

PPoma en una mujer con neoplasia endocrina múltiple tipo 1

A. RODRIGO^a, J.T. REAL^a, J.F. AMPUDIA^a, J. CALVETE^b,
B. CAMPS^b Y R. CARMENA^a

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario. Valencia. ^bServicio de Cirugía General. Hospital Clínico Universitario. Valencia. España.

La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM 1) es una enfermedad rara, autosómica dominante, debida a mutaciones localizadas en el gen *menin*, que asocia hiperparatiroidismo primario, tumores gastroenteropancreáticos y adenomas hipofisarios. La mayoría de los tumores de los islotes pancreáticos se asocian a niveles plasmáticos elevados de polipéptido pancreático (PP), siendo excepcional que únicamente produzcan este péptido.

La paciente que presentamos tenía antecedentes de un macroprolactinoma intervenido y una hiperplasia adenomatosa de paratiroides con triple paratiroidectomía.

De forma totalmente casual se descubrió en la paciente una tumoración pancreática que resultó ser un PPoma. Dado el curso silente inicial de estos tumores y su potencial malignidad, su diagnóstico precoz es importante. La determinación plasmática de PP es de utilidad para el cribado de estos tumores en sujetos de riesgo, como son los familiares de primer grado en la NEM 1.

PANCREATIC POLYPEPTIDE-PRODUCING TUMOR IN A WOMAN WITH MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE-1

Multiple endocrine neoplasia type-1 (MEN-1) is an infrequent autosomal dominant inherited disease, associated with primary hyperparathyroidism, and pancreatic and pituitary tumors, due to mutations in the *menin*-encoding gene. Most pancreatic islets tumors are associated with high plasma levels of pancreatic polypeptide (PP), although production of this hormone alone is uncommon.

We present a 48-year-old woman with a history of surgically treated macroprolactinoma and adenomatous hyperplasia of the parathyroid gland with triple parathyroidectomy.

A pancreatic tumor was incidentally detected and identified as a pancreatic polypeptide-producing tumor (ppoma). Early diagnosis of this silent tumor is important because of its malignant potential. PP measurement is a good biochemical marker for the screening of islet pancreatic tumors in high-risk individuals, such as first degree relatives of patients with MEN-1.

Key words: PP producing tumor. MEN-1. Pancreatic islets tumors.

La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM 1), o síndrome de Wermer, es una rara enfermedad con herencia autosómica dominante, debida a mutaciones localizadas en el gen *menin*, caracterizada por la asociación de hiperparatiroidismo primario (el 90% de los casos), tumores gastroenteropancreáticos (65-80%) y adenomas hipofisarios (50-65%)¹. Para establecer el diagnóstico se requiere la asociación de, al menos, 2 de las entidades anteriores¹.

Los tumores de los islotes pancreáticos son generalmente multicéntricos^{2,3} y desde el punto de vista funcional suelen ser productores de más de una hormona. El predominio de alguna de estas hormonas condiciona las manifestaciones clínicas del cuadro y su denominación^{3,4}. Los tumores de los islotes pancreáticos con expresividad clínica más frecuentes son el gastrinoma y el insulino-³. Aunque, tanto en el plasma como en el tumor por inmunohistoquímica (IH), en la mayoría de ellos se detecta la presencia de polipéptido pancreático (PP), los tumores productores de PP puros son raros^{3,5,6}. Presentamos el caso de una paciente con NEM 1 que

Correspondencia: Dra. A. Rodrigo Bartual.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.

Manuscrito recibido el 24-04-2003; aceptado para su publicación el 22-10-2003.

Palabras clave: PPoma. NEM 1. Tumor de islotes pancreáticos.



Fig. 1. Tomografía computarizada (TC) abdominal en el diagnóstico.

fue diagnosticada en nuestro centro de un tumor pancreático con valores plasmáticos elevados de PP.

CASO CLÍNICO

Mujer de 48 años con antecedentes de NEM 1. A los 44 años fue diagnosticada de un macroprolactinoma hipofisario, que fue intervenido por vía transesfenoidal. Dos años más tarde fue diagnosticada de hiperparatiroidismo primario por hiperplasia adenomatosa que fue resuelto con triple paratiroidectomía. Como complicación de la última intervención la paciente presentó un hipoparatiroidismo en tratamiento con calcio y vitamina D.

