

## Nesidioblastosis como una manifestación extracolónica asociada a poliposis familiar adenomatosa

Dra. Ana Laura Espinosa-de-los-Monteros,\* Dr. Felipe Robledo,\*\* Dra. Lourdes Cabrera,\*\*\* Dr. Moisés Mercado\*

\* Servicio de Endocrinología, \*\* Departamentos de Cirugía, \*\*\* Departamento de Patología. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF.

Correspondencia: Moisés Mercado. Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS. Aristóteles 68, Col. Polanco, C.P. 11560. México DF. Teléfono 52-81-30-29, Fax 52-81-30-85, E-mail: mmercadoa@yahoo.com

Recibido para publicación: 17 de julio de 2000.

Aceptado para publicación: 17 de enero de 2001.

**RESUMEN Objetivo:** describir el caso de una paciente con poliposis familiar adenomatosa (PFA) que presentó hiperinsulinismo orgánico e hipoglucemia debido a nesidioblastosis pancreática. **Antecedentes:** la PFA es una entidad que forma parte de los síndromes de cáncer familiar. El desarrollo de tumores endocrinos en estos pacientes es un evento infrecuente y en la mayor parte de los casos se trata de neoplasias tiroideas bien diferenciadas. La asociación de PFA con hiperinsulinismo orgánico no ha sido descrita con anterioridad. **Método:** se diagnosticó el hiperinsulinismo orgánico con prueba de ayuno midiendo por RIA insulina y péptido C en los momentos de hipoglucemia. El espécimen quirúrgico del páncreas fue estudiado por inmunohistoquímica para insulina y otras hormonas. **Resultados:** la paciente fue sometida a pancreatocistomía distal con resolución de los cuadros de hipoglucemia. El estudio histopatológico mostró hiperplasia de células beta surgiendo del epitelio ductal, las cuales inmunotiñeron fuertemente para insulina, polipéptido pancreático y enolasa específica de neuronas. **Conclusiones:** la coexistencia de neoplasias endocrinas en algunos síndromes neoplásicos heredados como la PFA es rara. Dicha asociación podría involucrar mecanismos comunes de tumorigénesis. El presente caso agrega a la nesidioblastosis a la lista de manifestaciones extracolónicas de la PFA.

**Palabras clave:** hipoglucemia, hiperinsulinismo, cáncer de colon, poliposis, colónica, tumores endocrinos.

La poliposis familiar adenomatosa (PFA) es un síndrome caracterizado por la presencia de cientos a miles de pólipos adenomatosos en el intestino grueso.<sup>1,2</sup> Tiene un patrón de herencia autosómico dominante con prevalencia aproximada de 1 en 6,000.<sup>1,2</sup> La importancia clínica y epidemiológica de estos síndromes se debe a poten-

**SUMMARY Objective:** To describe the case of a patient with familial adenomatous polyposis (FAP) who developed organic hyperinsulinemia and hypoglycemia due to pancreatic nesidioblastosis. **Background:** FAP can be considered as one of the familial cancer syndromes. The development of endocrine tumors in these patients is an infrequent event, and most of these tumors have been well-differentiated thyroid neoplasms. To our knowledge, the occurrence of organic hyperinsulinemia in the context of FAP has not been reported. **Methods:** Organic hyperinsulinemia was demonstrated during a 72-h fast, measuring insulin and C-peptide by RIA at the time of hypoglycemia. Immunohistochemistry for insulin and other pancreatic hormones was performed on the surgical pancreatic specimen. **Results:** The patient underwent a distal pancreatectomy with resolution of hypoglycemia. Histopathologically, the excised pancreas showed beta cell hyperplasia arising from the ductal epithelium. Such beta cells strongly immunostained for insulin, pancreatic polypeptide, and neuron-specific enolase. **Conclusions:** The development of endocrine tumors in an inherited cancer syndromes such as FAP is rare. Such an association may suggest shared mechanisms of tumorigenesis. The case herein reported should prompt us to consider organic hyperinsulinism as an extracolonic manifestation of FAP.

