

Insulinoma

A propósito de un nuevo caso

Dres. José Pedro Perrier *, Rogelio Belloso**,
Juan L. Bonifazio***, Silvia Moran*

Resumen

A propósito de un caso de insulinoma operado y curado se hace una revisión de la literatura. Se destaca la dificultad para hacer la confirmación diagnóstica que obliga a descartar otras causas de hipoglicemia y de neoplasias multiendócrinas y la del diagnóstico topográfico. Ello se debe al pequeño tamaño de estos tumores y a la muy variable sensibilidad de los numerosos procedimientos que se han utilizado. La palpación junto a la ultrasonografía intraoperatorias son los que se presentan como más costo-efectivos. Sigue siendo la cirugía el único tratamiento curativo y de elección: la enucleación, si es posible. La mortalidad operatoria es baja entre 0 y 7,7% pero la morbilidad alta, dominada por las fístulas pancreáticas que pueden llegar a verse hasta casi el 49% de los casos.

Presentado en la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 5 de julio de 2000.

* Prof. Agdo. Clínica Quirúrgica

** Jefe de Servicio

*** Ex-Prof. de Endocrinología

**** Médico Internista

José Pedro Perrier

Canelones 1370 ap 101

CP 11.200 Montevideo

perrier@chasque.apc.org

Servicios de Cirugía General, Medicina Interna y Endocrinología - Círculo Católico de Obreros del Uruguay

Palabras clave:

Insulinoma

Abstract

A case of operated and cured insulinoma leads to a revision of existing literature.

One of the main problems lies in attaining diagnostic confirmation which requires discarding other causes for hypoglycemia and multiendocrinal neoplasias. To this should be added the difficult topographic diagnosis. The main reasons is the small size of these tumors and the highly sensitivity of the numerous procedures employed. Palpation together with intraoperative ultrasound scanning is the most cost-effective among them.

Surgery, whenever possible, is still sole curative and elective treatment for enucleation.

Operative mortality is low, between 0 and 7.7% but morbidity is high, dominated by pancreatic fistulas which may be found in almost 49% of cases.

Key words:

Insulinoma

Introducción

Los síndromes hipoglucémicos pueden deberse a diferentes patologías. (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) (Ver Cuadro N° 1).

CUADRO N° 1

CAUSAS DE HIPOGLICEMIA

- INSULINOMA
- HIPERPLASIA DE CELULAS BETA
- ADENOMATOSIS DE CEL. INSULARES
- NESIDIOBLASTOSIS
- ENF. AUTOINMUNE CONTRA INSULINA
- INSULINOMA FICTICIO (sobredosis de sulfonil-urea en diabéticos)
- TUMOR SECRETOR DE IGF-H de origen extra-pancreático
- HIPOGLICEMIA IDIOPATICA REACTIVA POSTPRANDIAL
- HIPOGLICEMIA DEL ADULTO MAYOR (no por insulinoma)
- ERRORES CONGENITOS DEL METABOLISMO
- OTRAS ENDOCRINOPATIAS
- TOXICOS ENDOGENOS (sobre todo alcohol)
- INSUF. RENAL; INSUF. HEPATICA; MALARIA

Una de las causas de los síndromes hipoglucémicos-hiperinsulinémicos puede ser el insulinoma, tumor pancreático de muy baja frecuencia. Se estima que se diagnostica 1 por año cada millón de personas ⁽¹¹⁾.

En la mayoría de los casos son únicos (90%) y benignos (90%) (ver Cuadro 2).

Generalmente de pequeño tamaño, entre 4 y 50 mm. El 80% tienen menos de 2 mm ⁽²¹⁾ siendo el promedio habitual entre 1,5 y 2 cm ^(22, 23) aunque hay series con un promedio de 3 cm ⁽²⁴⁾.

A veces, 5% a 10%, integran el síndrome MEN I y en estos casos por lo general son múltiples ^(11, 21).

En un 5% los síndromes hipoglucemiantes hiperinsulinémicos, tal cual se ve en los insulinomas, se deben a hipertrofia de las células Beta, o a adenomatosis de células insulares o más excepcionalmente a ambos combinados, o a nesidioblastosis, si bien estas dos últimas entidades son más frecuentes en niños.

Caso clínico

Presentamos un caso clínico de Insulinoma sin hiperinsulinemia demostrable, lo que determinó una demora diagnóstica significativa, y que se agrega a la escasa casuística nacional de 6 insulinomas y 2 síndromes hipoglucémicos por hiperplasia de células Beta ^(25, 26, 27, 28, 29).

C.C. Mujer, 65 años C.C.O. Reg 605.121. A.P. de anexectomía izquierda por quiste torcido de ovario 5 años antes con exámenes de laboratorio normales. Consulta en diciembre de 1996 por cuadros dolorosos de epigastrio, de tipo opresivo, sin relación a las ingestas, a veces irradiados a derecha, acompañados de sudoración fría y elementos neurovegetativos. En oportunidades con sensación imperiosa de comer, lo que calmaba el dolor.

