vipoma.

Said e Faloon, em 1975,⁽¹¹⁾ de um total de 28 pacientes portadores da síndrome, todos com altos valores plasmáticos de VIP, verificaram a existência de neoplasia pancreática em 13 deles, hiperplasia insular em 4, carcinoma broncogênico em 5, feocromocitoma em 1 e ganglioneuroblastoma adrenal em outro; nos 4 restantes não conseguiram evidenciar nenhuma neoplasia.

Estes achados sugerem que a síndrome possa ser causada por qualquer tumor da série APUD, localizados em diferentes órgãos.

A síndrome evidencia-se pelo quadro de diarreia aquosa profusa, acompanhada de desidratação, confusão mental, hipotonia, hipotensão e alterações eletrocardiográficas. O material intestinal exonerado é tão líquido que se assemelha à urina, podendo chegar a 10.000 ml em 24 hs. Apesar da dramaticidade dos sintomas, o diagnóstico da síndrome é demorado, e a indicação cirúrgica só é levada a efeito, em média, após três anos de sintomatologia.

As dosagens laboratoriais revelam marcante hipocalcemia, hiponatremia, azotemia e apesar da desidratação, baixa densidade urinária. O gastroacidograma mostra hipocloridria ou anacloridria, o que diferencia esta síndrome da ulcerogênica.

Cerca de 50% dos casos publicados são malignos. As neoplasias apresentam-se na maioria das vezes isoladas, mas já foram relatadas neoplasias múltiplas. Em média são maiores que os tumores ulcerogênicos, poden-

do atingir 7 cm de diâmetro. Predominam no corpo e na cauda do pâncreas.

4. SÍNDROME HIPOGLICÊMICA

A síndrome' devida à presença de um Apudoma de células alfa, geralmente metastatizante e fatal.

Caracteriza-se pela presença de hiper glucagonemia que se acompanha de alterações na liberação de insulina, acarretando a presença de diabetes, anemia, perda de peso, estomatite, glossite, hipoaminoacidemia e hipertensão. Metade dos portadores da síndrome apresentam uma dermatite peculiar, o eritema migratório necrolítico, acompanhado ou não de um "rash" cutâneo. Os locais de preferência onde esta dermatite se instala parece ser o perineo, a pelve, os membros e a face. A melhora das lesões acompanha-se de uma hiperpigmentação como seqüela.

Na ausência de manifestações cutâneas o diagnóstico da neoplasia é extremamente difícil, o que retarda em muito a correta conduta terapêutica.

A grande maioria dos glucagonomas descritos estavam localizados no corpo e na cauda do órgão; mais de metade apresentavam à cirurgia metástases hepáticas.

Há casos descritos onde se verificou a produção de enteroglucagon, insulina, gastrina, ACTH e MSH pela neoplasia.

Até 1977 haviam sido publicados 26 casos desta síndrome.⁽¹⁾

5. SOMATOSTATINOMA

Em 1977 foram descritos os dois primeiros casos de apudomas pancreáticos secretores de somatostatina. (63).

Ambos estavam localizados na região cefálica do órgão e foram localizados durante uma intervenção cirúrgica motivada por litíase biliar; um era maligno e o outro benigno.

Além da sintomatologia atribuída à colecistopatia (dores abdominais, náuseas e vômitos) ambos apresentaram diabetes. O acidograma mostrou hipo e normocloridria. O primeiro paciente apresentava ainda esteatorréia.

A dosagem do glucagon e da insulina em ambos os pacientes mostraram-se abaixo dos limites normais.

Níveis elevados de somatostatina foram obtidos nos dois pacientes: no primeiro através de sua dosagem no sangue portal e no segundo por radioimunoensaio do próprio tumor.

O diagnóstico destes apudomas deve ser sempre lembrado na presença de pacientes portadores de tumor pancreático, diabetes, colecistopatia e insuficiência digestiva.

CONDUTA TERAPÊUTICA

O tratamento dos Apudomas pancreáticos é essencialmente cirúrgico⁽⁴⁾.

