

Síndrome hipoglucémico en tumor neuroendocrino plurihormonal con presentación inicial de gastrinoma

E. GARCÍA^a, C. BERNAL^a, C. RODRÍGUEZ^a, A. RODRÍGUEZ^b, H. REQUEJO^a, F. BALLEÑILLAS^c Y F. HAWKINS^a

HYPOGLYCEMIC SYNDROME IN A NEUROENDOCRINE TUMOR PRODUCING MULTIPLE HORMONES INITIALLY PRESENTING AS GASTRINOMA

Neuroendocrine tumors can produce multiple hormones. The clinical syndrome at diagnosis is dictated by the predominant hormone secreted at that time. The possibility that another clinical syndrome will subsequently occur cannot be ruled out because the dominant hormone, and consequently the syndrome, may change. Plasma elevation of multiple gastrointestinal peptides is common in Zollinger-Ellison syndrome (ZES). However, the rate of developing a second symptomatic endocrine syndrome is much lower than is generally believed. We present a patient with a neuroendocrine tumor initially diagnosed as gastrinoma who developed a hypoglycemic syndrome. The clinical and immunohistochemical features are described with special emphasis on prognostic implications.

Key words: Gastrinoma. Hypoglycemia. Neuroendocrine tumors. Insulin.

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España. ^bServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Alarcos. Ciudad Real. España. ^cServicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Es bien conocida la capacidad que presentan los tumores neuroendocrinos de producir múltiples sustancias hormonales. El síndrome clínico en el momento del diagnóstico dependerá de la hormona que esté siendo secretada de forma predominante. Existe la posibilidad de que se desarrolle un segundo síndrome hormonal puesto que a lo largo de su evolución puede cambiar la hormona dominante y consecuentemente el cuadro clínico. En el síndrome de Zollinger-Ellison es frecuente la elevación plasmática de múltiples péptidos gastrointestinales, si bien la tasa de aparición de un segundo síndrome hormonal es menor de lo que generalmente se piensa. Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de tumor neuroendocrino maligno con presentación inicial de gastrinoma que desarrolla un síndrome hipoglucémico. Se comentan los aspectos clínicos e inmunohistoquímicos de interés y especialmente sus implicaciones pronósticas.

Palabras clave: Gastrinoma. Hipoglucemia. Tumores neuroendocrinos. Insulina.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (NE) son entidades raras con una incidencia anual que oscila entre 4 por millón y 1 por 40 millones dependiendo del tipo¹. Los productos hormonales secretados por el tumor pueden cambiar a lo largo del tiempo y las metástasis pueden producir hormonas distintas a las sintetizadas por el tumor primario, por lo que es posible la aparición de un segundo síndrome hormonal. Algunos autores ponen de manifiesto que cuando el primer síndrome es un gastrinoma, esta evolución es infrecuente. A continuación se expone el caso de un paciente diagnosticado de tumor NE maligno con presentación inicial compatible con gastrinoma que desarrolla un cuadro de hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno.

Correspondencia: Dra. E. García Fernández.
 Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital universitario 12 de Octubre.
 Avda. de Córdoba, s/n.28041. Madrid. España.
 Correo electrónico: elenagarciafer@terra.e

Manuscrito recibido el 24-11-2004; aceptado para su publicación el 25-04-2005.

CASO CLÍNICO

Varón de 40 años con historia de 5 meses de: pirosis, diarrea y síndrome constitucional, sin hallazgo endoscópico de ulceraciones en tracto digestivo (únicamente se evidenció esofagitis) que es diagnosticado en abril del 2002 de gastrinoma maligno con localización primaria en cabeza del páncreas, múltiples metástasis hepáticas, gastrinemia de 2.767 pg/ml (normal hasta 100) y resto de determinaciones hormonales (insulina, glucagón, somatostatina [SST], polipéptido

TABLA 1. Test de ayuno

	Primer día	Segundo día	Tercer día
Glucosa basal	65 mg/dl	48 mg/dl	45 mg/dl
Insulina inmunorreactiva	31,2 Uu/ml	34,6 Uu/ml	34,2 Uu/ml
Péptido C	3,66 ng/ml	4,88 ng/ml	4,11 ng/ml

