

Insulinoma. Informe de un caso

Mayor M.C. Carlos Daniel **Lever-Rosas**,* Mayor M.C. Alfredo **Enríquez-Pogan**,* M.C. Juan José **Chávez-Rodríguez**,* Mayor M.C. Jorge Luis **Galván-González**,** Tte. Cor. M.C. Mario **Cardona-Pérez*****

Hospital Central Militar y Escuela Militar de Graduados de Sanidad. Ciudad de México

RESUMEN

Los insulinomas son tumores endocrinos del páncreas, poco frecuentes, con preferencia sobre el sexo femenino, con edad promedio en la quinta década de la vida. El cuadro clínico es prolongado y se caracteriza por neuroglicopenia, que puede involucrar la pérdida de la conciencia, crisis convulsivas, dificultad para despertar, alteraciones visuales, confusión, letargia, debilidad, conducta anormal, lenguaje farfullado, ganancia de peso y déficit motores transitorios, así como síntomas autonómicos caracterizados por tremor, diaforesis y palpitaciones. Los criterios actuales para determinar la presencia de un insulinoma son 1) documentar niveles de glucosa en sangre menores de 40 mg/dL, 2) niveles de insulina concomitantes iguales o mayores a 6 µU/mL, 3) niveles elevados del péptido-C (> 200 pmo/L, y 4) determinación de sulfonilureas negativos. El método diagnóstico más preciso es el ultrasonido transoperatorio. El tratamiento definitivo es posible a través de la cirugía con muy baja morbi-mortalidad. La evolución del cuadro es en la mayoría benigno con un pronóstico favorable.

Palabras clave: Insulinoma, neuroglicopenia, crisis convulsivas.

Insulinoma. A case report

SUMMARY

Insulinomas are pancreatic endocrine tumors. They are uncommon with female preference, the average age of presentation is the fifth decade of life. The symptoms are prolonged, characterized by neuroglycopenic symptoms which involve syncope, seizures, visual disorders, confusion, numbness, weakness, letargy, abnormal behavior, transitory motor deficiency and weight increase as well as autonomic symptoms which involve tremor and palpitations. The current diagnostic criteria to determine insulinoma presence are 1) Blood glucose level < 40 mg/dL; 2) Concomitant insulin level = a 6 µU/mL; 3) High peptide C levels (> 200 pmo/L) and 4) Negative sulfonylurea test. The most precise diagnostic tool is transoperative ultrasonography. The definitive treatment is possible with surgery with low morbidity and mortality. The evolution is mostly benign and the prognosis is favorable.

Key words: Insulinoma, neuroglycopenia, seizures.

* Residente de Cirugía General, Escuela Militar de Graduados de Sanidad, Hospital Central Militar, Ciudad de México.

** Jefe de Residentes de Cirugía General, Hospital Central Militar, Ciudad de México.

*** Jefe del Área de Transplante. Hospital Central Militar, Ciudad de México.

Correspondencia:

Mayor M.C. Carlos Daniel Lever Rosas
Rabaul #505
Col. Electricistas
Deleg. Azcapotzalco
México, D.F. CP 02060.
Tel. 5561-54-01

Recibido: Agosto 11, 2001.

Aceptado: Agosto 29, 2001.

El insulinoma, un tumor endocrino del páncreas, es poco frecuente y tiene manifestaciones clínicas que hacen confundir su diagnóstico.

Resumen clínico

Paciente femenino de 50 años de edad y con el antecedente de importancia de tres años de evolución con crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas (CCTCG) controladas con difenilhidantoína, referida de un hospital de segundo nivel por cuadro clínico de hipoglucemia y (CCTCG). Ingresa al Hospital Central Militar para estudio por cuadros de hipoglucemia, caracterizados por escalofríos, somnolencia, confusión, diaforesis, taquicardia, con glice-

