

Mercedes Molina<sup>a</sup>, Javier García<sup>a</sup>, Miguel Civera<sup>a</sup>, Joaquín Ortega<sup>b</sup>, José Francisco Martínez-Valls<sup>a</sup>, Sergio Martínez-Hervás<sup>a</sup>, José T. Real<sup>a</sup> y Rafael Carmena<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Referencia de Diabetes, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

<sup>b</sup> Servicio de Cirugía General, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [carmena@uv.es](mailto:carmena@uv.es)  
(R. Carmena).

doi:10.1016/j.endonu.2010.10.012

## Glucagonoma maligno como causa infrecuente de diabetes de inicio

### Malignant glucagonoma: an uncommon cause of new onset diabetes

Sr. Editor:

Paciente mujer de 44 años, valorada por primera vez en endocrinología por hiperglucemia (glucemia plasmática al azar de 580 mg/dL y hemoglobina glucosilada del 10,3%) acompañada de pérdida de peso, clínica cardinal y astenia intensa. Ante la presencia de clínica de insulinopenia se inició insulinización en régimen bolo-basal. Dos semanas después, la paciente comenzó a presentar lesiones cutáneas tipo placas eritemato-descamativas en miembros superiores e inferiores, de crecimiento progresivo, coalescentes y con una distribución parcheada. Las lesiones evolucionaron a lo largo de los días hacia la regresión y el aclaramiento central de éstas. Junto a esto, se objetivó la presencia de otras lesiones eritematosas y costrosas periorificiales (perinasales, peribucales y perianales), glositis grave, distrofia ungueal, alopecia progresiva y blefaritis. La paciente presentó además un deterioro importante de su estado general y anímico con pérdida de peso progresiva e intensa anorexia, motivo por el que fue ingresada para completar estudio.

Las primeras determinaciones analíticas reflejaron anemia normocítica y normocrómica (hemoglobina 10 g/dL), hipoproteinemia con hipoalbuminemia (proteínas totales 5,6 g/dL [Valor normal (VN): 6,5-8 g/dL] y albúmina 2,9 g/dL [VN: 3,5-5-3 g/dL]) y descenso del zinc plasmático (46,9 µg/dL; VN: 70-120 µg/dL). Se le realizó una biopsia de tejido vulvar, que fue informada como fragmento de piel con pústula neutrofilica con paraqueratosis focal, acantosis e infiltrado inflamatorio mixto perivascular, sugestiva de eritema necrolítico migratorio (ENM). Ante la existencia de estas lesiones junto a la presencia de diabetes mellitus y el cuadro constitucional se procedió a la determinación de glucagón y cromogranina A. Los niveles de glucagón fueron elevados en dos determinaciones (510 y 655 pg/mL; VN: 59-177 pg/mL), así como los de cromogranina A (798,8 ng/mL, VN: 19,4-98,1 ng/mL). Con la sospecha clínica y bioquímica de glucagonoma se procedió a la realización de pruebas de imagen para la localización de la lesión. En estas pruebas (por orden cronológico fueron: tomografía axial computerizada [TAC] helicoidal abdominal, colangiografía y ecoendoscopia) no se visualizaron a

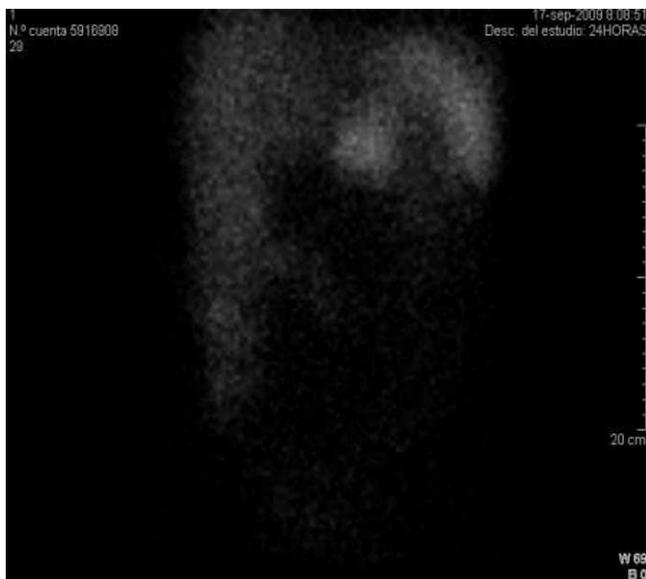
nivel pancreático ni en otras localizaciones la existencia de lesiones tumorales. Ante la ausencia de localización de la lesión se realizó una gammagrafía con <sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe-octreótido (Octreoscan<sup>®</sup>) que mostró un gran foco de hiper captación del trazador en línea media del epigastrio correspondiente con el área anatómica pancreática, además de otro acúmulo del radiofármaco de menor intensidad situado en el reborde hepático (fig. 1).