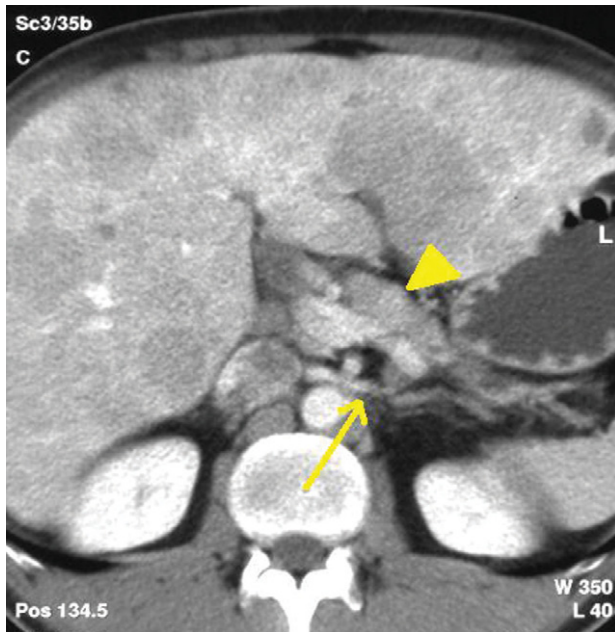


Fig. 1. Punta de flecha: tumor neuroendocrino; flecha: vena esplénica. Tomografía computarizada helicoidal previa a cirugía (fase venosa precoz): imagen nodular de 1,5 cm en cara anterosuperior de la zona de transición entre cabeza y cuerpo pancreático. Metástasis hepáticas múltiples.

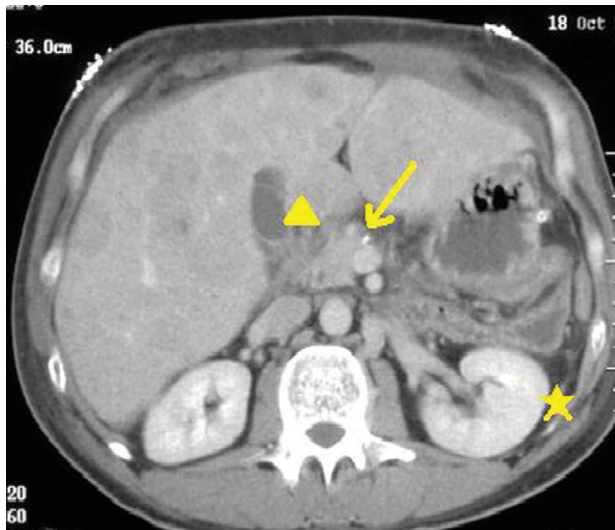


Fig. 2. Punta de flecha: cabeza de páncreas; flecha: línea de sutura; estrella: ausencia de bazo. Tomografía computarizada helicoidal posterior a cirugía (fase venosa): se aprecian cambios pos-pancreatoesplenectomía distal. Metástasis hepáticas múltiples.

pancreático [PP], péptido intestinal vasoactivo [VIP] y enolasa, cromogranina A) normales. El diagnóstico de localización se realizó mediante: tomografía computarizada (TC) abdominopelviana (fig. 1); ecografía endoscópica (zona hipoeocogénica de 1.5 cm en cabeza pancreática y metástasis hepáticas múltiples) y octreoscan (metástasis hepáticas con expresión de receptores de somatostatina). Comenzó tratamiento médico con octreótido (30 mg/30 días) y omeprazol (40 mg/24 h) con desaparición de la clínica digestiva, realizándose laparotomía en octubre de 2002. Durante ésta se efectuó palpación manual del páncreas localizándose la lesión en cola, por lo que se practicó pancreatomectomía distal, esplenectomía y toma de muestra de una lesión hepática.

