

síndrome de Zollinger y Ellison e insulinoma metastásico respuesta al estreptozotocín

EUGENIO AGUILAR-PARADA
JOAQUIN RIVADENEYRA-HINOJOSA
CARLOS GUZMAN-PATRACA
JOSEFINA SALAS-MONTERO
ANTONIO ESCALANTE-HERRERA

Eugenio Aguilar-Parada, Joaquín Rivadeneyra-Hinojosa y Carlos Guzmán-Patraca. Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Josefina Salas-Montero. Servicio de Endocrinología. Hospital General. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Antonio Escalante-Herrera. Departamento de Endocrinología. Hospital del Instituto Mexicano del Seguro Social. Toluca, México.

Recepción: 22 de enero de 1976

Aceptación: 19 de abril de 1976

Solicitud de sobretiros (Request for reprints): *Dr. Eugenio Aguilar-Parada.* Departamento de Endocrinología. Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social. Av. Cuauhtémoc 330. México 7, D.F.

Una paciente con carcinoma insular del páncreas, metastásico a hígado, desarrolló el síndrome de Zollinger y Ellison. Posteriormente la paciente presentó crisis hipoglucémicas. Con la medición de insulina inmunorreactiva circulante y la respuesta favorable obtenida con el estreptozotocín, se confirmó la capacidad del tumor para elaborar insulina. [Arch. Invest. Méd. (Méx.) 8: 31, 1977]

Los tumores del páncreas poseen la capacidad de elaborar y secretar diferentes hormonas. Se han comunicado casos de tumores insulares productores de gastrina que se manifiestan clínicamente como el síndrome de Zollinger y Ellison⁽¹⁾. Cuando producen insulina, se presentan los episodios de hipoglucemia característicos del insulinoma⁽²⁾. Si estos tumores elaboran aminas vasoactivas, ocasionan el síndrome carcinoide⁽³⁾ y el de Verner-Morrison⁽⁴⁾. Puede coexistir el síndrome de Zollinger y Ellison con hipoglucemia^(2,5). Murray-Lyon, el primero en emplear el estreptozotocín (EZC) en el manejo de los tumores insulares, describió el caso de un tumor productor de insulina, gastrina y glucagon⁽⁶⁾.

En la presente comunicación se presenta el caso de una paciente con carcinoma de los islotes pancreáticos que desarrolló el síndrome de Zollinger y Ellison y consecutivamente, crisis hipoglucémicas (ocasionadas por la secreción inadecuada de insulina) que respondieron satisfactoriamente al estreptozotocín.

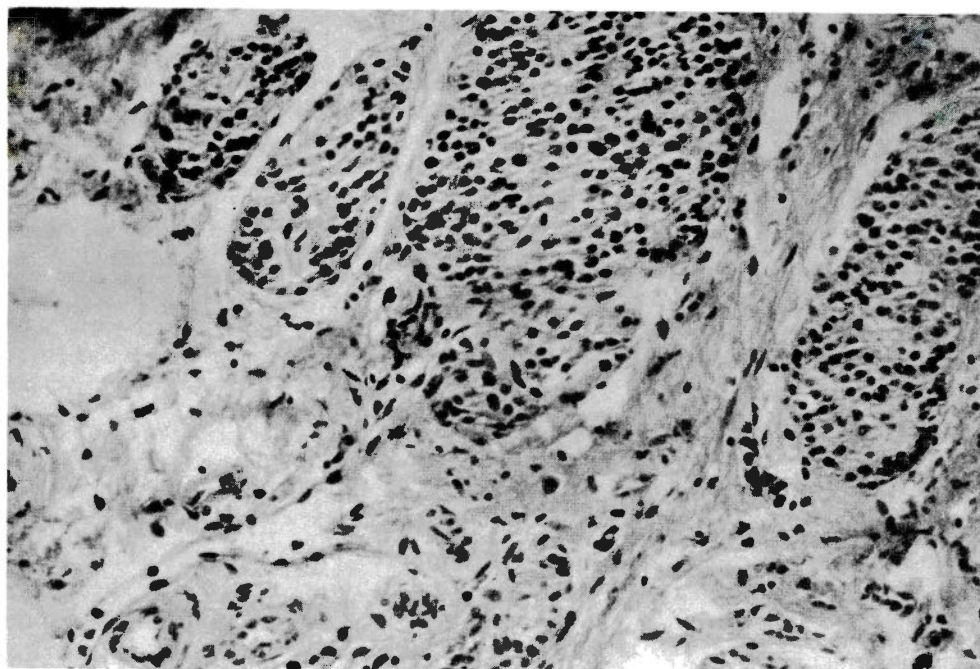


Fig. 1. Detalle histológico del tumor insular del páncreas que muestra disposición lobular y acinar. Hematoxilina-eosina. x350.

