

GLUCAGONOMA. Caso Clínico.

Gómez-Pérez R, Cammarata-Scalisi F, Petrosino-Tepedino P, Arenas A, Milano M, Concho H, Uzcátegui Estrella, Ortiz J, Parlapiano D, Uzcátegui L, Caraballo Y, Ferrer L.

Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Facultad de Medicina Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela.

RESUMEN

Objetivos. A propósito de un caso de glucagonoma, describir las principales características clínico-patológicas.

Métodos. Se resume la historia clínica de una paciente a quien se le diagnosticó por inmunohistoquímica glucagonoma. Se revisa la literatura.

Resultados. Paciente femenina de 54 años de edad, quien consulta por presentar dolor abdominal de moderada intensidad, mal definido, localizado a nivel de epigástrico con irradiación a mesogastrio; concomitantemente presenta pérdida de peso, poliuria, nicturia, estreñimiento severo y cifras de glucemias elevadas. Antecedentes de colecistectomía por litiasis biliar hace 3 años. En el examen físico refirió dolor a la palpación profunda a nivel de epigastrio y mesogastrio, resto del examen físico dentro de la normalidad. El estudio de laboratorio reveló una glucemia en ayunas de 325 mg/dL y postprandial de 531 mg/dL. Se inició tratamiento con insulina sin mejoría del control metabólico, por lo cual se aumentó la dosis de insulina asociándola con un sensibilizador de la misma. Se realizó tomografía axial computarizada del abdomen observándose una tumoración ecomixta, bien delimitada, de 55.3 x 54.8 x 51.7 mm, localizada en el abdomen posterior, sin compromiso de la cabeza del páncreas. Debido al mal control metabólico y ante la sospecha de tumor funcionante del páncreas, se planteó la utilización de análogos de somatostatina, sin que pudiera ser utilizado por el costo del medicamento. La paciente fue llevada a quirófano realizándose resección total de la tumoración. El control metabólico mejoró posterior a la cirugía. Los hallazgos histológicos fueron compatibles con células insulares pancreáticas con inmunohistoquímica positiva para glucagon.

Conclusiones. El Glucagonoma es una entidad clínico-patológica poco frecuente pudiéndose presentar como una diabetes. La dificultad para un buen control metabólico de la diabetes y la pérdida incontrolada de peso pueden ser la clave para el diagnóstico.

Palabras clave. Glucagonoma, diabetes, inmunohistoquímica.

ABSTRACT

Objectives. Based on a patient with a glucagonoma, the clinical and histopathological characteristics of this tumor are described.

Methods. A brief clinical history of a patient who was diagnosed to have a glucagonoma, based on immunohistochemical analyses, is presented. Medical literature is reviewed about this entity.

Results. A 54 years-old female patient, was admitted because of moderate, abdominal poorly localized pain, at the epigastric level, and referred to the mesogastric area. Concomitantly body-weight loss, polyuria, severe constipation, and hyperglycemia, were present. Cholecistectomy was performed because of cholelithiasis three years prior to admission. On physical examination, she presented pain with deep palpatory maneuvers at the epigastric and mesogastric areas. Without other particular findings. She presented fasting-blood glucose of 325 mg/dL, and 531 mg/dL in postprandial conditions. Insulin treatment was started, without improvement of the metabolic alteration. Consequently, insulin was administered associated with a sensitized, improving the glycemic control. An abdominal TAC was performed, revealing a mixed tumor, located in the posterior abdomen, well delimited, and measuring 55.3 x 54.8 x 51.7 mm. The head of the pancreas was not compromised. Due to difficulties in the control of the metabolic alterations, and under the suspicion of a pancreas functional tumor, it was considered the use of a somatostatin analog, which was never applied because of its high cost. Laparotomy was performed, and a total tumor resection was accomplished. The metabolic conditions improved after surgery. The histopathological findings were compatible with pancreatic insular cells, and immunohistochemically positive for glucagon.

Conclusions. The glucagonoma is rare clinical and pathological entity. It could be expressed as a diabetes. The difficulties to achieve a good metabolic control of the diabetes, and the continued weight loss, could be the clue for the diagnosis.

Key words. Glucagonoma, diabetes, immunohistochemic.

