

# Vipoma asociado a dermatomiositis, tiroiditis de Hashimoto y pancreatitis autoinmune (síndrome poliglandular tipo 3C)

Vipoma associated with dermatomyositis and Hashimoto's thyroiditis-autoimmune pancreatitis (polyglandular syndrome type IIIc)

Hugo Michael García-Ramos<sup>1</sup>, Will Omar Delgado-Vera<sup>1</sup>

García-Ramos HM, Delgado-Vera WO. Vipoma asociado a dermatomiositis, tiroiditis de Hashimoto y pancreatitis autoinmune (síndrome poliglandular tipo 3C). Rev Soc Peru Med Interna. 2022;35(1): 27-31. <https://doi.org/10.36393/spmi.v35i1.653>

### RESUMEN

Mujer de 72 años con diarrea crónica secretora, disfagia orofaríngea, debilidad muscular proximal, compromiso dérmico y bocio multinodular; con imágenes y estudios auxiliares compatible con un VIPoma benigno asociado a una dermatomiositis y un síndrome poliglandular tipo IIIc (tiroiditis de Hashimoto y pancreatitis autoinmune). Fue tratado con corticoides, inmunosupresores y análogos de somatostatina con buena evolución clínica. Sería el primer caso reportado en nuestro país.

Palabras claves: VIPoma, tumor pancreático, dermatomiositis, hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto, síndrome poliglandular tipo IIIc.

### ABSTRACT

A 72-year-old woman with chronic secretory diarrhea, oropharyngeal dysphagia, proximal muscle weakness, dermal involvement and multinodular goiter; with images and auxiliary studies compatible with a benign VIPoma associated with dermatomyositis and a polyglandular syndrome type IIIc (Hashimoto's thyroiditis and autoimmune pancreatitis). She was treated with corticosteroids, immunosuppressants and somatostatin analogues with good clinical evolution. It would be the first case reported in our country.

Keywords: VIPoma, pancreatic tumor, dermatomyositis, hypothyroidism, Hashimoto's thyroiditis, polyglandular syndrome type IIIc.

### INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos son neoplasias provenientes del sistema neuroendocrino difuso, las cuales absorben y descarboxilan aminas precursoras (APUD, por sus siglas en inglés).<sup>1</sup> Los VIPomas son raros, con una incidencia de 1 por 10 millones de persona en la población general, lo cual los hace de difícil diagnóstico.<sup>2,3</sup>

La dermatomiositis es una miopatía inflamatoria consistente en debilidad muscular principalmente proximal con o sin dolor y con alteraciones cutáneas asociadas. La primera asociación entre miositis y neoplasia fue publicada en 1916.<sup>4</sup>

Los síndromes poliglandulares autoinmunes (SPGA) son desórdenes complejos, heterogéneos, afectando a múltiples órganos, tanto endocrinos y no endocrinos. Para establecer el diagnóstico debe comprometer al menos dos o más órganos, y desarrollarse el daño por un componente autoinmune. En el SPGA tipo 3 hay un compromiso de

<sup>1</sup> Médico asistente. Servicio de Medicina Interna. Hospital Nacional EsSalud Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.



tiroides asociado con cualquier otro órgano comprometido de forma autoinmune.<sup>5</sup>

Reportamos el caso de una VIPoma asociado a un síndrome poliglandular tipo 3C, siendo el primero en nuestro medio.

### PRESENTACION DEL CASO

Paciente mujer de 72 años, natural de Trujillo, costa norte de Perú, sin antecedentes patológicos familiares relevantes, sin hábitos nocivos. Con un tiempo de enfermedad de un año caracterizado por diarrea sin moco y sin sangre que no cedía con el ayuno, con una frecuencia de 6 a 8 cámaras al día, de gran volumen (aproximadamente un litro por día), asociado a disfagia a sólidos que progresó a líquidos. Un mes antes del ingreso, se agregó debilidad proximal simétrica progresiva de los miembros superiores e inferiores; y, baja de peso de 10 kilos, motivo por el cual acudió por el servicio de emergencia.

