



INSULINOMA DE CABEZA DE PÁNCREAS, A PROPÓSITO DE UN CASO

***Dr. Marcelo Javier Sandi Vargas, **Dr. Rolando Gallo Garabito, *Dr. Sandro Gareca Villarpando, *Dr. Franco Calvimontes Salazar, *Dr. Daniel Salguero Condori, *Dra. Tatiana Cervantes Nuñez.**

*Servicio de Cirugía General "Hospital Santa Bárbara", Sucre, Bolivia.

**Servicio Cirugía General Hospital Universitario "San Francisco Xavier". Sucre, Bolivia.

RESUMEN

El insulinoma es el tumor endocrino pancreático funcionante más frecuente del páncreas. Su incidencia es de 4/1 millón/habitantes al año. Más del 90% de los insulinomas son benignos, únicos y menores de 2 cm.

La presentación clínica de esta neoplasia depende de la producción excesiva de insulina y pro-insulina y se caracteriza por los síntomas de neuroglucopenia y respuesta de las catecolaminas.

El diagnóstico de insulinoma implica el diagnóstico, la localización del tumor y el tratamiento, requiriendo de pruebas bioquímicas, la elección cuidadosa de los estudios por imágenes preoperatorias, la utilización de la ecografía intraoperatoria y la exploración de páncreas completa por un cirujano experimentado

La clásica triada de Whipple, continúa siendo la piedra angular del proceso de diagnóstico: Hipoglicemia (glucosa < 50 mg/dl), síntomas neuroglucopénicos y alivio de los síntomas tras la administración de glucosa.

El único tratamiento curativo para insulinoma es la resección completa del tumor.

Palabras Clave: Insulinoma, pancreas.



Summary

Insulinoma is the most common endocrine functioning pancreatic tumor. Their incidence is 4/1 cases per million people per year. More than 90% of insulinomas are benign, and only less than 2 cm.

The clinical presentation of this neoplasm depends on excessive production of insulin and pro-insulin and is characterised by the symptoms of neuroglycopenia and catecholamine response. Effective management requires directed biochemical testing, careful choice of preoperative imaging tests, complete pancreatic exploration and utilising intraoperative ultrasound by an experienced surgeon.

Classical Whipple triad, remains the cornerstone of the diagnostic process: hypoglycemia (glucose <50 mg / dl), neuroglycopenic symptoms and relief of symptoms after administration of glucose.

The only curative treatment for insulinoma is complete resection of the tumour.

Keywords: Insulinoma, páncreas

INTRODUCCIÓN

Los insulinomas son tumores que pertenecen al grupo de tumores neuroendocrinos que se originan en los islotes de Langerhans, distribuidos a todo lo largo del páncreas. Es el tumor neuroendocrino funcionante más frecuente del páncreas (40 %), siendo su incidencia de 4/1 millón/habitantes al año (1).

Generalmente es benigno, de 2 cm. de diámetro (80%). Los malignos (5 a 10 %) suelen ser mayores de 2,5 cm (2). Son múltiples (10 %), especialmente en pacientes con MEN 1. Habitualmente se presenta en la quinta y sexta década de la vida y es más frecuente en mujeres que en hombres (2:1). El 90 % son benignos y solitarios. El 8-10 % se asocia a neoplasia endocrina múltiple tipo I y en este caso la mayoría son múltiples. La localización de los insulinomas es casi exclusiva del páncreas. Sólo de forma excepcional se han descrito localizaciones ectópicas (3,4).

Se caracterizan por la alta producción de insulina, reflejándose por cuadros severos de hipoglicemia. Los pacientes son operados después de muchos meses de padecimiento,



incluso con daño cerebral por hipoglicemia severa y en muchos casos habiendo recibido tratamiento psiquiátrico por alteraciones de conducta, producto de la acción de las catecolaminas, estimuladas por la hipoglicemia (5).

