

CONTRIBUCION

# Un nuevo síndrome endocrino: insular y carcinoide con virilización

Dres. Raúl Praderi, Gustavo Bogliaccini, Carlos Gómez Haedo, Perla Temesio, Laura Rodríguez, Juan L. Bonifazio y Mauricio Cassinelli

Se presenta una observación de síndrome endocrino complejo en una enferma de 61 años, portadora de un síndrome insular con virilización.

Confirmado el primero por test de Tolbutamida y sin explicación para el segundo por los estudios biológicos y clínicos, se intervino en 1977.

En la operación, realizada bajo glicemias seriadas, se resecó primero la cola y después el cuerpo del páncreas, subiendo la glicemia a cifras superiores de 1,20 gr. por litro.

En la exploración se encontró un tumor de ovario derecho, sólido, que se resecó. Los estudios histológicos mostraron que existía una hipertrofia insular pancreática y que el tumor era un carcinoide primitivo de ovario.

Dada la rara asociación lesional y la excelente evolución de la enferma, que no sólo curó de su hiperinsulinismo, sino también de sus síntomas virilizantes, presentamos esta observación después de consultar al Dr. Friesen, una de las autoridades mundiales en síndromes APUD, el cual considera que se trata de un nuevo síndrome endocrino.

*Palabras clave (Key words, Mots clés) MEDLARS:* Apudoma.

## INTRODUCCION

Las comunicaciones presentadas a esta Mesa de Tumores de páncreas por los Dres. Vercelli y Etala nos eximen de definir a los síndromes APUD, así como de explicar sus características, pero señalemos que a grosso modo los dos tipos de asociaciones más comunes entre ellos son los MEA I y II (múltiple endocrine adenoma), o MEN I y II (multiple endocrine neoplasm) como señala Wermer (26), porque no todos son adenomas, pudiendo existir cánceres. Estos sín-

dromes asociados se han llamado (16, 25) también síndrome de Wermer (MEN I) y síndrome de Sipple (MEN II). Existen varios trabajos recientes sobre los insulinomas (2, 4, 6, 9, 11, 21 y 22) y los síndromes endocrinos múltiples (5, 8, 16, 17, 24, 25 y 26), por eso no insistimos en su descripción. Sólo señalaremos que nuestro caso es difícil de incluir en estos grupos.

El MEA o MEN I consiste generalmente en unumor de paratiroides (90 %) asociado a unumor de los islotes; nuestra enferma no tenía tumor en paratiroides pero sí en páncreas endocrino (24, 25).

El síndrome MEN II tiene menos relación con nuestro caso, pues generalmente comprende un carcinoma medular de tiroides asociado a un feocromocitoma e hiperparatiroidismo (25, 26).

Presentaremos una observación de síndrome APUD o adenoma endocrino múltiple constituida por la asociación de una hipertrofia insular pancreática a células beta y un carcinoide sólido primitivo de ovario. Dichos tumores se acompañaban de un síndrome de hipoglucemia episódica (insulinoma), un síndrome carcinoide leve, y un síndrome virilizante bastante evidente.

En nuestro país se han comunicado (14, 20) muy pocas observaciones de insulinomas e hipertrofias insulares, existiendo algunas inéditas (23), por lo cual consideramos que no se han certificado más de 10 casos de esta afección.

No existe tampoco en el Uruguay ningún caso comunicado de carcinoide de ovario (1) que es excepcional, y del que existen pocos primitivos como el nuestro en la literatura. Más rara aún y difícil de explicar es la curación del síndrome androgénico que padecía nuestra paciente, que se produjo simultáneamente a la del hiperinsulinismo después de reseca ambos tumores.

## MATERIAL CLINICO

M. M. de P. 61 años. CASMU. Reg. 154.335. Nulipara.

Sin antecedentes patológicos importantes que empieza a desarrollar una hipertricosis facial y de los antebrazos y algunas regiones del cuerpo con caracteres androides. Este hirsutismo estaba constituido por

Presentado como contribución a la Mesa Redonda de Tumores de Páncreas del 30º Congreso Uruguayo de Cirugía. Montevideo, noviembre de 1979.