Al ingreso, los signos vitales se encontraban estables; y, al examen físico, se evidenció eritema periorbitario violáceo y a nivel del abdomen, dorso y extremidades máculas eritematosas poiquilodérmicas. En el cuello se palpaba un bocio multinodular difuso y en el examen neurológico impresionaba bradilalia y la fuerza muscular disminuida a predominio proximal a nivel de las cinturas escapular y pélvica. El examen restante no fue significativo.

En los exámenes de la hemática sanguínea y la bioquímica: Hemoglobina 13,2 g/dL, VCM 85,8 fl, HCM 28,9, leucocitos 4 000/mm<sup>3</sup>, plaquetas 346/mm<sup>3</sup>, creatinina 0,39 mg/dL, Na 140,4 mEq/L, K 3,00 mEq/L, DHL 2486, (TGO

(AST) 311 U/L, TGP (ALT) 289 U/L, fosfatasa alcalina 1 770 U/L, GGTP 460 U/L. Bilirrubinas y amilasa dentro de rangos normales. Creatinín fosfoquinasa (CPK) 6 555 U/L (VN: 33-211 U/L).

Para el estudio de la diarrea crónica se solicitó coprocultivo, reacción inflamatoria y parasitológico seriado los cuales fueron negativos; y, serología para VIH, hepatitis, VDRL, HTLV-1, TORCH, EBV fueron no reactivas.

Una colonoscopia sin hallazgos significativos. En las imágenes, la colangiografía evidenció un hígado sin lesiones ni dilatación de la vía biliar intrahepática, con un colédoco ectásico de 9 mm en su tercio distal, sin litiasis, con un páncreas de morfología conservada (Figuras 1a-1c). Ecoendoscopia: parénquima pancreático con estrias

### Perfil tiroideo y hormonal

		Valores normales
TSH	14	
T4L	0.9	
T3L	2,54	
Anti TPO	> 1 000	
Anti TG	> 300	
Calcitonina	< 2	0-22
PTH	15	11-67
ACTH	34	VN 0-46
Cortisol 8 am	13,6	<25