En el diagnóstico de un insulinoma, la confirmación bioquímica de hiperinsulinismo debe preceder a cualquier técnica de localización.

A pesar del gran número de pruebas de imagen de que disponemos (ecografía, TAC, RMN), el pequeño tamaño de los insulinomas hace que el diagnóstico topográfico no siempre sea posible, presentando en la literatura unas cifras de sensibilidad en el diagnóstico preoperatorio que no sobrepasa el 50-60%. La aparición de la eco endoscopia, junto con la combinación de la palpación digital del páncreas y la ecografía intraoperatoria, han revolucionado el diagnóstico de este tipo de tumores, alcanzando cifras en torno al 90-100% (6).

La cirugía es el único tratamiento curativo con sobrevida prolongada, siempre que se detecten tumores pequeños. Si hay metástasis se requieren otras terapias, dependientes de la rapidez de crecimiento tumoral y de la magnitud del trastorno hormonal (7).

Con la quimioterapia sistémica para los tumores endocrinos pancreáticos avanzados o metastásicos las respuestas varían de 6 % a 69 % , con una supervivencia global media que va desde 17 hasta 38 meses con quimioterapia. (8).

Caso Clínico

Paciente de sexo femenino de 34 años de edad, obesa.

Antecedente de haber sido internada en varias ocasiones por cambios de personalidad y cuadros convulsivos de 2 años de evolución, recibió tratamiento psiquiátrico, sin mejoría clínica.

Durante la internación hospitalaria posterior se detecta hipoglicemia (20 mg) ante la sospecha clínica de insulinoma se solicitan estudios de laboratorio:

Prueba de ayuno de hasta 72 h, con determinación de:

Glucemia: 33mg/dl

Insulinemia: 20,30 uUI7ml



Cociente insulina/glucosa:0,6

Péptido C: 381 pMol/l

La insulina y el péptido C se determinaron mediante quimioluminiscencia. Se consideró diagnóstico de hipersinsulinismo orgánico la presencia de concentraciones de glucosa bajas, junto con una concentración de insulina superior a 6 μ U/ml (límite normal, 0,00 -25 μ U/ml) y un cociente insulina/glucosa superior a 0,3 en ausencia de detección de fármacos.

Video endoscopia Digestiva Alta (VEDA): Bulbo duodenal y segunda porción normales. Gastritis crónica superficial antral.

Ecografía abdominal: Lesión a nivel de cabeza de páncreas de 5x4 cm de diámetro en contacto íntimo a vena porta.

Tomografía de abdomen con contraste oral y endovenoso: Cabeza de páncreas aumentada de volumen a expensas de lesión tumoral de aproximadamente 5x4 cm.

Resonancia Magnética Nuclear (RMN): A nivel de la cabeza del páncreas extendiéndose hacia el proceso uncinado se observa lesión nodular de contornos lobulados de 49 x 43 mm de diámetro.

Se descartó hiperparatiroidismo primario y la presencia de algún tumor hipofisiario.

Se interpreta el cuadro como Insulinoma de cabeza de páncreas, por lo que se decide conducta quirúrgica.