Recibido: Octubre 2003; Aceptado: Febrero 2004

Dirigir correspondencia a: Roald E. Gómez Pérez. Hospital Universitario de Los Andes. Av. 16 de Septiembre. Unidad de Endocrinología, Mérida-Estado Mérida. Venezuela. 5101. 0274-2631462, e-mail: roaldgp@intercable.net.ve

INTRODUCCIÓN

El glucagonoma es un tumor inusual que tiene su origen en las células alfa de los islotes pancreáticos.¹⁻

³ Cerca del 70% de los glucagonomas están asociados al síndrome glucagonoma,⁴ caracterizado por la tríada de: eritema migratorio necrolítico (EMN), diabetes mellitus y anemia normocítica normocrómica⁵⁻⁶. Otras manifestaciones clínicas pueden estar presentes en el síndrome glucagonoma como pérdida de peso, reducción de la masa muscular, trombosis venosa, trastornos neuropsiquiátricos, lesiones a nivel de mucosas y conjuntivas (glositis, queilitis angular, estomatitis, blefaritis y conjuntivitis), y trastornos gastrointestinales como dolor abdominal, vómito y diarrea. También ha sido reportado el síndrome paraneoplásico como la atrofia óptica⁷⁻⁹. La enfermedad metastásica se presenta comúnmente limitada al hígado y ganglios linfáticos retroperitoneales.¹⁰ El diagnóstico del síndrome glucagonoma se basa inicialmente en la sospecha clínica y la demostración de niveles elevados de glucagon sérico, además de la hipoaminoacidemia.¹¹

Para el diagnóstico de los tumores pancreáticos se han utilizado varias técnicas, siendo la tomografía abdominal computarizada (TC) la más indicada; la sensibilidad con este estudio ha sido estimada entre 45 y 70%, con particular dificultad en la detección de tumores menores de un centímetro. La resonancia magnética presenta igual sensibilidad que la TC abdominal. La ultrasonografía generalmente se emplea para determinar la presencia de metástasis¹². La ultrasonografía endoscópica puede ser particularmente útil en tumores pequeños.¹³ La cintilografía con octeotride marcado con indio 111 es la mejor modalidad para la localización de tumores neuroendocrinos y la extensión de sus metástasis.² La confirmación histológica se realiza por reacción inmunohistoquímica (IHC) de glucagón, enolasa neuroespecífica y cromogranina A¹⁴.

Para el control de los síntomas se han empleado los análogos de la somatostatina (octreotide) y más recientemente se ha sugerido el uso de alfa interferón.^{2,14} El tratamiento actual de glucagonoma incluye cirugía como tratamiento de elección. En caso de tumores malignos no resecables la quimioterapia adyuvante ha sido empleada.⁶

La incidencia estimada es de 1 caso por cada 20 millones de personas. Este número es probablemente subestimado de la incidencia real, por la relativa escasez de síntomas específicos en algunos casos, y un factor adicional que contribuye a esto es el tiempo en el cual el tumor permanece clínicamente silente.¹⁵ Entre los tumores endocrinos pancreáticos funcionales, el glucagonoma es el tercero en frecuencia después de los insulinomas y

gastrinomas.¹⁶

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente del sexo femenino de 54 años de edad, quien consultó por presentar crisis de hiperglucemia, irregularmente controlada, dolor abdominal localizado a nivel del epigastrio y mesogastrio y estreñimiento severo de tres años de evolución, sin evidencia de lesiones en piel. Concomitantemente refiere variación en el peso corporal (pérdida inicial de 8 Kg en cinco meses y posteriormente un aumento de 2 Kg en dos meses), acompañado de poliuria, nicturia y polidipsia, acentuadas en los últimos meses. Como antecedente quirúrgico de importancia colecistectomía laparoscópica por litiasis vesicular. Sin antecedentes familiares de diabetes.

En el examen físico la paciente refiere dolor localizado a nivel de epigastrio y mesogastria a la palpación profunda, no se logra palpar tumoraciones ni visceromegalias. A nivel de miembros inferiores se apreció ligero edema. El resto del examen fue completamente normal. Exámenes complementarios: glucemia en ayunas 304 mg/dl, post-prandial 531 mg/dl, capilar 325 mg/dl, colesterol 270 mg/dl, triglicéridos 137 mg/dl. Hematología completa normal. Calcio: 8 mg/dL. Valores normales de prolactina, TSH, T4l y Cortisol. La endoscopia digestiva superior (EDS) reveló pangastritis antral moderada y la colonoscopia enfermedad diverticular en colon izquierdo. El ultrasonido abdominal reportó lesión ocupante de espacio que se proyecta a nivel de la cabeza del páncreas. La tomografía abdominal computarizada reveló tumor ecomixto, bien delimitado, de 55.3 x 54.8 x 51.7 mm, sin compromiso de la cabeza del páncreas pero sí de cara posterior, no se evidencia alteración en trayecto del conducto pancreático principal. Se inició tratamiento con insulina (0.6 ud X Kg/día); sin mejoría de la glucemia, se planteó la posibilidad de tumor de páncreas funcionante decidiéndose iniciar terapia con octreotide. La paciente no pudo acceder al medicamento, por lo que se aumentó la dosis de insulina (1 ud X Kg/día) y se añadió al tratamiento un sensibilizador de insulina (Rosiglitazona 8 mg día) normalizando la glucemia. Se practicó laparotomía y se realizó la resección quirúrgica total del tumor. En el post operatorio inmediato, la paciente presentó hipoglucemia por lo que ameritó soluciones glucosada endovenosa y se omitió la insulina.