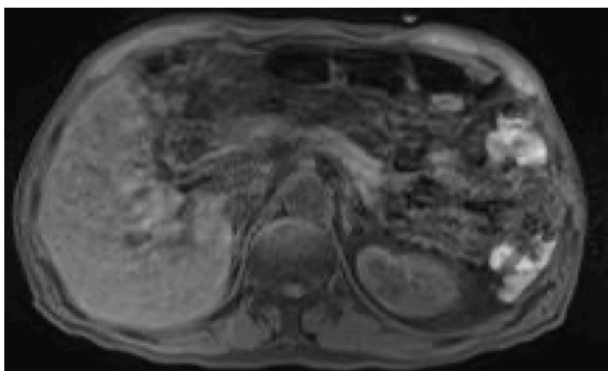
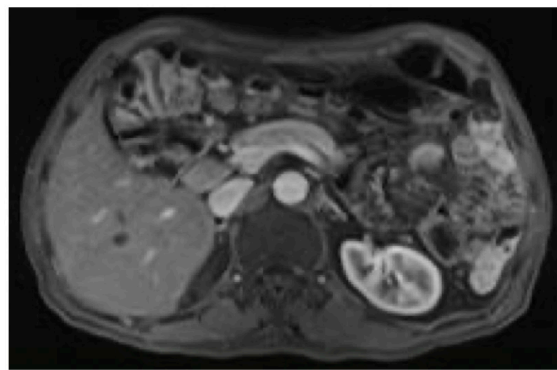
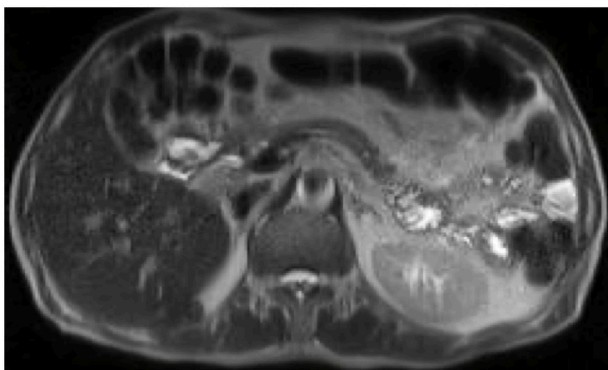
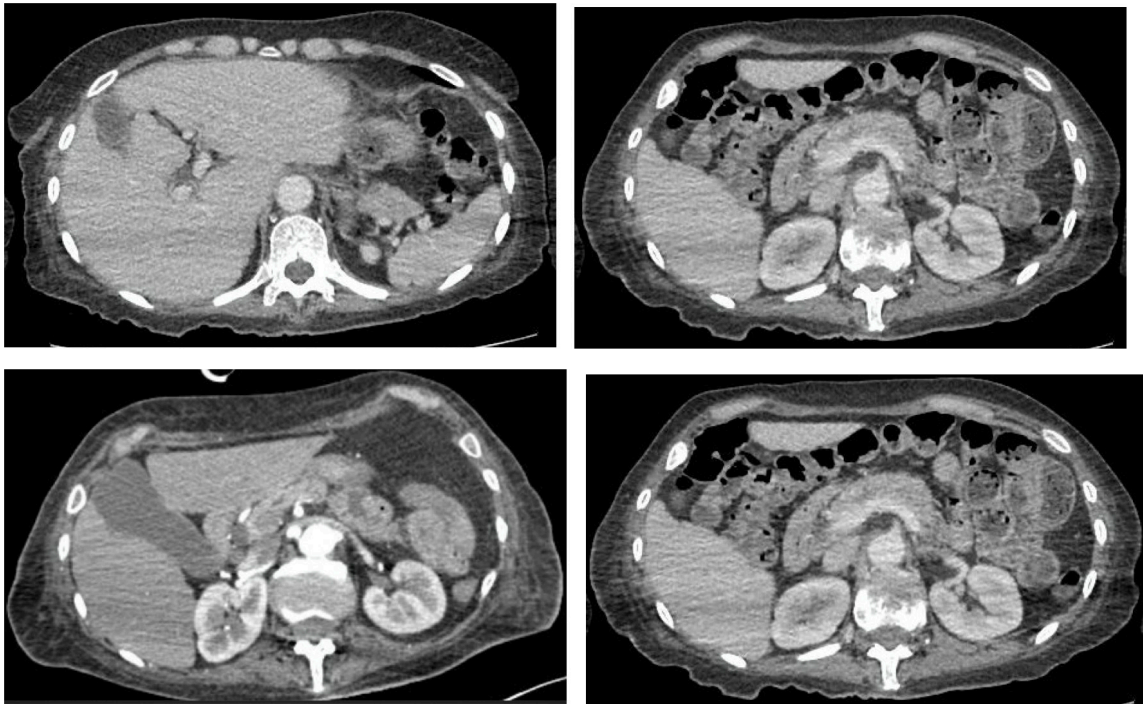
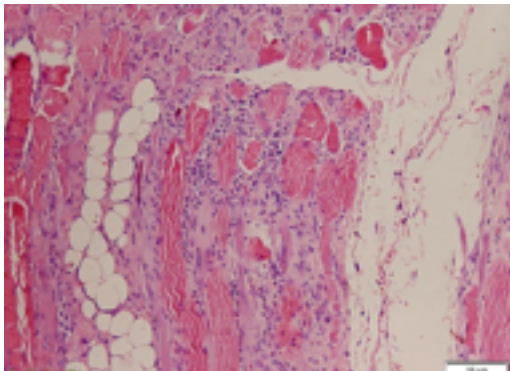


Figura 1. ColangiRMN. Sin lesiones significativas.