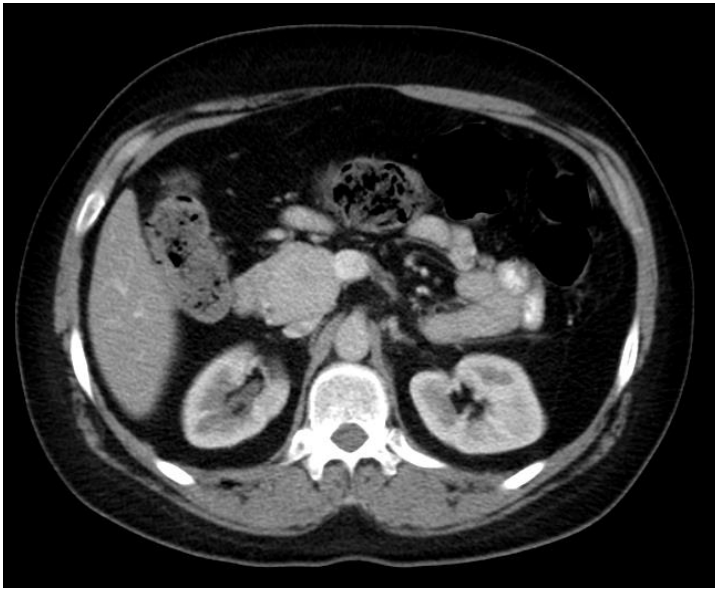


Fig. 1 TAC de abdomen con protocolo para páncreas la cual evidencia lesión hiperdensa bien definida de 5 cm de diámetro mayor localizada en la región anterior de cabeza de páncreas.

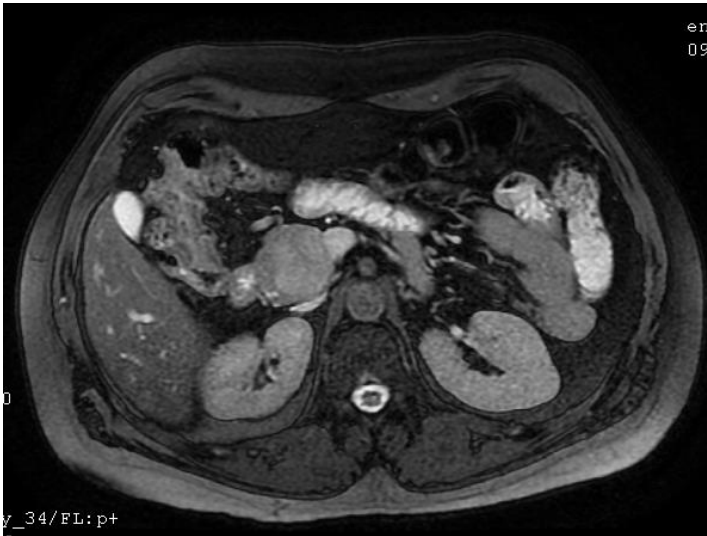


Fig. 2 RMN

07/12/2015 Se opera: **Duodenopancreatectomía cefálica con preservación de píloro**



Durante el procedimiento se realizó ecografía intraoperatoria, se exploró toda la glándula, prestando atención a la presencia de lesiones multicéntricas, así como a la relación del tumor con los vasos esplénicos y mesentéricos y con el conducto de Wirsung.