Se inició tratamiento con octreótide 50 µg diarios por vía subcutánea cada 12 horas durante dos semanas y posteriormente cada 8 horas. La tolerancia a este tratamiento fue buena y tras el inicio de éste, la paciente mejoró clínicamente con práctica desaparición de las lesiones cutáneas y con un descenso marcado de los requerimientos insulínicos.

Con el diagnóstico de glucagonoma pancreático fue intervenida la paciente. La exploración intraoperatoria confirmó la existencia de una gran lesión que afectaba al cuerpo y la cola del páncreas. Se efectuó una pancreatocistomía corporocaudal laparoscópica y se exploró mediante ecografía intraoperatoria la superficie hepática sin visualizarse lesiones. La pieza quirúrgica pesó 46 gramos y tuvo unas dimensiones de 8,5 × 4,5 cm. El estudio anatómopatológico reveló un parénquima desestructurado con múltiples nódulos confluentes. Al microscopio óptico se observó necrosis, invasiones vasculares múltiples e infiltración de tejidos blandos peripancreáticos y de los márgenes de resección. La tinción inmunohistoquímica fue positiva para marcadores de diferenciación neuroendocrina como la cromogranina y CD56, y para glucagón como marcador hormonal específico. El índice Ki-67 fue del 5-10%. El diagnóstico anatómopatológico fue de tumor endocrino multifocal e histológicamente maligno compatible con glucagonoma (fig. 2).

Tras la intervención se retiró el tratamiento con octreótide, desaparecieron las lesiones cutáneas y mucosas por completo y no fue preciso la administración de insulina. Las pruebas complementarias efectuadas tras la intervención reflejaron la desaparición del foco de hiper captación del trazador que estaba localizado en la línea media del epigastrio, sin observarse otras captaciones patológicas (Octreoscan<sup>®</sup>). La resonancia magnética de abdomen tras la cirugía no mostró la existencia de lesiones sugestivas de metástasis o signos de recidiva local/regional.

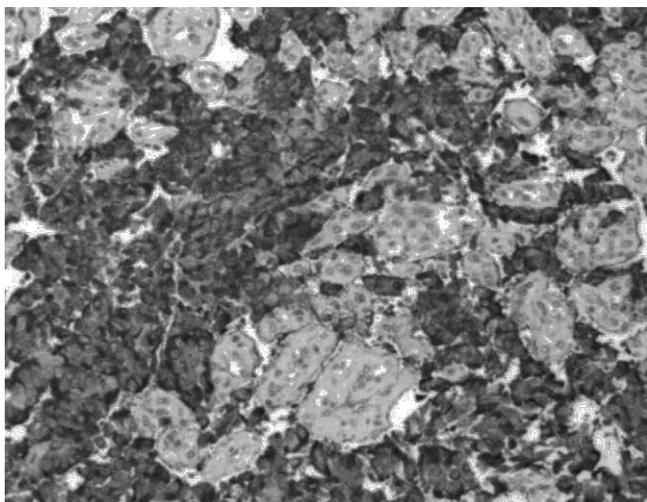
Los niveles de cromogranina A tras la intervención descendieron, aunque persistieron elevados (577 ng/mL), y se normalizaron los de glucagón (71 pg/mL). Se solicitó el estudio genético para descartar que el glucagonoma se encuentre el contexto de una neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1).



**Figura 1** Imagen de la gammagrafía con  $^{111}\text{In}$ -DTPA-D-Phe-octreótido.

El glucagonoma es un tumor raro originado en las células alfa pancreáticas. Se estima que su incidencia se sitúa en torno a 1/20.000.000 millones de habitantes, representado aproximadamente el 7% del total de los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP)<sup>1</sup>. Aparece con mayor frecuencia en la quinta década de la vida y no se han encontrado claras diferencias en cuanto al sexo. La mayoría de los glucagonomas son esporádicos, sólo el 3-5% de los casos están asociados a MEN <sup>12</sup>.

Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad suelen estar englobadas en el denominado síndrome glucagonoma que se caracteriza por la presencia de ENM, diabetes mellitus, pérdida de peso, diarreas, glositis, queilitis, síntomas neuropsiquiátricos y cuadros tromboembólicos. La síntomas clínicos de presentación son variables, si bien en las dos series más amplias publicadas, los más prevalentes fueron el desarrollo de lesiones dérmicas tipo eritema necrolítico



Los citoplasmas celulares positivos para glucagón se visualizan en color marrón

**Figura 2** Tinción inmunohistoquímica que demuestra positividad de las células tumorales para glucagón.

migratorio (50-70%), diabetes mellitus (40-75%) y pérdida de peso (70%). Las alteraciones bioquímicas características de este síndrome comprenden además de la hiperglucagonemia y la hiperglucemia, hipoproteinemia y anemia normocítica-normocrómica<sup>1,3</sup>.

