

ENDOCRINOLOGÍA

INSULINOMA

Lucía Natalia Picado Leiva*

SUMMARY

Insulinoma is a rare neuroendocrine tumor, with an incidence of 4 per 1 million persons with an average age of presentation between 40-45 years; mainly women. Most of them are benign; they are frequently a part of multiple endocrine neoplasia type 1; the main clinical manifestations are neuroglycopenic and hypoglycemic symptoms including Whipple triad; diagnosis is mainly made with CT, MRI, endoscopic US besides the measurement of blood concentration of insulin, peptide C and proinsuline; surgical excision of the tumor is

the definite treatment.

Descriptores:

Insulinoma, tumores neuroendocrinos, síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1, hipoglucemia, tríada de Whipple, Diazóxido

Key words:

Insulinoma, neuroendocrine tumors, Multiple Endocrine Neoplasia type 1, hypoglycemia, Whipple triad, Diazoxide

GENERALIDADES

Insulinoma es un tumor neuroendocrino, poco frecuente;

con una incidencia de 4 cada 1 millón de personas por año; la mayoría son benignos; solo 5-15% son malignos; de éstos el 5% ya presentan metástasis al momento de ser diagnosticados siendo los sitios principales de metástasis son el hígado (47%) y los ganglios linfáticos (30%).^{1,3} Los tumores neuroendocrinos son un grupo de tumores caracterizados por sobreproducción de hormonas, que provienen de las células endodérmicas embrionarias que posteriormente dan lugar a las células de Langerhans; la mayoría son asintomáticos y pasan desapercibidos. El insulinoma al ser un tumor secretor de insulina

* Médico Residente de Neurología. HSJD

que se origina primariamente en el páncreas; produce síntomas como resultado de hipoglucemia.^{2,3} Las neoplasias endocrinas múltiples (NEM) se refieren a neoplasias en dos o más sitios que pueden ocurrir de manera esporádica o hereditaria. Los más prevalentes son NEM tipo 1 y 2; con una frecuencia aproximadamente de 1 cada 30,000.⁹ NEM tipo 1 se presenta de manera autosómica dominante; afectando al menos en dos de los siguientes órganos: paratiroides, tejido endocrino enteropancreático e hipófisis anterior; con mayor incidencia en tercera y cuarta década, sin predilección de género; por lo general se presenta como hiperparatiroidismo por adenomas paratiroideos múltiples, tumores pancreáticos neuroendocrinos y adenomas hipofisiarios. Los tumores neuroendocrinos del páncreas también se asocian a pacientes con enfermedad de von Hippel-Landau, neurofibromatosis tipo 1, esclerosis tuberosa.^{5,9} Por lo general los insulinomas son muy pequeños; aproximadamente en el 53% de los casos el tumor mide 1-5 cm y en solo 8% mide más de 5 cm; los mayores a 6 cm por lo general son malignos. La mayoría son solitarios; se presentan múltiples únicamente en 2-13% de los casos y están muy frecuentemente asociados a NEM tipo 1. La mayoría son

bien encapsulados, más firmes que la consistencia normal del páncreas y altamente vascularizados. El 98.2% de los insulinomas se producen o están unidos al páncreas; también puede presentarse como tumor carcinoide en duodeno, íleo y pulmón; pero tumores ectópicos son realmente raros (1-3%).³ Pueden aparecer a cualquier edad; son raros en adolescentes, la gran mayoría ocurre en edades de 40 a 45 años y 60% de los pacientes son mujeres. Si ocurren más tempranamente por lo general se asocian a NEM (síndrome de neoplasia endocrina múltiple) tipo 1 los cuales frecuentemente aparecen en la tercera década de la vida.^{2,3}

FISIOLOGÍA

La insulina se sintetiza y se guarda en las células beta de los islotes pancreáticos; se sintetiza en el retículo endoplasmástico rugoso como preproinsulina; del que se libera insulina y se transfiere al aparato de Golgi. La proinsulina consiste en un aminoácido de cadena alfa y beta conectadas por péptido C. Individuos normales tienen menos del 25% de su insulina total sérica como proinsulina; más del 90% con insulinomas tienen una proporción elevada de proinsulina relativa a insulina.³