Se estudia con ecografía que muestra hígado y vesícula sanos y la presencia de pequeña formación quística próxima al centímetro en la cabeza del páncreas. Una gastrofibroscopia pone de manifiesto una úlcera gástrica en la cara anterior del antro sobre la curvatura menor de 7 a 8 mm con histología de benignidad y abundantes helicobacter pylori.

En la valoración general se encontraron glucemias de 0,58 y 0,62 gr %.

Por la probable presencia de una enfermedad de origen apudomatoso se solicitó una TAC, gastrinemia, insulinemia, ionograma con calcemia y fosfatemia.

La tomografía computada (TAC) helicoidal no confirmó esa formación quística del páncreas in-

CUADRO N° 2					
NUMERO Y NATURALEZA DE LOS INSULINOMAS					
Autor	Nº casos	Unico	Múltiple	Malignos	Hipertrofia Cel. Beta MEN I
STEFANINI (12)	951	90%		10%	
LUNDSTRON (13)	12	83%		8%	10% 8%
PASIEKA (14)	50	82%			10% 8%
MENEGAUX (15)	30	83%			17%
PEDRAZZOLI (16)	53	90%		7%	
LO CY (17)	27	89%		11%	7%
MACHADO (18)	59	91%			8%
BOUKMAN (19)	67	87%	12%	21%	19%
HASHIMOTO (20)	21	85%		10%	9% 5%

formada en la ecografía, ni encontró ninguna patología tumoral asociada. Una resonancia magnética (R.M.) de abdomen y pelvis tampoco encontró patología. Los estudios iónicos fueron normales.

Los de insulinemia por radioinmunoensayo y posteriores a la administración de 75 gr de glucosa V/O., no demostraron ni hiperinsulinemia basal (16,3 mU/ml para un normal entre 0 y 30), ni modificación en el pico de insulina (que sólo llegó a 58.1 mU/ml a los 60 minutos) ni alteración en el descenso a los valores normales que se produce entre las 2 y 3 horas de la estimulación. Las cifras de glucemia en ayunas partieron de 0,57 gr%o y la relación: Insulina/glicemia nunca fue mayor a 0.80 como se ve en los insulinomas.

La gastrinemia basal por radioinmunoensayo fue de 173 pg/ml para un valor máximo de 90. Si bien

algo elevada, no con significación patológica suficiente para el gastrinoma.

Se decide tratar la enfermedad ulcerosa e infección por helicobacter con amoxicilina 2 gr día por 15 días y omeprazol 40 mg por un mes, con controles clínicos y de glucemia por hemoglucotest.

A los 2 meses se confirma cicatrización de la lesión ulcerada y la ausencia de los helicobacter pylory en las biopsias, pero las crisis dolorosas se repiten con mayor frecuencia y son cada vez más claros los signos de neuroglucopenia y neurovegetativos (como sensación de mareo, sudoración fría, inestabilidad, oscurecimiento de la visión) que mejoran con ingestión de glúcidos, siendo las cifras de glucemia en las crisis entre 0,28; 0,45; 0,65. Los valores de glucemia máximos encontrados fueron de 0,90 gr%o. Nunca tuvo lipotimias.

Como consecuencia de ello, a los 12 meses es internada para vigilancia y repetición de los estudios. La gastrinemia fue normal: 78 pg/ml. También lo fue el nuevo estudio de insulínemia. Se dosificaron hormonas de contrarregulación de la glucemia: Glucagon, ACTH y Cortisolemia siendo todas normales.

Visto por un equipo multidisciplinario se concluye que el único diagnóstico positivo es de crisis confirmadas de hipoglucemia, sin hiperinsulinemia ni asociación con otras alteraciones hormonales. Persiste la duda sobre la vinculación de los cuadros con el presunto quiste céfalo-pancreático encontrado sólo en una ecografía y no visible en la TAC, ni en la R.M. En función de estos hallazgos no se podía asegurar que el cuadro fuese debido a un insulinoma y teniendo en cuenta que esas hipoglicemias podían ser debidas a otras causas se planteó el tratamiento con corticoides (efectivo en algunos casos de hipertrofia de células betas o en nesidioblastosis del adulto). Se inicia la administración de Prednisona de 5 mg a razón de 3 comp. de mañana y 1 de noche, más un régimen rico en glúcidos y control clínico.

Si bien las crisis se repiten, la enfermedad parece tener una evolución favorable con un ritmo de vida aceptable. Se disminuye en forma progresiva la dosis de prednisona hasta llegar a 1/4 de comprimido por día. Las cifras de glucemia oscilaban entre 0,53 y 1,04 gr%. Una ecografía repetida a fines de 1998 (luego de 2 años de la primer consulta) no ve la formación quística del páncreas ni otras alteraciones.