El desarrollo de diabetes mellitus en esta enfermedad está principalmente relacionado con el exceso de liberación de glucagón y la concentración relativa de insulina/glucagón a favor de este último, lo que condiciona su efecto gluco-genolítico y neoglucogénico. Otros factores que participan en el desarrollo de diabetes son la existencia de lesiones pancreáticas de gran tamaño y las metástasis hepáticas<sup>3</sup>. El diagnóstico de diabetes mellitus es previo al del glucagonoma en el 20-50% de los casos<sup>1,3</sup> y, se ha comunicado que la mediana de tiempo entre la aparición de la diabetes y el ENM es hasta de cuatro años<sup>3</sup>.

El ENM es la lesión característica del glucagonoma aunque no es patognomónico de éste. Su patogenia no está totalmente esclarecida y en su fisiopatología se ha implicado la hiperglucagonemia, el catabolismo proteico, el déficit de aminoácidos y de zinc, y otras anomalías metabólicas que acontecen en la enfermedad<sup>4</sup>. Se caracteriza por presentarse como placas o pápulas eritmatosas que afectan a la cara, periné y extremidades. Este mismo proceso afecta también a las membranas mucosas resultando en glositis, queilitis angular, estomatitis y blefaritis. Estas lesiones suelen aparecer de forma cíclica y tienden a crecer, coalescer, formándose posteriormente un aclaramiento central dejando al final una hiperpigmentación residual<sup>5</sup>. La biopsia de estas lesiones se caracteriza por presentar necrosis superficial de la epidermis con separación de las capas superficiales con queratinocitos vacuolados e infiltración perivascular de linfocitos e histiocitos<sup>2,5</sup>.

Los glucagonomas son habitualmente tumores de tamaño grande al diagnóstico y hasta en un 80% de los casos existen metástasis hepáticas al diagnóstico, siendo otros lugares frecuentes de metástasis los ganglios linfáticos regionales y los huesos<sup>1</sup>. Se localizan con mayor frecuencia en la cola del páncreas, son generalmente sólidos, circunscritos y encapsulados. La localización de la lesión suele ser fácil por su tamaño con pruebas de imagen como la TAC o la resonancia nuclear magnética. En este caso la localización de la lesión sólo fue posible mediante gammagrafía con Octreoscán®, a pesar de comprobarse en la intervención que el tamaño de la lesión era grande. En diferentes series, en el 95-100% de los pacientes con glucagonoma la gammagrafía con  $^{111}\text{In}$ -octreótide fue positiva<sup>1,6</sup>. La ecoendoscopia tampoco permitió la localización de la lesión. En grupos altamente experimentados en esta técnica la sensibilidad en la detección de lesiones pancreáticas es alta, ya estén localizadas en cabeza, cuerpo o cola, pudiendo identificar la existencia de lesiones intrapancreáticas en el 90% de los casos, incluso siendo éstas subcentimétricas<sup>7</sup>.

La resección primaria del tumor, en ausencia de metástasis, es el tratamiento de elección con intención curativa. Como en el caso descrito, las resecciones curativas suelen ir acompañadas de la resolución de la hiperglucagonemia y del ENM.

Los análogos de somatostatina han sido empleados pre-intervención o post-intervención. Su uso se asocia, como en este caso, con regresión del ENM y descenso de los

requerimientos de insulina<sup>3</sup> y con supresión importante de glucagón<sup>2</sup>. Su utilización como tratamiento post-operatorio en enfermedad metastásica puede reducir la progresión de la enfermedad<sup>8</sup>.

Los regímenes quimioterápicos que incluyen interferón alfa, estreptozotocina, doxorubicina y 5-fluoracilo han conseguido respuestas dispares; en algunas series la respuesta bioquímica o radiológica se ha conseguido hasta en el 50% de los casos<sup>1,3</sup>. En casos de enfermedad metastásica, con fracaso previo del tratamiento quimioterápico, el tratamiento con everolimus ha demostrado ser eficaz en la estabilización de la enfermedad<sup>9</sup>.

La supervivencia está condicionada por la presencia de metástasis a distancia, la edad y el grado histológico<sup>10</sup>. En dos de las series más amplias publicadas, la supervivencia media en casos de enfermedad metastásica al diagnóstico fue de 4,9 años<sup>3</sup> y la supervivencia global a 5 años del 76%<sup>1</sup>.