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los individuos con insulinoma presentan principalmente síntomas de hipoglucemia y síntomas neuroglucopénicos que se exacerbán al haber ayuno o al realizar ejercicio. Encontramos la tríada Whipple: síntomas de hipoglucemia típicos, glicemia <50mg/dl y síntomas neuroglucopénicos que resuelven con carbohidratos. Al haber hipoglucemia sin síntomas se debe confirmar que no se deba a un error de laboratorio; una única cifra baja de glicemia sin síntomas no necesita mayor evaluación; sin embargo cifras de hipoglucemia a repetición sí ameritan mayor atención.^{3,7} Los principales síntomas neuroglucopénicos son alteraciones visuales, alteración del estado mental, desde confusión, letargia hasta coma o amnesia, comportamiento anormal, debilidad, convulsiones; además la hipoglucemia produce liberación de catecolaminas con activación del sistema nervioso central simpático produciendo así palpitaciones, sudoración y tremor principalmente.¹

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hay otras situaciones en las que se simula un insulinoma asociadas o no a una hiperproducción de

insulina: ejercicio fatigante, uso hipoglicemiantes orales, hipoglicemia persistente familiar hiperinsulinémica de la infancia, hiperplasia primaria de islotes pancreáticos, síndrome de hipoglicemia pancreatógeno no insulinoma e hipoglicemia posterior a bypass gástrico; las últimas dos presentan por lo general hipoglicemia postprandial.^{1,8}

DIAGNÓSTICO

Se debe hacer inicialmente una evaluación clínica preguntando la historia del paciente incluyendo cómo fueron los síntomas y su naturaleza (principalmente en relación a comidas), preguntar por enfermedades subyacentes, medicamentos tomados por el paciente y por los familiares e historia social.⁷ Hipoglicemia se refiere a glicemia menor a 50 mg/dl en un estado de ayuno; en individuos saludables no debemos encontrar glicemia menor a 70 mg/dl; cuando encontramos niveles inapropiados de insulina (> 5 a 10 microU/ml) durante ayuno de 48 horas y niveles elevados de proinsulina tras ayuno de 72 horas; se puede diagnosticar un insulinoma.^{1,3} Se miden en laboratorio los siguientes parámetros: Glucosa, Insulina, Péptido C, Beta hidroxibutirato, Proinsulina, Sulfoniluarea y Meglitinida. En pacientes con

hiperinsulinismo endógeno, se deben medir los anticuerpos de insulina para distinguir entre hipoglicemia autoinmune de otras causas de hiperinsulinismo.⁷ Si el paciente presenta hipoglicemia postprandial; se debe tomar muestras de insulina, péptido C, proinsulina antes de comer y cada media hora hasta cinco horas postprandial. La prueba de 72 horas de ayuno; siendo ésta la prueba estándar para insulinoma; la cual se usa para provocar la respuesta homeostática que se produce para evitar que los niveles de glucosa bajen y que produzcan síntomas en la ausencia de comida; la respuesta normal es que haya aumento de liberación de glucagon, epinefrina, hormona de crecimiento y cortisol principalmente; por ésta razón los sujetos normales no presentan síntomas de hipoglicemia. Ésta prueba se suspende si la glicemia baja a <45 mg/dl, o <55 mg/dl si paciente ha presentado previamente la tríada de Whipple y si se presentan síntomas de hipoglicemia. Si la insulina plasmática es 3 microU/L cuando la glicemia es <55mg/dl; nos indica exceso de insulina; además se debe siempre medir el Péptido C tras ayuno así como la proinsulina. El péptido C plasmático distingue entre hiperinsulinemia exógena y endógena. El betahidroxibutirato se encuentra en menor cantidad en insulinoma (<2.7mmol/L)