Durante 1999 las crisis de hipoglucemia se repiten cada vez con más frecuencia, llegando a despertar a la paciente por la noche y requiriendo inmediatas ingestas de glúcidos las que repetía prácticamente cada hora y provocando gran sensación de angustia de la paciente, que teme morir en alguno de esos episodios. Había aumentado 30 kilos desde el inicio del tratamiento. Se decide reestudiar.

La dosificación de insulina seguía mostrando cifras normales en lo absoluto así como en la rela-

ción insulina/glicemia. Pero, tanto la TAC como la RM, mostraron la presencia de una pequeña tumoración sólida de entre 1 y 1,5 cm en el cuello del páncreas no evidenciable previamente (en diferente topografía del quiste que informaba la primera ecografía) (Foto 1).

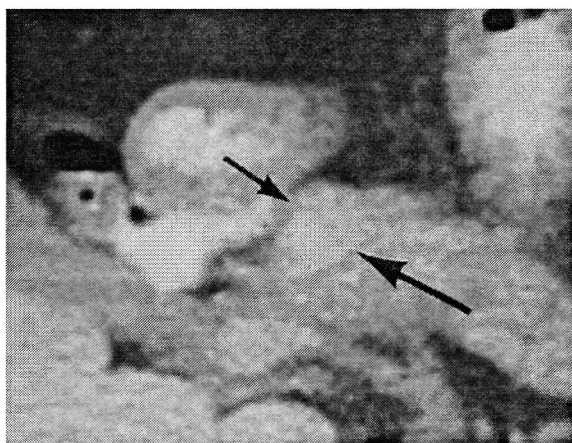


Foto 1: Se señala el tumor en la TAC

Se solicita, pero no es posible realizar, centeolograma con Indio 131 para identificar tumores receptores de somatostatina. Otros estudios más invasivos como la angiografía selectiva con dosificación de insulina en la vena portal derecha se descartan por su agresividad y dificultad de instrumentación.



Foto 2: foto operatoria del insulinoma

De común acuerdo con la paciente se decide pasar a la exploración quirúrgica con la sospecha de un insulinoma.

Se opera en diciembre de 1999, 3 años después de la primer consulta, con anestesia general, a través de una incisión en boca de horno de epigastrio con posibilidades de prolongar a ambos lados.

En la exploración se ve y palpa fácilmente un único pequeño tumor, duro, liso, en el borde superior de cuello del páncreas que está inmediatamente por detrás de la curvatura menor a nivel del sinus angularis (Foto 2). Hígado y resto de la cavidad peritoneal normales. Se abre la transcavidad de los epiplones y se realiza la enucleación del mismo haciendo la hemostasis directa por electrocoagulación del lecho y dejando un drenaje enfrentado a esta zona.

El estudio histológico por congelación fue compatible con el de un insulinoma benigno, lo que se confirmó en el estudio en parafina que en forma resumida informó: "tumor de 2 x 2 x 1,8 cm., amarillento rojizo, delimitado por una fina cápsula fibrosa y constituido por islotes pancreáticos con los caracteres de un insulinoma, sin estigmas histológicos que indiquen malignidad". (Dra Graciela Mañana).

En el postoperatorio inmediato y durante 21 días tuvo cifras de glucemia en ayunas y previo a las ingestas, que oscilaron entre 1,26 y 4,02 gr% o lo que obligó a alimentar con un régimen de diabético a partir de la primer semana. Después de los primeros 15 días las glucemias se fueron normalizando hasta poder pasar a un régimen de comidas normal a partir del mes.

Como única complicación hizo una fístula pancreática (confirmada con dosificación de amilase-mia de 12.000 unidades) que se fue agotando en forma progresiva retirándosele el drenaje al mes. Los controles ecográficos ulteriores no demostraron colecciones peripancreáticas.

Desde el primer mes de la intervención las cifras de glicemia han sido totalmente normales con régimen de alimentación libre. A los 6 meses había adelgazado 20 kilos.

Discusión

La topografía de los insulinomas es variable, aunque en porcentajes muy similares para los tres sectores del páncreas. En dos series importantes en número, la de Egorov ⁽³⁰⁾ con 114 casos y la de Stefanini ⁽¹²⁾ lo encuentran respectivamente en la cabeza en el 33,8% y 32%; en el cuerpo 35,2 y 30%; en la cola 31 y 34%. Stafamini ⁽¹²⁾ señala además un 3% en el proceso uncinado y 1% fuera del páncreas.

Si bien los textos clásicos referían igual frecuencia para ambos sexos, en todas las series se ve más en mujeres: 52% ⁽²⁰⁾; 58% ⁽²⁴⁾; 60% ⁽¹²⁾; 68% ⁽³¹⁾; 75% ⁽¹³⁾; y hasta 88% ⁽³²⁾. Todos los casos publicados en el Uruguay, así como el nuestro, fueron en mujeres.