Profesor de Clínica Quirúrgica, Profesor Adjunto de Cirugía, Ex Profesor Agregado de Medicina, Fac. Med. Montevideo, Diabetóloga del Ministerio de Salud Pública, Profesor Agregado de Nefrología, Profesor Adjunto de Endocrinología y Asistente de Anatomía Patológica. Fac. Medicina. Montevideo.

Dirección: Mones Roses 6435, Montevideo (Dr. R. Praderi).

vellos gruesos, de aspecto masculino. Simultáneamente notó caída del cabello y cambio de tono en la voz que se hizo grave, e hipertrofia del clitoris.

Estos síntomas se instalaron sobre un síndrome climatérico prolongado con tuforadas de calor. Paralelamente comenzó a hacer lipotimias cada vez más frecuentes, que fueron diagnosticadas al fin como crisis hipoglicémicas.

La paciente dormía con un vaso de jugo azucarado en la mesa de luz y un despertador, para no ser sorprendida por las crisis hipoglicémicas.

Finalmente fue estudiada constatándose una hipoglicemia casi permanente en los períodos interprandiales y se le realizó un test de tolerancia a la Tolbutamida, que fue positivo (P. T.).

Investigada del punto de vista endocrino y radiológico buscando un tumor adrenal, éste se debió descartar, pues la flebografía de las suprarrenales fue normal.

En el páncreas tampoco se localizó tumor con la arteriografía selectiva abdominal.

Hecho el diagnóstico de insulinoma, fue operada.

1ª operación (27/12/76): Incisión mediana supraumbilical. La exploración abdominal es negativa. Existen sólo unos pequeños nódulos blanquecinos en la pared de la vesícula biliar y un tumor sólido de ovario derecho del tamaño de una ciruela; no se encontró tumor pancreático. Se practicó una pancreatectomía caudal con esplenectomía.

Al iniciar la operación se suspendió el suero glucosado y se realizaron controles seriados de glicemia durante el procedimiento.

Estos fueron: —Al cortar la piel, 1,30 gr.

—Al terminar la exploración, 1,20 gr.

—Después de reseca la cola, 1,10 gr.

En este momento se realiza la resección del ovario y la colecistectomía. Al terminar dichos procedimientos la glicemia es de 0,95 gr. por lo cual se amplía la resección pancreática al cuerpo, cortando el páncreas sobre la vena porta.

La última glicemia intraoperatoria es de 0,75 gr.

Se cierra el vientre. Al finalizar la sutura cutánea la glicemia subió a 1,30 gr. y siguió ascendiendo en el postoperatorio hasta llegar a 2,70 gr.

El estudio histológico de las piezas operatorias correspondientes, mostró tal como estaba previsto, una hipertrofia e hiperlasia de los islotes de Langerhans, colecistitis crónica sin tumor y tumor carcinóide de ovario de 3 cm. de diámetro sin restos teratomatosos asociados y con reacción argentafin positiva. El bazo era normal.

Postoperatorio: Cursó un postoperatorio normal y fue dada de alta a los 6 días. Cuatro días después, estando en reposo, hace una crisis brusca de disnea que coincide con un rush generalizado, taquicardia de 140, ingurgitación yugular, estertores crepitantes bibasales, ritmo de galope.

Su insuficiencia cardíaca y cuadro disneico es interpretado como un tromboembolismo pulmonar. Se trata con digitálicos, diuréticos y anticoagulantes, mejorando rápidamente.

En los días subsiguientes, instalado el tratamiento con heparina se recupera y desaparece su rush alérgico. Las glicemias se mantienen altas pero con cetonecias negativas. Se mantiene con dosis muy bajas de insulina cristalina y régimen.

A los 14 días de este episodio es dada de alta con anticoagulantes orales. La glicemia ha descendido, solamente con régimen, y se mantiene alrededor de 2 gr.

Vuelve al Interior pero es enviada dos meses después con un cuadro de disnea similar, interpretada por el

Dr. Fratta como un nuevo empuje de tromboembolismo. Aparece un nuevo elemento clínico: tromboflebitis de miembro inferior derecho. Su cuadro clínico se completa con vómitos profusos biliosos, vientre poco distendido y casi sin dolor.

La tromboflebitis se hace más evidente con edema hasta la raíz del miembro. Los estudios demuestran una hipertrombicidad complicada por hemoconcentración y deshidratación.