O tratamento clínico está reservado para aqueles pacientes que recusam a intervenção cirúrgica e para os extremamente debilitados, onde o risco cirúrgico é grande. Ainda pode ser empregado naqueles casos que apresentam metástases de importância.

Nos dias atuais três drogas encontram lugar no armamentário terapêutico de combate aos Apudomas:

a) CIMETIDINA - bloqueador H₂ histamínico é potente inibidor da secreção ácido-péptica, quer provocada pela histamina como pela gastrina, insulina e cafeína. Reduz a secreção gástrica ácida em 60% na hora imediata à sua administração.

Seu emprego na Síndrome de Zollinger-Ellison cresceu nos últimos meses, conseguindo induzir remissões apreciáveis em alguns pacientes. No entanto a análise dos resultados obtidos não é uniforme.

Na maioria dos casos relatados houve nítida melhora da dor e da diarreia, com cicatrização das úlceras e ganho de peso. Porém ao se reduzir a dosagem os sintomas reapareceram.

Na Síndrome de Zollinger-Ellison vem sendo empregada na dose de 300 a 600 mg cada seis horas por via oral.

b) DIAZÓXIDO - é um antagonista da insulina, parecendo inibir sua secreção. Pertencente ao grupo das benzotiadiazinas não tem efeito diurético. Encontra emprego no combate aos insulinomas, sendo utilizado na dose diária de 600 mg, fracionada em três tomadas. Registram-se como efeitos secundários a presença de edemas, taquicardia, hirsutismo e dermatite.

c) ESTREPTOZOTACINA - antibiótico isolado do *Streptomyces acromogenes* com efeito oncolítico produz em mamíferos inferiores diabetes por destruição das células beta. A administração intra-venosa da estreptozotacina tem se mostrado efetiva no tratamento de insulinomas malignos, tendo sido observadas remissões de metástases hepáticas com consequente aumento da sobrevida. Mostrou ainda bons resultados quando administrada via tronco celíaco em casos de gastrinomas, da síndrome de Verner-Morrison, glucagonomas e em portadores de carcinóides malignos. Quando administrada no sangue periférico utiliza-se 30 mg/kg peso semanalmente, ao passo que por via arterial é empregada à razão de 15 mg/kg de peso em dias alternados. Seus efeitos tóxicos são apreciáveis e consistem de vômitos, diarreia, distúrbios renais, hepáticos e hematológicos.

A conduta cirúrgica está na dependência de vários fatores:

- a) tipo de célula insular responsável
- b) comprovação macroscópica do nódulo
- c) sua localização (cabeça, corpo-cauda, extra-pancreática)
- d) identificação microscópica da neoplasia (benigna ou não)
- e) número de nódulos.

Nos tumores ulcerogênicos tipo II, as ressecções gástricas parciais e sub-totais, associadas ou não às vagectomias são ineficazes. A intervenção que reúne maiores simpatias é a gastrectomia total, responsável pelos maiores índices de sobrevida. Isto se justifica pela frequência de lesões primárias múltiplas e de metástases funcionantes, as quais dificultam ou tornam inútil a ressecção da lesão primária. Em número reduzido de casos tem sido assinalada a regressão espontânea das metástases após a gastrectomia total. Mais raramente ocorrem bons resultados após a exereses de nódulos solitários.

Na síndrome de Zollinger-Ellison tipo II a conduta terapêutica pode ser assim esquematizada:

- I. doentes com tumor maligno não ressecável do pâncreas, com metástases hepáticas ou linfáticas: - gastrectomia total;
- II. doentes com neoplasia localizada no duodeno e cabeça do pâncreas, mesmo com linfonodos pancreáticos comprometidos: - duodenopancreatectomia cefálica;
- III. doentes com lesões ressecáveis da cauda e corpo do pâncreas: - pancreatectomia esquerda associada à gastrectomia total.

Já para o tipo I da síndrome a simples gastrectomia sub-total associada a um tipo de vagotomia é suficiente para atingir a cura.

