

VIPoma pancreático. Caso clínico

ANGÉLICA URDANGARIN^{1a}, GERMÁN IÑIGUEZ^{2b}, CARLOS BENAVIDES³,
CECILIA CASTILLO⁴, ALEX CASTRO⁴, IVÁN CASTILLO⁵,
YAMILE CORREDOIRA⁵, NÉSTOR SOTO⁶

Pancreatic VIPoma. Report of one case

Neuroendocrine tumors are uncommon, including VIPoma that produces vasoactive intestinal polypeptide. We report a 45-year-old female presenting with a history of diarrhea lasting three months. An abdominal CAT scan showed a solid tumor in the body of the pancreas. A fine needle aspiration biopsy of the tumor was compatible with a neuroendocrine tumor. The patient was subjected to a partial pancreatectomy, excising a 4 cm diameter tumor. The pathological study was compatible with a neuroendocrine carcinoma. There was no regional lymph node involvement. During the postoperative period the results of serum vasoactive intestinal polypeptide were received. These were 815.9 pg/ml before surgery and normalized after the operation. (Rev Med Chile 2010; 138: 841-846).

Key words: Pancreatic neoplasms; Tomography scanners, x-ray computed; Vipoma.

Paciente de 45 años, sexo femenino, con antecedente de vitiligo generalizado, sin otras comorbilidades. Consultó por cuadro clínico de tres meses de evolución caracterizado por deposiciones líquidas, de presentación diurna y nocturna, frecuencia 5-7 veces al día, cantidad variable entre 200-500 ml por deposición y dolor abdominal tipo cólico. Se estudió ambulatoriamente con coprocultivo, parasitológico y leucocitos fecales que resultaron negativos. Por persistencia de los síntomas, asociado a compromiso del estado general, consultó en servicio de urgencia, pesquisándose acidosis metabólica e hipopotasemia, siendo hospitalizada. Se trató con reposición de volumen y electrolitos. Se realizó un test de ayuno que resultó negativo.

Se inició estudio de diarrea secretora, con enfoque inicial para pesquisar las causas más frecuentes. Se descartaron patologías infecciosas con nuevo coprocultivo, parasitológico, toxina A y B para *Clostridium difficile* y serología negativa para VIH. Se complementó con estudio de malabsorción, que resultó negativo, con anticuerpos antitransglutaminasa no detectables, IgA normal, endoscopia digestiva alta sin alteraciones macros-

cópicas, biopsia duodenal que mostró duodenitis crónica inespecífica, sin alteraciones de la relación cripta/vellosidad. Tampoco se evidenciaron alteraciones endocrinológicas como insuficiencia suprarrenal o hipertiroidismo. La colonoscopia no mostró alteraciones macroscópicas y la biopsia mostró colitis crónica leve inespecífica. Se repitió el test de ayuno, persistiendo la diarrea.

Con todo el estudio previo negativo, se planteó que la causa podría corresponder a un tumor neuroendocrino, específicamente el productor de péptido intestinal vasoactivo (VIP), condición muy poco frecuente, pero que explicaba la diarrea secretora profusa, asociada a hipopotasemia severa y acidosis metabólica de difícil manejo, con necesidad de aporte de potasio y bicarbonato parenteral. Se realizó una tomografía axial computada (TAC) de abdomen y pelvis, que mostró un tumor sólido, vascularizado, en el cuerpo del páncreas, sin evidencias de diseminación ni compromiso enteral. Se practicó también una ultrasonografía endoscópica (Figura 1A) que confirmó el tumor y una citología por punción que resultó compatible con carcinoma neuroendocrino: Células tumorales inmunorreactivas para cromogranina A, con tin-

¹Departamento de Medicina.
²Instituto de Investigaciones Materno Infantil.

³Departamento de Cirugía Campus Centro Universidad de Chile.

⁴Centro de Entrenamiento Endoscópico Latinoamericano, Clínica Alemana, Santiago de Chile.