Repuesta la volemia y corregida su hemodinamia persiste la retención gástrica abundante y un estudio radiológico demuestra un asa suspendida en el hipocondrio izquierdo.

Cubierta por anticoagulantes mejora de su tromboembolismo desapareciendo casi la disnea. En esas condiciones, con el diagnóstico de oclusión yeyunal, se resuelve reintervenirla.

2ª operación (27/3/77): Incisión mediana supraumbilical sobre la cicatriz anterior. Se encuentra una oclusión mecánica de delgado proximal por peritonitis plástica y bridas en el hipocondrio izquierdo, a nivel del lecho de la pancreatectomía caudal. Se efectúa la diéresis de las adherencias restableciendo la permeabilidad yeyunal. Abertura del peritoneo parietal posterior, ligadura de la vena ovárica derecha y plicatura de la vena cava inferior con la técnica de Spencer.

Se explora el ovario izquierdo, que es normal, pero se toma una pequeña biopsia. Se practica apendicectomía. Cierre de pared abdominal.

La recuperación fue excelente, restableciendo el tránsito intestinal y mejorando rápidamente de su flebitis con el tratamiento de Calciheparina instaurado.

Desapareció totalmente la disnea. En esa época, después de iniciar la alimentación oral su glicemia se estabilizó en una cifra promedio de 1,20 gr. sin cetonuria y con un régimen poco estricto.

Fue dada de alta 14 días después, retornando a la ciudad de Rocha, donde siguió controlada por su médico, el Dr. Fratta.

Poco a poco empezaron a desaparecer los elementos de virilismo, perdiendo el vello de los antebrazos y la cara y reapareciendo el cabello. Su voz volvió a la normalidad, y desaparecieron las tuforadas.

El estudio histológico de la biopsia ovárica mostró solamente esclerosis y cicatrices foliculares. El apéndice vermiforme era normal. Se buscó tumor carcinóide en él. La reacción argentafin fue negativa.

La enferma lleva casi 3 años de su operación inicial y está muy bien, sin elementos de virilismo ni de síndrome carcinóide, habiendo desaparecido totalmente sus crisis de hipoglicemia. Se glicemia habitual es de 1,20 gr.

## COMENTARIO

Esta paciente constituiría un típico ejemplo de síndrome insular sin ninguna característica especial. Pero el tumor carcinóide de ovario, la transforma en una observación excepcional, en primer lugar por su rareza y luego por la asociación de ambos tumores APUD.

La existencia de un síndrome de virilización que curó con el tratamiento quirúrgico, la convierte en un caso único, sin antecedentes en la literatura.

En efecto, los tumores carcinoides de ovario son muy raros. Godwin (7) en 2.837 casos de tumores carcinoides de distintos órganos, encontró sólo 3 de ovario.

Robboy (19) señala esta localización en menos del 1 % de todo el organismo.

Considerando que sólo el 7 % de los tumores de ovario son metastásicos, de ellos sólo existe un 2 % de carcinoides, es decir, que la incidencia total del carcinoma metastásico de ovario sería 0,1 %.

Mouchet (15) en una revisión de 24 casos de estos tumores, encuentra sólo 3 tumores sólidos como el nuestro, siendo los otros quistes dermoides o teratomas.

Según Robboy (18) las formas primitivas de carcinoides de ovario son unilaterales, siendo bilaterales en el caso de metástasis (33 casos sobre 35).

En nuestra paciente existía un síndrome carcinoides leve caracterizado por tuforadas de calor y alguna diarrea. Es sabido que los carcinoides de esta localización, como drenan en la circulación cava, vehiculizan la serotonina sin pasar por el hígado, lo cual explica la existencia de síndrome carcinoides en alguno de estos pacientes, sin necesidad de que existan metástasis hepáticas (10). Señalemos aquí que los carcinoides de intestino distal no dan por sí solos síntomas, pues su secreción es inactivada en el hígado y sólo existiendo nódulos hepáticos se instala el síndrome.

La contraprueba de este hecho que hemos observado con Davidenko es la mejoría del síndrome al ligar la arteria hepática por necrosis de los nódulos secundarios que son arterio-dependientes.