El análisis anatomopatológico de la pieza pancreática detectó: proliferación neoplásica maligna de hábito epitelial de 4,3 x 4 x 1,5 cm constituida por células de mediano tamaño y citoplasma eosinófilo finamente granular y núcleo grande con cromatina “en sal y pimienta” que infiltra los bordes quirúrgicos. El resultado anatomopatológico en muestra de ganglios linfáticos fue: metástasis en 5 de los 12 extirpados; y en pieza hepática: metástasis compatible con tumor neuroendocrino. La inmunohistoquímica de las piezas hepática y pancreática fue positiva para SST y glucagón, y sólo en el hígado y de forma muy aislada (< 1% de células) lo fue para insulina y gastrina. Tras la cirugía (fig. 2) se objetivaron niveles de gastrina persistentemente altos (2.422 pg/ml), y la aparición de episodios de mareo, sudoración y nerviosismo en ayunas, por los que comienza estudio en nuestro servicio en julio de 2003. Durante el estudio se evidenció en la exploración física una hepatoesplenomegalia dolorosa a 4 cm del reborde costal derecho y en las pruebas bioquímicas: un claro hiperinsulinismo endógeno (tabla 1); y elevación plasmática de hormona de crecimiento (GH): 11,70 ng/ml (normal 0-5), glucagón: 495 µg/ml (normal hasta 177), gastrina: 3.733 µg/ml y cromogranina A: > 1.100 ng/ml (normal hasta 98). El resto de determinaciones hormonales e inmunológicas realizadas (IGF-1, IGFBP3, corticotropina [ACTH], cortisol, tirotrópina [TSH], tiroxina (T₄) libre, triyodotironina (T₃) libre, parathormona [PTH], calcitonina, tripsina, VIP, PP, antígeno carcinoembrionario [CEA], tiroglobulina, anticuerpos anti-TPO y anticuerpos anti-TG) fueron normales. Por último, se realizó estudio genético (secuenciación de ADN) para descartar el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1), no detectándose mutaciones en el gen de la menina. El diagnóstico final fue: hipoglucemia secundaria a hipersecreción de insulina por metástasis hepáticas de tumor NE maligno plurisecretor con presentación inicial de gastrinoma. El paciente fue incluido en programa de trasplante hepático, con implantación del injerto en mayo de 2004. Se efectuó estudio anatomopatológico del hígado extirpado objetivándose múltiples lesiones metastáticas de tumor neuroendocrino con inmunohistoquímica positiva para gastrina (tinción heterogénea con alternancia de áreas intensa y levemente teñidas) y glucagón. Cuatro días después del trasplante falleció a consecuencia de un accidente cerebrovascular agudo hemorrágico no practicándose necropsia.

DISCUSIÓN

Existen numerosos estudios inmunohistoquímicos que demuestran que entre el 50% y el 100% de los tumores NE producen, aunque no necesariamente secretan, más de una hormona²⁻⁵. Sin embargo, se han realizado muy pocos trabajos que correlacionen la elevación plasmática de sustancias hormonales distintas a la que originalmente secretaba el tumor y la aparición de manifestaciones clínicas que compongan un segundo síndrome hormonal. Chiang et al⁶ estudiaron a 45 pacientes con gastrinoma durante un período de 146 meses desde el inicio de la clínica dispéptica, evidenciando que hasta un 62% presentaban elevación plasmática de algún otro péptido distinto de la gastrina, y sin embargo, tan sólo 1 (un 2% de los enfermos estudiados) acababa desarrollando un segundo síndrome hormonal. Este grupo llega a la conclusión de que aunque la secreción tumoral de múltiples péptidos gastrointestinales es frecuente en los gastrinomas, la probabilidad de que se desarrolle clínica hormonal nueva es sumamente baja. Según estos datos, al menos en este tipo de tumores NE, no estaría indicado el análisis multihormonal periódico, que es propugnado por algunos grupos⁷, en ausencia de nueva clínica hormonal. Nuestro caso se trata de un paciente con tumor pancreático neuroendocrino maligno, con afectación ganglionar y metástasis hepáticas múltiples bilobares secretoras de los péptidos responsables de 2 síndromes hormonales distintos. Si bien en principio es diagnosticado únicamente como gastrinoma, tras la resección del tumor primario pancreático, se hace patente un síndrome de hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno. Consideramos que el síndrome hormonal de presentación es clínica y bioquímicamente compatible con gastrinoma, a pesar de que no se detectaran úlceras gastrointestinales (clásicos componentes del síndrome de Zollinger-Ellison), puesto que hasta un 10% no las desarrollan⁸, y puede evidenciarse una esofagitis como único hallazgo patológico en la endoscopia⁹.