Es una enfermedad del adulto. El promedio de edad de casi todas las series son los 44 años ^(21, 30, 31), pero se puede ver en muy jóvenes como 4 ⁽¹²⁾ o 12 años ⁽³³⁾ o en adultos mayores, como en nuestro caso, o 73 ⁽³⁴⁾ y hasta 82 años ⁽¹²⁾.

La clínica es variable, pero de acuerdo a una revisión de una serie de 1.067 casos hecha por Stefanini ⁽¹²⁾ los síntomas pueden agruparse en: neuroglucopénicos, presentes en el 92% de los casos; cardiovascular en el 17% y digestivos en el 9%.

Los neuroglucopénicos casi siempre presentes, se manifiestan por: mareos, confusión mental, astenia, alteraciones de la visión, sudoración fría, acaloramiento, parestesias, pérdida de la conciencia, a veces crisis de tipo epileptógenas, pudiéndose llegar al coma. No es habitual que queden secuelas neurológicas, aunque las lesiones definitivas del sistema nervioso central se vieron en el 6,8% de los casos y las transitorias en el 4,5%.

Los otros síntomas pueden verse solos o más comúnmente acompañando a los precedentes. Pal-

pitaciones, taquicardia, dolor precordial, hipertensión arterial, o, en lo digestivo: dolor epigástrico, a veces vómitos y hambre. Nuestra enferma debutó con los digestivos y paulatinamente fue agregando sintomatología neurológica hasta que pasó a dominar el cuadro.

Como es habitual en esta afección, las ingestas abundantes y permanentes de glúcidos para contrarrestar o evitar los síntomas, llevan, como en nuestra enferma, al aumento de peso.

La evolución lenta de los síntomas de nuestra enferma está de acuerdo con lo que señala la literatura. En el primer año de expresión clínica sólo se hace diagnóstico en el 34% de los casos; entre el primer y quinto año en el 46% y más allá de los 5 años de evolución en el 20% restante ⁽¹²⁾.

López Alvarenga ⁽¹¹⁾ encuentra que la presentación y evolutividad de los síntomas de los insulinomas malignos es mucho más agresiva y rápida, además, es frecuente que esos pacientes no aumenten de peso pese a las ingestas y tienen una relación insulina/glucosa promedial muy alta: 5,2, contra un 1,8 de los insulinomas benignos. Como en casi todos los apudomas más que la histología es la presencia de metástasis o de invasión local la que confirma la malignidad.

La tríada de Whipple para el diagnóstico de insulinoma hace referencia a la presencia de hipoglucemias con síntomas neuroglucopénicos que revierten con la administración de glucosa, tal cual le sucedía a nuestra enferma.

Frente al planteo clínico de un insulinoma hay que descartar enfermedades asociadas que lleven al diagnóstico de un síndrome apudómico tipo MEN I donde se pueden asociar a gastrinoma, hiperparatiroidismo, tumores de hipófisis funcionantes, como el prolactinoma y otros tumores de origen endocrino no funcionantes, que fueron descartados en nuestro caso.

El laboratorio define la enfermedad ⁽³⁷⁾ por la asociación de los siguientes resultados:

- cifras de glicemia menores a 40 mg/dl, para otros menores de 55 mg/dl ⁽⁷⁾;

- insulinemia mayor a 6 microgr/ml
- péptido C mayor a 200 pmol/l
- screening negativo para sulfonilurea.

En nuestro caso sólo teníamos como positivos los valores de hipoglucemia. Nunca pudimos demostrar la hiperinsulinemia. Es planteable la hipótesis de que este tumor secretase una sustancia insulino-símil, razón por la cual no fue posible su detección. La sulfonilurea no fue dosificada.

Cuando la insulinemia no está lo suficientemente elevada, como en nuestro caso, se puede recurrir a su dosificación sensibilizada por el ayuno. Pero este examen es difícil de poder ser realizado en estos pacientes debido al riesgo de vida que el ayuno conlleva por la poca tolerancia al mismo. De hecho nuestra enferma concurría a las dosificaciones de insulina comiendo chocolates o caramelos para prevenir las crisis. En nuestro caso el tratamiento quirúrgico se vio favorecido por la detección imagenológica del tumor pancreático que asociado a la evolución y los síntomas hizo presumir con alta sospecha el insulinoma.

Muchos procedimientos se han utilizado y se utilizan para intentar localizar el insulinoma en el páncreas y así confirmar el diagnóstico y orientar la cirugía. Unos sencillos y poco invasivos y otros muy sofisticados e invasivos.

