

K. Schaarschmidt, J.J. Morcate, J. Schleef,
A. Saxena, G.H. Willital

An Esp Pediatr 1998;49:519-522.

Diarrea aguda como síntoma principal de un ganglioneuroblastoma

Introducción

La enfermedad de Verner-Morrison fue descrita en 1958⁽¹⁾ y fue caracterizada por una diarrea profusa, hipopotasemia e hipo o acloremia gástrica (Watery-Diarrhea-Hypocalemia-Hypochloridia Syndrome), WDHA, término introducido por Marks⁽²⁾, así como la presencia de un tumor activo endocrino del páncreas⁽³⁾. La hormona responsable del proceso es el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), aislada por Said⁽⁴⁾ y Bloom⁽⁵⁾ que en condiciones normales es un neurotransmisor cuyas propiedades fisiológicas se presentan en la figura 1. En condiciones patológicas a través del cAMP se produce una hipersecreción de VIP, dando lugar al cuadro mencionado debido a pérdidas de electrolitos y líquido a nivel intestinal. De forma facultativa se encuentran casos de flush, hiperglucemia y resorción ósea.

Mientras que en edad adulta el síndrome WDHA se debe a tumores activos endocrinos del páncreas, en la infancia se debe pensar siempre en la presencia de un tumor del sistema nervioso simpático, como se presenta a continuación. El diagnóstico se basa en la típica presentación clínica y en la demostración de niveles altos de VIP en suero (Normal < 20pmol/L)⁽⁵⁾ además de estudios de ecografía y en casos necesarios de resonancia magnética.

El interés de este caso reside en la baja frecuencia de esta patología en la infancia, hasta la fecha existen unos 75 casos descritos⁽⁶⁾, siéndolo el primero en 1975⁽⁷⁾.

Para el diagnóstico diferencial deben considerarse todas las formas profusas de diarrea, además de cuadros crónicos de diarrea de etiología incierta. La terapia es siempre quirúrgica.

Observación clínica

La niña de cuatro años, A. S. fue remitida por primera vez al hospital por presentar un cuadro de diarrea aguda y deshidratación. Desde hacia 18 meses venía presentando cansancio, dolores óseos, sed intensa con ingestión de más de 3

Tabla I Mecanismo de acción del péptido intestinal vasoactivo

1. Estimulación de la secreción pancreática, intestinal y biliar
2. Estimulación de la secreción de potasio del intestino grueso
3. Inhibición de la secreción gástrica
4. Aceleración del tránsito intestinal
5. Inhibición de la contracción de la vesícula biliar
6. Vasodilatación
7. Estimulación de la resorción ósea
8. Estimulación de la glucogenolisis

litros de líquido al día, pérdida de vista y retraso en el crecimiento. Los datos de laboratorio presentaron una acidosis metabólica con insuficiencia renal (potasio 1,4 mmol/L, SODIO 131 mmol/L, calcio 1,0 mmol/L, pH 7,0, exceso de bases -22,6 mmol/L, creatinina 3,2 mg/L). Una vez recuperada la paciente de esta fase aguda tras sustitución, llamó la atención la gran pérdida de líquidos y electrolitos a través de las heces. La sustitución de líquidos por vía parenteral llegó a ser de 5,5 litros al día. La sustitución de potasio y sodio llegó a alcanzar los 25 mmol/kg, la de cloro 15 mmol/kg, la de calcio 2 mmol/kg y la de bicarbonato unos 10 mmol/kg al día. La niña presentaba un hiperaldosteronismo (aldosterona en suero: 1.574 pmol/L, valores normales de 55 a 270 pmol/L). La osmolalidad de las heces fue de 280 mosmol/L, la eliminación de sodio y potasio a través de las heces fue de 97 mmol/L y 49 mmol/L respectivamente. A pesar de la carencia de alimentación por vía oral, el número de deposiciones al día no bajaba de quince. Este dato resultó importante para el diagnóstico diferencial. El aumento de la creatinina inicial se debió a la deshidratación, recuperándose la función renal sin secuelas. Debido a las persistentes molestias "óseas" se realizaron estudios radiológicos. En las placas se pudo apreciar un grado avanzado de osteopenia con una edad esquelética retrasada en dos años. La parathormona quedaba a niveles difíciles de medir, menores de 1 ng/L (valores normales entre 15 y 65 ng/L), la fosfatasa alcalina se mantenía en valores normales, la calcitonina elevada en 248 ng/L (valores normales < 100 ng/L) todos ellos valores