El estudio anatomopatológico reportó tumor de células insulares y fuerte positividad para glucagon por técnica de inmunohistoquímica (IHQ). Posterior a la resección quirúrgica del tumor, la paciente

evolució satisfactoriamente; asintomática, con mejoría del peso, y sin síntomas de descompensación metabólica. Los controles de glucemia en ayunas fueron: 98.3 mg/dl, post-prandrial 129.3 mg/dl y capilar 97 mg/dl, sin tratamiento farmacológico. Dos meses posterior a la cirugía, se realizó prueba de tolerancia a los carbohidratos, observándose un patrón de glucemia en ayunas alterada, con niveles de insulina pre y postcarga dentro de la normalidad.

DISCUSIÓN

Los tumores de células pancreáticas son poco frecuentes. Aproximadamente el 50% de los pacientes diagnosticados con estos tumores, se presentan clínicamente con síntomas y signos relacionados con la actividad biológica de las hormonas secretadas por estas neoplasias^{4,6,8,9}. En nuestro caso, la paciente se presentó con algunas manifestaciones típicas de glucagonoma: dolor abdominal, acompañada de diabetes secundaria, pero no presentó lesiones en piel típicas de esta patología. El estreñimiento y el antecedente de litiasis vesicular, son típicas de tumoraciones pancreáticas productoras de somatostatina; sin embargo, la inmunohistoquímica de la pieza dió positiva solo para glucagon. En el 70 al 80 % de los pacientes con glucagonoma está presente la tríada: diabetes, EMN y anemia. Soga & Yakuwa¹⁶ reportaron la presencia de síndrome diabético-dermatogénico (DDS) en un 57.2%, en nuestra caso solo estaba presente la diabetes.

Un análisis retrospectivo de 12 pacientes en un período de 30 años (1970 – 2000) realizado por Chu y cols¹⁷, el 50% de los pacientes presentaron el tumor en cabeza de páncreas. Soga & Yakuwa¹⁶ reportaron la localización del tumor en la cola del páncreas en un 53.7% (213/397) y metástasis en un 51.4% (209/407). En este caso la tumoración se localizó en la cabeza del páncreas, pero fue totalmente extrapancreática, sin metástasis a órganos vecinos.

El glucagonoma como otros tumores neuroendocrinos expresan receptores de somatostatina en más del 80% de los casos, comportándose en algunos casos como tumores mixtos¹⁸. La presencia de estos receptores, justifica el tratamiento con análogos de la somatostatina², sin embargo, nuestra paciente no pudo recibir este tratamiento por razones de alto costo, por lo que se utilizó el tratamiento convencional con insulina más un sensibilizador hasta llevarla a un control metabólico adecuado para su intervención quirúrgica con buenos resultados. Se ha demostrado que en los pacientes a quienes se les realizó resección curativa, el promedio global de sobrevida fue de 66 meses y en 5 años la sobrevida

global fue de 66%, siendo del 83% para los pacientes a quienes se les realizó resección, versus el 50% a quien no se le realizó este procedimiento¹⁷. Recientemente se presentó una nueva clasificación para los tumores pancreáticos endocrinos (TPE) basada en los hallazgos clínico-patológicos. En ella se evaluó la seguridad clínica y la especificidad pronóstica de este sistema, estudiando retrospectivamente 100 TPE (71 funcionantes y 29 no funcionantes), clasificados como benigno, incierto y maligno, con base a los factores de riesgo (tamaño, invasión local, angioinvasión, atipia celular, y metástasis) se puede pronosticar si un tumor es benigno o maligno. El tamaño del tumor, el espesor de la invasión y las metástasis se correlacionaron significativamente con la conducta quirúrgica. Cuando el tamaño del tumor es menor de 20 mm en el 89% de los casos este era benigno y cuando fue mayor de 20 mm el 71% fueron malignos. En pacientes con TPE benignos o inciertos, no se observó progresión o recurrencia de la enfermedad¹⁹. En nuestro caso aun cuando el tamaño del tumor era mayor de 20 mm, no se asoció con invasión local, angioinvasión, atipia celular y metástasis, por lo que se decidió una conducta quirúrgica para tumoración benigna.

