

Caso clínico

Insulinoma detectado por ultrasonografía endoscópica: reporte de un caso

Alejandro Leos García,* Jesús Zacarías Villarreal Pérez,** Aldo Azael Garza Galindo***

RESUMEN

Los insulinomas son tumores de las células de los islotes del páncreas que desarrollan síntomas de hipoglucemia debido a una secreción inapropiada de insulina. Generalmente se presentan como un adenoma solitario y con menor frecuencia como múltiples microadenomas o insulinomas malignos. La incidencia es aproximadamente de un caso por millón de personas por año y se presentan en pacientes por arriba de los treinta años de edad. Están principalmente situados en la cola o cuerpo del páncreas. El diagnóstico está basado en los síntomas relacionados con la hipoglucemia, los niveles de glucosa por debajo de 50 mg/dL y niveles altos de insulina y Péptido-C en una muestra en ayuno. El tratamiento inicial es la resección quirúrgica del tumor, pero si existe alguna contraindicación para realizarse, el tratamiento médico debe ser considerado. A continuación se describe el caso de un paciente con un insulinoma, al cual se corrobora dicho diagnóstico por medio de ultrasonografía endoscópica y revisión de la literatura.

Palabras claves: hipoglucemia, insulina, insulinoma, péptido-C, ultrasonido endoscópico.

ABSTRACT

Insulinomas are islet cell tumors of the pancreas that produce hypoglycemic symptoms due to inappropriate insulin secretion. They appear generally as solitary adenomas, and less commonly as multifocal microadenomas or malignant insulinomas. Their incidence is approximately one case per one million population per year, and they appear mostly in patients over thirty years old. They are mainly situated in the tail or body of the pancreas. The diagnosis is based on the symptoms related to hypoglycemia, a blood glucose level under 50 mg/dL and high levels of fast insulin and C-peptide. Selective angiography is the best preoperative procedure to localize the tumor. Occult adenomas, which cannot be represented by preoperative imaging diagnosis, are detectable through intraoperative methods. Primary treatment of insulinoma is surgical resection of the tumor. When it fails or is contraindicated, medical treatment should be considered. We present a case of a patient with an insulinoma detected by an endoscopic ultrasound and a brief discussion of this disease.

Key words: Hypoglycemia, insulin, insulinoma, C-peptide, endoscopic ultrasound.

Los tumores endocrinos del páncreas tienen un espectro clínico muy amplio y a menudo engañoso debido a las distintas hormonas que suelen producirse y liberarse. Sin embargo, en la actualidad se dispone de técnicas que permiten identificarlos y determinar su naturaleza en la mayoría de los casos: insulinoma, gastrinoma, somatostatina, glucagonoma y tumor carcinoide.¹ El

diagnóstico depende de los síntomas y de la identificación de la hormona responsable. La prevalencia de tumores funcionales es baja, aproximadamente 10 por cada millón de personas.² Su incidencia anual es de 1 a 4 por millón.³

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 56 años con antecedente de depresión mayor bajo tratamiento farmacológico con fluoxetina en los dos últimos años previos a su ingreso, y sin antecedentes familiares de diabetes mellitus o hipoglucemia.

Inició con alteración del estado de conciencia (estupor). Fue trasladada a un hospital donde le detectan glucemia menor de 40 mg/dL; mostró mejoría tras la administración de glucosa intravenosa. Tras egresar del hospital, siguió padeciendo múltiples episodios de palpitations, diaforesis, debilidad generalizada y temblor fino, principalmente durante las mañanas,

* Departamento de Medicina Interna.

** Servicio de Endocrinología.

*** Servicio de Gastroenterología.

Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL.

Correspondencia: Dr. Alejandro Leos García. Departamento de Medicina Interna, Facultad de medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL. Avenida Madero y Gonzalitos sin número, colonia Mitras Centro, CP 64460. Monterrey, Nuevo León, México. E-mail: alexlega@hotmail.com
Recibido: agosto, 2006. Aceptado: diciembre, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

síntomas que desaparecían al ingerir carbohidratos simples. Permaneció así durante tres meses. Al padecer síntomas de manera súbita hubo alteración del estado mental, caracterizado por lenguaje incoherente y agitación psicomotriz, fue referida al Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL para valoración y manejo; le fue corroborada hipoglucemia menor de 40 mg/dL y los síntomas mejoraron con la administración de dextrosa intravenosa al 50% I.V. El examen físico no exhibió datos relevantes: sin defectos campimétricos en la exploración visual, sin galactorrea, abdomen blando, no doloroso y palpación sin masas ni organomegalias. Los exámenes de laboratorio al ingreso mostraron glucosa de 123 mg/dL, creatinina de 0.7 mg/dL y pruebas de funcionamiento hepático normales. Se realizó prueba de ayuno de 72 h, que se detalla en el cuadro 1. En donde se describen