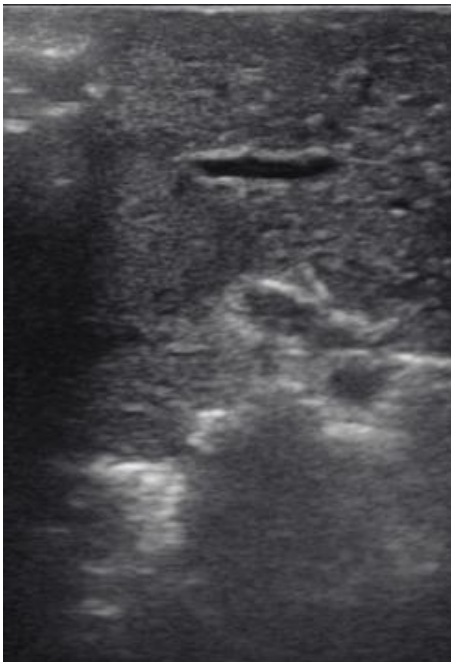
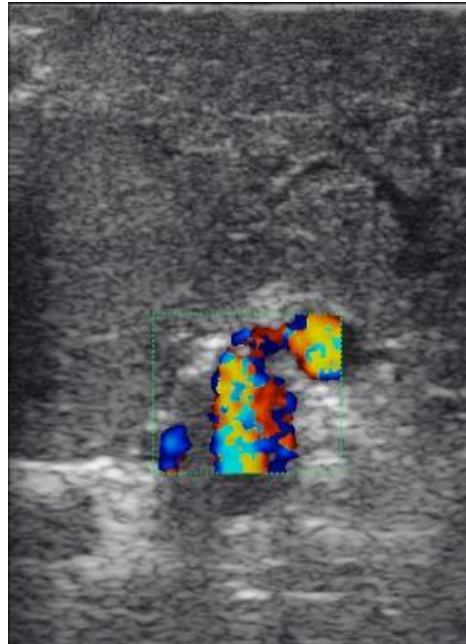
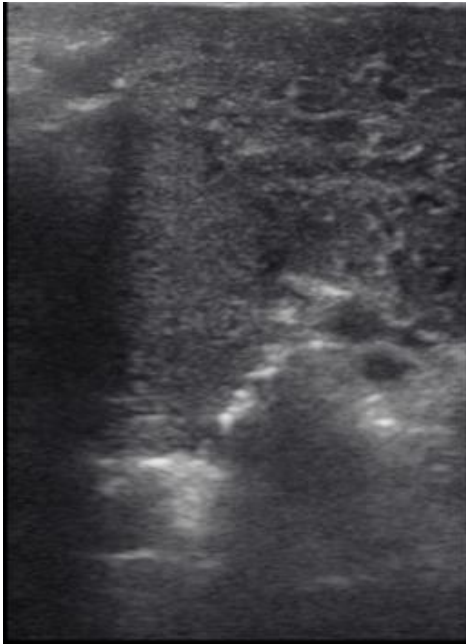


Fig. 3, 4 Ecografía y Doppler intraoperatorio, vena y arteria mesentéricas permeables.

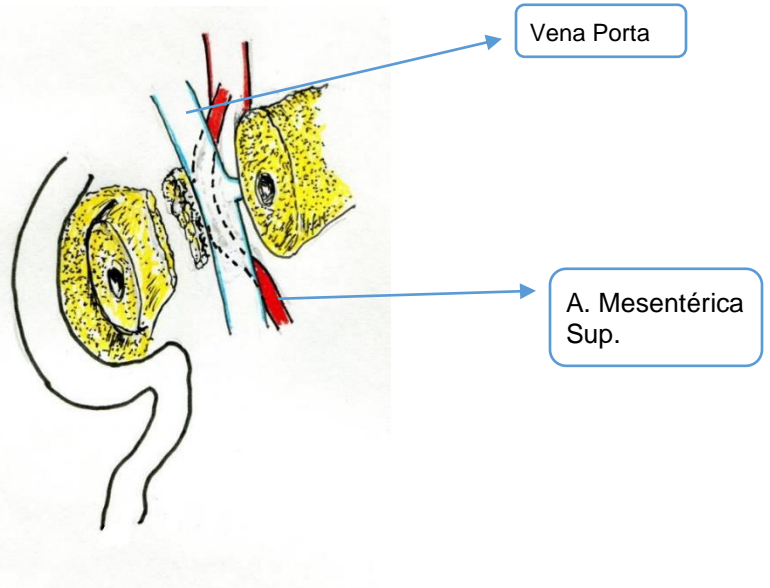
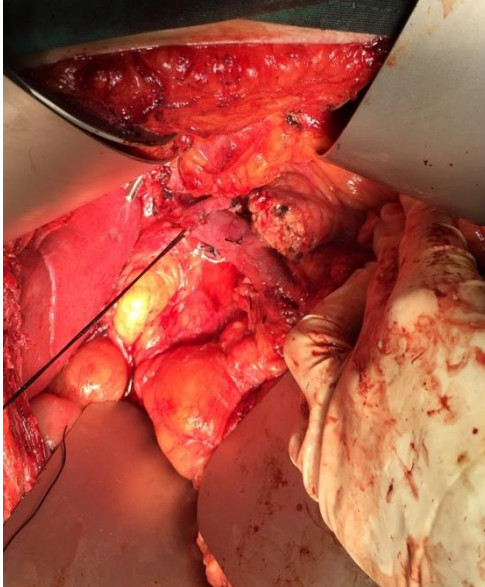


Fig. 5 Páncreas seccionado a la altura del istmo.