Wynick et al⁷ detectan que el desarrollo de un segundo síndrome hormonal coincide con un deterioro manifiesto del estado clínico y con la aparición de resistencia a todas las formas de terapia convencional, presentando una supervivencia media de 7 meses desde este momento. En nuestro paciente efectivamente se evidenció un deterioro clínico claro desde el comienzo de los episodios hipoglucémicos, si bien su supervivencia excedió el tiempo previsto por este grupo.

En nuestro caso clínico hay 2 aspectos interesantes. En primer lugar, la nueva sintomatología es debida a

la secreción de un nuevo péptido biológicamente activo por parte de las metástasis hepáticas. En segundo lugar, es llamativa la falta de correlación existente entre la gastrinemia e insulinemia y los resultados de la inmunohistoquímica de las piezas quirúrgicas. A este respecto, Hayashi et al¹⁰ detectaron también una falta de correlación entre las concentraciones de insulina y proinsulina existentes en plasma y en tejido pancreático de tumores NE causantes de hipoglucemia; y una menor concentración de insulina en estos páncreas tumorales que en sanos, lo que atribuyeron a defectos de almacenamiento en el tejido tumoral. Por tanto, parece que la desdiferenciación que presentan los tumores NE con alto grado de malignidad provocaría un bajo almacenamiento con alta tasa de secrección peptídica. Por otro lado, como pone de manifiesto el estudio necrópsico del hígado extirpado, la producción hormonal puede ser altamente variable entre distintas zonas del mismo tumor, de modo que una sola muestra puede no ser representativa de lo que ocurre en otros puntos del tejido tumoral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hammond P, Jackson JA, Bloom SR Localization of pancreatic endocrine tumors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;40:3-14.
2. Owyang C, Go VLW. Multiple hormone-secreting tumors of the gastrointestinal tract. En: Glass GBJ, ed., *Gastrointestinal hormones*. New York: Raven; 1980. p. 741-8.
3. Kloppel G, Heitz P. Pancreatic endocrine tumors. *Pathol Res Pract*. 1988;183:155-68.
4. Larsson LI. Classification of pancreatic endocrine tumors. *Scand J Gastroenterol*. 1978;14 Suppl 53:15-8.
5. Creutzfeldt W, Arnold R, Creutzfeldt C, Track NS. Pathomorphological, biochemical and diagnostic aspects of gastrinomas. *Hum Pathol*. 1975;6:47-76.
6. Chiang V, O'Dorisio T, Huang S, Maton N, Gardner JD, Jensen R. Multiple hormone elevations in Zollinger-Ellison Syndrome. Prospective study of clinical significance and of the development of a second symptomatic pancreatic endocrine tumor syndrome. *Gastroenterology*. 1990;99:1565-75.
7. Wynick D, Williams SJ, Bloom SR. Symptomatic secondary hormone syndromes in patients with established malignant pancreatic endocrine tumors. *N Engl J Med*. 1988;319:605-7.
8. Deveney CW, Deveney KE. Zollinger-Ellison syndrome (gastrinoma): current diagnosis and treatment. *Surg Clin North Am*. 1987;67:411-22.
9. Miller LS, Vinayek R, Frucht H. Reflux esophagitis in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology*. 1990;98:341-6.
10. Hayashi M, Floyd J, Pek S, Fajans S. Insulin, proinsulin, glucagon and gastrin in pancreatic tumors in plasma of patients with organic hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977;44:681-94.