Cuadro 1. Estudios de laboratorio

	10 h de ayuno	11 h de ayuno	Rangos normales
Glucosa (mg/dL)	37	23	70-100
Insulina (UI/mL)	23	16.2	< 6
Péptido-C (ng/mL)	4.7	2.8	< 1
Relación insulina/glucosa	0.62	0.70	< 0.3

los valores obtenidos de glucosa, insulina, péptido-C y el cociente insulina/glucosa a las 10 y 11 h de ayuno. Con los resultados y con la casi certeza del diagnóstico de insulinoma, se realizó ultrasonido endoscópico utilizando un ecoendoscopio (Pentax Precision Instrument Corp.; Orangeburg, NY), con el que se advirtió una lesión redondeada de bordes bien definidos en la cabeza del páncreas, con diámetros de 2.0 x 1.7 cm (figura 1). Posteriormente, mediante TAC helicoidal contrastada de abdomen se observó un tumor de aspecto nodular de 2 cm de diámetro en el proceso uncinado del páncreas, con captación importante del material de contraste; el aspecto del hígado era normal y no había linfadenopatía concomitante (figura 2). Luego, se llevó a la paciente a laparotomía y se le halló un tumor de 2 cm de diámetro, color marrón violáceo, en la cara posterior de la cabeza del páncreas. Al no haber hallazgo de invasión local o metástasis hepática, se realizó enucleación del mismo y se envió al área de histopatología para su estudio (figura 3).

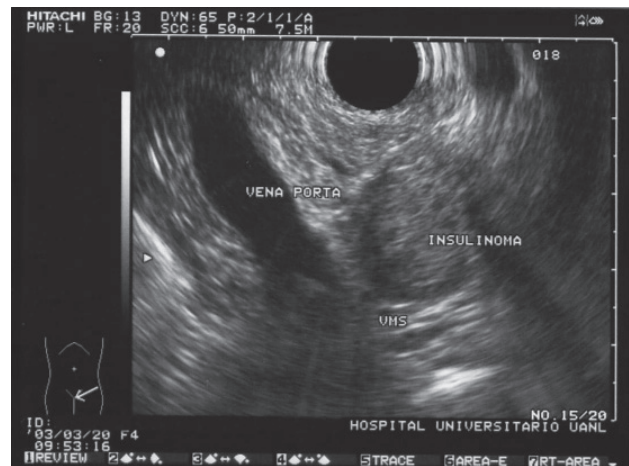


Figura 1. Vista endosonográfica de una masa hipoecoica localizada en la cabeza del páncreas, cercana al conducto pancreático.

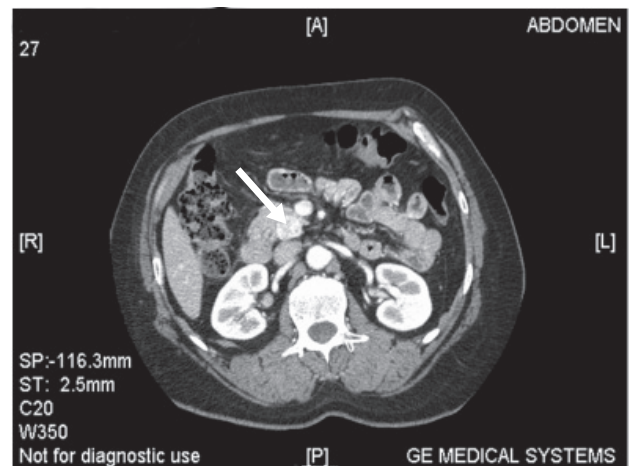


Figura 2. TAC helicoidal de abdomen con hallazgos de una lesión nodular hipervascular de 2 cm de diámetro en el proceso uncinado del páncreas (flecha blanca).