**Figura 2a-2d.** TAC abdomino-pélvica con contraste. Ausencia de metastásis.



**Figura 3.** Biopsia de músculo con atrofia e infiltrado inflamatorio consistente con miositis inflamatoria.

hiperecogénicas difusas a predominio de la cabeza, así mismo se halló una lesión focal de 15 x 10 mm doppler negativo que ocluía el lumen del colédoco, Wirsung dilatado de 4,5 mm y adenopatías peripancreáticas de 8 mm. El resultado de la biopsia mostró un infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario y fibrosis periductal, motivo por el cual se solicitó de inmunoglobulina G4, la cual se encontró en rango normal. Se concluyó con el diagnóstico de una pancreatitis autoinmune tipo 2. Finalmente, para completar el estudio de la lesión pancreática, se solicitó cromogranina A: 303,3 ng/ml (VN: 0-100 ng/ml) y péptido intestinal vasoactivo: 85 pg/ml (VN 0-35 pg/ml) haciéndose el diagnóstico de un VIPoma pancreático. Así mismo, en la tomografía contrastada de estadiaje no se evidenció lesiones en otros órganos (Figuras 2a-2d).

Para el estudio de la debilidad muscular proximal se realizó una electromiografía la cual reveló un patrón con un potencial de amplitud muscular disminuido en todos los nervios, compatible con una miopatía inflamatoria y creatina fosfoquinasa (CPK) muy elevada, con anticuerpos antinucleares (ANA) en una dilución de 1/5120 con patrón nuclear y moteado fino. La biopsia muscular reportó un infiltrado inflamatorio crónico perivascular y perimisial, así como atrofia perifascicular (Figura 3). Con estos hallazgos sumados a la disfagia orofaríngea progresiva y la afectación de piel previamente descrita se concluyó el diagnóstico de dermatomiositis.

Finalmente, dentro del estudio del eje hormonal tiroideo se encontró un cuadro de hipotiroidismo con antiTPO y antiTG elevados (Tabla 1). Ecografía de tiroides: bocio multinodular TIRADS 3 con biopsia por aspiración aguja fina cuya descripción era compatible con tiroiditis de Hashimoto. Este último aunado a la pancreatitis crónica previamente descrita nos hizo el diagnóstico de un síndrome poliglandular tipo 3 B.

En la evolución, la paciente recibió pulsos de metilprednisolona por cinco días; sin embargo, la debilidad muscular progresó y generó un cuadro de insuficiencia respiratoria requiriendo soporte ventilatorio invasivo en unidad cuidados intensivos (UCI), motivo por el cual se administró pulsos de ciclofosfamida 0,5 gr/m<sup>2</sup> con lo cual hubo mejoría de la mecánica respiratoria y saliendo de UCI. Al ser una lesión pancreática pequeña, y por el estado crítico de paciente, no se planteó el manejo quirúrgico y con terapia de mantenimiento con prednisona a 1 mg/kg más azatriopina 2-3mg/kg/día. Para la diarrea crónica se



empleó octreotide 50 mg sc cada 8h y levotiroxina a 1,6 ug/kg/día para la tiroiditis, con buena evolución clínica saliendo de alta y control por consultorio externo.

## DISCUSIÓN

Los VIPomas son un tipo de tumores neuroendocrinos funcionantes que estimulan la producción de péptido intestinal vasoactivo (VIP), el cual presenta una estructura similar a la secretina, actuando mediante sus receptores VIP1 Y VIP2, estimulando la producción de adenosina monofosfato cíclico (AMPC) por el tracto intestinal y generando una diarrea tipo secretora abundante mayores de un litro por día, conocida también como “cólera pancreático”. Otro efecto es generar un hiperaldosteronismo secundario, manifestado por la secreción de electrolitos causando hipokalemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia, entre otros; así mismo, inhibe la producción ácido gástrico generando aclorhidria e incrementa la glucogenolisis hepática. Fue descrito por primera vez por Verner Morrison en 1958.<sup>6</sup>