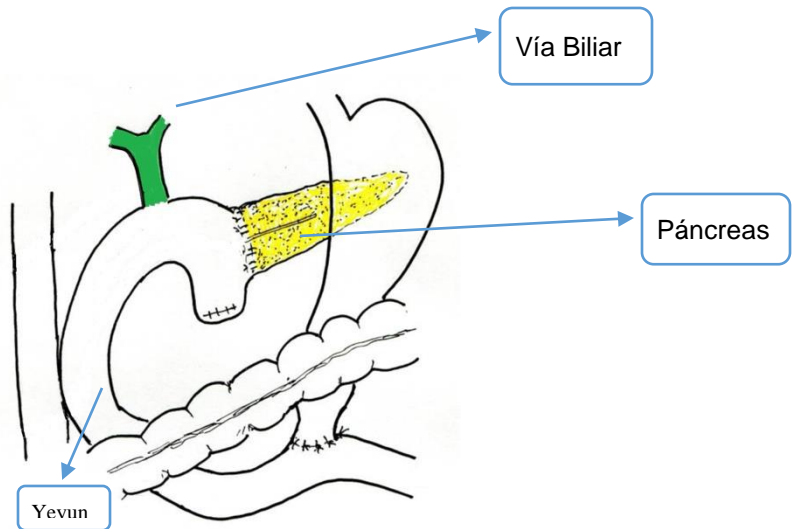
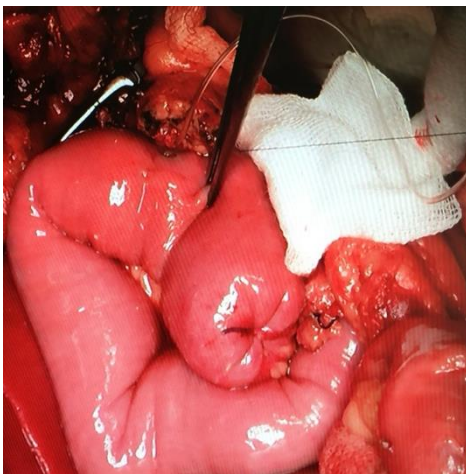


Fig. 6 Restablecimiento del tránsito pancreático-bilio-digestivo según Child. Anastomosis duodenoyeyunal inframeso-colónica.



Hallazgo: Tumor de aproximadamente 5 cm de diámetro localizado en cabeza de páncreas, sin compromiso vascular.



Fig. 4 . Tumoraación de cabeza de páncreas que se proyecta hacia la cara posterior del páncreas.

Anatomía Patológica, inmunohistoquímica: Tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, compatible con insulinoma.

La paciente ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva durante 48 horas para estricto control de la glucemia. Inicia tolerancia a líquidos al 3er. día, siendo dada de alta al 7mo día post operatorio, sin haber presentado registros de hipoglicemia ni complicaciones relacionadas al procedimiento quirúrgico.

La paciente actualmente tiene 12 meses de evolución satisfactoria y no ha vuelto a presentar cuadro de hipoglicemia.



DISCUSION

El insulinoma es el tumor endocrino pancreático funcionante más frecuente. Su mayor incidencia entre la 3ª-6ª década de la vida y su predominio en el sexo femenino.

Aproximadamente un 90% son solitarios, siendo en un pequeño porcentaje múltiples, fundamentalmente los relacionados con el síndrome MEN-1 (10%).

El 90% es de naturaleza benigna y menor de 2 cm, localizándose por igual en las 3 regiones del páncreas.