⁵Servicio de Anatomía Patológica, Hospital San Borja-Arriarán.

⁶Unidad de Endocrinología y Diabetes, Hospital San Borja-Arriarán.

^aBecaria de Medicina Interna, Campus Centro, Universidad de Chile.

^bQuímico-Farmacéutico.

Recibido el 10 de noviembre de 2009, aceptado el 16 de junio de 2010.

Correspondencia a:
Dra Angélica Urdangarin M.
Fax: 02-5740602.

Dirección postal: Unidad de Endocrinología y Diabetes Hospital San Borja-Arriarán, Amazonas 619, primer piso, Santiago.

E-mail: aurdangarin24@gmail.com

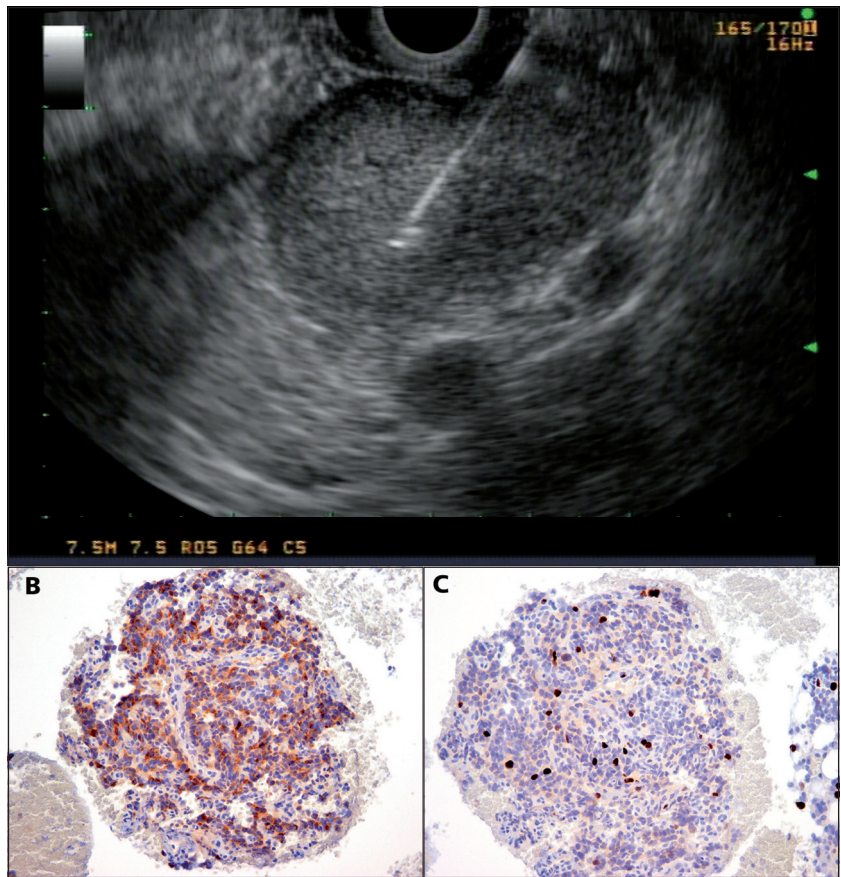


Figura 1. A. Tumor pancreático por endosonografía. Se aprecia biopsia por punción. B. Tinción con cromogranina A. C. Tinción con Ki 67.