Tras otros 2 años, consultó en nuestro hospital por dolor abdominal de 15 días de evolución, localizado en el hipogastrio y la fosa ilíaca derecha, continuo, de intensidad creciente y sin relación con la ingesta ni la defecación. No presentaba síndrome constitucional asociado.

En la exploración física, la paciente mostraba buen aspecto general, y la presión arterial era normal. En la palpación del hipogastrio y la fosa ilíaca derecha se observó un abdomen blando, depresible y levemente doloroso. El resto de la exploración por aparatos no reveló ninguna alteración.

Como pruebas complementarias se realizaron hemograma, determinación de iones, glucemia, urea, creatinina y radiografía simple de abdomen que fueron normales, así como un test de embarazo, que fue negativo. Ante la normalidad de las exploraciones se consultó con el servicio de ginecología, donde se realizaron diferentes pruebas de imagen (ecografía transvaginal, ecografía Doppler) y se detectó la presencia de una masa anexial derecha muy vascularizada de 6 x 3 cm de diámetro. Ante estos hallazgos se llevó a cabo una laparotomía exploradora que no confirmó los datos previos, pero permitió localizar una tumoración apendicular de 6 x 3 cm de diámetro. El estudio histológico posterior de la pieza mostró un carcinoma neuroendocrino apendicular con infiltración de los tejidos periféricos. La IH fue positiva para la enolasa neuronal específica y la cromogranina, y negativa para la serotonina.

En una tomografía computarizada (TC) abdominal realizada 8 meses después se pudo objetivar una masa de aspecto tumoral localizada en la cola del páncreas de 7 x 7,7 cm de diámetro (fig. 1). En su interior se observaron 2 grandes

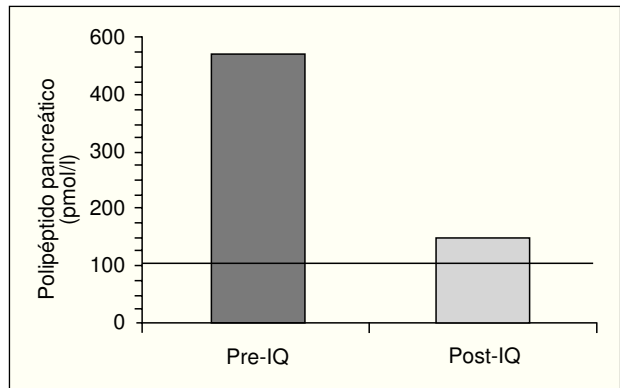


Fig. 2. Valores plasmáticos de polipéptido pancreático (PP) antes (pre-IQ) y después de la cirugía (post-IQ).

TABLA 1. Determinaciones hormonales basales en el diagnóstico

Glucagón: 136 pg/ml (VN < 130) ^a
Insulina: 6,8 µmU/ml (VN < 25) ^a
Péptido C: 3,2 ng/ml (VN < 4) ^a
Proinsulina < 2,6 pmol/l (VN < 5) ^b
Gastrina: 50 pg/ml (VN < 100) ^a
Somatostatina: 26,2 pg/ml (VN < 67) ^a
Péptido intestinal vasoactivo: 25,2 pmol/l (VN < 30) ^a
Polipéptido pancreático: 465 pmol/l (VN < 100) ^a

^aRIA; ^bELISA.

VN: valores normales.

imágenes quísticas y otras de menor tamaño junto con calcificaciones.

Entre las determinaciones hormonales realizadas (glucagón, insulina, proinsulina, péptido C, gastrina, somatostatina, péptido intestinal vasoactivo [VIP], serotonina y PP) sólo se objetivó una elevación aislada (> 4) de PP (tabla 1).

Ante estos hallazgos se llevó a cabo una pancreatocistomía corporocaudal más esplenectomía. En el estudio anatomopatológico se evidenció un tumor pancreático neuroendocrino con infiltración capsular. La IH fue positiva para la enolasa neuronal específica, la somatostatina, el glucagón, la insulina, la gastrina, la sinaptofisina y la cromogranina. Sin embargo, el resultado fue negativo para el PP, la bombesina y el VIP.