En este caso aprovechamos la reintervención para biopsiar el ovario restante y reseca el apéndice a fin de descartar un carcinoides primitivo de este órgano, que es el primero en frecuencia (3). La negatividad de dicho estudio histológico y de la exploración operatoria buscando un tumor primitivo en el intestino delgado, nos permiten afirmar que se trataba de un raro caso de carcinoides primitivo de ovario.

El otro aspecto difícil de explicar es el síndrome de virilización y más aún su curación después de la primera operación.

## DISCUSION

En nuestra búsqueda bibliográfica (15) no encontramos relación entre este síndrome y el tumor de ovario a céls. argentafines, ni tampoco desde luego la curación del hirsutismo y los otros síntomas androgénicos.

Tampoco los estudios preoperatorios de las suprarrenales y la hipófisis: flebografía suprarrenal y radiografías de silla turca habían orientado sobre la existencia de tumores hipofisarios o suprarrenales y la curación clínica es la prueba de su ausencia.

Por lo contrario, se han descrito hipoglicemias y síndromes insulares en tumores carcinoides (12, 13), pero la resección simultánea del páncreas y el ovario en nuestra enferma impidieron obtener una demostración exacta tipo experimental de la acción de dicho mecanismo. El descenso de la glicemia se detuvo al terminar la pancreatectomía y la glicemia subió a 2,5 gr., pero al mismo tiempo se había reseca el ovario.

El hallazgo histológico de una hipertrofia insular en el páncreas reseca es congruente con toda la historia clínica de la enferma, y constituye la única prueba del síndrome de adenomatosis múltiple endocrina.

Consultada esta observación con el Dr. Stanley Friesen de la Universidad de Kansas, que publicó el año pasado un magnífico libro sobre la Cirugía Endocrinológica, nos señaló que nuestro caso configuraba un nuevo síndrome clínico endocrino múltiple, aún no descrito.

## RESUME

### Un nouveau syndrome endocrinien: insulaire et carcinoides avec virilisation

On présente une observation d'un syndrome endocrinien complexe chez une malade de 61 ans, porteuse d'un syndrome insulaire avec virilisation.

Le premier, ayant été confirmé par le Test de Tolbutamide et sans avoir obtenu d'après les études biologiques et cliniques, aucune explication pour le deuxième, elle fut opérée en 1977.

Pendant l'opération, réalisée sous le contrôle des glycémies sériées, on a réséqué d'abord la queue et puis le corps du pancréas, en augmentant la glycémie à des chiffres supérieures à 1,20 gr. par litre.

Pendant l'intervention, on a trouvé une tumeur de l'ovaire droit, solide, qu'on a réséquée. Les études histologiques ont montré qu'il existait une hypertrophie insulaire pancréatique et que la tumeur de l'ovaire était un carcinoides.

Etant donné cette rare association lésionnelle et l'excellente évolution de la malade qui a guéri de son virilisme et de son hyperinsulinisme, nous présentons ici cette observation après avoir consulté le Dr. S. Friesen, l'une des autorités mondiales quant aux syndromes APUD, qui considère qu'il s'agit d'un nouveau syndrome endocrinien.

## SUMMARY

### New Endocrine Syndrome: Insular and Carcinoid with Virilization

Report on one case of complex endocrine syndrome in a 61-year-old female patient who suffered from insular syndrome and virilization.

The former was confirmed by Tolbutamide test, and there being no explanation for the other in spite of biological and clinical studies, the patient was operated on in 1977.

The operation was performed under seriated glycemias: first the tail, after the body of pancreas were resected when glycemia's values increased up to 1,20 grs./%.

Exploration revealed a right, solid ovarian tumor which was resected. Histologic studies indicated insular pancreatic hypertrophy, the ovarian tumor was a carcinoid.