Departamento de Cirugía Pediátrica. Jefe de Servicio: Prof. Dr. G. H. Willital. Hospital Universitario de Münster, Alemania
Correspondencia: Prof. Dr. med. Klaus Schaarschmidt. Klinik und Poliklinik für Kinder- und Neugeborenenchirurgie. Albert Schweitzer Str. 33. 48129 Münster, Alemania

Recibido: Marzo 1998

Aceptado: Junio 1998

Tabla II Diagnóstico de una diarrea secretoria

1. Volumen de heces > 200 ml/día
2. Frecuencia de deposiciones > 5/día
3. Osmolalidad de las heces = plasma
4. Persistencia de diarrea incluso en ayunas
5. pH de las heces > 6
6. Sustancias reductoras: negativo
7. Sodio (heces) > 70-80mmol/L
8. Causa: toxinas, hormonas.

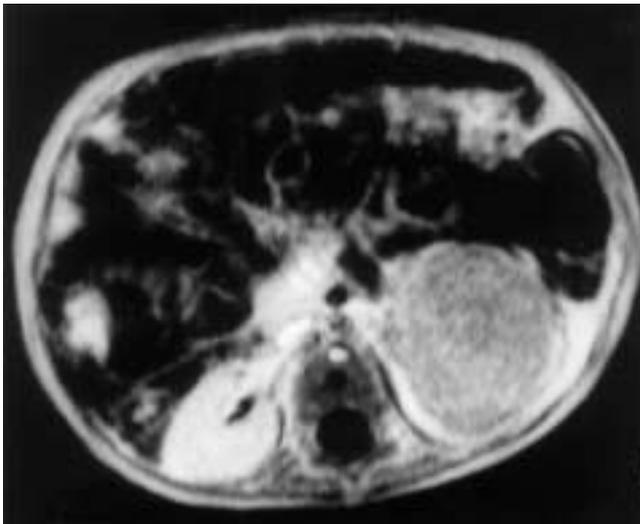


Figura 2. Aspecto del tumor en una imagen de resonancia magnética. (Corte transversal.)

séricos. Las concentraciones séricas de 25-hidroxi- vitamina D3 y la 1,25-dihidroxi-vitamina D₃ presentaban niveles muy bajos.

La razón de la pérdida de vista resultó ser una catarata subcapsular bilateral.

Dada las características clínicas de la diarrea, se midieron los niveles de polipéptido intestinal vasoactivo, demostrándose un aumento del mismo (PIV de 1.566 pmol/L, siendo normal < 20 pmol/L). Se demostraron también niveles aumentados de catecolaminas en orina (ácido homovanílico 64 μmol/mmol creatinina, normal hasta 14 μmol/mmol creatinina, ácido vanilmandélico de 127 μmol/mmol creatinina, normal hasta 6 μmol/mmol creatinina), de NSE -neuron specific enolasa- (16 ng/ml, normal hasta 10-20 ng/ml) y de ferritina (429 μg/L, normal entre 7 y 140 μg/L) siendo estos, marcadores neoplásicos del sistema nervioso simpático. A raíz de estos valores se realizó un estudio ecográfico del abdomen descubriéndose a nivel de la glándula suprarrenal iz-