que en sujetos normales. La insulina es antiglucogenolítico por lo que hiperinsulinismo produce retención de glucógeno en el hígado; por esto pacientes con hipoglicemia mediada por insulina responden a la prueba con 1 mg IV de glucagon liberando glucosa. Como conclusión, insulina plasmática, péptido C y proinsulina están elevados en pacientes con insulinoma, hipoglicemiantes orales e hipoglicemia autoinmune; en sujetos con tumores que no son de islotes celulares, no están elevados.⁷ Se utiliza US, TAC helicoidal, RMN, cintigrafía de receptores de Somatostatina, entre todos diagnostican el 80% de los insulinomas; el TAC se ha utilizado en gran parte para identificar lesiones metastásicas. Si el tumor no se ve en métodos no invasivos; se puede hacer arteriografía pancreática en la cual se puede diagnosticar del 25-50% de los casos. Al ser tan pequeños, su localización suele ser difícil por lo que el ultrasonido de abdomen, TAC y RMN han presentado una sensibilidad baja de 7-46%. El ultrasonido endoscópico tiene una sensibilidad de 75-86%; además de ser más sensible para lesiones pequeñas <2 cm así como ganglios linfáticos afectados; las desventajas es que es invasivo y operador dependiente.^{1,2,5} El US intraoperatorio se usa en lesiones intrapancreáticas no palpables y

para determinar su proximidad a ducto biliar o pancreático; se puede hacer mediante laparoscopía exploratoria o abierta.¹

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial es controlar los síntomas de hipoglicemia; posteriormente tras localizar y estudiar el tumor; por lo general se opta por un manejo quirúrgico.³ Para mejorar los síntomas de hipoglicemia se puede modificar la dieta y utilizar agentes farmacológicos. La modificación de dieta consiste en realizar comidas pequeñas, frecuentes durante el día y la noche para evitar hipoglicemia. Se recomienda consumir carbohidratos que se absorban más lentamente: almidón, pan, papa, arroz; sin embargo durante episodio de hipoglicemia; se utilizan carbohidratos que se absorban más rápidamente: jugo de fruta con glucosa o sacarosa; ocasionalmente se requiere infusión IV continua de glucosa.^{1,3} El agente farmacológico de mayor uso: Diazóxido que es un análogo no diurético de benzodiáxina; el cual inhibe la liberación de insulina por las células beta al estimular receptores alfa adrenérgicos; también inhibe el AMPc que aumenta la glucólisis y produce un efecto hiperglicémico; la dosis inicial

es de 150-200 mg dividido en dos a tres dosis por día e ir titulando hasta un máximo de 400 mg por día; éste controla los síntomas en 50-60% de los pacientes; presenta importantes efectos adversos como son retención de sodio, edemas que puede requerir uso de diurético; síntomas gastrointestinales como náuseas e hirsutismo ocasionalmente.¹ Los análogos de somatostatina como es el octreótido se unen con gran afinidad al segundo de cinco subtipos de receptores de somatostatina (sst2) el cual se encuentra en insulinomas; se inicia 50 microgramos subcutáneo dos o tres veces al día que se puede aumentar hasta 1500 microgramos por día; sin embargo produce importantes síntomas gastrointestinales: dolor abdominal, distensión abdominal, colelitiasis; el tratamiento se puede utilizar por un año ya que luego produce taquifilaxia.¹ Se ha utilizado también Fenitoína en una dosis de 300-600 mg ya que ésta inhibe la liberación de insulina por células beta; sin embargo, solo en un tercio de los pacientes ha tenido efecto hiperglicémico. Verapamil, Propanolol también se han usado; además Glucocorticoides y glucagon en conjunto con diazoxido.¹ La ablación guiada por ultrasonido con etanol es otra opción terapéutica ; la cual se realiza con un endoscopio con

una aguja calibre 22-25 con la cual se inyecta el alcohol; esto se ha utilizado en otros tumores como en hígado, tiroides, ganglios linfáticos; el alcohol se inyecta dentro del tumor; en pequeñas dosis de forma repetida hasta formar un enrojecimiento hiperecoico que se expande dentro del tumor y hasta que el alcohol se salga del tumor; se han reportado pocas complicaciones; la principal siendo hemorragia peritumoral que no requirió intervención.⁴