**Key words:** Hypoglycemia, hyperinsulinemia, colonic cancer, polyposis, endocrine tumors.

cial de malignización de los múltiples pólipos adenomatosos.<sup>1</sup> El síndrome de Gardner tiene todas las características de la PFA, incluyendo la herencia autosómica dominante, pero se acompaña de varias manifestaciones extracolónicas.<sup>1</sup> Entre éstas, se encuentran los osteomas del cráneo, mandíbula y huesos largos, alteraciones den-

tarias, la hiperplasia congénita del epitelio retiniano pigmentado, quistes sebáceos y epidermoides, lipomas, fibromas y neoplasias de la tiroides, glándulas suprarrenales, hígado y vías biliares.<sup>1,3</sup>

El desarrollo de tumores endocrinos en el contexto de síndrome de Gardner es un evento raro.<sup>4</sup> La mayoría de los tumores endocrinos reportados han sido carcinoma papilar y folicular de tiroides.<sup>5</sup> Hasta donde sabemos, la asociación de síndrome de Gardner con alguna forma de hiperinsulinismo orgánico (insulinoma, hiperplasia de células beta o nesidioblastosis) no ha sido reportada. En el presente artículo se describe un caso de hipoglucemia grave debido a hiperinsulinismo orgánico en una paciente con FPA.

### REPORTE DEL CASO

Mujer de 48 años de edad, referida a nuestro servicio por presentar hipoglucemia de ayuno. Un año antes de su ingreso, comenzó a presentar episodios de palpitaciones, diaforesis, ansiedad y cefalea, progresivamente más grave, durante los cuales se encontraba consistentemente con niveles de glucemia capilar por debajo de 40 mg/dL. La mayoría de estos episodios se presentaban después de pocas horas de ayuno y se resolvían con la ingestión de alimentos. La paciente había ganado más de 15 kg de peso en los últimos cuatro meses. En sus antecedentes, resaltaba la presencia de PFA en 19 miembros de su familia directa, seis de los cuales habían fallecido por cáncer de colon. A la paciente se le había realizado colectomía total años antes por la presencia de pólipos adenomatosos múltiples.

A su ingreso, tenía un peso de 80 kg, una talla de 1.65 m y un IMC de 30. Al examen físico su presión arterial era de 120/80 y frecuencia cardiaca de 85, sin cambios posturales. El fondo de ojo era normal. La tiroides no era palpable y no se encontraron adenopatías cervicales. La exploración de pulmones y corazón fue normal. En el abdomen no se encontraron masas, y no había hepatomegalia. Se realizó prueba de ayuno, la cual tuvo que ser suspendida a las tres horas debido al desarrollo de palpitaciones, diaforesis, ansiedad y desorientación, durante los cuales, la glucemia era de 43 mg/dL, los niveles de insulina plasmática de 500 mU/L y de péptido C de 1.9 pmol/mL. El índice insulina/glucosa fue de 11.6, con lo que se estableció el diagnóstico de hiperinsulinismo orgánico. La TC de abdomen fue completamente normal. La paciente fue sometida a exploración quirúrgica del abdomen, en la que no se encontraron nodulaciones o masas anormales en el páncreas, ni a

la palpación directa ni por ultrasonido transoperatorio. Debido a lo anterior, se decidió realizar pancreatectomía distal, a la que siguió una elevación inmediata de la glucosa sanguínea a 200 mg/dL. Posterior a esto, la paciente se ha mantenido euglicémica, con niveles normales de glucosa de ayuno. Su función pancreática fue evaluada en dos ocasiones, al mes y a los dos años después de la cirugía. En las dos ocasiones, toleró adecuadamente el ayuno de 72 horas. La glucemia de 2 horas poscarga oral de glucosa (75 g) fue compatible con intolerancia a carbohidratos.

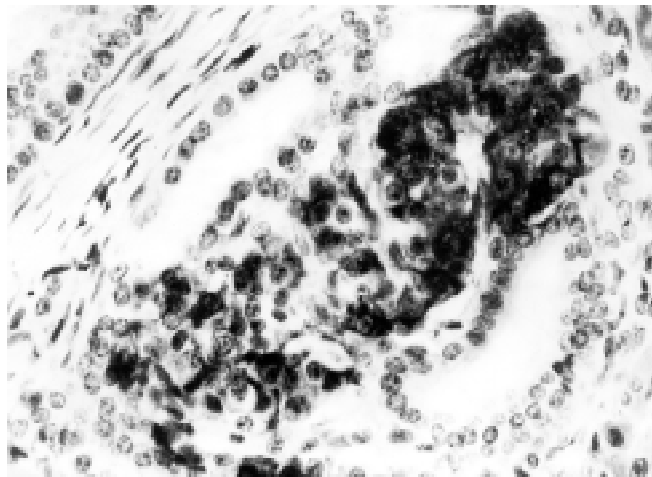
### MÉTODO

**Ensayos.** Se midió insulina utilizando un RIA policlonal, con límite de detección de 3.6 mU/L y con un coeficiente de variación (CV) intra e interensayo de 8.3 y 5.7%, respectivamente (Cis Bio International, Gif-Sur-Yvette, Francia). Los niveles de péptido C fueron determinados por un RIA policlonal con límite de detección de 0.025 pmol/mL y CVs intra e interensayo de 5.8 y 5.7%, respectivamente (Cis Bio International, Gif-Sur-Yvette, Francia)