In view of the rare lesional association and of the patient's excellent evolution—she was cured from her virilism and hyperinsulinism—the authors hereby report on this case, having previously consulted Dr. S. Friesen, who is one of the world's authorities in APUD syndromes and who considers this is a new endocrine syndrome.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. DE LOS SANTOS J, PRADERI R, GOMEZ HAE-DO C, CASSINELLI ARANA M. Un caso de carcinoide primitivo del ovario. Presentado al Congreso Extraordinario Uruguayo de Ginecología. Montevideo, 1977 (Inédito).
2. DOUTRE LP, BORIES-AZEAU MA, GILLET G, LENRIOT JP, PERISSAT J, DEBRY MG, HERNANDEZ Cl. Les Tumeurs Hipoglycémiantes du Pancréas. *Actual Chir*, 1: 83, 1977.
3. ESTRUGO R, D'AURIA A, GARDIOL V, BERCIANOS C, PERDOMO R. Tumores carcinoides del aparato digestivo. *Cir Uruguay*, 43: 369, 1973.
4. ETALA E. Insulinomas. *Rev Argent Cir*, 34: 67, 1978.
5. FRIESEN SR. Diagnosis and Treatment of Pancreatic Apudomas. *Congress Soc Int Chirurg*, 28º, 1: 57, 1979.
6. FRIESEN SR. Insulinoma pancreático: una endocrinopatía entópica. *Pren Med Argent*, 66: 679, 1979.
7. GOWIN JD. Carcinoid tumors. An analysis of 2.837 cases. *Cancer*, 36: 560, 1975.
8. GRENIER JF, GARAUD JC, ELOY R. Tumeurs Endocriniennes du tube digestif. *Actual Chir*, 1: 175, 1977.
9. HIGGINS GA. Pancreatic Islet Cell Tumors: Insulinoma, Gastrinoma, and Glucagonoma. *Surg Clin North Am*, 59: 131, 1979.
10. JAGOE WS, GALLAGER NG, GEARTY GF, LOGAN PJ. Primary argentaffinoma of the ovary. *Brit J Surg*, 60: 749, 1973.
11. KALLI OH, SUORANTA H. Localization of Occult Insulin Secreting Tumors of the Pancreas. *Ann Surg*, 189: 49, 1979.
12. KAPLAN EL. The carcinoid syndrome. En: Friesen S. R.: *Surgical Endocrinology: Clinical Syndromes*. Philadelphia. Lippincott, 1978, cap. 11.
13. MALAFOSSE M. Carcinoid Tumors: Surgical Problems. *Clin Gastroenterol*, 3: 711, 1974.
14. MIQUEO NARANCIO M, MARTINEZ VISCA A, CASSINELLI JF. Hiperinsulinismo por adenoma de los islotes de Langerhans. *Bol Soc Cir Uruguay*, 24: 172, 1953.
15. MOUCHET A, GUIVARC HM, VOINCHET O. Les carcinoides primitifs de l'ovaire. *J Chir*, 97: 9, 1969.
16. NEWSOME HH. Multiple Endocrine Adenomatosis. *Surg Clin North Am*, 54: 387, 1974.
17. REMINE WH, VAN HEERDEN JA. Rare endocrine tumors and syndrome. En: Friesen, S. R.: *Surgical Endocrinology: Clinical Syndromes*. Philadelphia. Lippincott, 1978, cap. 24.
18. ROBBOY SJ, SCULLY RE, NORRIS HJ. Carcinoid metastatic to the Ovary. A clinicopathologic Analysis of 35 cases. *Cancer*, 33: 798, 1974.
19. ROBBOY SJ, NORRIS HJ, SCULLY RE. Unusual Carcinoid Primary in the Ovary. A clinicopathologic Analysis of 48 Cases. *Cancer*, 36: 404, 1975.
20. SAZBON L, REISSENWEBER N, PRIARIO JC, GRIÑO E. Hiperplasia insular funcionante. *Rev Cir Uruguay*, 36: 312, 1966.
21. SERVICE FJ, DALE AJD, ELVEBACK LR, NAI-SIANG JIANG. Insulinoma. Clinical and Diagnostic Features of 60 Consecutive Cases. *Mayo Clin Proc*, 51: 417, 1976.
22. STEFANINI P, CARBONI M, PATRASSI N. Surgical Treatment and Prognosis of Insulinoma. *Clin Gastroenterol*, 3: 697, 1974.
23. VACAREZA O. Comunicación personal.
24. VISSER PA, FRIESEN SR. Uncommon Tumors of the APUD System. *Surg Clin North Am*, 59: 143, 1979.
25. WELBOURN R, JOFFE SN. The Apudomas. En: Taylor, *Recent Advances in Surgery* 9. Livingstone. Churchill, 1977, p. 311.
26. WERMER P. Multiple Endocrine Adenomatosis; Multiple Hormone-Producing Tumours, a Familial Syndrome. *Clin Gastroenterol*, 3: 671, 1974.