Material

Descripción del caso. Paciente del sexo femenino de 64 años de edad, controlada en el Hospital de Oncología del C.M.N. por padecer carcinoma cervicouterino I-B. Fue tratada con histerectomía total y salpingo-forectomía bilateral en 1963.

Estudiada en el Hospital General del C.M.N. y con el diagnóstico de síndrome de Zollinger y Ellison, en febrero de 1972 se sometió a vagotomía troncular bilateral, hemigastrectomía, gastroenteroanastomosis, resección de la cola del páncreas y esplenectomía⁽⁷⁾. Los estudios anatomopatológicos revelaron un tumor pancreático

probablemente de tipo "no beta", gastritis y úlcera péptica crónicas.

En abril de 1972, fue hospitalizada nuevamente en el Hospital General del C.M.N. por recidiva de la sintomatología ulcerosa; el quimismo gástrico demostró un pH de 2.2 y 7.68 mEq/l de hidrogeniones; la endoscopia reveló una úlcera en la porción duodenal de la anastomosis; la arteriografía del tronco celíaco demostró un tumor en el páncreas y tres en el hígado de 0.5, 2 y 7 cm. En mayo de 1972 la reintervención quirúrgica demostró el tumor en la porción residual del páncreas y en el hígado. El estudio anatomopatológico comprobó un tumor insular tipo "no beta" en el páncreas con metástasis hepáticas del mismo (Figs. 1

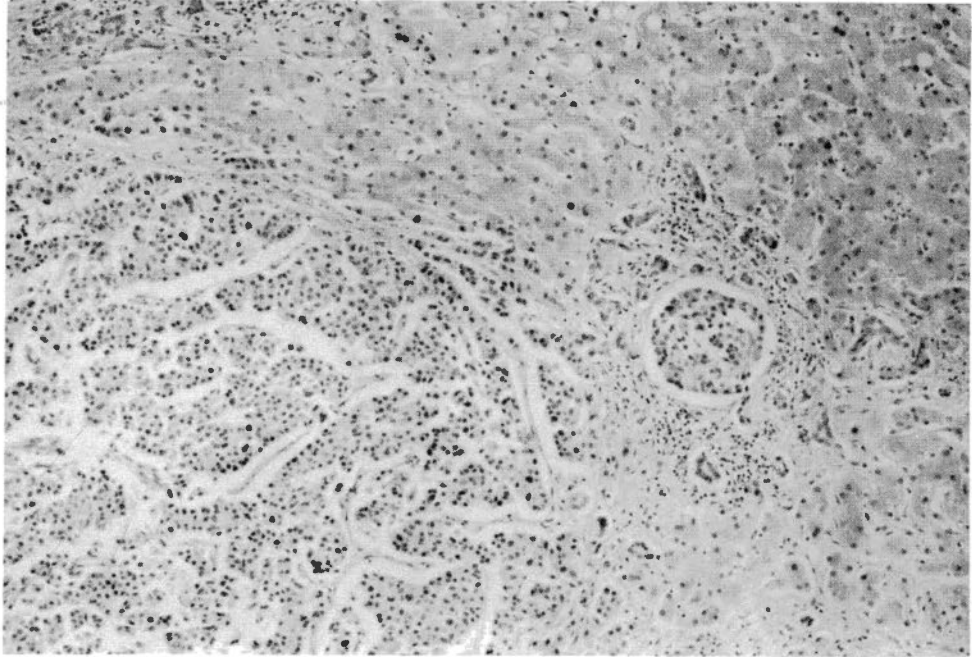


Fig. 2. Corte histológico del tejido hepático con nódulo metastásico de tumor insular del páncreas. Obsérvese la luz de un vaso ocupada por células tumorales. Hematoxilina-eosina. x 100.

y 2). Cursó asintomática hasta junio de 1972 cuando empezó a presentar episodios de hipoglucemia de moderada severidad. En diciembre de 1972, la paciente presentó una crisis hipoglucémica grave (glucemia de 26 mg%) con pérdida del conocimiento y convulsiones. Se demostró que las crisis hipoglucémicas obedecían a la secreción excesiva de insulina por lo que en enero de 1973 se inició el tratamiento con estreptozotocín (1.5, 1 y 1 g i.v. los días 6, 15 y 25 de enero de 1973, respectivamente).