Schizas et al. en una revisión sistemática de 65 casos, con una media de edad de 54 años (rango de 18 a 75 años), fue más frecuente en sexo femenino 53,8%; siendo la cola páncreas la ubicación más frecuente 53,8%, luego la cabeza 30,8% y cuerpo 15,4%.<sup>7</sup> También pueden encontrarse en otras estructuras como bronquios, hígado, retroperitoneo, tiroides o adrenales y ganglios simpáticos conocidos como neurogénicos. Solo el 5% está asociado a neoplasias endocrinas múltiples tipo 1 (NEM-1). El 70 a 90 % son malignos y 60 a 50% presentan metástasis al momento del diagnóstico, siendo el hígado la ubicación más frecuente.<sup>7</sup> Ghaferi et al, en una serie de 35 casos, evidenciaron que el síntoma más común fue la diarrea secretora en casi el 100%; sin embargo, puede haber otros síntomas como enrojecimiento facial, distensión abdominal, náuseas o vómitos, letargia y baja de peso. Para la sospecha diagnóstica se requiere el dosaje de VIP mayor a 75 pg/dl asociado cuadro clínico previamente descrito.<sup>6,8,9</sup> En las imágenes, la tomografía es muy sensible cuando la tumoración es mayor de 3 cm; y, en caso de menor diámetro, la resonancia magnética y otras pruebas invasivas como ecoendoscopia son útiles para su manejo. Finalmente, tenemos al PET-Scan con trazadores de octreotide, el cual nos ayuda a ver extensión de enfermedad y seguimiento. Para el estadiaje se usa el sistema propuesto por la OMS, en 2017, donde se incluye las características histopatológicas y el índice de proliferación o ki-67.<sup>10</sup>

Dentro del tratamiento, en primer lugar, tenemos a la fluidoterapia y reemplazo de electrolitos. Según la sociedad norteamericana de tumores neuroendocrinas, los análogos de somatostatina como el octreotide son la primera elección para manejo de los síntomas, pueden reducir hasta un 80% la secreción de VIP y mejorando la diarrea; también se pueden usar loperamida u otros opiáceos y en casos refractarios se ha visto el beneficio de los antagonistas de los receptores de serotonina, como ondasetrón. El abordaje quirúrgico más frecuente fue la pancreatectomía distal seguida de la

pancreatoduodenectomía (cirugía de Whipple). En caso de extensión hepática se puede abordar con resección local cuando son únicas. Así mismo, la terapia de ablación y embolización serían útiles. En casos no resecables el uso de everolimus y sunitinib pueden ser empleados con buena respuesta y mejorando la sobrevida en los pacientes.<sup>11,12</sup>

Por otro lado, la asociación de dermatomiositis y cáncer es muy variable con series donde van del 6% al 60%, generalmente preceden a la neoplasia 5 a 10 años antes; en un estudio de Hill et al, solo un 3,8% aproximadamente se asoció a cáncer de páncreas. Siendo este caso poco usual y uno de los primeros reportes de asociación con tumores neuroendocrino tipo VIPomas.<sup>4,13</sup> En todo caso, consideramos que la dermatomiositis de la paciente estuvo relacionada con el síndrome poliglandular 3C antes que con el VIPoma, dado que este no era un carcinoma.