En el reporte histopatológico se describe en datos de células pequeñas con cromatina glandular, sin necrosis ni mitosis, que forman un patrón glandular de trabéculas y áreas sólidas (figura 4). La tinción y el estudio inmunohistoquímico fueron positivos para cromogranina A. Después de su egreso, la recuperación no tuvo complicaciones y después de seis meses no hay recurrencia de síntomas.

DISCUSIÓN

El primer reporte de insulinoma fue hecho por Wilder en 1927.⁴ Los insulinomas son tumores poco

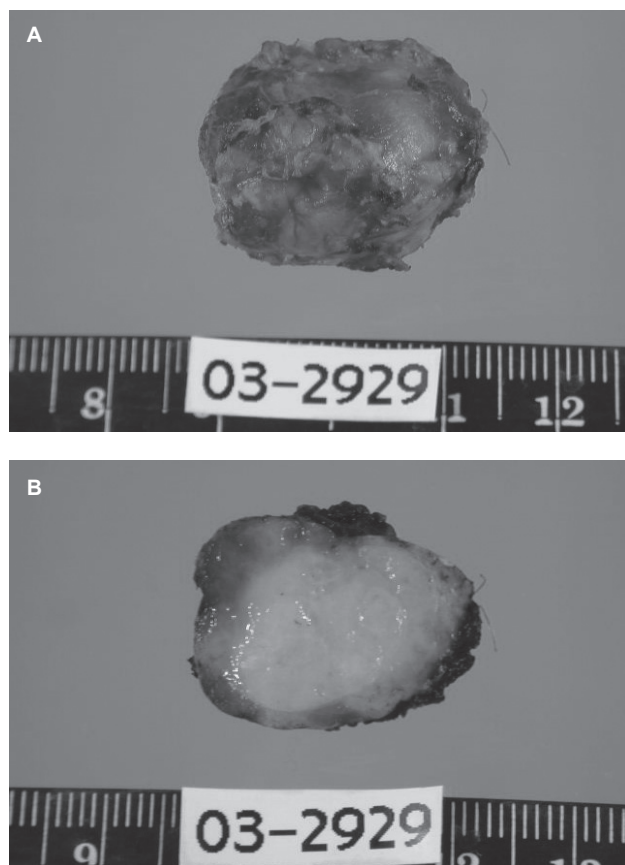


Figura 3. A) Corte macroscópico en el que se observa tumor de 2 cm de diámetro de color café violáceo; B) seccionado por la mitad, se aprecia tejido pancreático a su alrededor.

frecuentes de las células β de los islotes del páncreas que secretan cantidades excesivas de insulina y causan síndrome caracterizado por hipoglucemia.⁵ Los insulinomas corresponden a 60% de los tumores de las células de los islotes del páncreas, y generalmente son benignos, solitarios, hipervasculares e intrapancreáticos;^{5,6} sin embargo, se han reportado casos en el duodeno, íleon, pulmón y cérvix.^{6,7} En 90% de los casos miden menos de 2 cm y sólo 30% miden menos de 1 cm de diámetro.⁶ Los tumores mayores a 3 cm tienen más posibilidad de ser malignos y tienden a invadir localmente o generar metástasis a ganglios linfáticos peripancreáticos e hígado. Aproximadamente 10% son múltiples, 10% son malignos y entre 4 y 7% están vinculados con neoplasia endocrina múltiple tipo I.⁶ La mayoría de los pacientes diagnosticados con insulinoma se encuentran entre los

