

Hiperinsulinismo endógeno por insulinoma. A propósito de un caso

Sandra Herranz-Antolín¹, Alberto Serrano-Martínez², Visitación Álvarez-de-Frutos¹, Antonio Candia-Fernández³

¹Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Guadalajara. España

²Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Guadalajara. España

³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Guadalajara. España

Recibido: 21/04/2017

Aceptado: 15/07/2017

En línea: 31/08/2017

Citar como: Herranz-Antolín S, Serrano-Martínez A, Álvarez-de-Frutos V, Candia-Fernández A. Hiperinsulinismo endógeno por insulinoma. A propósito de un caso. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2017 (Ago); 2(2): 71-73.

Autor para correspondencia: Sandra Herranz Antolín. herranzantolin@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Insulinoma
- ▷ Hiperinsulinismo endógeno
- ▷ Hipoglucemia

Keywords

- ▷ *Insulinoma*
- ▷ *Endogenous hyperinsulinism*
- ▷ *Hypoglycemia*

Resumen

Mujer de 61 años remitida a la consulta de Endocrinología para estudio de episodios de mareo sin giro de objetos, así como nerviosismo, palpitaciones y temblor que mejoraban tras la ingesta de hidratos de carbono. Con la sospecha clínica de hipoglucemias y tras la realización de pruebas complementarias, la paciente fue diagnosticada de hiperinsulinismo endógeno. Se descartó la presencia de hipoglucemias facticias. Se llevó a cabo una ultrasonografía endoscópica gracias a la cual se diagnosticó un insulinoma pancreático no visible en la tomografía computerizada. Finalmente se realizó una enucleación de la lesión tras la que se produjo la resolución del cuadro clínico. La paciente permanece asintomática en el momento actual.

Abstract

A 61 year-old woman was referred to Endocrinology department for the study of dizziness episodes without the sensation of spinning objects, as well as nervousness, palpitations and tremors. All of which improved after intake of carbohydrates. After a clinical suspicion of hypoglycemia and the complementary tests were performed, the patient was diagnosed with endogenous hyperinsulinism. The possibility of factitious hypoglycemia was dismissed. An endoscopic ultrasonography was performed, through which a pancreatic insulinoma was diagnosed that was non-visible on computed tomography. Finally, an enucleation of the lesion was performed, after which the clinical symptomatology was resolved. The patient remains asymptomatic at the present time.

Puntos destacados

- ▷ El insulinoma es el tumor neuroendocrino pancreático más frecuente y es, tras la hipoglucemia facticia, la causa más habitual de hiperinsulinismo endógeno. El tratamiento curativo es la resección quirúrgica jugando un papel fundamental la localización preoperatoria por ultrasonografía endoscópica.

mediante ultrasonografía endoscópica (USE) permitió llevar a cabo un tratamiento quirúrgico adecuado.

Caso clínico

Mujer de 61 años sin antecedentes personales de interés, remitida a la consulta de Endocrinología para estudio de episodios de mareo sin giro de objetos de un año de evolución que mejoraban con la ingesta de hidratos de carbono de absorción rápida y se producían en cualquier momento del día. No ganancia de peso significativa en el año previo. Coincidiendo con estos episodios, la paciente presentaba nerviosismo, temblor, sensación de hambre intensa y palpitaciones. En la exploración física destacaba peso 85 kg, talla 155 cm e índice de masa corporal 35,15 kg/m². Se realizaron dos determinaciones hormonales basales tras ayuno nocturno de 8 horas cuyos resultados se muestran en la **Tabla 1**. También se determinaron sulfonilureas en plasma

Introducción

Los tumores neuroendocrinos (TNE) de páncreas son infrecuentes, con una incidencia aproximada de 1 caso por cada 100.000 habitantes y año, lo que representa el 1-2% del total de las neoplasias pancreáticas, siendo el insulinoma el TNE pancreático más frecuente. Su incidencia es de 1-4 casos por millón de habitantes y año, con un pico entre la tercera y la sexta décadas de la vida con ligero predominio en mujeres¹. Presentamos el caso de una paciente con un insulinoma pancreático donde la localización de la lesión