Finalmente, en este caso se muestra la asociación de tiroiditis de Hashimoto y pancreatitis autoinmune lo cual corresponde a un síndrome poliglandular tipo IIC (SPG IIC), que un trastorno autosómico dominante poligenético más frecuente en edad adulta, causado por una respuesta inmune humoral y celular desregulada que genera la producción de citocinas proinflamatorias por los linfocitos T colaboradores y formación de autoanticuerpos generando infiltración linfocitaria en órganos específicos, como la tiroides y el páncreas.<sup>14-15</sup>

En conclusión, dentro del abordaje de la diarrea crónica secretora, los tumores neuroendocrinos deben formar parte del diagnóstico diferencial, siendo de vital importancia en el caso de VIPomas cuando se presenta una diarrea de gran volumen asociada a trastornos de electrolitos y ácido base; así mismo, en todo paciente con disfagia orofaríngea progresiva asociada a debilidad proximal se debe plantear la posibilidad de una miopatía inflamatoria, siendo la dermatomiositis la más común y también recordar que puede preceder a la aparición de una neoplasia oculta; finalmente, cuando hacemos el diagnóstico de un tiroiditis de causa autoinmune se debe descartar si hay compromiso en otros ejes hormonales y buscar compromiso en órganos específicos completando los estudios con la finalidad de descartar un síndrome poliglandular. Es el primer reporte en nuestro país de la asociación de estas tres entidades autoinmunes con un VIPoma, siendo importante que el médico internista conozca estas, afín de poder hacer un tratamiento temprano porque mejora el pronóstico y sobrevida.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Öberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Practice of Research Clinical Gastroenterology*. 2005;19(5):753-81.
2. Farina DA, Krogh KM, Boike JR. Chronic diarrhea secondary to newly diagnosed VIPoma. *Case Rep Gastroenterol*. 2019;13:225-9.
3. Friesen SR. Update on the diagnosis and treatment of rare neuroendocrine tumors. *Surg Clin*. 1987;67:379-93.
4. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson Ba, Pukkala E, Mellekjaer L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet*. 2001;357:96-100.
5. Frommer L, Kahaly GJ. Autoimmune polyendocrinopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(10):4769-4782.

6. Ghaferi AA, Chojnacki KA, Long WD, Cameron JL, Yeo CJ. Pancreatic VIPomas: subject review and one institutional experience. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(2):382-93.
7. Schizas D, Mastoraki A, Bagias G, Patras R, Moris D, Lazaridis II, et al. Clinicopathological data and treatment modalities for pancreatic vipomas: a systematic review. *J BUON.* 2019;24(2):415-23.
8. Miranda G, Luna L. VIPoma en retroperitoneo de adulto mayor, causa de diarrea crónica en localización infrecuente. *Rev Gastroenterol Peru.* 2015;35(4):355-7.
9. Batchner E, Madaj P, Gianoukakis AG. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Res.* 2011;36(1):35-43.
10. Guilmette JM, Nosé V. Neoplasms of the Neuroendocrine Pancreas: An update in the classification, definition, and molecular genetic advances. *Adv Anat Pathol.* 2019;26(1):13-30.
11. Parbhu SK, Adler DG. Pancreatic neuroendocrine tumors: contemporary diagnosis and management. *Hosp Pract.* 2016;44(3):109-19.
12. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, de Herder WW, Goldsmith SJ, Klimstra DS, et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas.* 2010;39(6):735-52.
13. Andrade-Ortega L. Miopatías y relación con el cáncer. *Reumatol Clin.* 2009;5 Suppl 3:28-31.
14. Pham-Dobor G, Hanák L, Hegyi P, Márta K, Párniczky A, Gergics M, et al. Prevalence of other autoimmune diseases in polyglandular autoimmune syndromes type II and III. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(9):1-9.
15. Yetrin Maradiaga R. Síndrome poliglandular autoinmune tipo III C: reporte de caso. *Rev Cient Cienc Med.* 2018; 21(2): 56-59.

## CORRESPONDENCIA:

Hugo García Ramos,  
hugo.garcia.r@upch.pe

Fecha e recepción: 05-11-2021.

Fecha de aceptación: 24-01-2022.

Fuentes de financiamiento: por los autores.

Conflictos de interés: ninguno, según los autores.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES: HGR y WDV han participado en la concepción y diseño del artículo y aprobación de la versión final del manuscrito. HGR elaboró el primer borrador del artículo.