Con este manejo se obtuvo una respuesta satisfactoria consistente en la desaparición de las crisis de hipoglucemia durante 12 meses (del 25 de enero de 1973 al 6 de febrero de 1974) y disminución de la hepatomegalia (de 12-10-8 cm a 4-4-2 cm por debajo del borde costal, en líneas convencionales).

Por la recidiva de las crisis hipoglucémicas 12 meses después de haber recibido el estreptozotocín, se repitió este mismo manejo sin obtener ninguna respuesta. Ca-

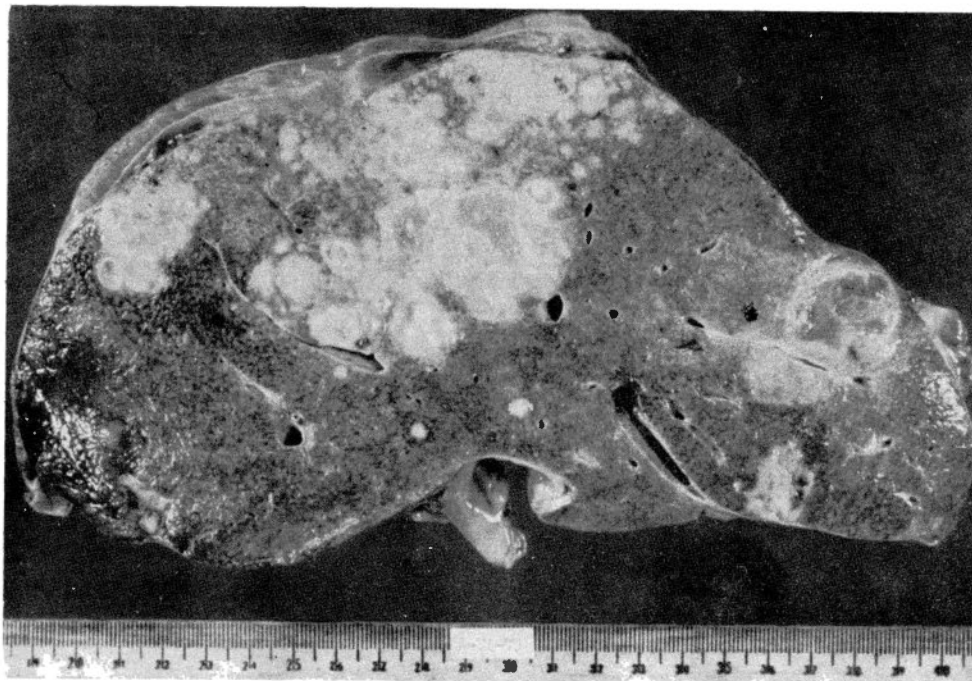


Fig. 3. Superficie de corte del hígado en el que se observan nódulos blanquecinos, el mayor en forma de una masa central; el resto del parénquima muestra datos de congestión.

torce meses después de haber recibido la primera dosis de estreptozotolín, la paciente falleció en insuficiencia hepática.

La necropsia no demostró tumor en el páncreas residual; el hígado se encontraba substituído en un 70% por metástasis del carcinoma insular (Fig. 3).

Métodos

La glucosa sérica se midió con el método del ferrocianuro de Hoffman⁽⁸⁾ y la insulina plasmática con el método de Morgan y

Lazarow⁽⁹⁾. El porcentaje de la desaparición de 25 g de glucosa intravenosa (KG) aplicada en tres minutos se calculó con la fórmula convencional.

La prueba de la tolerancia a la tolbutamida se practicó en la siguiente forma: bajo condiciones basales y una hora después de iniciada una infusión constante de 0.5 g de glucosa por minuto, se administró 1 g de tolbutamida i.v. en un lapso de 3 minutos. Las muestras de sangre para la determinación de glucosa e insulina se tomaron a los -30 y cada 30 minutos durante las siguientes cuatro horas.