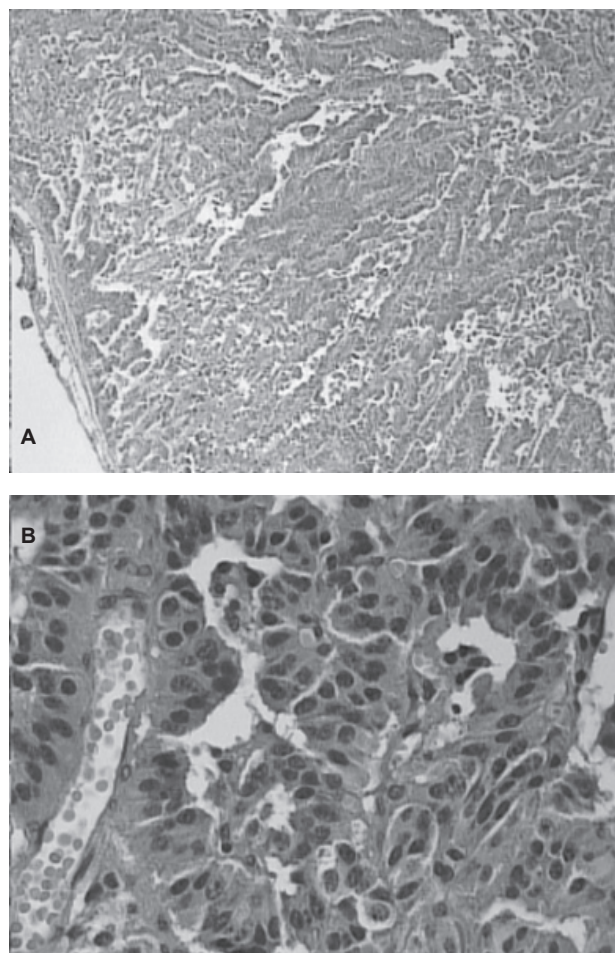


Figura 4. Dos micrografías del insulinoma: A) vista panorámica en que se observan cúmulos de células bien diferenciadas con patrón trabecular y glandular (tinción de H-E, x 200); B) no se observó mitosis (H-E, ampliación x 400).

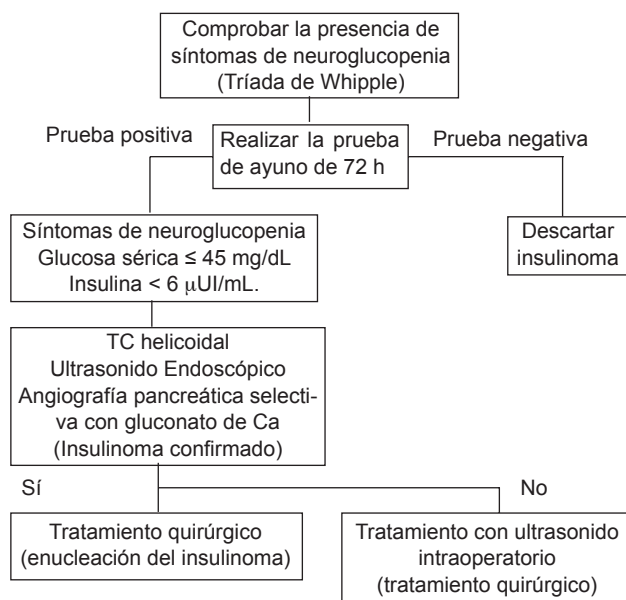
30 y 60 años de edad y los casos son más frecuentes en el sexo femenino: hasta 59%.^{8,9} La manifestación clínica característica es la hipoglucemia en ayuno, con síntomas de neuroglucopenia que pueden o no estar precedidos de síntomas simpático-adrenales (autonómicos). Los síntomas de neuroglucopenia incluyen confusión (83%), depresión y trastornos psiquiátricos (64%), mareo (58%), alteración de la conciencia (54%), visión borrosa (46%), amnesia (41%), letargia (31%), cefalea (20%), diplopía (19%) y, más raro, estado de coma (12%), convulsiones y déficit neurológico permanente.¹⁰ La respuesta catecolaminérgica se manifiesta con diaforesis (69%), temblor (24%), palpitations (12%), hambre (14%),