La clásica tríada de Whipple, continúa siendo la piedra angular de la proceso de diagnóstico: (1) hipoglicemia (glucosa < 50 mg / dL) ; (2) los síntomas neuroglucopénicos ; y (3) alivio de los síntomas tras la administración de glucosa (9).

Con la sospecha clínica de insulinoma la prueba diagnóstica de elección es un ayuno de 72 horas.

Ante una glucemia < 40 mg/dl (en situación de ayuno se considera normal que la glucemia descienda hasta 45 mg/dl en mujeres y 50 mg/dl en hombres) se interrumpirá el ayuno, efectuándose una extracción adicional de sangre para la determinación de péptido C, proinsulina y niveles de sulfonilureas. Un nivel de insulina plásmatica > 6 µU/ml o un cociente de insulina/glucosa > 0,3 mg/dl en ausencia de positividad para sulfonilureas establecen el diagnóstico de hiperinsulinismo orgánico, ya que definen un comportamiento autónomo de secreción de insulina y por tanto unos niveles inadecuadamente elevados de insulina (10).

La localización preoperatoria es fundamental para definir la estrategia quirúrgica, elegir entre abordaje laparoscópico o convencional, reducir el tiempo quirúrgico y limitar la morbimortalidad (11). Se puede dividir en dos tipos de métodos: no invasivos o invasivos. Los métodos no invasivos incluyen ultrasonografía abdominal, tomografía computarizada y resonancia magnética. Los métodos invasivos incluyen la angiografía selectiva, ultrasonografía endoscópica, toma de muestras venosas portales transhepáticas, estimulación arterial selectiva con calcio y la cintigrafía de receptores de somatostatina (12-13,14). En una revisión sistemática de más de 6 000 insulinomas, Mehrabi encontró una



sensibilidad de 32,6% para la ultrasonografía, 43,9% para la tomografía, 53,3% para la resonancia magnética, 58,5% para la angiografía selectiva, 74,8% para la ultrasonografía endoscópica, 77,9% para la toma de muestras venosas portales transhepáticas, 89,2% para la estimulación arterial selectiva con calcio y 19,5% para la cintigrafía de receptores de somatostatina. Actualmente se acepta a la tomografía como el paso inicial estándar en la detección de los insulinomas; además, permitirá determinar la multiplicidad, las metástasis o la proximidad a vasos mayores o al conducto pancreático principal. La localización intraoperatoria incluye la inspección, palpación, ultrasonografía intraoperatoria y monitoreo de la glucosa en el intraoperatorio. Mehrabi encontró una sensibilidad de 81,4% para la inspección y palpación, 91,2% para la ecografía intraoperatoria y 76,9% para el monitoreo de la glucosa en el intraoperatorio. La ecografía intraoperatoria tiene especial importancia en determinar la proximidad de la lesión con la vía biliar o el conducto pancreático principal, sobre todo si se va a realizar una enucleación. Se ha descrito que 10% a 27% de los insulinomas permanecen indetectables en el intraoperatorio (inspección y palpación), si no se tiene una localización pre operatoria (14).

La cirugía constituye el tratamiento de elección, definitivo y curativo del insulinoma siendo la enucleación el procedimiento más frecuentemente realizado (15). Las tasas de curación oscilan entre un 75-98% tras la cirugía, en función de su naturaleza (benigna- maligna) y de la extirpación completa del tumor (6). La realización de una resección pancreática a ciegas en caso de no localizar el tumor durante la cirugía, se debe abandonar, terminando la cirugía en ese momento, y derivando al paciente a un centro de referencia en este tipo de cirugía (16).

En el abordaje quirúrgico abierto, el páncreas completo debe ser inspeccionado y palpado cuidadosamente. Luego se debe realizar una ultrasonografía en el hígado y el páncreas para excluir enfermedad metastásica o tumores múltiples, así como para determinar la distancia entre el margen del tumor y el conducto pancreático principal. Una vez que se encuentra el tumor, y si la enucleación es factible, se la debe realizar. La enucleación es el procedimiento de elección, especialmente para tumores pequeños (< 2 cm), benignos, solitarios y superficiales (17).