Desde entonces, la paciente se encuentra asintomática. Las determinaciones posteriores de PP demostraron una disminución progresiva de éste (fig. 2). Hasta el presente (4 años postintervención) no se ha demostrado malignidad por extensión metastásica. Se llevaron a cabo cribado de tumores asociados a NEM 1 en los familiares de primer grado (hermana e hija), que hasta el momento han resultado negativos.

DISCUSIÓN

En el síndrome de Wermer, la afección pancreática es la que condiciona el pronóstico de los pacientes^{1,5,7}. Esta afección aparece en el 80% de las necropsias y es maligna en el 50% de los casos¹. De ahí la importancia de su diagnóstico precoz. Cuando estos tumores producen, de forma predominante, una hormona asociada con un síndrome clínico característico, el diagnóstico es más sencillo^{1,5}.

Sin embargo, la mayoría de los tumores pancreáticos pueden producir diferentes hormonas en distintos estadios evolutivos, dando lugar a diferentes cuadros clínicos o ser asintomáticos^{3,8}. Los péptidos hallados con más frecuencia en la IH de estos tumores son, por orden decreciente: PP, glucagón, insulina, somatostatina, gastrina, VIP y neurotensina¹. Los tumores que no dan lugar a ningún cuadro clínico característico se denominan silentes o no funcionantes^{2,5}.

En diferentes estudios se ha demostrado que el PP aparece elevado en el plasma de algunos pacientes con tumores endocrinos pancreáticos^{4,6,8,9}. En el NEM 1 la utilidad de la determinación del PP plasmático como cribado del tumor de los islotes pancreáticos es mucho mayor. Se ha visto que un incremento del PP plasmático en ayunas (3) se correlaciona con la presencia de un tumor pancreático endocrino que contiene PP u otros péptidos en el contexto de una NEM 1. En el caso de los tumores de los islotes pancreáticos esporádicos, el 50% de los casos presenta valores elevados de PP plasmático en ayunas. Una respuesta exagerada del PP plasmático al estímulo con una comida estándar rica en proteínas (4-5) sugiere la presencia del rasgo genético de la NEM 1 o de hiperplasia de células endocrinas en pacientes con endocrinopatías ya sean genéticas o esporádicas^{10,11}.

Nuestra paciente presentaba un tumor pancreático endocrino en el seno de una NEM 1 con valores elevados de PP en plasma. La IH pancreática fue positiva para múltiples péptidos no elevados en plasma, y negativa para el PP. En la bibliografía revisada (1980-2002) no encontramos ningún caso con esta característica. Es frecuente que los péptidos segregados por un tumor de islotes pancreáticos y sus síntomas iniciales guarden poca relación con la IH de éste, pero en los casos descritos se han detectado células tumorales con IH positiva para PP cuando este péptido está elevado en plasma⁸. La elevación del PP en plasma en pacientes con tumores endocrinos pancreáticos se debe a la existencia de células PP positivas en el tejido tumoral o bien a un incremento del número de células PP positivas en áreas no tumorales pancreáticas. También, en algunos casos, el tumor produce un factor estimulante de la secreción de PP por parte de las células no tumorales. Se ha identificado que este factor es la serotonina⁶. La presencia de valores elevados de PP en plasma y la ausencia de positividad para PP en el tejido tumoral puede deberse a la producción de PP por áreas no tumorales, aunque la disminución de los valores plasmáticos de PP tras la cirugía no parece apoyar esta hipótesis. Por otra parte, una producción y un procesamiento muy rápidos del PP en las células podrían dificultar la concentración de la hormona en el tejido y, con ello, su marcaje con el anticuerpo monoclonal. Finalmente, el PP de nuestra paciente podría tener una estructura molecular anómala, no reconocida por el anticuerpo monoclonal utilizado en el estudio inmunohistoquímico.

En el caso presentado, la realización de una TC abdominal fue fundamental para el diagnóstico del tumor pancreático, que a pesar de su gran tamaño no había producido sintomatología abdominal compresiva. La determinación basal de PP en plasma habría proporcionado un diagnóstico y tratamiento quirúrgico en un estadio más precoz^{1,3,5,12}.