náusea y ansiedad.¹⁰⁻¹² Los episodios de hipoglucemia se manifiestan principalmente durante la mañana y suelen desencadenarse por el ejercicio. Sin embargo, los síntomas son inespecíficos y por tanto el insulino-
noma puede mimetizar una serie de trastornos que ocasionan hipoglucemia y que deberán ser considerados dentro del diagnóstico diferencial. El diagnóstico de insulino-
noma será presuntivo en pacientes con episodios paroxísticos e inexplicables de hipoglu-
cemia, con base en la manifestación de la tríada de Whipple (síntomas de hipoglucemia, glucosa sérica < 45 mg/dL, alivio de los síntomas con la adminis-
tración de glucosa).¹³ En la mayor parte de los casos la prueba de ayuno de 72 h supervisada establece el diagnóstico y por tanto es el recurso más utilizado.¹⁴ Dicha prueba tiene dos propósitos importantes: comprobar los datos de hipoglucemia y demostrar el vínculo entre hipoglucemia, hiperinsulinismo y concentraciones inapropiadamente altas del péptido-C, ya que la administración exógena de insulina concuerda con incremento de la insulina plasmática pero con concentraciones bajas de péptido-C.^{12,15} En la mayor parte de los casos, 30% de pacientes que ayunan tienen síntomas en las primeras 12 h, 80% dentro de 24 h y 100% a las 72 h.^{11,16} Recientemente se sugirió que la prueba de ayuno de 48 h es igualmente sensible para el diagnóstico de insulino-
noma.¹⁴ Las técnicas de imagen localizan con exactitud el tumor; esto es indispensable, ya que algunos pueden no ser palpables en el momento de la operación (10 a 20% de los casos). Los procedimientos actualmente disponibles son: ultrasonografía (abdominal y endoscópica), tomografía helicoidal computada (THC), arteriografía y gammagrafía con pentetreotide.¹⁷ Se discute aún sobre cuál es la técnica más efectiva. Muchos autores opinan que el ultrasonido endoscópico es el estudio con mayor sensibilidad (90 a 96%)¹⁸⁻²¹ para la detección y estadificación de los tumores endocrinos del páncreas. En casos con duda diagnóstica, la biopsia por aspiración con aguja fina por ultrasonido endoscópico tiene sensibilidad de 82%, especificidad de 85.7%, valor predictivo positivo de 95% y negativo de 60 y exactitud de 83.3%.¹ El ultrasonido abdominal y la THC tienen sensibilidad de 15 y 64%, respectivamente,²² aunque la sensibilidad de la THC es mayor y varía entre 71 y 100%.²³ La

combinación de ultrasonido endoscópico y THC incrementa la sensibilidad a 100% en la detección de esta lesión. La inyección intrarterial selectiva del páncreas con gluconato de calcio y la determinación de las concentraciones de insulina en sangre de la vena hepática derecha pueden ser de mucha ayuda en el diagnóstico y la localización, ya que el calcio actúa como secretagogo de insulina;^{24,25} sin embargo, esta prueba es positiva sólo en 75% de los casos. La angiografía y la venografía tienen sensibilidad alta pero son costosas, técnicamente difíciles y con alto riesgo de complicaciones.²⁶ Casi 40% de los insulino-
nomas no son localizados preoperatoriamente y entre 3 y 10% se mantienen ocultos a pesar de la palpación y el uso de ultrasonido intraoperatorio.⁹ La localización preoperatoria e intraoperatoria es importante para determinar el abordaje quirúrgico.

La escisión quirúrgica del insulino-
noma continúa siendo el tratamiento de elección. La enucleación es la técnica más utilizada, seguida por la pancreatectomía parcial distal, la técnica de Whipple y la pancreatectomía total. La elección de la técnica quirúrgica dependerá de cada caso en particular; es decir, del tamaño, la localización y el grado de invasión del tumor.²⁷ Entre 75 y 95% de los pacientes se curan con operación.²⁸ El tratamiento médico debe considerarse antes del procedimiento quirúrgico, para evitar episodios repetidos de hipoglucemia que pudieran causar daño cerebral permanente;²⁷ sin embargo, está indicado también si en la exploración pancreática no se detectó el insulino-
noma, el paciente se rehúsa, no es candidato a operación por condiciones comórbidas ajenas al insulino-
noma o padece enfermedad metastásica. Los fármacos de elección para prevenir los síntomas son diazóxido, verapamilo, fenitoína y octreotide.^{28,29} El diazóxido tiene efectos hiperglucémicos atribuidos a la inhibición de insulina, que lo convierte en el tratamiento médico más efectivo para la hipoglucemia, con tasa de respuesta hasta de 50 o 60% de los pacientes en dosis de 150 a 800 mg/día.²⁸ Sin embargo, este medicamento puede causar edema, náusea e hirsutismo. Los análogos de la somatostatina, como el octreotide, son efectivos en 40% de los pacientes. Pero ninguno de estos medicamentos es tan efectivo como la resección del tumor. En el cuadro 3 se presenta una guía de abordaje diagnóstico y terapéutico del insulino-
noma.