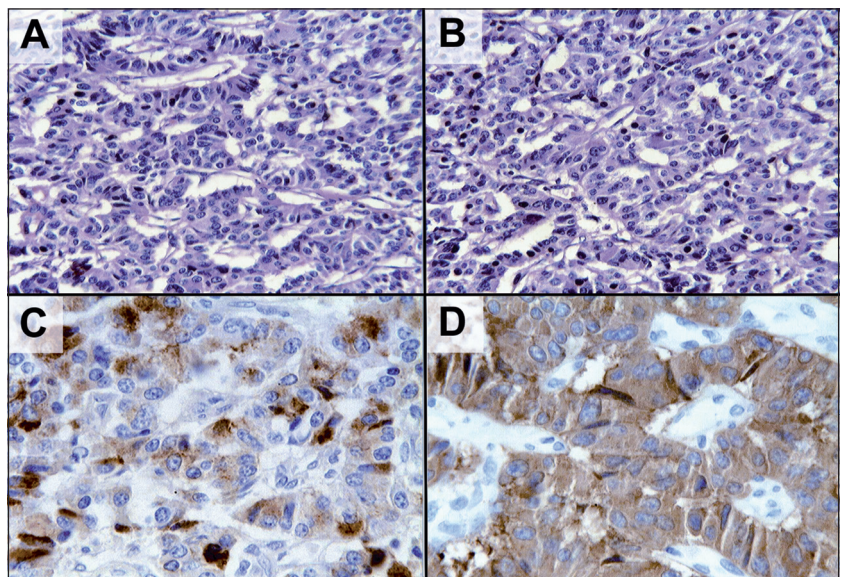


Figura 2. A y B. Carcinoma pancreático neuroendocrino. Proliferación celular neoplásica dispuesta en trabéculas y cordones vascularizada (tinción hematoxilina-eosina 200x). C. Inmunotinción positiva moderada con cromogranina en el citoplasma de las células tumorales (cromogranina 200x). D. Inmunotinción positiva intensa con sinaptofisina en el citoplasma de las células tumorales (sinaptofisina 200x).

ción para Ki 67 en 4% de las células neoplásicas (Figura 1B y 1C).

Se decidió practicar tratamiento quirúrgico. Se realizó una pancreatocetomía córpore-caudal por laparotomía media supraumbilical, con exploración quirúrgica que no evidenció metástasis ganglionares ni hepáticas. Se resecó un tumor de 4 cm, bien delimitado, en el cuerpo del páncreas. La biopsia diferida fue compatible con carcinoma neuroendocrino (Figura 2). El estudio de ganglios linfáticos resecados no demostró infiltración tumoral. Evolucionó satisfactoriamente post cirugía, con remisión de la diarrea, normalización de la potasemia y del trastorno ácido-base.

Posterior a la cirugía, se obtuvo el resultado de la medición del VIP, el cual fue de 815,9 pg/mL en el preoperatorio inmediato y se normalizó a partir de las 2 horas del postoperatorio, manteniéndose dentro de rango normal a los 180 días después de operada (Tabla 1).

Discusión

La incidencia de este tipo de tumor neuroendocrino es muy baja, 1 caso/ 10.000.000 de habitantes por año¹. Existe una comunicación previa de dos casos de VIPoma en la literatura nacional². Las manifestaciones, clásicamente llamadas “cólera pancreático” o síndrome de Verner-Morrison, en honor a los primeros autores que describieron el síndrome el año 1958³, derivan de la acción de la sustancia secretada por el tumor, VIP. Este péptido fue aislado del intestino animal por primera vez por Said y Mutt, en 1970⁴.

El VIP se une a receptores en las células epiteliales intestinales, llevando a la activación de la adenilato-ciclasa, aumentando la producción de AMP cíclico, lo que deriva en la secreción de electrolitos y agua al lumen intestinal⁵. Esto explica la diarrea secretora y consecuentes trastornos ácido-base e hidroelectrolíticos. Otras acciones de esta sustancia incluyen la inhibición de la secreción ácida gástrica, vasodilatación⁶, hipercalcemia por estimulación de la resorción ósea, hiperglucemia producto de la estimulación de glicogenolisis y efecto sobre la respuesta inmune⁷. También se han descrito otras sustancias que pueden ser secretadas por el tumor hasta en 30% de los casos, incluyendo polipéptido pancreático (PP), calcitonina, gastrina, neurotensina, péptido inhibitorio gástrico (GIP),