No que se refere aos tumores hipoglicemiantes, mesmo os adenomas pequenos e imperceptíveis à exploração cirúrgica podem causar sintomas. Quando não existir tumor palpável devem ser procurados nódulos ectópicos que ocorrem em cerca de 2% das neoplasias. Nos Apudomas hipoglicemiantes situados no corpo e na cauda, a pancreatectomia esquerda tem preferência. Esta intervenção também deve ser praticada nas ocasiões em que não forem encontrados nódulos à laparotomia, desde que existam fortes evidências clínicas, radiológicas e laboratoriais da origem pancreática da hipoglicemia.

A simples enucleação fica reservada aos adenomas solitários da cabeça do pâncreas, devendo ser levado em conta o risco da fistula pancreática por lesão de dutos. Nestes casos, quando os cortes por congelção durante a cirurgia induzirem à suspeita de malignidade, deve ser feita a duodenopancreatectomia cefálica.

A conduta cirúrgica nos demais Apudomas pancreáticos, segue em linhas gerais, a mesma orientação que para os insulinosomas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CASAL, M.A. Tumores endócrinos del tubo digestivo: enfoque terapêutico, 36, Buenos Aires, Jornadas Quirúrgicas, 1978. p.9.
2. CREUTZFELDT, W.: Endocrine tumors of the pancreas. In: Volk, B. W. & Wellmann, K. F. In the diabetic pancreas. New York, Plenum Press, 1977.
3. GANDA O.P.; GORDON, C.W.; SOLDNER, J.S.; LEGG, M.A.; CHICK, W.L.; PATEL, Y.C.; EBEID, A.M.; GABBAY, K.H. & REICHLIN, S. "Somatostatinoma": a somatostatin-containing tumor of the endocrine pancreas. New Engl. J. Med. 296:963-7, 1977.
4. GOFF: F.S.; BROMBERG, S.H., REIS, L.C.; NEVES: D.P.; ALMEIDA, A.L.; Guimarães, J.S. & HASHIBA, K.: Neoplasias insulares do pâncreas: aspectos cirúrgicos. Rev. Ass. Med. Bras., 21: 67-71, 1975.
5. GOFFI, F.S. & BROMBERG, S.H. Tumores do pâncreas. In Gastroenterologia. DANI, R.; CASTRO L.P., PEREZ: V. ARABEHETY, J.T. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1978. p. 809.
6. LARSSON, L.I.; HOLST, J.J. & KUHL, C Pancreatic somatostatinoma: clinical features and physiological implications. Lancet, 1: 666-8, 1978.
7. LARSSON, L.I.; SUNDLER F. & HAKANSON, R. Pancreatic polypeptide A postulated new hormone: identification of its cellular storage site by light and electron microscopic immunocytochemistry. Diabetologia, 12: 211-26, 1976.
8. PEARSE, A.G.E. Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C cells and calcitonin. Proc. R. Soc. London, Biol. Sci. 170: 71-83, 1968.
9. POLAK, J.M.; BISHOP, A.E. & BLOOM S.R. Hormônios gastrointestinais. In: DANI R. et al. Gastroenterologia. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1978.
10. POLAK, J.M.; STAGG, B.H. & PEARSE, A.G.E. Two types of Zollinger Ellison syndrome immunofluorescent, cytochemical and ultrastructural studies of the antral and pancreatic gastrin cells in different clinical states. Gut, 13: 501-14, 1972.
11. SAID, S.I. & FALOONA, G.R. Elevated plasma and tissue levels of vasoactive intestinal polypeptide in the watery-diarrhea syndrome due to pancreatic, bronchogenic and tumors. New Engl. J. Med. 293: 155-60, 1975.
12. SZIJJ, T.; CSAPO, Z.; LASSLO, F.A. & KOVACS, K. Medullary carcinoma of the thyroid associated with hypercorticism. Cancer, 24: 167-76, 1969.
13. UNGER, R.H. Glucagon and somatostatin. D.M. 24: 8, 1978.

Recebido para publicação em 20-4-1979.
Aprovado para publicação em 23-4-1979.

Endereço para correspondência:
Sansón H. Bromberg
Rua Conselheiro Brotero, 1505 - Conj. 51
01232 - São Paulo - SP