mias determinadas de hasta 19 mg/dL acompañada de CCTCG. Su exploración clínica con peso de 54 kg, talla de 1.52 m, sus signos vitales normales y de sus estudios de laboratorio presentaba una anemia normocítica normocrómica. Durante su encama presentó múltiples cuadros de hipoglucemia determinados por glucosa en sangre menor de 40 mg/dL cuadro clínico característico, el cual revertía con manejo de glucosa. Se estudió otra posible causa de las CCTCG con RMN de encéfalo, TC de cráneo y electroencefalograma, sin datos anormales. Se atribuye el cuadro de CCTCG a los eventos de hipoglucemia y se determinó que su etiología se debía a una hipoglucemia orgánica, por un insulinoma, a pesar de una relación de insulina/glucosa de 0.34, USG abdominal, TC abdominal con foco en páncreas (*Figura 1*) y de arteriografía pancreática (*Figura 2*), todas ellas dentro de lo normal. Se realizó laparotomía exploradora con los hallazgos de una masa palpable en la cola del páncreas de aproximadamente 1.5 cm de diámetro, corroborado con USG transoperatorio (*Figura 3*), por lo que se realizó pancreatectomía distal (*Figura 4*). El informe histopatológico de la masa (*Figura 5*) fue de carcinoma neuroendocrino y las tinciones de inmunohistoquímica de tejido pancreático con tumor de células de los islotes, con patrón sólido, positivo con sinaptofisina, cromogranina e insulina (insulinoma). Se complicó



Figura 1. Tomografía computarizada en la cual el reporte no evidenció la masa, pero en forma retrospectiva parece ser el sitio donde se señala por la flecha.

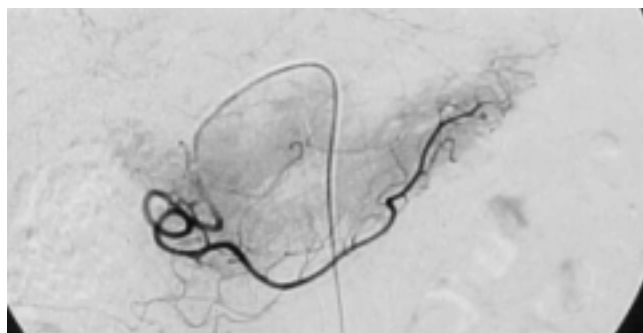


Figura 2. Arteriografía selectiva del páncreas donde no se demuestra la masa tumoral.

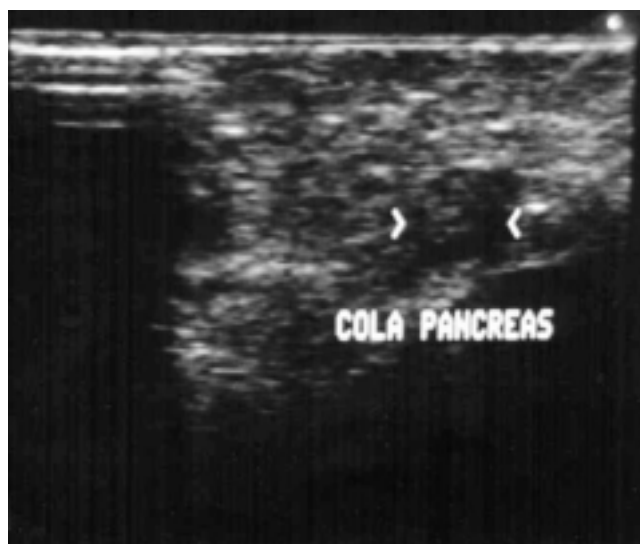


Figura 3. Ultrasonografía transoperatoria que delimita a la lesión tumoral en la cola del páncreas.

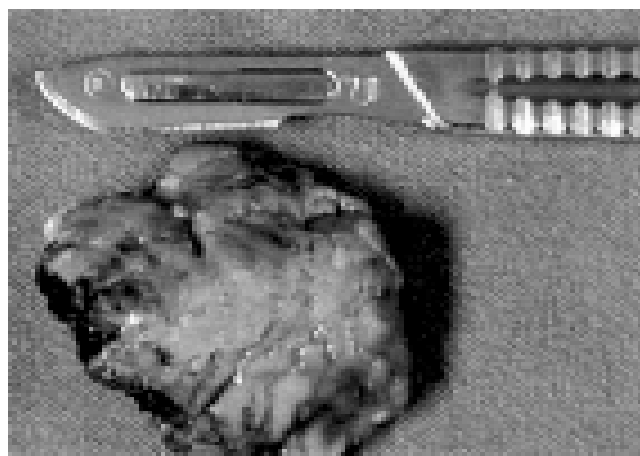


Figura 4. Segmento del páncreas resecado (cola de páncreas).