Tabla 1. Niveles plasmáticos de péptido intestinal vasoactivo (VIP), en ayunas, antes y después del tratamiento quirúrgico

Período respecto de cirugía	VIP (pg/ml)
- 4 días	808,8
- 1 día	859,6
Preoperatorio	815,9
2 horas post	22,0
+ 6 días	10,9
+ 60 días	16,3
+ 180 días	20,8

Controles sanos (promedio \pm error estándar) 20,8 \pm 2,0 n = 24 (12F/10M); edad 45,5 \pm 0,8; IMC 25,6 \pm 0,7.

serotonina, somatostatina y hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH).

Los VIPomas se ubican en su gran mayoría en el páncreas, aunque existen reportes de otras neoplasias que pueden producir VIP, como tumores broncogénicos⁸, carcinoma de colon, ganglioneuroblastoma, feocromocitoma, hepatoma y tumores suprarrenales¹. Puede ser una neoplasia aislada o, excepcionalmente, estar en el contexto de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1)⁹. En niños y adolescentes, el VIP es producido con mayor frecuencia por ganglioneuromas, ganglioneuroblastomas, neurofibromas u otros tumores en el área adrenal.

La zona más afectada en el páncreas es la cola (75%), generalmente son tumores solitarios, que miden más de 3 cm y entre 60-80% presenta metástasis al momento del diagnóstico. La zona de metástasis más frecuente es el hígado. La edad de presentación más frecuente en adultos es entre los 30 y 50 años y en niños, entre 2 y 4 años. La frecuencia según sexo hombre/mujer, en adultos es 1/3 y en niños 1/1.

El diagnóstico se basa en dos pasos fundamentales: identificar la presencia de hipersecreción del VIP, con el cuadro clínico compatible y valores del péptido superior a 75 pg/ml, lo que debe ser confirmado con una segunda muestra¹⁰. El segundo paso es localizar el tumor, lo que puede ser hecho con diversas técnicas, incluyendo TAC de abdomen, endosonografía, resonancia magnética, tomografía con emisión de positrones y octreoscan¹¹⁻¹³.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de diarrea acuosa

Causa	Procedimiento de diagnóstico
Diarreas osmóticas	
Ingesta de magnesio, suplementos, laxantes, antiácidos. Malabsorción de carbohidratos	Test de alimento con lactosa Lactasa en biopsia intestinal pH y magnesio en heces
Diarreas secretoras	
Toxinas bacterianas	Coprocultivo, parasitológico
Malabsorción de ácidos biliares	Test selenio ácido homocólico taurina
Sobre-crecimiento bacteriano	Aspirado intestinal Test de aliento
Enfermedad orgánica	
Tumores	Tránsito intestinal
Cáncer de colon	Colonoscopia
Linfoma intestinal	TAC de abdomen
Adenoma veloso	Biopsia intestinal
Enfermedad inflamatoria intestinal	
Diverticulitis	
Vasculitis	
Endocrinas	Análisis hormonales
Hipertiroidismo, hipoparatiroidismo, Enf. de Addison.	Tomografía axial computada Ultrasonografía endoscópica
Tumores neuroendocrinos	Resonancia nuclear Magnética
Gastrinoma, VIPoma, carcinoide, mastocitosis, somatostatina, cáncer medular tiroideo,	Tomografía por emisión de positrones Octreoscan
Fármacos y tóxicos	Análisis toxicológico
Alteración de la motilidad	Manometría
Postvagotomía, postsimpatectomía, Neuropatía diabética autonómica, Síndrome de intestino irritable	

En nuestra paciente no se siguió esta secuencia al no existir en nuestro medio un rápido acceso a la medición del péptido. Primero se descartaron las causas más frecuentes de diarrea crónica y, dada la alta sospecha clínica, se solicitó una TAC de abdomen que mostró la lesión en el cuerpo de páncreas y descartó la presencia de enfermedad metastásica, al menos macroscópica. Se complementó el estudio con una endosonografía que permitió tomar una biopsia en el preoperatorio, que fue compatible con el diagnóstico. Posteriormente, antes de la resección del tumor y después de ésta, se extrajeron muestras de sangre que se preservaron congeladas y se realizó la medición en un solo tiempo.