Los enumeramos: la ecografía transabdominal, la TAC, la RM, la angiografía selectiva, la angiografía con estimulación con gluconato de calcio, la dosificación de insulina en la vena portal derecha por punción transhepática o la asociación de angiografía superselectiva en las diferentes arterias nutricias del páncreas estimulando la secreción con gluconato de calcio a razón de 1 mg/Kg o a 0.25 mg /Kg y la dosificación de insulina en la vena portal derecha por punción transhepática a los 30, 60, 90 120 y 180 minutos luego de cada inyección sectorial que parece ser altamente sensible pero que desechamos por su complejidad e invasividad. La ecoendoscopia, la gammagrafía con Indio 111 unido o a octreotide o a pantetreotide

de en busca de receptores de somatostatina en el tumor, que no disponemos en nuestro medio ^(33, 38, 39, 40, 41, 42). La multiplicidad de procedimientos nos habla de que no hay ninguno totalmente seguro lo que se pone de manifiesto en lo variable de la sensibilidad de cada uno de ellos según los diferentes autores (ver cuadro N° 3).

La palpación operatoria entre dos manos, luego de movilizar todo el páncreas, en caso de ser necesario, lleva a la detección del insulinoma hasta en el 90% de las veces, con mayor sensibilidad que los exámenes paraclínicos preoperatorios. El advenimiento de la ultrasonografía intraoperatoria (USIO) llevó esa sensibilidad prácticamente al

CUADRO N° 3**SENSIBILIDAD DE LOS DIFERENTES PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS**

autor	US	TAC	RM	ANG	VPS	ASS VP	GI I 111	ECO ENDO	PALP	USIO
DOHERTY (43)	26%	17%	25%	35%	77%					
BOTTGER (44)	43%	57%		85%					100%	
KISKER (45)	56%	43%	25%	66%	100%			100%	100%	
PITRE (23)								90%		
BROWN (31)	13%	24%	45%	43%		94%	17%		86%	
ANGELI (22)	19%	44%	65%	68%						
LO CY (17)	33%	44%		32%	90%				100%	
MACHADO (18)	29%	25%		54%	94%			27%	92%	100%
EGOROV (30)	40%	28%				87%			86%	100%

US: ultrasonografía transabdominal; ANG: angiografía; VPS: muestreo venoso portal derecho; ASSVP: angiografía super-selectiva con dosificación de insulina en la vena portal derecha por punción trans-parieto-hepática; GI111 centellograma con Indio 111 para detección de tumores con receptores de somatostatina; ECOENDO: eco-endoscopia; PALP: palpación intraoperatoria por el cirujano; USIO: ultrasonografía intraoperatoria.

Aún con la sumatoria de dos o a más de estos procedimientos el diagnóstico preoperatorio topográfico se logra hacer en porcentajes muy variables: 46% ⁽¹⁹⁾; 54% ⁽²⁴⁾; 62% ⁽²⁰⁾; 64% ⁽²⁴⁾; 83% ⁽⁴⁶⁾; 85% ⁽²¹⁾; 94% ^(14, 15).

100% (ver cuadro N° 3). Es éste un estudio fundamental ya que sólo el 30% de los insulinomas ubicados en la cabeza del páncreas son palpables, debido a su pequeño tamaño y al grosor del órgano a ese nivel. El no encontrar tumor puede lle-

var a realizar una pancreatectomía distal o córporo-caudal para tratar la probable hipertrofia de células insulares o a nesidioblastosis, lo cual, sería un error en el caso que hubiese un tumor en la cabeza del páncreas. Por otro lado permite establecer las relaciones del insulinooma con los conductos pancreáticos y los vasos.

Como consecuencia de esta sensibilidad tan variable de los diferentes procedimientos, muchos autores proponen pasar directamente a la cirugía con USIO una vez realizado el probable diagnóstico de insulinooma por ser esta conducta mucho más eficiente y costo efectiva (17, 18, 19, 23, 47).

El tratamiento de elección del insulinooma solitario es la enucleación, siempre que ella sea posible, como lo fue en nuestro caso. Las resecciones pancreáticas se indican en los casos de tumores múltiples o por situaciones anatómicas particulares detectadas por la USIO, sea una pancreatectomía del tercio distal o córporo caudal o pancreatectomía izquierda. Para los tumores de la cabeza del páncreas la duodeno-pancreatectomía-cefálica es de indicación excepcional (30, 48).

Se han intentado con éxito resecciones laparoscópicas (24) donde de preferencia debe asociarse la ecoendoscopia laparoscópica.

En los casos de tumores malignos con metástasis, éstas requieren un tratamiento quirúrgico agresivo que se complementará con adyuvancia postoperatoria (49).

Después de la cirugía exitosa es habitual un "fenómeno de rebote" de la glucemia. Las cifras elevadas de glucemia se obtienen a partir de los primeros 30 minutos de la exéresis del tumor. En más del 90% de los casos la hiperglucemia se mantiene por más de 9 días (47). En algunas oportunidades es necesario asociar transitoriamente tratamiento con insulina. Las cifras se normalizan entre 2 y 3 semanas después de la intervención. Nuestra enferma no escapó a este fenómeno de rebote que pudo ser manejado eficientemente sólo con régimen.