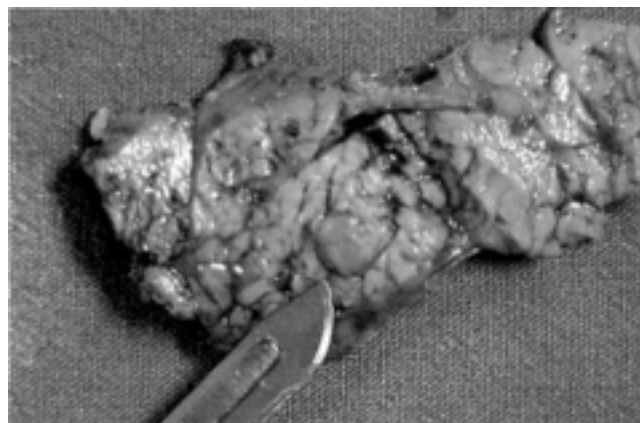


Figura 5. Insulinoma que se señala con la punta de la hoja del bisturí entre el parénquima pancreático.

postoperatoriamente con una colección residual misma que se drenó por medio de radiología intervencionista, con reporte de cultivo de secreción de *Staphylococcus epidermidis*. Su evolución posterior ha sido satisfactoria.

Discusión

La incidencia de los insulinomas es de uno a cuatro por un millón de personas al año. La edad de la paciente se refiere al común de los referidos en la literatura con un promedio de 47 años, siendo de 50 años en el nuestro. Hay predominio sobre el sexo femenino como fue en nuestro caso con una tasa de 57% contra 43% de los hombres. La duración de los síntomas en meses con una media de 46, nuestro caso tuvo una duración de 36 meses.^{1,3-9,13}

Aunque los criterios actuales para determinar la presencia de un insulinoma son: 1) Documentar niveles de glucosa en sangre menores de 40 mg/dL, 2) Niveles de insulina concomitantes iguales o mayores a 6 µU/mL, 3) Niveles elevados del péptido-C (> 200 pmol/L) y 4) Determinación de sulfinilureas negativos.^{1,7} Con respecto al diagnóstico del insulinoma, la paciente presentaba una evolución de tres años con cuadros de CCTCG y en un encame se demostró hipoglucemia, por lo que se refirió a un tercer nivel de atención donde manifestó cuadros de hipoglucemia cuando se encontraba en ayuno menor a las 8 h, manifestado clínicamente por cuadro de diaforesis, somnolencia, confusión y taquicardia con determinación de glucosa menor de 40 mg/dL (entre 19 mg/dL hasta 50 mg/dL), que revertían al manejo con soluciones glucosadas y son compatibles con la triada clásica descrita por Whipple de: 1) síntomas de hipoglucemia, 2) nivel de glucosa en plasma menor de 50 mg/dL y 3) alivio de los síntomas con la administración de glucosa.^{1,3} Se menciona en la literatura que el cuadro de neuroglucopenia puede ser muy prolongado e inclusive mal diagnosticado. Puede manifestarse por la pérdida de la conciencia, crisis convulsivas, dificultad para despertar, alteraciones visuales, confusión, letargia, debilidad, conducta anormal, lenguaje farfuleado, ganancia de peso y déficit motores transitorios así como síntomas de autonómicos caracterizados por tremor, diaforesis y palpitaciones.^{3-7,14}

La determinación del índice insulina/glucosa de 0.34 que se encontró a la paciente, no se relaciona con un cuadro de hiperinsulinemia, y ha sido informado que esta relación (cuando el índice insulina/glucosa 0.30 o menor) sólo se ha presentado en 19% de los casos informados por Grant. Por lo que se hace énfasis principalmente en la determinación de insulina en sangre que sea mayor de 6 µU/mL para tomarlo como criterio diagnóstico.¹