Las determinaciones de VIP se pueden realizar por diferentes inmunoensayos (RIAs, ELISAs), los cuales incluyen una etapa de extracción previa con

columnas cromatográficas, que hace más engorrosa y cara su determinación. Recientemente está disponible una prueba de ELISA que no requiere extracción previa, siendo ésta la metodología empleada en este estudio. Se validó la prueba en 24 controles sanos (Tabla 1). Hasta ahora, en nuestro país no se dispone de la medición de VIP en forma rutinaria y este caso demuestra su utilidad tanto para confirmar el diagnóstico como en el seguimiento.

Con respecto a la etapificación, dado los pocos casos descritos no existe un consenso, pero se debe descartar la presencia de metástasis hepáticas, compromiso ganglionar y excepcionalmente cutáneo.

El tratamiento del VIPoma, en primera instancia, es la corrección de los trastornos ácido-base e hidroelectrolíticos. El octreotide, análogo de la

somatostatina, puede controlar la diarrea hasta en 80% de los casos, pero se produce taquifilaxis¹⁴. Los glucocorticoides podrían disminuir los síntomas en 50% de los pacientes. El interferon- α podría producir estabilización del tumor en 20-40% de los pacientes. Su uso se ha limitado, dado los efectos adversos, pero podría ser útil en pacientes que no responden al octreotide solo.

El tratamiento de elección, en tumores localizados, es el quirúrgico. La extirpación quirúrgica lleva a la cura en más de 50% de los casos. En enfermedad avanzada, la extirpación para reducir masa tumoral puede aliviar los síntomas, pero no es eficaz en todos los casos¹⁵. Se ha documentado terapia exitosa con resección multivisceral amplia incluso en casos muy avanzados¹⁶. En casos de metástasis hepática, la embolización repetitiva de la arteria hepática puede aliviar por períodos prolongados a estos pacientes.

Como complicaciones postoperatorias se debe considerar la hipersecreción gástrica de rebote por estímulo de gastrina y sobrecarga de volumen intravascular proveniente del lumen intestinal. Esto se evita con la administración peri-operatoria de octreotide e inhibidores de la bomba de protones.

La quimioterapia tiene un rol menor en estos tumores. Algunos pacientes han recibido quimioterapia con streptozocina y doxorubicina, pero la eficacia dudosa y toxicidad de la misma ha frenado su uso como terapia de primera línea en pacientes con tumores pancreáticos metastáticos¹⁷. Una forma excepcional de terapia, como es la ablación con radiofrecuencia, ha sido utilizada con éxito en casos aislados de VIPoma con metástasis hepáticas¹⁸. En casos de tumores de la cola del páncreas en que se realizó esplenectomía se recomienda el uso de vacuna trivalente¹⁹.

Con respecto al pronóstico, éste es mejor que el adenocarcinoma de páncreas. El promedio de supervivencia de los pacientes con VIPoma es de 103 meses. Factores de buen pronóstico son un tamaño tumoral menor a 4 cm, la ausencia de metástasis y edad entre 40 y 60 años²⁰. En nuestro caso, hay elementos que ensombrecen el pronóstico, como son el tamaño tumoral, compromiso de la cápsula y porcentaje de células con tinción para Ki 67.

En síntesis, si bien el VIPoma constituye una etiología excepcional de diarrea secretora, se debe considerar en el diagnóstico diferencial una vez descartadas las causas más frecuentes de ésta (Tabla 2) y especialmente frente a un cuadro

clínico grave, con trastornos hidroelectrolíticos marcados.