no detectables, anticuerpos antiinsulina no detectables, cromogranina A 17,2 ng/mL (normal hasta 100 ng/mL) y enolasa neuroespecífica 12,3 ng/mL (normal hasta 16,3 ng/mL). La paciente fue diagnosticada de hiperinsulinismo endógeno y no fue preciso realizar test de ayuno. La tomografía computarizada (TC) abdomino-pélvica mostró hígado homogéneo con imagen nodular de 2 cm en segmento VII sugestiva de hemangioma hepático sin otros hallazgos de interés. En la gammagrafía con análogos de la somatostatina (pentatreótida¹¹¹In) se observó un aumento de la captación del radiotrazador en la zona pararenal derecha y en la USE se evidenció una masa sólida e hipocogénica de 12 mm en el proceso uncinado pancreático sin adenopatías perilesionales. Se realizó punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de la lesión con el resultado de extendidos marcadamente celulares, con células de aspecto monótono, con escaso citoplasma eosinófilo y núcleos pequeños. Se realizó estudio inmunocitoquímico sobre el material obteniendo los siguientes resultados: CK AE1/AE3 (+), CD 56 (+), NSE (-), sinaptosina (+), cromogranina (+ débil focal), CD 45 (-), S100 (-) y CD 138 (-). Estos hallazgos orientaban el diagnóstico hacia TNE. Finalmente, el servicio de Cirugía realizó una enucleación de la lesión aunque fue precisa la realización de una ecografía intraoperatoria. Presentó como complicación postquirúrgica una fístula pancreática de bajo débito tratada de forma conservadora. El resultado anatomopatológico fue de TNE de 1,5 cm de diámetro máximo con atipia citológica leve, sin mitosis ni presencia de necrosis, invasión linfo-vascular ni perineural. El índice de proliferación (Ki-67) fue de 2%. El estudio inmunohistoquímico resultó positivo para cromogranina A, CD 56 y E-cadherina. Un mes y medio después de la cirugía, la paciente se encontraba asintomática, sin episodios sugestivos de hipoglucemia y en la determinación analítica destacaba glucosa plasmática 111 mg/dL, HbA1c 5,4%, insulina 5,3 µU/mL, proinsulina intacta 2,6 omol/L y péptido C 1,4 ng/mL.

es, tras la hipoglucemia facticia, la causa más frecuente de hipoglucemia en un paciente aparentemente sano³. El 75% de los pacientes con insulinoma presentan hipoglucemia únicamente de ayuno, el 21% asocia hipoglucemias posprandiales y un 6% sólo hipoglucemias posprandiales⁴. Según diversos estudios, la duración media de los síntomas antes del diagnóstico es menos de 1,5 años, tal y como sucedía en nuestro caso, aunque en ocasiones los síntomas se pueden atribuir a enfermedad psiquiátrica, cardíaca o neurológica, lo que puede retrasar el diagnóstico. El 90% de los insulinomas son benignos y solitarios, aunque las recidivas y metástasis pueden aparecer años más tarde, lo que obliga el seguimiento a largo plazo⁵. Se localizan casi exclusivamente en el páncreas, con similar frecuencia en cabeza, cuerpo y cola, siendo el 80% de pequeño tamaño, generalmente menores de 2 cm⁶. Suelen ser espontáneos y raramente se asocian a síndromes de neoplasia endocrina múltiple tipo 1.

	Primera determinación	Segunda determinación	Valores normales en hipoglucemia
Glucosa plasmática (mg/dL)	41	45	
Hemoglobina glicosilada (%)	5,1	5,1	
Insulina (µU/mL)	9,2	15,5	< 3
Proinsulina intacta (omol/L)	20,9	12,3	< 5
Péptido C (ng/mL)	2,2	2,6	<0,6
Cortisol plasmático (µg/dL)	8,2	-	-

Tabla 1. Determinaciones hormonales basales tras ayuno de 8 horas

Discusión

La hipoglucemia se manifiesta por la aparición de la tríada clásica de Whipple caracterizada por un nivel bajo de glucosa plasmática (< 50 mg/dl) junto con síntomas o signos de hipoglucemia que se resuelven tras la normalización de la glucemia al administrar hidratos de carbono. Las causas de hipoglucemia en los adultos sin diabetes mellitus son, fundamentalmente, las causadas por un estado de hiperinsulinismo endógeno (insulinomas, nesidioblastosis y de origen autoinmunitario) y las hipoglucemias facticias¹⁻³. El insulinoma

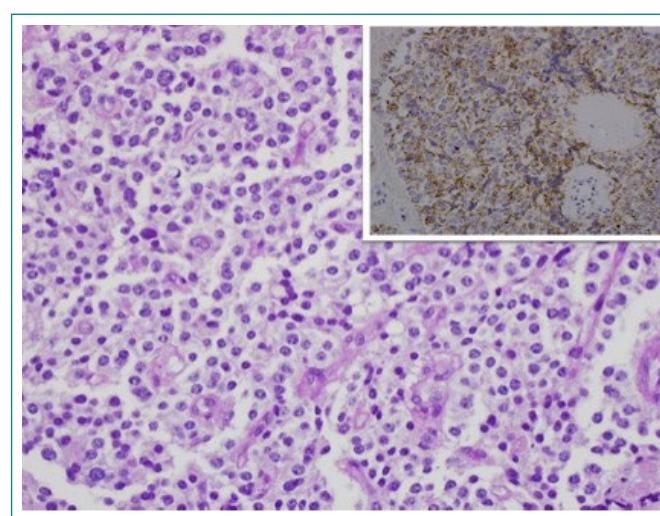


Figura 1. Células epiteliales de tamaño uniforme, sin atipia y dispuestas en nidos, que están separados por escaso estroma fibrovascular (HE, x40). Recuadro superior derecho: intensa positividad para cromogranina A en el citoplasma de las células