La mortalidad de la cirugía del insulinooma es variable y está relacionada con el procedimiento realizado. Oscila entre 0% (20, 21) y 7,7% (30) (ver Cuadro N° 4).

Sin embargo es una cirugía con elevada morbilidad que varía entre 31,5% (50); 33% (17, 21, 44); y el 43,6% (30) (ver Cuadro N° 4). Las complicaciones más frecuentes están relacionadas con la pérdida de jugos pancreáticos que pueden dar lugar fístulas pancreáticas, abscesos o pseudoquistes (37).

De ellas, la más frecuente es la fístula pancreática. Se la refiere en porcentajes variables, no despreciables, entre un 14% (20); 27% (21); 43% (15); y el 49,% (18) (ver Cuadro N° 4).

CUADRO N° 4

MORBI-MORTALIDAD DE LA CIRUGIA DEL INSULINOMA

autor	Mort.	Morb.	Fístula Panc.	Curación
ROTHMUN (50)	2%	31,5%		99,5%
MENEGAUX (15)	3,44%		43%	
ROHGER (49)		33%		
STIPA (21)	0%	33%	27%	
LO CY (17)	3,7%	33%		B 100% M 33%
MACHADO (18)			49%	
EGOROV (30)	7,7%		43,6%	
HASHIMOTO (20)	0%	14%		

Ella es más frecuente luego de las enucleaciones (57%) que de las resecciones (29%) (15).

El pronóstico es excelente. La curación de los insulinomas benignos está próxima al 100% en

casi todas las series^(17, 18, 50), mientras que los malignos sólo se curarían en un 33%⁽¹⁷⁾.

Cuando no se disponía de USIO, el porcentaje de reoperaciones por no encontrar tumor y por persistencia de los síntomas llegaba al 6,4%⁽⁵⁰⁾.

La diabetes se ha visto hasta en un 8% de los casos debido a la necesidad de resecciones pancreáticas extensas⁽¹⁵⁾.

El tratamiento médico con diazoxide, que actúa disminuyendo la secreción de insulina, se puede indicar en los casos de sintomatología persistente postoperatoria, como alternativa frente a la reoperación, o antes de indicar la cirugía en pacientes ancianos y de alto riesgo, e incluso en los insulinomas malignos inoperables^(12, 51). También se ha utilizado para estos efectos el octreotide⁽⁵²⁾. De todas formas ninguno de estos tratamientos médicos es curativo.

Conclusiones

El insulinoma es un tumor funcionante del páncreas poco frecuente. Da un cuadro clínico típico conocido como tríada de Whipple caracterizado por crisis de hipoglucemia que se expresan fundamentalmente por signos y síntomas de neuroglucopenia y que revierten con la ingestión de glúcidos.

Deben diferenciarse estas situaciones de otras causas de hipoglucemia de entre las que se destacan las hipertrofias de células beta, o la adenomatosis de las mismas o las nesidioblastosis que no se expresan a través de tumor y que se localizan con mayor frecuencia en la cola del páncreas. También deben descartarse otros tumores asociados que forman parte de las enfermedades incluidas en los síndromes tipo MEN I.

Planteado el diagnóstico, debe confirmarse por la paraclínica la presencia de una hiperinsulinemia o una relación de insulinemia/glicemia superior a 0.80. Los valores muy altos de esta relación así como la rápida evolutividad de los síntomas harán plantear un insulinoma maligno, lo que se ve en el 10% de los insulinomas.

El diagnóstico topográfico es difícil de realizar en el preoperatorio. Se disponen de muchos métodos de variada sensibilidad pero desde el advenimiento de la ultrasonografía intraoperatoria parecería que ésta sumada a la palpación sería capaz de encontrar el 100% de estos tumores.

El tratamiento de elección es la enucleación. Sólo se harán resecciones cuando ella no es posible o los tumores son múltiples. Así se curan prácticamente el 100% de los pacientes. La cirugía es de baja mortalidad pero alta morbilidad, sobre todo por la alta incidencia de fístulas pancreáticas.

El caso que motivó la presentación tuvo de particular la ausencia de cifras elevadas de insulina en todos los estudios y el haberse podido demostrar la presencia del tumor en la TAC y MR lo que permitió la indicación de la cirugía curativa. No se encontraron elementos de malignidad ni en la exploración quirúrgica ni en la histología, aunque ésta es de poco valor para asegurar benignidad.