La resección radical debe ser considerado para pacientes en los que la lesión no es única,



tumores no bien encapsulados, > 4 cm de diámetro, o localización próxima al conducto pancreático principal. Para los tumores con sospecha de malignidad o tumores grandes que comprometen grandes segmentos del páncreas, se debe realizar una resección formal más que una enucleación. En casos de múltiples lesiones, una pancreatectomía total es la mejor opción. Sin embargo, también se ha reportado la enucleación de las lesiones de la cabeza asociada a una pancreatectomía distal (13,17). En nuestro paciente, debido al tamaño del tumor (5 cm) no se tuvo otra alternativa que una resección formal (Duodenopancreatectomía).

Cuando la laparoscopia es posible los resultados son comparables a los de la cirugía abierta, con una incidencia similar de complicaciones, pero con ventajas en cuanto a tiempo de hospitalización y recuperación.

La tasa de curación del insulinoma se acerca al 100% para los tumores únicos, pequeños y benignos (el 90% de los casos). En los casos multifocales o en los malignos el pronóstico depende de lo completa que haya podido ser la resección, y de la presencia y extensión de las metástasis (18).

Las recurrencias tras la cirugía son poco frecuentes, apareciendo fundamentalmente en los casos asociados al MEN-1 (6).

La morbilidad del abordaje quirúrgico abierto y laparoscópico es de 35,4% y 32,8%, respectivamente, siendo la fistula pancreática la complicación quirúrgica más importante, la cual ocurre con mayor frecuencia después de una enucleación; sin embargo, tienen un mejor pronóstico que las fistulas asociadas a otras resecciones. La mortalidad posquirúrgica reportada es 3,7% para la cirugía abierta mayormente asociada con insulinomas malignos y metastásicos y 0% para el abordaje laparoscópico (13, 16).

La tasa de cura es de 93% y la tasa de recurrencia de 7,2%. Se recomienda un seguimiento regular de los pacientes después de la cirugía (3, 6 y 12 meses y luego anualmente), especialmente en pacientes con insulinomas malignos y NEM – 1, debido a la alta tasa de recurrencia. Si la recurrencia no aparece en 20 años, la probabilidad de que recurra es extremadamente baja (13).

El manejo médico debe considerarse en casos de enfermedad metastásica, tumores no resecables o como tratamiento de emergencia en período preoperatorio (13). La terapia



más efectiva para controlar la hipoglicemia es el diazóxido. Este suprime la secreción de insulina por acción directa en las células β y aumenta de la glucogenólisis. El diazóxido controla la hipoglicemia en 50% a 60% de los pacientes y ha sido efectivo por más de 20 años en algunos de ellos (11). Los análogos de la somatostatina de larga duración (octreotide, lanreotide) también pueden usarse para controlar la hipoglicemia, con una efectividad de 35% a 50%. Sin embargo, deben utilizarse con cuidado, ya que en algunos pacientes pueden empeorar la hipoglicemia debido a la inhibición de los mecanismos contrarreguladores (11). Los corticoides son otra opción de tratamiento médico, pero su uso es limitado por su efecto limitado y transitorio. Recientemente, el everolimus, inhibidor del complejo mTORC1 (diana de rapamicina en células de mamífero), una serina-treonina quinasa que tiene un papel central en la regulación del crecimiento, proliferación y supervivencia celular, ha demostrado ser efectivo en el control de la hipoglicemia en pacientes con insulinomas malignos o que no pueden ser resecados (19).

En los pacientes con insulinomas irreseables o incontrolables, se debe considerar la administración de octreotide y/o monitorización continua de glucosa para evitar episodios de hipoglucemia (20, 21).