Cuadro 3. Guía para el abordaje diagnóstico y terapéutico de pacientes con alta presunción diagnóstica de insulinoma



REFERENCIAS

1. Ardengh JC, de Paulo GA, Ferrari AP. EUS-guided FNA in the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors before surgery. *Gastrointest Endosc* 2004;60:378-84.
2. Modlin IM, Tang LH. Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word (today). *Gastroenterology* 1997;112:583-90.
3. Jensen RT, Norton JA. Pancreatic endocrine tumors. In: Feldeman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002;pp:988-1016.
4. Wilder RM, Allan FN, Power MH, Robertson HE. Carcinoma of the islets of the pancreas. *JAMA* 1927;89:348-55.
5. Gress FG, Barawi M, Kim D, Grendell JH. Preoperative localization of a neuroendocrine tumor of the pancreas with EUS-guided fine needle tattooing. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:594-7.
6. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004;25:458-511.
7. Seckl MJ, Mulholland PJ, Bishop AE, Teale JD, et al. Hypoglycemia due to an insulin-secreting small cell carcinoma of the cervix. *N Engl J Med* 1999;341:733-6.
8. Lack EE. Pancreatic endocrine neoplasms. In: Lack EE, editor. *Pathology of the pancreas, gallbladder, extrahepatic biliary tract and ampullary region*. New York: Oxford University Press 2003;pp:323-73.
9. Grant CS. Surgical aspects of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:533-54.

10. Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwerf BJ. Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas. *Am J Med* 1999;106:307-10.
11. Service FJ. Hypoglycemia. *Med Clin North Am* 1995;79:1-8.
12. Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med* 1995;332:1144-52.
13. Service FJ. Clinical review: 42 hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:269-72.
14. Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, Libutti SK, et al. Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3222-6.
15. Service FJ. Classification of hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:501-17,vi.
16. Grant CS. Gastrointestinal endocrine tumours. *Insulinoma*. Baillieres Clin Gastroenterol 1996;10:645-71.
17. Fedorak IJ, Ko TC, Gordon D, Flisak M, et al. Localization of islet cell tumors of the pancreas: a review of current techniques. *Surgery* 1993;113:242-9.
18. Ardengh JC, Rosenbaum P, Ganc AJ, Goldenberg A, et al. Role of EUS in the preoperative localization of insulinomas compared with spiral CT. *Gastrointest Endosc* 2000;51:552-5.
19. Zimmer T, Stolzel U, Bader M, Koppenhagen K, et al. Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localization of insulinomas and gastrinomas. *Gut* 1996;39:562-8.
20. Pitre J, Soubrane O, Dousset B, Palazzo L, et al. Pancreatic echo-endoscopy and preoperative localization of insulinomas. *Ann Chir* 1998;52:369-73.
21. Gouya H, Vignaux O, Augui J, Dousset B, Palazzo L, et al. CT, endoscopy sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *Am J Roentgenol* 2003;181:987-92.
22. King CM, Reznek RH, Dacie JE, Wass JA. Imaging islet cell tumours. *Clin Radiol* 1994;49:295-303.
23. King AD, Ko GT, Yeung VT, Chow CC, et al. Dual phase spiral CT in the detection of small insulinomas of the pancreas. *Br J Radiol* 1998;71:20-23.
24. O'Shea D, Rohrer-Theurs AW, Lynn JA, Jackson JE, et al. Localization of insulinomas by selective intrarterial calcium injection. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1623-7.
25. Doppman JL, Chang R, Fraker DL, Norton JA, et al. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intra-arterial stimulation with calcium. *Ann Intern Med* 1995;123:269-73.
26. Galiber AK, Reading CC, Charboneau JW, Sheedy PF, et al. Localization of pancreatic insulinoma: comparison of pre- and intra-operative US with CT and angiography. *Radiology* 1988;166:405-8.
27. Reber, HA. Páncreas. En: Schwartz S, Shires G, Spencer F, editores. *Principios de cirugía*. México: Interamericana Mc Graw-Hill, 1995;pp:1443-75.
28. Jensen RT. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill, 2005;pp:2228.
29. Service FJ. Hypoglycemia including hypoglycemia in neonatos and children. In: DeGroot LJ, editor. *Endocrinology*. 3 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995;pp:160.