Por tanto, a pesar de la ausencia de sintomatología abdominal o de un síndrome clínico característico asociado con hiperproducción hormonal específica de islotes pancreáticos, la determinación de PP en plasma en ayunas puede ser útil como test de cribado de la afección pancreática en sujetos con NEM 1^{2,4,5,10-12}.

El gen responsable de la NEM 1 ha sido localizado y caracterizado. Este gen, localizado en el cromosoma 11q13, tiene 10 exones y codifica una proteína de 610 aminoácidos llamada *nemin*. Se han descrito, al menos, 180 mutaciones distintas responsables de NEM 1. La mayoría de las mutaciones descritas se asocian a la pérdida de su función, por lo que el mecanismo molecular en la NEM 1 probablemente sea de fallo en la supresión tumoral. En la actualidad, la aplicación de técnicas de biología molecular permite la identificación precoz de individuos afectados, miembros de familias con NEM 1. El estudio selectivo de estos pacientes mediante tests bioquímicos como la determinación de PP plasmática es de gran utilidad para el cribado de tumores pancreáticos en este síndrome¹³, y su determinación ya se emplea en el cribado de rutina^{14,15}.

AGRADECIMIENTO

Queremos expresar nuestro agradecimiento a la Dra. E. Botella y al Dr. X. Matías-Guiu, por su colaboración en el estudio histológico de la pieza quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Skogseid B, Rastad J, Öberg K. Multiple endocrine neoplasia type 1. Clinical features and screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:1-17.
2. Klöppel G, Willemer S, Stamm B, Häcki WH, Heitz PU. Pancreatic lesions and hormonal profile of pancreatic tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: an immunocytochemical study of nine patients. *Cancer* 1986;57:1824-32.
3. Vassilopoulou-Sellin R, Ajani J. Islet cell tumors of the pancreas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:53-65.
4. Adrian TE, Uttental LO, Williams SL, Bloom S. Secretion of pancreatic polypeptide in patients with endocrine tumors. *N Engl J Med* 1986;315:287-91.
5. Öberg K, Wälinder O, Boström H, Lundqvist G, Wide L. Peptide hormone markers in screening for endocrine tumors in multiple adenomatosis type 1. *Am J Med* 1982;73:619-30.
6. Nobin A, Berg M, Ericsson M, Ingemansson S, Olsson E, Sundler F. Pancreatic polypeptide-producing tumors. *Cancer* 1984;53:2688-91.
7. Skogseid B, Öberg K, Eriksson B, Juhlin C, Granberg D, Akerstrom G, Rastad J. Surgery for asymptomatic pancreatic lesion in multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg* 1996;20:872-7.

8. Strodel WE, Vinik AI, Lloyd RV, Glaser B, Eckhauser FE, Fiddian-Green RG, et al. Pancreatic polypeptide-producing tumors. Silent lesions of the pancreas? Arch Surg 1984;119:508-14.
9. Lonovics J, Devitt P, Watson LC, Rayford PL, Thompson JC. Pancreatic polypeptide. Arch Surg 1981;116:1256-64.
10. Friesen SR. Tumors of the endocrine pancreas. N Engl J Med 1982;306:580-90.
11. Friesen SR, Tomita T, Kimmel JR. Pancreatic polypeptide update: Its roles in detection of the trait for multiple endocrine adenopathy syndrome, type I and pancreatic polypeptide-secreting tumors. Surgery 1983;94:1028-36.
12. Tomita T, Friesen SR, Kimmel JR. Pancreatic polypeptide-secreting islet cell tumor. A follow-up report. Cancer 1986;57:129-33.
13. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. Science 1997; 276:404-7.
14. Oberg K, Skogseid B. The ultimate biochemical diagnosis of endocrine pancreatic tumours in MEN-1. J Intern Med 1998;243: 471-6.
15. Mutch MG, Frisella MM, DeBenedetti MK, Doherty GM, Norton JA, Wells SA Jr, et al. Pancreatic polypeptide is a useful plasma marker for radiographically evident pancreatic islet cell tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Surgery 1997;122:1012-9.