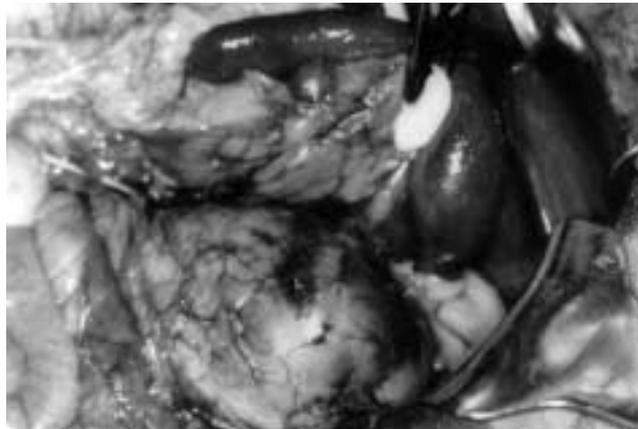


Figura 1. Ganglioneuroblastoma. Bazo y páncreas se desplazan para quedar expuesto el tumor.

quierda un tumor de 5 x 4 centímetros de tamaño. Los estudios de gammagrafía con 131I-MIBG (metayodobencilguanidina) y una resonancia magnética sentenciaron el diagnóstico.

La terapia consistió en una extirpación radical del proceso a través de una laparotomía media. Al cabo de tres días se normalizaron las deposiciones fecales y los valores séricos de electrolitos. A lo largo del curso postoperatorio se fueron normalizando los parámetros anteriormente señalados. El estudio histológico indicó tratarse de un ganglioneuroblastoma.

Discusión

Tumores secretores de PIV son muy raros en la infancia. La causa principal en esta edad son tumores del sistema nervioso simpático, sobre todo los ganglioneuromas y ganglioneuroblastomas⁽⁸⁾. Otros tumores como neuroblastomas, mastocitomas, in neurofibromas y tumores pancreáticos, han sido también descritos⁽³⁾. En la edad adulta predominan los tumores pancreáticos. El tiempo medio en ser reconocida la enfermedad desde el primer síntoma hasta el diagnóstico definitivo, es de tres años⁽⁹⁾.

La alta concentración de PIV produce una activación de la cAMP a nivel intracelular produciendo en los enterocitos una secreción aumentada de electrolitos, seguida de su liberación, junto con agua, a la luz intestinal^(10,11) lo que origina una diarrea profusa con hipovolemia y en algunos casos incluso una insuficiencia renal, como en el caso aquí expuesto, que suele ser la causa más frecuente de muerte en tumores secretores de PIV. Las alteraciones séricas de electrolitos son típicas del síndrome de WDHA. La hipopotasemia con acidosis metabólica con pocas pérdidas de cloro son constantes. Esto se debe a la reabsorción de cloro en las porciones intestinales terminales, en intercambio con bicarbonato, el cual se pierde en grandes cantidades con las heces. La hipopotasemia se debe, en parte, a las pérdidas intestina-



Figura 3. Aspecto del tumor en resonancia magnética. (Corte sagital.)

les y por otra parte a un hiperaldosteronismo resultante debido a deshidratación. Es el factor desencadenante de la extrema fatiga que presentan los pacientes⁽¹²⁾.

La osteopatía parece ser debida a una estimulación de osteoclastos a través de la PIV por un mecanismo parecido al de la parathormona. El resultado es una osteopenia con niveles normales de fosfatasa alcalina^(13,14).

El diagnóstico de un tumor secretor de PIV está basado en la clínica (diarrea acuosa que no cede con restricción de alimentos o líquidos por vía enteral con un pH elevado, debido a la excreción de bicarbonato con hipopotasemia y una hipo o acloridía) además del aumento en suero de PIV (Normal < 20 pmol/L) (Fig. 2). Otros síntomas facultativos son el rubor, debido a vasodilatación, una hipercalcemia, hipomagnesemia, hiperglucemia e hipo o aclorhidria. Una vez establecido el diagnóstico clínico y serológico el diagnóstico de localización debe incluir un estudio de ecografía abdominal y en algunos casos incluso una resonancia magnética (Fig. 3).

El diagnóstico diferencial incluye todas las formas de dia-

rrhea, sobre todo crónicas secretorias⁽¹⁶⁾, pero en la enfermedad de Verner-Morrison la hipopotasemia es muy acentuada, además de una reducción de la secreción ácida gástrica.