**-Histopatología e inmunohistoquímica.** Se fijó el tejido en formalina al 10% y se embebió en parafina para el estudio de microscopía de luz. Las secciones de parafina fueron teñidas con hematoxilina y eosina (HE), ácido peryódico de Schiff y rojo Congo. Se determinó el tamaño de los islotes en secciones representativas de HE, como ha sido descrito previamente.<sup>6</sup> Se realizó inmunohistoquímica por el método de avidina-biotina-peroxidasa. Para lo anterior, se utilizaron los siguientes anticuerpos monoclonales: antiinsulina, antiglucagón, antisomatostatina, antigastrina, antienolasa específica de neuronas (NSE), antipolipéptido pancreático (PP). Todos los anticuerpos fueron obtenidos en Dako Corp. (Santa Bárbara, CA). Los bloques de tejido de 5 m fueron incubados con los diferentes anticuerpos por 24 h a temperatura ambiente y se reveló la inmunorreactividad con diaminobenzidina. Los estudios control fueron realizados sustituyendo los anticuerpos primarios por suero de ratón o conejo. También se utilizaron como controles positivos cortes de páncreas normal.

### RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS

Se encontraron islotes normales e hiperplásicos cerca y a veces dentro de los ductos epiteliales (nesidioblastosis) (Figura 1). No hubo evidencia de pleomorfismo nuclear o metástasis a nódulos linfáticos locales. No se en-



**Figura 1.** Grandes islotes de Langerhans que se originan de los epitelios ductales. Inmunotinción con anticuerpos anti-insulina, magnificación original.

contraron nódulos (encapsulados o no encapsulados). No hubo evidencia de pancreatitis crónica ni se demostraron depósitos de amiloide en ninguno de los cortes examinados. En la inmunohistoquímica, las muestras de tejido fueron fuertemente positivas para insulina, PP y NSE y moderadamente positivas para glucagón y somatostatina. La inmunotinción para gastrina fue negativa.

## DISCUSIÓN

Desde hace varios años se sabe que los pacientes con PFA y síndrome de Gardner pueden desarrollar ciertos tipos de tumores endocrinos. En la mayor parte de los casos, los tumores endocrinos descritos han sido carcinomas papilares de tiroides<sup>5</sup> y existen reportes aislados de tumores de suprarrenales<sup>7</sup>, hipófisis<sup>8</sup>, paratiroides<sup>4</sup> y páncreas.<sup>9</sup> Con excepción de un caso de síndrome de Cushing debido a carcinoma suprarrenal<sup>10</sup>, estos tumores han sido neoplasias no funcionantes que se encuentran incidentalmente durante estudios de imagen o en necropsias. La coexistencia de neoplasias endocrinas en algunos síndromes neoplásicos heredados como la PFA puede involucrar mecanismos comunes de tumorigénesis. La hipótesis de Knudson del “doble hit” se refiere a la situación en la que a una mutación heredada (germinal) la sigue una alteración genética somática (“segundo hit”), usualmente la delección de un gen supresor de tumores, que juntas dan lugar al desarrollo de una neoplasia.<sup>11</sup> Esta hipótesis del “doble hit” ha sido usada para explicar la formación de tumores en el contexto de la neoplasia endocrina múltiple tipo I, así como la hiperplasia de islotes de Langerhans que ocasionalmente se asocia con el adenoma y carcino-

ma del páncreas endocrino.<sup>12</sup> Vogelstein y colaboradores han sugerido que múltiples eventos mutacionales son responsables de la formación y progresión de tumores colorectales.<sup>13</sup> Los genes APC y MCC, localizados en el cromosoma 5q21, se encuentran estrechamente asociados a la PFA y al síndrome de Gardner.<sup>14</sup> En tumores colorrectales esporádicos se ha encontrado que ambos genes tienen mutaciones somáticas, mientras que en pacientes con PFA y síndrome de Gardner, se ha encontrado que el gen APC se encuentra alterado por mutaciones puntuales en la línea germinal.<sup>15</sup>