BIBLIOGRAFIA

1. Sitges-Serra A, Fernández-Cruz L. Tumores endocrinos del páncreas. Manual de la Asociación Española de Cirujanos. Ed. Panamericana; 2004. p. 688-95.
2. Miller J, Doherty GM. Tumores neuroendocrinos del páncreas. En: Burgos L (ed). *Cirugía pancreática*. Santiago: Arancibia Hnos y Cía Ltda 2002; 176-90.
3. Whipple AO. Hyperinsulinism in relation to pancreatic tumors. *Surgery* 1944; 16: 289-305.
4. Fernández-del Castillo C. *Predicción de malignidad en neoplasias endocrinas del páncreas*. Rev Invest Clin 2005; 57 (3): 481-487.
5. Barboza E. Manejo quirurgico del insulinoma. Acta Médica Peruana –Vol.XVII N° 1 Julio – Septiembre 2009
6. Tucker ON, Crotty PL, Conlon KC. The management of insulinoma. Br J Surg 2006; 93: 264-75.
7. Plokinger U, Wiewdenmann B. Neuroendocrine tumors of the gastro enteropancreatic system: The role of early diagnosis, genetic testing and preventive surgery. *Dig Dis* 2002; 20: 49-60.
8. Phan AT, Yao JC, Evans DB. Treatment options for metastatic neuroendocrine tumors. *Surgery* 2008;144(6):895–8Service F. Diagnostic approach to adults with hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 28 (1999), pp. 519-532
9. Rostambeigi N, Thompson GB. What should be done in an operating room when an insulinoma cannot be found? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 512-515 [PMID: 19170712 DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03527.x]
10. Medina P. Insulinoma: revisión actual de manejo y tratamiento REVISTA MÉDICA MD, Año 7, número 2, noviembre 2015 a enero 2016; 84-90



11. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology*. 2008;135:1469 – 1492. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.047.
12. Callacondo D, Arenas JL, Ganoza AJ, Rojas – Camayo J, Quezada – Olarte J, Robledo H. Giant insulinoma. A report of 3 cases and review of the literatura. *Pancreas*. 2013;43(8):1323–32. DOI: 10.1097/MPA.0b013e318292006a.
13. Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, Dirlewanger A, Grenacher L, Diener MK, et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas*. 2014;43:675–86. DOI: 10.1097/MPA.000000000000110.
14. Grants CS. Insulinoma. *Surg Oncol Clin North Am* 1998; 7: 819-44.
15. Hirshberg B, Libutti SK, Alexander HR, Bartlett DL, Cochran C, Livi A, et al. Blind distal pancreatectomy for occult insulinoma, an inadvisable procedure. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 761-4.
16. Hackert T, Hinz U, Fritz S, Strobel O, Schneider L, Hartwig W, et al. Enucleation in pancreatic surgery: indications, technique, and outcome compared to standard pancreatic resections. *Langenbecks Arch Surg*. 2011;396:1197–203. DOI: 10.1007/s00423-011-z
17. Zhao YP, Zhan HX, Zhang TP, Cong L, Dai MH, Liao Q, et al. Surgical management of patients with insulinomas: result of 292 cases in a single institution. *J Surg Oncol*. 2011;103:169–74. DOI: 10.1002/jso.21773
18. HALPERIN I. Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *Endocrinol Nutr*. 2007;54(Supl 1):15-20
19. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Therapy of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs): recent insights and advances. *J Gastroenterol*. 2012;47:941–60. DOI: 10.1007/s00535-012- 0642-8.



-
- 20.Sawyer AM, Schade DS. Use of a continuous glucose monitor in the management of inoperable metastatic insulinoma: a case report. *Endocr Pract* 2008; 14: 880-883 [PMID: 18996817]
- 21.Munir A, Choudhary P, Harrison B, Heller S, Newell-Price J. Continuous glucose monitoring in patients with insulinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 912-918 [PMID: 18088393 DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.03161.x]