El tratamiento de elección es la extirpación del tumor causante del cuadro una vez restablecido un equilibrio hidroelectrolítico⁽¹⁷⁾. En la infancia es casi siempre posible la extirpación completa del tumor, llegando a la curación, mientras que en la edad adulta, debido a la aparición de metástasis o a la existencia de microtumores pancreáticos múltiples, la curación no es siempre posible. En estos casos se realiza una hormonoterapia intravenosa con somatostatina (150-250 µg/h) o análogos^(3,18) dando buenos resultados. Además, en casos de afectación hepática se recomienda una quimioterapia con streptozotocina y 5-fluorouracilo^(3,19).

Bibliografía

- 1 Verner JV, Morrison AB Islet cell tumour and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Am J Med* 1958; **25**:374-380.
- 2 Marks IN, Bank S, Louw JH Islet cell tumor of the pancreas with reversible watery diarrhea and achlorhydria. *Gastroenterology* 1967; **52**:695-708.
- 3 Becker HD Endokrine Tumoren des Gastro-entero-pankreatischen (GEP) Systems (außer Insulinom und MEN-Syndrome). En: HD Röher. *Endokrine Chirurgie Thieme*, 1987; 97-124.
- 4 Said SI, Mutt V Polypeptide with broad biological activity: Isolation from small intestine. *Science* 1970; **169**:1217-1218.
- 5 Bloom SR, Polak JM, Pearse AGE Vasoactive intestinal peptide and watery diarrhea syndrome. *Lancet* 1973; **2**:14-16.
- 6 Udall JN Secretory diarrhea in children. Newly recognized toxins and hormone secreting tumors. *Pediatr Gastroenterol* 1996; **43**:333-353.
- 7 Swift PGF, Bloom SR, Harris F Watery diarrhea and ganglioneuroma with secretion of vasoactive intestinal peptide. *Arch Dis Child* 1975; **50**:896-899.
- 8 Ruiz-Jiménez JI; Pérez-Aytes R; Segarra V; Trujillo A Ganglioneuroma de mediastino. *An Esp Pediatr* 1979 Feb; **12**(2):151-154.
- 9 Krejs GJ VIPoma Syndrome *Am J Med* 1987; **82**:37-48.
- 10 Boyle JT Chronic diarrhea. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM Textbook of Pediatrics. 1996; 15th Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, S. 1101.
- 11 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.
- 12 Grier JF HA (Watery Diarrhea, Hypokalemia, Achlorhydria) Syndrome: Clinical features, diagnosis and treatment. *South Med J* 1995; **88**:22-24.
- 13 Greenfield EM, Horowitz MC, Lavish SA Stimulation by parathyroid hormone of interleukin 6 and leukemia inhibitory factor expression in osteoblasts is an immediate-early gene response induced by cAMP signal transduction. *J Biol Chem* 1996; **271**:10984-10989.
- 14 Hohmann EL, Levine L, Tashjian AH Vasoactive intestinal peptide stimulates bone resorption via a cyclic adenosine 3', 5'-mo-

- nophosphate dependent mechanism. *Endocrinology* 1973; **112**:1233-1238.
- 15 Davies RP, Slavotinek JP, Dorney SFA VIP secreting tumours in infancy. A review of radiological appearances *Pediatr Radiol* 1990; **20**:504-508.
- 16 Rubino A Secretory diarrhea in infants and children. In: Lebenthal E. Textbook of gastroenterology and nutrition in infancy. 2nd Edition; 1989 Raven Press, New York, S. 1161.
- 17 Brenner RW, Sauli LI, Kerner NM, Schrager GO, Elguenzabal A, Roth J Resection of a vipoma of the pancreas in a 1 5 -year old girl. *J Pediatr Surg* 1986; **21**:983-985.
- 18 Triedemann K, Pritchard J, Long R, Bloom SR Intractable diarrhea in a patient with vasoactive intestinal peptide-secreting neuroblastoma: Attempted control by somatostatin. *Eur J Pediatr* 1981; **137**:217-219.
- 19 Broder LE, Carter SK. Pancreatic islet cell carcinoma: Results of therapy with streptozotocin in 52 patients. *Ann Intern Med* 1973; **79**:108-118.