Referencias

1. Friesen SR. Update on the diagnosis and treatment of rare neuroendocrine tumors. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 379.
2. Venturelli A, Torres A, Carpio D, Omerovic D, Pasten J, Yunes S. Vipoma pancreático, a propósito de dos casos. *Rev Chilena de Cirugía* 1999; 49: 302-5.
3. Verner JV, Morrison AB. Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Am J Med* 1958; 25: 374-80.
4. Said SI, Mutt V. Polypeptide with broad biological activity: Isolation from small intestine. *Science* 1970; 169: 1217.
5. Schwartz CJ, Kimberg DV, Sheerin HE, Field M, Said SI. Vasoactive intestinal peptide stimulation of adenylate cyclase and active electrolyte secretion in intestinal mucosa. *J Clin Invest* 1974; 54: 536-544.
6. Henning RJ, Sawmiller DR. Vasoactive intestinal peptide: cardiovascular effects. *Cardiovascular Research* 2001; 49: 27-37.
7. Smalley SG, Barrow PA, Foster N. Immunomodulation of innate immune responses by vasoactive intestinal peptide (VIP): its therapeutic potential in inflammatory disease. *Clin Exp Immunol* 2009; 157: 225-34.
8. Pratz K, Ma C, Aubry MC, Vrtiska T, Erlichman C. Large Cell Carcinoma With Calcitonin and Vasoactive Intestinal Polypeptide-Associated Verner-Morrison Syndrome. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 116-20.
9. Lévy-Bohbot N, Merle C, Goudet P, Delemer B, Calender A, Jolly D, Thiéfin G, Cadiot G. Prevalence, characteristics and prognosis of MEN 1-associated glucagonomas, VIPomas, and somatostatinomas. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: 1075-81.
10. Bloom SR. Vasoactive intestinal peptide, the major mediator of the WDHA (pancreatic cholera) syndrome: Value of measurement in diagnosis and treatment. *Am J Dig Dis* 1978; 23: 373-6.
11. Smith SL, Branton SA, Avino AJ, Martin JK, Klinger PJ, Thomson GB, et al. Vasoactive intestinal polypeptide secreting islet cell tumors: A 15-year experience and review of the literature. *Surgery* 1998; 124: 1050-5.
12. Sofka CM, Semelka RC, Marcos HB, Woosley JT. MR imaging of metastatic pancreatic VIPoma. *Magn Reson Imaging* 1997; 15: 1205-8.
13. Virgolini I, Kurtaran A, Leimer M, et al. Location of a VIPoma by iodine-123-vasoactive intestinal peptide

- scintigraphy. *J Nucl Med* 1998; 39: 1575-9.
14. Öberg, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, De Herder W, Rindi G, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Annals of Oncology* 2004; 15: 966-73.
 15. Abood G, Go A, Malhotra D, Shoup M. The surgical and systemic management of Neuroendocrin Tumors of the Pancreas. *Surg Clin N Am* 2009; 89: 249-66.
 16. Joyce DL, Hong K, Fishman EK, Wisell J, Pawlik TM. Multi-visceral resection of pancreatic VIPoma in a patient with sinistral portal hypertension. *World Journal of Surgical Oncology* 2008; 6: 80.
 17. Cheng P, Saltz L. Failure to confirm major objective antitumor activity of streptozocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 944.
 18. Moug SJ, Leen E, Horgan P, Imrie C. Radiofrequency Ablation Has a Valuable Therapeutic Role in Metastatic VIPoma. *Pancreatology* 2006; 6: 155-9.
 19. Clark OH, Benson AB 3Rd, Berlin JD, Choti MA, Doherty GM, Engstrom PF and NCCN Neuroendocrine Tumors Panel Members. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7: 712-47.
 20. Soga J, Yakuwa Y. Vipoma/diarrheogenic syndrome: a statistical evaluation of 241 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* 1998; 17: 389-400.