Fig. 4. Respuesta de la glucemia basal a la administración de estreptozotocín (E.Z.C).

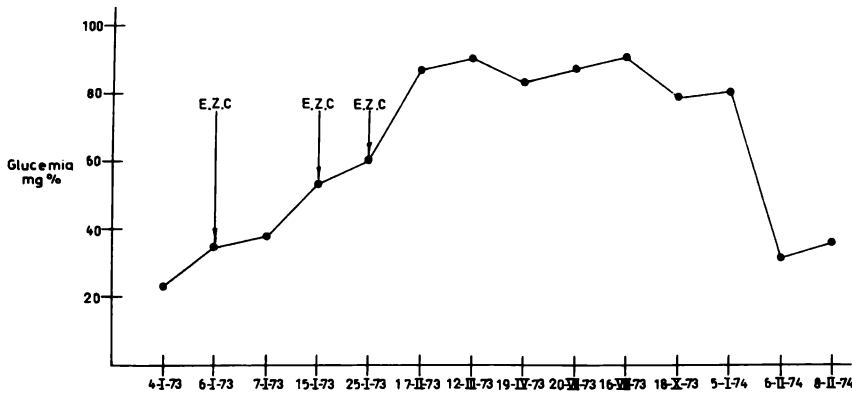
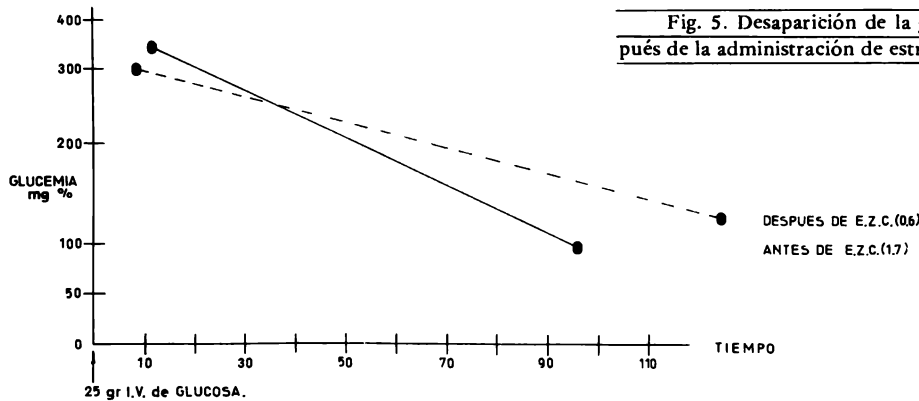


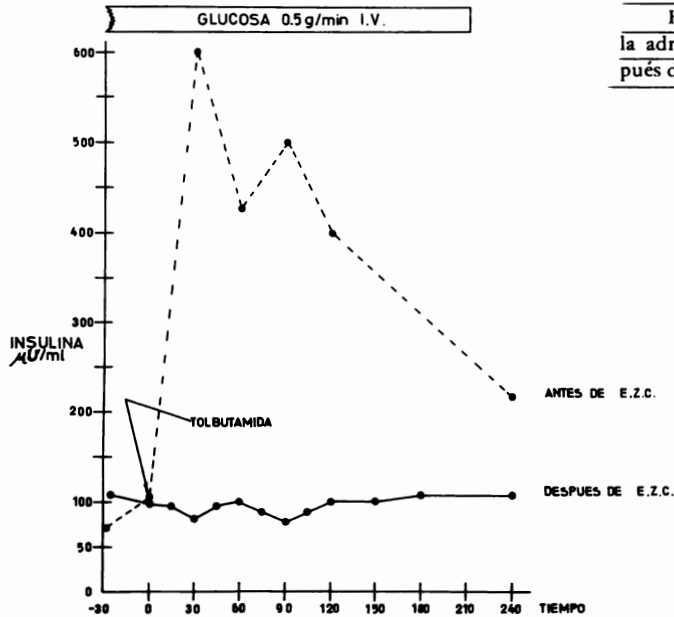
Fig. 5. Desaparición de la glucosa (KG) antes y después de la administración de estreptozotocín.