Bibliografía

1. Tibaldi, J.M.; Lorber, D.; Lomasky, S.; Steimberg, J.J.; Reisman, R.; Shamoan, H. Postprandial hypoglycemia in islet cell hyperplasia with adenomatosis of the pancreas. *J. Surg. Oncol.* 1992; 50 (1): 53-7.
2. Marks, V.; Teale, J.D. Hypoglycaemia in the adult. *Baillieres Clin Endocrinol. Metab.* 1993, 7 (3): 705-29
3. Wangberg, B.; Nilsson, O.; Griellus, L.; Lundén, L.; Animan, H. Nesidioblastosis. A rare cause of hyperinsulinemia in an adult patient. *Lakartidningen* 1999, 27; 96 (43): 4655-7.
4. Chevenne, D.; Trivin, F.; Porquet, D. Insulin assays and reference values. *Diabetes Metab* 1999; 25 (6): 459-76
5. Redmon, J.H.; Nuttan, F.O. Autoimmune hypoglycemia. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 1999; 28 (3): 603-18.
6. Viraliv, M.L.; Guillausscau, F.J. Hypoglycemia in adults. *Diabetes Metab* 1999; 25 (6): 477-90.
7. Eriguchi, N.; Aoyagi, S.; Hara, M.; Tanaka, E.; Hashimoto, M.; Jimi, A. Nesidioblastosis with hyperinsulinemic hypoglycemia in adults: report of two cases. *Surg. Today* 1999; 29 (4): 361-3.
8. WAICKUS, C.M.; de BUSTROS, A.; SHAKIL, A. Recognizing factitious hypoglycemia in the family practice setting. *J. Am. Board Fam. Pract.* 1999; 12 (2): 133-6.

9. Service, F.J.; Natt, N.; Thompson, G.B.; Grant, C.S.; Van Heerden, J.A.; Andrews, J.C.; Lorenz, E.; Terzic, A.; Lloyd, R.V. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kirb.2 and SUR1 genes. *J. Clin Endocrinol. Metabol.* 1999; 84 (5): 1582-9.
10. Redmon, J.B.; Nuttall, F.Q. Autoimmune hypoglycemia. *Endocrinol. metab. Clin. Nort Am.* 1999; 28 (3): 603-18.
11. Lopez Alvarenga, J.C.; Caceres Agreda, N.; Rivera, L.; Gamboa, A.; Gomez Perez, F.J.; Rull, J.A. Diagnosis of malignant and benign insulinoma. Experience of the National Institute of Nutrition. *Rev. Invest. Clin.* 1999; 51 (3): 167-73.
12. Stefafini, P.; Carboni, M.; Patrassi, N.; Basoli, A. Beta-islet cell tumors of the pancreas: results of a study on 1.067 cases. *Surgery* 1974; 75 (4): 597-609.
13. Lundstam, S.; Lundholm, K.; Schersten, T. A ten-year material of insulinoma: diagnosis and surgical treatment. *Scand. J. Gastroenterol* 1979; 14 (6): 653-6
14. Pasieka, J.L.; Mcleod, M.K.; Thompson, N.W.; Burney, R.E. Surgical approach to insulinomas. Assessing the need for preoperative localization. *Arch. Surg.* 1992; 127 (4): 442-7.
15. Menegaux, F.; Schmitt, G.; Mercadier, M.; Chigot, J.P. Pancreatic insulinomas. *Am. J. Surg.* 1993; 165 (2): 243-8
16. Pedrazzoli, S.; Pasquali, C.; Alfano D'Andrea, A. Surgical treatment of insulinoma. *Br. J. Surg.* 1994; 81 (5): 672-6.
17. Lo, C.Y.; Lam, K.J.; Kumg, A.W.; Lam, K.S.; Tung, P.H.; Fan, S.T. Pancreatic insulinomas. A 15-year experience. *Arch. Surg.* 1997; 132 (8): 926-30.
18. Machado, M.C.; Jukemura, J.; Da Cunha, J.E.; Penteado, S.; Bacchella, T.; Abdo, E.E.; et al Surgical treatment of insulinoma: study of 59 cases. *Rev. Assoc. Med. Nbras.* 1998; 44 (2): 159-66.
19. Boukhman, M.P.; Karam, J.H.; Shaver, J.; Siperstein, A.E.; Duh, Q.Y.; Clark, O.h. Insulinoma-experience from 1950 to 1995. *West. J. Med.* 1998; 169 (2): 98-104.
20. Hashimoto, L.A.; Walsh, R.M. Preoperative localization of insulinomas is not necessary. *J.Am. Coll. Surg* 1999; 189 (4): 368-73.
21. Stipa, V.; Chirletti, P.; Caronna, R. Diagnostic and therapeutic strategy of insulinomas. Apropos of a personal experience of 21 cases. *Chirurgie* 1997; 121 (9-10): 667-71.
22. Angeli, E.; Vanzulli, A.; Castrucci, M.; Venturini, M.; Sironi, S.; Zerbi, A.; et al Value of abdominal sonography and MR imaging at 0.5 T in preoperative detection of pancreatic insulinoma: a comparison with dynamic CT and angiography. *Abdom. Imaging* 1997; 22 (3): 295-303.
23. Pille, J.; Soubrane, O.; Palazzo, L.; Chapuis, Y. Endoscopic ultrasonography for the preoperative localization of insulinomas. *Pancreas* 1996; 13 (1): 55-60.
24. Gagner, M.; Popmp, A.; Herrera, M.F. Early experience with laparoscopic resections of islet cell tumors. *Surgery* 1996; 120 (6): 1051-4.
25. Miqueo Narancio, M.; Martinez Visca, A.; Cassinelli, J.F. Hiperinsulinismo por adenoma de los islotes de Langerhans. *Bol Soc Cir. Uruguay* 1953; 24: 172-184.
26. Sazbon, L.; Reissenweber, N.; Priario, J.C.; Griño, E. Hiperplasia insular funcionante. *Cir. Uruguay* 1966; 36 (3-4): 312-20.
27. Bosano, J.; Silva, C.; Petrucceli, D.; Otegui, I.; Rappa, J.; Falconi, L. Coma hipoglucémico por hiperinsulinismo debido a adenoma insular. *Congreso Nacional de Medicina Interna*, 15°. Montevideo, 1980. p 141-3.
28. Praderi, R.; Bogliaccini, G.; Gomez Haedo, C.; Temesio, P.; Rodriguez, L.; Bonifazio, J.L.; Cassinelli, M. Un nuevo síndrome endócrino: insular y carcinoide con virilización. *Cir. Uruguay* 1980; 50 (4): 371-4.
29. Perrone, L.; Silva, C.; Chifflet, J.; Botta, F.; Beltran, R.; Maggiolo, J.; Bosano, J.; Petrucceli, D.; Falconi, L. Tumores insulares de páncreas productores de insulina: Insulinoma. *Cir. Uruguay* 1987; 57 (1): 12-21.
30. Egorov, A.V.; Kuzin, N.M.; Kondrashin, S.A.; Lotov, A.N.; Kutnetsov, N.S.; Gurevich, L.E. Diagnosis and surgical treatment of organic hyperinsulinism. *Khirurgiia* 1999; 12: 21-7.
31. Brown, C.K.; Bartlett, D.L.; Doppman, J.L.; Gorden, P.; Libutti, S.K.; Fraker, D.I.; et al Intraarterial calcium stimulation and intraoperative ultrasonography in the localization and resection of insulinomas. *Surgery* 1997; 122 (6): 1189-93.
32. Etala E. Cirugía de los insulinomas. *Cir. Uruguay* 1980; 50: 350-54.
33. Iwanaka, T.; Matsumoto, M.; Yoshikawa, Y.; Koda, N.; Ochizuki, H.; Aihara, T.; Imaizumi, S. Accurate localization of an insulinoma by preoperative selective intra-arterial calcium injection and intraoperative glucose monitoring. *Pediatr. Surg. Int.* 2000; 16 (1-2): 118-20.
34. Kataoka, H.; Otsuka, F.; Yanauchi, I.; Kishida, M.; Iakana, M.; Tamiva, I.; et al Giant insulinoma in a patient with multiple endocrine neoplasia type I: a case report. *Endocr. J.* 1999; 46 (3): 429-35.
35. Grama, D.; Skogseid, B.; Wilander, E.; Eriksson, B.; Martensson, H.; Cedermark, B.; et al. Pancreatic tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: clinical presentation and surgical treatment. *World J. Surg.* 1992; 16 (4): 611-8.