## Bibliografía

- Kindmark H, Sundin A, Grandberg D, Dunden K, Skogseid B, Janson ET, et al. Endocrine pancreatic tumors with glucagon hypersecretion: a retrospective study of 23 cases during 20 years. *Med Oncol*. 2007;24:330–7.
- Van Beek AP, de Haas ERM, van Vloten WA, Lips CJM, Roijers JFM, Canninga-van Dijk MR. The glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema: a clinical review. *Eur J Endocrinol*. 2004;151:531–7.
- Wermers RA, Fatourech V, Wynne AG, Kvols LK, Lloyd RV. The glucagonoma syndrome: clinical and pathology features in 21 patients. *Medicine*. 1996;75:53–63.
- Echenique-Elizondo M, Tuneu A, Elorza JL, Martínez de Lizardury I, Ibáñez J. Síndrome del glucagonoma y pseudoglucagonoma. *Cir Esp*. 2004;76:318–24.
- Pujol R, Wang CE, el-Azhary RA, Su WPD, Gibson LE, Schroeter AL. Necrolytic migratory erythema: clinicopathologic study of 13 cases. *Int J Dermatol*. 2004;43:12–8.
- Vauleon E, EgretEAU J, Boucher E, Desfourneaux V, Bretagne JF, Raoul JL. Glucagonoma: a recent series of 7 cases. *Bull Cancer*. 2004;91:637–40.
- Vinik AI, Woltering EA, Warner RPP, Caplin M, O'Dorisio TM, Wiseman GA, et al. NANETS Consensus Guidelines for the Diagnosis of Neuroendocrine Tumor. *Pancreas*. 2010;39:713–34.
- Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al., PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009;27:4656–63.
- Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, Kvols LK, Rougier P, Ruzsniowski P, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:69–76.
- Bilimoria KY, Talamonti MS, Tomlinson JS, Stewart AK, Winchester DP, Ko CY, et al. Prognostic score predicting survival after resection of pancreatic neuroendocrine tumors. *Ann Surg*. 2008;247:490–500.

Raquel Guerrero Vázquez<sup>a,\*</sup>, Rosario Oliva Rodríguez<sup>a</sup>, Juan Ignacio Cuenca Cuenca<sup>b</sup>, Felicia Sánchez Alberdi<sup>c</sup> y Elena Navarro González<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Investigación Biomédica de Sevilla, Sevilla, España

<sup>b</sup> Unidad de Gestión Clínica de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Investigación Biomédica de Sevilla, Sevilla, España

<sup>c</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Investigación Biomédica de Sevilla, Sevilla, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico:

[raquel.guerrero.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:raquel.guerrero.sspa@juntadeandalucia.es)

(R. Guerrero Vázquez)

doi:10.1016/j.endonu.2010.10.013

## Déficit parcial de ACTH asociado a esclerosis múltiple

### Partial adrenocorticotropin hormone deficiency associated with multiple sclerosis

La insuficiencia suprarrenal secundaria aislada es una entidad poco frecuente, salvo en los casos asociados a tratamiento esteroideo prolongado<sup>1</sup>. En adultos se relaciona con traumatismos craneales o hipofisitis linfocítica de probable origen autoinmune. Presentamos el caso de una paciente con déficit parcial de hormona adrenocorticotropa (ACTH) asociado a esclerosis múltiple (EM), asociación no descrita previamente en la literatura. La EM es una enfermedad neurodegenerativa de gran heterogeneidad clínica producida por un proceso inflamatorio desmielinizante del sistema nervioso central de probable origen autoinmune, siendo la

primera causa de discapacidad por enfermedad en adultos jóvenes.

Mujer de 39 años con historia de dos episodios de días de duración de focalidad neurológica, el último de ellos hace un año, por lo que había sido estudiada realizándose resonancia magnética cerebral y cervical que objetivó múltiples lesiones de sustancia blanca. Estos hallazgos eran compatibles con enfermedad desmielinizante, cumpliendo los criterios diagnósticos de EM<sup>2</sup>. Se inició en ese momento tratamiento con bolos de corticoides y, posteriormente, tratamiento con copolímero A.

Acude un año después a la consulta refiriendo mareos frecuentes, astenia e intolerancia al calor. Aporta una analítica realizada coincidiendo con dicha clínica que evidencia una glucemia basal de 48 mg/dl. Afirma que los síntomas ceden con la ingesta y refiere que comenzaron previo al inicio del tratamiento con copolímero A. Actualmente no sigue ningún tratamiento. A la exploración física: talla 162 cm, peso