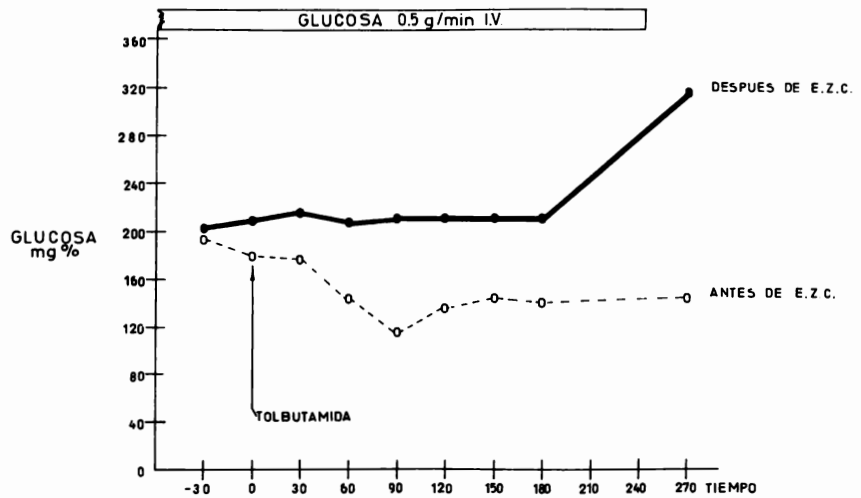
Resultados

Los valores basales de la glucemia, antes y después de la administración del estreptozotocín se ilustran en la figura 4: se observa que la glucemia basal, que era de 22 y 34 mg% antes del estreptozotocín, aumentó a 85 mg% cinco semanas después de haberse iniciado el tratamiento. A los doce meses de iniciado el tratamiento, se presentaron nuevamente crisis hipoglucémicas con glu-

cemias basales de 32 y 38 mg%. El promedio de la insulina basal antes del estreptozotocín fue de 214 μ U/ml y un mes después de iniciado el estreptozotocín fue de 45 μ U/ml. En febrero de 1974, la insulinemia basal fue de 154 μ U/ml. La figura 5 ilustra la desaparición de la glucosa (KG) antes y cinco semanas después de iniciado el estreptozotocín (E.Z.C). Se observa que antes del



Figs. 6 y 7. Respuestas de la insulinemia y glucemia a la administración de glucosa y tolbutamida antes y después del tratamiento con estreptozotocín.



EZC la Kg fue de 1.7%/min y que después de administrado el EZC fue de 0.6%/min, indicando exceso de utilización y disminución del consumo de la glucosa respectivamente. En las figuras 6 y 7 se comparan las

respuestas de la glucemia y de la insulinemia a la tolbutamida antes y 5 semanas después de iniciado el EZC. Se demuestra que la respuesta vigorosa caracterizada por insulinemia máxima de 600 y 500 $\mu\text{U/ml}$ desa-

parece después del tratamiento con EZC. En la figura se ilustran las glucemias correspondientes al mismo estudio. Se observa que después del tratamiento con EZC la tolbutamida ya no ocasiona la catagluceemia que se presentó a partir de los 60 minutos de administrada la tolbutamida, antes del tratamiento con EZC. La relación glucosa/insulina 30 minutos después de la administración de la tolbutamida y antes del tratamiento con EZC fue de 0.26; después del tratamiento con EZC la relación aumentó a 2.9. La relación glucosa/insulina en sujetos normales es de 5.6, en pacientes con insulinooma es menor de 2.5 y en pacientes operados de insulinooma es mayor de 2.5⁽¹¹⁾.

Discusión

La coexistencia del síndrome de Zollinger y Ellison con insulinooma es la que se ha observado con mayor frecuencia en los carcinomas funcionantes de los islotes pancreáticos⁽²⁾ y el caso presentado es, probablemente, el primero informado en la literatura nacional de un tumor insular metastásico al hígado que se manifestó con el síndrome de Zollinger y Ellison e hipogluceemia y que respondió al manejo con estreptozotocín. Aún cuando no se cuantificó gastrina, el cuadro clínico es característico del síndrome de Zollinger y Ellison. Las crisis hipoglucémicas fueron ocasionadas por la elaboración excesiva y secreción inadecuada de insulina. Como la autopsia no demostró patología en el remanente pancreático, es muy probable que las metástasis hepáticas conservaron su capacidad insulinogénica que se manifestó como la alteración metabólica descrita, autónoma, tónica, de hipersecreción.