Para tratar de diagnosticar la presencia de un insulinoma a nuestra paciente se le realizó USG abdominal, donde no se encontró evidencia de patología. El USG tiene reportada en la literatura una sensibilidad variada desde 0 al 67%. También se realizó una TC con foco en páncreas sin poder detectarlo. La sensibilidad en este tipo de estudio es de 11 a 73%. Así también se realizó una arteriografía del páncreas, la cual

no evidenció la lesión. Esta última tiene una sensibilidad de 35 a 91%. Se realizó transoperatoriamente un USG, que sí demuestra la lesión y que se ha reportado una sensibilidad de 90 al 100%.^{1,3-8,10,12}

Existe controversia para el diagnóstico del insulinoma. Hay quienes recomiendan únicamente la realización de ultrasonido transoperatorio y palpación del páncreas durante la cirugía para la identificación del tumor, con tan buenos resultados de 90 hasta 100% de los casos.^{2,7,11} Sin embargo, Dolan y Celso refieren que el estudio de elección para encontrar un insulinoma es el ultrasonido endoscópico, el cual tiene una sensibilidad de 57 al 96%, siendo más preciso para los tumores que se localizan en la cabeza del páncreas y menos para aquellos que se encuentran en la cola del páncreas.^{3,12} Así mismo, el estudio de TC es importante para descartar metástasis hepáticas o la presencia de un tumor primario maligno grande.^{1,3-5}

Uno de los métodos invasivos para encontrar un insulinoma oculto son las muestras de la vena porta transhepática percutánea, donde se determina el gradiente de insulina ($GI = 100 \times [(Concentración\ selectiva\ de\ insulina\ máxima - concentración\ de\ insulina\ periférica\ simultánea) / (concentración\ de\ insulina\ periférica\ simultánea)]$) siendo positivo con valores = 50%.^{6,7}

Con una sensibilidad del 75 al 77%.^{3,6,7} Aunque Norton no refirió complicaciones al respecto, Menegaux refiere 4% en ellas y no la recomienda por lo invasivo, así como Grant no la aconseja por los costos además de la falta de experiencia para la determinación del sitio y más aún las conclusiones que ellos refieren al igual que Doherty, es que solamente en un caso se justificó la resección del páncreas con base en la localización transhepática del mismo.⁶

Otro método, descrito por O'shea, es la estimulación a través de las arterias que irrigan al páncreas con gluconato de calcio, midiendo los valores de insulina a nivel de la vena hepática derecha para encontrar el sitio posible de un insulinoma es muy útil y puede ser utilizado en aquellos casos con criterio quirúrgico para la resección de lesiones que no son demostrables transoperatoriamente ni por palpación ni por ultrasonido.¹³ Se informa una sensibilidad de la muestra venosa estimulada por vía arterial de 90%.^{3,8}

El tratamiento de elección es quirúrgico y dependerá de su localización. En nuestro caso la localización del tumor fue dentro del parénquima de la cola del páncreas, por lo que se realizó pancreatectomía distal. Esta localización ha sido reportada en 23% de los casos y el procedimiento que se realizó en 33%. Era palpable al momento de la cirugía, como es referido en la mayoría de los casos (88%) y su tamaño era del promedio dado a conocer en la literatura (media de 1.5 cm) además de único.¹⁻⁶

Otra modalidad terapéutica es la enucleación dependiendo de la localización del tumor, sobre todo si se halla en la cabeza del páncreas y en raras ocasiones se recomendará una pancreatectomía proximal. En caso de no encontrar al insulinoma, no se recomienda por ningún modo realizar algún tipo de resección, ya que existe la posibilidad de dejar el tumor.^{1,3-8,15}

Las complicaciones postoperatorias que van desde 14 al 43.6%, pueden ser desde fístulas pancreáticas, pseudoquistes y colecciones residuales, siendo esta última la nuestra que se manejó por medio de radiología intervencionista y generalmente su evolución es favorable.^{4,8,11}