La patogénesis molecular e histogénesis de los TPE no ha sido bien establecida, por lo que su conducta terapéutica se ve dificultada, cuando sólo se utilizan los criterios morfológicos. Es por ello que se deben emplear marcadores de riesgo para el seguimiento del tumor. Speel y cols. estudiaron 44 TPE: 9 no funcionantes (8 malignos y 1 benigno) y 35 funcionantes incluyendo: 17 insulinomas (11 benignos y seis malignos), 7 gastrinomas, 7 VIPomas y 4 glucagonomas, de este último todos eran malignos. Este estudio relacionó el número global de alteraciones genéticas con los parámetros clínicos e histopatológicos. Las aberraciones fueron encontradas en 36 (82%) de los TPE y el número global de aberraciones cromosómicas por tumor presentó un rango de 0 a 36. Los glucagonomas presentaron más aberraciones genéticas por tumor que los gastrinomas y VIPomas²⁰

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wickenhauser C, Aichelmann E, Neuhaus H, Holscher AH, Dienes HP. Glucagon-secreting malignant neuroendocrine tumor of the pancreas. *Med Klin* 2000;95:466-469.
2. Bouin M, Aoust LD. Clinical response of an atypical glucagonoma treated with a long-acting somatostatin analog. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:926-929.
3. Hashimoto M, Watanabe G, Nakamura T, Kajiyama Y,

- Tsurumaru M. Clinically silent pancreatic glucagonomas discovered in resected specimens by immunohistochemistry. *Surgery* 1997;122:632-633.
4. Wermers RA, Fatourech V, Wynne AG, Kvols LK, Lloyd RV. The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic features in 21 patients. *Medicine* 1996;75:53-63.
 5. Koike N, Hatori T, Imaizumi T, Harada N, Fukuda A, Takasaki K, Iwamoto Y. Malignant glucagonoma of the pancreas diagnose through anemia and diabetes mellitus. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003;10:101-105.
 6. Henry JG, Xue N, Kinder BK, Inzucchi SE. A 73-year-old man with hyperglycemia, skin rashes, anemia and weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2428-2433.
 7. Carvajal C, Azabache V, Lobos P. Glucagonoma: evolution and treatment. *Rev Med Chil* 2002;30:671-676.
 8. Chao SC, Lee JY. Brittle nails and dyspareunia as first clues to recurrences of malignant glucagonoma. *Br J Dermatol* 2002;146:1071-1074.
 9. Chastain MA. The glucagonoma syndrome: a review of its features and discussion of new perspectives. *Am J Med Sci* 2001;321:306-320.
 10. Aggarwal A, Brainard J, Brotman DJ. Spinal metastasis as the initial manifestations of a nonsecretory glucagonoma. *South Med J* 2003;96:190-193.
 11. Taheri S, Ghatei MA, Bloom SR. Gastrointestinal hormones and tumors syndromes. In :DeGroot L, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders;2001:2547-2558.
 12. Eleta FA. Tumores de los islotes pancreáticos. En: Eleta FA, Velán O, eds. *Diagnóstico por imágenes en endocrinología*. Argentina: Parada Obiol Artes Gráficas; 2002:117-130.
 13. Johnson DS, Coel MN, Bornemann M. Current imaging and possible therapeutic management of glucagonoma tumors: a case report. *Clin Nucl Med* 2000;25:120-122.
 14. Das Neves MM, Martins Junior EV, Gaburri AK, Chebli JM, Stavale JN, Herani Filho AK. Glucagonoma: case report and literature review. *Arq Gastroenterol* 1996; 33:167-172.
 15. Santacrose L. Glucagonoma. Disponible en: <http://www.emedicine.com/med/topic896.htm>
 16. Soga J, Yakuwa Y. Glucagonomas/diabetico-dermatogenic syndrome (DDS): statistical evaluation of 407 reported cases. *J Hepatobiliary Pancreatic Surg* 1998; 5:312-319.
 17. Chu QD, Al-kasspoles MF, Smith JL va HR, Douglass HO Jr, Driscoll D, Gibbs JF. Is glucagonoma of the pancreas a curable disease?. *Int J Pancreatol* 2001;29:155-162.
 18. Papotti M, Bongiovanni M, Volante M Allia E, Landolfi S, Helboe L, Schindler M, Cole SL, Bussolati G. Expression of somatostatin receptor types 1-5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Virchows Arch* 2002;440:461-475.
 19. Schindl M, Kaczirek K, Kaserer K Niederle B. Is the new classification of neuroendocrine pancreatic tumors of clinical help?. *World J Surg* 2000;24:1312-1318.
 20. Speel E, Richter J, Moch H Egenter C, Saremaslani P, Rutimann K, Zhao J, Barghorn A, Roth J, Heitz PU, Komminoth P. Genetic differences in endocrine pancreatic tumor subtypes detected by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol* 1999;155:1787-1794.