En la literatura mundial se describen 39 casos de carcinomas insulares pancreáticos, funcionantes manejados con EZC, obteniéndose una respuesta satisfactoria en el 64% de los casos⁽¹²⁾. Con el empleo de esta droga, se logró en esta paciente una respuesta satisfactoria consistente en la desaparición de los episodios de hipogluceemia al abatirse los niveles de insulina circulante. La dosis total de 3.5 g empleada inicialmente en esta paciente, no ocasionó toxicidad hepática, renal ni hematopoyética. Como las alteraciones químicas de lesión hepática se presentaron cuatro semanas después de aplicarse la última dosis de EZC, es difícil pensar que el segundo curso terapéutico con esta droga ocasionara insuficiencia hepática. Los estudios anatomopatológicos practicados postmortem no demostraron alteraciones a nivel hepático o tubular sugestivas de toxicidad.

Es conveniente mencionar que ni los estudios químicos, radiológicos, ni la necropsia demostraron alteraciones en otras glándulas, descartándose, por lo tanto, el síndrome de adenomatosis endócrina múltiple.

Abstract

THE ZOLLINGER-ELLISON SYNDROME AND METASTATIC INSULINOMA. ITS RESPONSE TO STREPTOZOTOCIN. A patient with pancreatic islet cell carcinoma metastatic to the liver developed Zollinger-Ellison syndrome. She presented hypoglycemic crisis afterwards, which were consequent to insulin excess. After streptozotocin treatment, she remained free of symptoms during the following 12 months.

Referencias

1. ELLISON, E.H. y WILSON, S.D: The Zollinger-Ellison syndrome: Reappraisal and evaluation of 260 registered cases. *Ann. Surg.* 160: 512, 1964.
2. BRODER, L.E y CARTER, S.K: Pancreatic islet cell carcinoma. *Ann. Int. Med.* 79: 101, 1973.
3. PATCHEFESKY, A.S.; SOLIT, R.; PHILLIPS, L. y CRADDOCK, M: Hydroxy indole-producing tumors of the pancreas. *Ann. Intern. Med.* 77: 53, 1972.
4. VERNER, J.B. y MORRISON, A.B: Non-beta islet tumors and the syndrome of watery diarrhea, hypokalemia and hypochlorhydria. *Clin. Gastroenterol.* 3: 595, 1974.
5. SHIEBER, W: Insulin-producing Zollinger-Ellison tumor. *Surgery* 54: 448, 1963.
6. MURRAY-LYON, I.M.; EDDLETON, A.L. y WILLIAMS, R.: Treatment of multiple-hormone producing malignant islet cell tumor with streptozotocin. *Lancet* 2: 895, 1968.
7. STOOPEN, M.; IZE, L.; BAZ, G. y AGUIRRE, J.: Ulcera péptica y carcinoma insular del páncreas con metástasis hepáticas. *Arch. Invest. Méd. (Méx.)* 6: 75, 1975.
8. HOFFMAN, C.: A rapid photoelectric method for determination of glucose in blood and urine. *J. Biol. Chem.* 120: 51, 1973.
9. MORGAN, C.R. y LAZAROW, A.: Immunoassay of insulin. Two antibody system. *Diabetes* 12: 115, 1963.
10. IKKOS, D. y LUFT, R.: On the intravenous glucose tolerance test. *Acta Endocrinol.* 25: 312, 1957.
11. GRUNT, J.A.; PALLOTTA, J.A. y SOELDNER, J.S.: Blood sugar, serum insulin and free fatty acid interrelationships during intravenous tolbutamide testing in normal young adults and in patients with insulinoma. *Diabetes* 19: 122, 1970.
12. BRODER, L.E. y CARTER, S.K.: Pancreatic islet cell carcinoma. *Ann. Int. Med.* 79: 108, 1973.

Agradecimiento

Agradecemos al Dr. Adalberto Parra Covarrubias, jefe de la sección de Hormonas Proteicas del Departamento de Investigación Científica del I.M.S.S. el haber efectuado las determinaciones de insulina inmunoreactiva y al Sr. Agustín Bravo Ruíz, fotógrafo clínico del Hospital de Oncología del C.M.N. su colaboración.