Nuestra paciente se presentó con hipoglucemia de ayuno y ante la demostración de hiperinsulinismo orgánico, se contempló al insulinoma como primera posibilidad diagnóstica. La presencia de nesidioblastosis en esta paciente es sin duda un hallazgo muy interesante. La nesidioblastosis, definida histológicamente como hiperplasia de las células beta que se origina en el epitelio ductal, contribuye en menos del 5% a los casos de hiperinsulinismo orgánico en el adulto.<sup>16</sup> Aunque la mayoría de los casos de nesidioblastosis en el neonato son comúnmente atribuidos a mutaciones en el receptor de sulfonilureas (SUR1),<sup>17</sup> este no es el caso en el adulto, en el que este hallazgo histológico es parte del llamado “síndrome de desmaduración de células beta”.<sup>16</sup> La nesidioblastosis en el adulto, cuando es clínicamente aparente se presenta con hipoglucemia de ayuno.<sup>16</sup> Más recientemente sin embargo, Service y col. reportaron cinco pacientes adultos con nesidioblastosis que se presentaron con hipoglucemia posprandial.<sup>17</sup> En este reporte, los pacientes fueron hiperinsulinémicos después de comer, y los autores no encontraron mutaciones en los genes SUR1 ni Kir6.2.<sup>17</sup>

Hasta donde sabemos, existen dos casos descritos en la literatura de adenomas no funcionantes de células beta.<sup>4,9</sup> y un caso de carcinoma de páncreas<sup>18</sup> asociados con PFA; ninguno de estos pacientes tuvo hiperinsulinismo orgánico. Aunque la asociación descrita en nuestra paciente resulta interesante tanto clínica como fisiopatológicamente, de ninguna manera establece que los eventos moleculares que dan lugar a las neoplasias en el colon y en el páncreas endocrino, sean los mismos. Sin embargo, nuestro caso obliga a considerar a tumores endocrinos funcionantes en general y al hiperinsulinismo endógeno en particular, en la lista de manifestaciones extracolónicas de la PFA.

## REFERENCIAS

1. Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and non-polyposis syndromes. *N Engl J Med* 1994; 331: 1694-1702.

2. Lindor MM, Greene MH. The concise handbook of family cancer syndromes. Mayo Familial Cancer Program. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1039-71.
3. Ruhswurm I, Zehetmayr M, Dejaco C, Wulff B, Karner-Hanusch J. Ophthalmic and genetic screening in pedigrees with familial adenomatous polyposis. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 680-6.
4. Schneider NR, Cubilla AL, Chaganti SK. Association of endocrine neoplasia with multiple polyposis of the colon. *Cancer* 1983; 51: 1171-5.
5. Keshgegian AA, Enterline HT. Gardner's syndrome with duodenal adenomas, gastric adenomyoma and thyroid papillary-follicular adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1978; 21: 255-60.
6. Jaffe R, Hashida Y, Yunis EJ. Pancreatic pathology in hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Lab Invest* 1980; 42: 356-65.
7. Painter TA, Jagelman DG. Adrenal adenomas and adrenal carcinomas in association with hereditary adenomatosis of the colon and rectum. *Cancer* 1985; 55: 2001-4.
8. Metzger PP, Klainer AS, Gainer RB, et al. Familial polyposis and pituitary chromophobe adenoma. *W Va Med J* 1974; 70: 256-8.
9. McKusick VA. Genetic factors in intestinal polyposis. *JAMA* 1962; 182: 271-7.
10. Marshall, WH, Martin FI, Mackay IR. Gardner's syndrome with adrenal carcinoma. *Aust Ann Med* 1967; 16: 242-4.
11. Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 820-3.
12. Jackson CE. Genetic aspects of multiple endocrine syndromes. In: Mazzaferri EL, Samaan NA, editors. *Endocrine tumors*. 1<sup>st</sup> ed. Boston MA, USA: Blackwell Scientific Publications; 1993: P. 36-48.
13. Vogestein B, Fearon ER, Hamilton SR et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319: 525-32.
14. Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, et al. Identification of AFP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 1991; 253: 661-5.
15. Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, et al. Mutations of chromosomes 5q21 genes in AFP and colorectal cancer patients. *Science* 1991; 253: 665-9.
16. Fajans SS, Vinik AI. Insulin producing islet cell tumors. *Endocrinol Metab Clin N Amer* 1989; 18: 45-74.
17. Dunne MJ, Kane C, Shepherd RM, et al. Familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and mutations in the sulfonylurea receptor. *N Engl J Med* 1997; 336: 703-6.
18. Parks TG, Bussey HJ, Lockhart-Mummery HE. Familial polyposis coli associated with extracolonic abnormalities. *Gut* 1970; 11: 323-9.