Para el diagnóstico bioquímico de insulinoma se debe demostrar la presencia de hipoglucemias (espontáneas o inducidas tras ayuno) junto a concentraciones elevadas de insulina, proinsulina y péptido C. En la **Tabla 1** se muestran los puntos de corte a partir de los cuales se diagnostica el hiperinsulinismo endógeno. La proinsulina y el péptido c son los marcadores más precisos, con una sensibilidad (S) y una especificidad (E) cercana al 100%³. En nuestro caso, no fue necesaria la realización de un test de ayuno puesto que la paciente presentaba hipoglucemias habituales tras el ayuno nocturno de 8 h. Una vez establecido el diagnóstico, el único tratamiento curativo es la resección quirúrgica y la localización preoperatoria de la lesión desempeña un papel crítico en el éxito de la cirugía¹⁻³. La localización preoperatoria limita el tiempo de exploración quirúrgica, permite planificar el tipo de intervención, optar por un abordaje laparoscópico y disminuye la morbimortalidad perioperatoria⁷. Actualmente, disponemos de multitud de técnicas para la localización preoperatoria de estos tumores, y en general, la elección del procedimiento depende de la accesibilidad a las distintas pruebas y la experiencia del equipo. Clásicamente, las técnicas de imagen no invasivas como la ecografía abdominal, la TC, la resonancia magnética (RM) abdominal y la gammagrafía con análogos de la somatostatina (pentatreótida¹¹¹In) localizaban globalmente el 75% de los tumores, aunque en los últimos años, la realización de técnicas invasivas como la ultrasonografía endoscópica (USE) y la arteriografía con inyección intraarterial de calcio (AIIc) han permitido la localización de los insulinomas en el 100% de los casos en algunas series⁴. En un estudio reciente, la realización de una TC helicoidal y USE preopera-

toria permitía la localización de los insulinomas con una S del 100% y una E del 95%, por lo que los autores consideraban que la realización de otros procedimientos diagnósticos más invasivos como la AIIC debía reservarse para los pacientes en los que todas las pruebas de imagen fueran negativas⁸. Existen otros autores que recomiendan la USE como técnica de elección ya que diagnóstica el 83-100% de los tumores situados en la cabeza y cuerpo del páncreas³, aunque es menos sensible para las lesiones de la cola (60%)⁴. La posibilidad de realizar una PAAF mediante la USE aumenta la rentabilidad diagnóstica permitiendo obtener el diagnóstico cito-histoquímico de confirmación. Por último, la tomografía por emisión de positrones (PET) con fluoro-18-L-dihidroxifenilalanina (¹⁸F-DOPA) es una técnica cada vez más empleada en el diagnóstico de TNE pancreáticos. Ha demostrado en algunas series una validez superior a la TC y la RM, pero dado su elevado coste y escasa accesibilidad, debe reservarse para los casos en que el resto de pruebas de imagen sean negativas⁸.

Los pacientes con diagnóstico confirmado de insulinoma son candidatos a una exploración quirúrgica. Durante el procedimiento se lleva a cabo una palpación exhaustiva, aunque un buen número de tumores no son visibles ni palpables manualmente, bien por su situación cefálica o bien por su localización profunda dentro de la glándula pancreática. Cuando no exista una localización clara, se realiza una ecografía intraoperatoria con una exploración detallada de la glándula. La enucleación del tumor es el procedimiento quirúrgico de elección y sólo si no es posible (tumores de gran tamaño o múltiples), se realizarán resecciones más amplias.

Por tanto, el insulinoma es el TNE pancreático más frecuente y es la causa más habitual de hiperinsulinismo endógeno tras la hipoglucemia facticia. Una vez establecido el diagnóstico, el único tratamiento curativo es la resección

quirúrgica y la localización preoperatoria juega un papel fundamental, aunque no siempre es fácil. En el momento actual la USE juega un papel clave en la localización prequirúrgica de este tipo de lesiones.

Bibliografía

1. Cryer P, Axelrod L, Grossman A. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:709-28.
2. Palomares R, Zurera L, Gálvez MA, Tofe S, Canis M, Benito P. Utilidad de la arteriografía con inyección intraarterial selectiva de calcio en el diagnóstico del insulinoma. *Med Clin (Barc).* 2002;119:568-70.
3. Diéguez M, Riestra M, Menéndez E. Insulinoma: criterios diagnósticos y tratamiento. *Av Diabetol.* 2009;25:293-9.
4. Kimberly A, Placzkowsky K, Vella A. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94: 1069-1073.
5. Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwerf BJ. Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas. *Am J Med.* 1999;106:307-10.
6. Guettier JM, Kam A, Chang R, Skarulis MC, Cochran C, Alexander HR. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intraarterial calcium stimulation: the NIH Experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1074-80.
7. Bassam A, Joe B. Occult sporadic insulinoma. Localization and surgical strategy. *World J Gastroenterol.* 2008;14:657-65.
8. Kauhanen S, Seppänen M, Minn H, Gullichsen R, Salonen A, Alanen K. Fluorine-18-L-dihydroxyphenylalanine (18F-DOPA) positron emission tomography as a tool to localize an insulinoma or β -cell hyperplasia in adult patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;92:1237-44.