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

EL tratamiento de elección es la resección quirúrgica la cual tiene una tasa de curación de 89-98%.⁴ La mayoría de insulinomas esporádicos son únicos; que pueden ser extraídos por completo; el procedimiento principal es la enucleación del tumor; siendo la complicación más frecuente de ésta la fistula pancreática; se debe inspeccionar el resto del abdomen en busca de metástasis o tumores extrapancreáticos que secretan factores relacionados con insulina. Insulinomas tienden a ser compactos, encapsulados, bien definidos; es importante retirar la cápsula para evitar recurrencia. Los tumores duros, infiltrativos, que crean pliegues de tejido subyacente o causan dilatación del ducto pancreático

deben ser vigilados por malignidad. El insulinoma puede ser extraído por laparoscopía la cual se realiza principalmente en tumores en cuerpo y cola; siendo las complicaciones principales de ésta fuga de ducto pancreático que puede producir un pseudoquiste, absceso o fistula.^{1,10} La enfermedad metastásica se presenta principalmente en hígado, ganglios linfáticos, hueso, peritoneo. El crecimiento de tumor que lleva a falla hepática es lo que lleva muerte a la mayoría de pacientes con tumores neuroendocrinos; dos tercios de los pacientes que presentan metástasis no son candidatos a tratamiento quirúrgico; en aquéllos pacientes que persisten sintomáticos a pesar de tratamiento, se considera el uso de quimioterapia dual; también se ha utilizado terapia citotóxica en pacientes con carcinoides atípicos que presentan altas tasas proliferativas. Otras terapias que se han utilizado son: radioterapia; embolización de arteria hepática, crioablación, radioembolización e interferon alfa.^{6,8} Antes de la cirugía es importante descartar la presencia de NEM tipo 1 incluyendo hiperparatiroidismo primario y tumores de hipófisis.²

PRONÓSTICO

La recurrencia se da en los próximos 4-18.5 años tras cirugía

inicial; la recurrencia es 6% a los 10 años y 8% a los 20 años; se observó más recurrencia en pacientes con NEM1: 21% a los 10 y a los 20 años. La sobrevida es por lo general similar a la población general; sin embargo, pacientes con insulinomas malignos y pacientes mayores sí tienen peor pronóstico.⁸

SEGUIMIENTO

Se debe evaluar al paciente tres y seis meses post-resección con historia clínica, examen físico, marcadores tumorales y TAC / RMN; posteriormente cada seis a doce meses por uno a tres años.⁸

RESUMEN

Insulinoma es un tumor neuroendocrino poco frecuente, con una incidencia de 4 cada 1 millón de personas con una edad de presentación promedio de 40-45 años; se encuentran principalmente en mujeres. La mayoría de insulinomas son benignos y están frecuentemente relacionados con NEM tipo 1; las principales formas de presentación clínica son signos y síntomas de hipoglucemia incluyendo la tríada de Whipple; así como síntomas neuroglucopénicos. Su diagnóstico se hace principalmente con TAC, RM, US endoscópico además de la

medición por laboratorios de insulina, péptido C, proinsulina principalmente. El tratamiento definitivo y con altos índices de curación es la resección quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aarti Mathur, et al, Insulinoma, Surgical Clinics of North America , Volume 89, Issue 5, October 2009 : 1105-1121
2. Abood Gerard J., et al, The Surgical and Systemic Management of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas, Surgical Clinics of North America, Volume 89, Issue 1, February 2009: 249-252
3. Jensen Robert T., Feldman: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 9th ed. Chapter 32 Endocrine Tumors of the pancreas and Gastrointestinal tract, 2010: 491-498
4. Levy Michael J., et al, US-guided ethanol ablation of insulinomas: a new treatment option, Gastrointestinal Endoscopy, Volumen 75, Issue 1, January 2012, American Society for Gastrointestinal Endoscopy.
5. Nakakura Eric K., Islet Cell Carcinoma: Neuroendocrine Tumors of the Pancreas and Periampullary Region, Hematology/Oncology Clinics of North America, Volume 21, Issue 3, June 2007: 457-473
6. Saju Joseph, et al, Neuroendocrine Tumors : Current Recommendations for Diagnosis and Surgical Management, Endocrinology and

- Metabolism Clinics, Volumen 40, Issue 1, March 2011: 205-231
7. F. John Service, Hypoglycemia in adults without diabetes mellitus: Diagnostic approach, UptoDate, 2013
8. F. John Service, Insulinoma, Uptodate, 2012
9. White Matthew L., et al, Multiple Endocrine Neoplasia, Surgical Oncology Clinics of North America, Volume 17, Issue 2, April 2008: 439-459
10. Zhao YP, et al, Surgical management of patients with insulinomas: Result of 292 cases in a single institution. Journal of surgical oncology, 01-Feb-2011; 103 (2):169-74