La mortalidad quirúrgica para este padecimiento es desde 0 a 7.7%.^{4,8,11}

La neoplasia hallada tenía un comportamiento benigno, no se encontraron datos de actividad tumoral fuera del páncreas, se hallaba encapsulada, y como se refiere en el reporte hecho por López Alvarenga, su evolución clínica fue prolongada compatible con los resultados descubiertos en su estudio, donde refiere que los tumores de tipo maligno son más agresivos y el retraso en el diagnóstico es más corto que en los casos de tipo benigno.⁹

La prevalencia de tumores benignos es desde 80 al 90% y de malignos desde 7.5 al 16.7%.^{6,8,11,12,15}

Conclusión

La prevalencia de insulinoma es baja, hay que pensar en ella para llegar al diagnóstico, sobre todo por el tiempo que transcurre de los síntomas. Hay predominio del sexo femenino, en edad adulta. El diagnóstico se basa en pruebas de medición de glicemia e insulina y para determinar el sitio, tamaño y excluir metástasis son necesarios únicamente un ultrasonido y una tomografía. El problema radica en tumores ocultos, aunque con el ultrasonido transoperatorio y la palpación se pueden encontrar casi la totalidad de los tumores, se debe tener cuidado en casos selectos por la localización de la mayor producción de insulina por medio de métodos invasivos. La gran mayoría son únicos, localizados dentro del páncreas, benignos y miden menos de 2 cm. El pronóstico es favorable en la gran mayoría de ellos. El tratamiento quirúrgico es posible con excelentes resul-

tados en la mayoría de los casos y con mínima mortalidad y morbilidad.

Referencias

1. Grant CS. Surgical aspects of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 1999; 28: 533-54.
2. Owens LV, Huth JF, Cance WG. Insulinoma: Pitfalls in preoperative localization. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21(3): 326-8. [Abstract]
3. Dolan JP, Norton JA. Occult insulinoma. *Br J Surg* 2000; 87: 385-7.
4. Lo C-Y, Lam KY, Kung AWC y cols. Pancreatic insulinomas. A 15 years experience. *Arch Surg* 1997; 132: 926-30.
5. Menegaux F, Schmitt G, Mercadier M y col. Pancreatic insulinoma. *Am J Surg* 1993; 165: 243-8.
6. Norton JA, Shawder TH, Doppman JL y cols. Localization and surgical treatment of occult insulinomas. *Ann Surg* 1990; 212: 615-20.
7. Doherty GM, Doppman JL, Shawker TH y cols. Results of a prospective strategy to diagnose, localize, and resect insulinomas. *Surgery* 1991; 110: 989-97.
8. Kuzin NM, Egorov AV, Kondrashin SA y cols. Preoperative and intraoperative topographic diagnosis of insulinomas. *World J Surg* 1998; 22: 597-8. [Abstract]
9. López Alvarenga JC, Cáceres Agrda N, Rivera L y cols. Diagnosis of malignant an benign insulinoma. Experience of the National Institute of Nutrition. *Rev Invest Clin* 1999; 51: 167-73. [Abstract]
10. Marubayashi S, Tanaka T, Shimizu Y y cols. Tumor localization studies and surgical treatment in patients with insulinoma. *Hiroshima J Med Sci* 1998; 47: 69-72. [Abstract]
11. Hashimoto LA, Walsh RM. Preoperative localization of insulinomas is not necessary. *J Am Col Surg* 1999; 189: 368-73. [Abstract]
12. Celso Ardengh J, Rosenbaum P, Gane AJ y cols. Role of EUS in the preoperative localization of insulinomas compared with spiral CT. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 552-5.
13. O'shea D, Rohrer-Theus AW, Lyn JA y cols. Localization of insulinomas by selective intraarterial calcium injection. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1623-7.
14. Berman N, Genter P, Chou H-F y cols. Erratic oscillatory characteristics of plasma insulin concentrations in patients with insulinoma: Mechanism for unpredictable hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2899-903.
15. Grant CS. Insulinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7: 819-44. [Abstract]