36. Mignonn, M.; Ruszniewski, P.; Podevin, P.; Sabbagh, L.; Cadiot, G.; Rigaud, D.; Bofils, S. Current approach to the management of gastrinoma and insulinoma in adults with multiple endocrine neoplasia type I. *World J. Surg.* 1993; 17 (4): 489-97.
37. Grant, C.S. Surgical aspects of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am* 1999 Sep; 28 (3): 533-54.
38. Baba, Y.; Mivazono, N.; Nakaio, M.; Kanetsuki, I.; Nishi, H.; Inone, H. Localization of insulinomas. Comparison of conventional arterial stimulation with venous sampling (ASVS) and superselective ASVS. *Acta Radiol.* 2000; 41 (2): 172-7.
39. O'Shea, D.; Rohrer-Theurs, A.W.; Lynn, J.A.; Jackson, J.E.; Bloom, S.R. Localization of insulinomas by selective intraarterial calcium injection. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81 (4): 1623-7.
40. Signore, A.; Procaccini, E.; Chianelli, M.; Salerno, G.; Iozzo, P.; Annovazzi, A.; et al SPECT imaging with ¹¹¹In-ocreotide for the lcalization of pancreatic insulinoma. *Q.J. Nucl. Med.* 1995; 39 (4 Suppl 1): 111-2.
41. Gregianin, M.; Macri, C.; Bui, F.; Varotto, L.; Zucchetta, P. Whole body and tomographic scan with ¹¹¹In-pentetreotide: preliminary data. *Q.J. Nucl. Med* 1995; 39 (4): 124-6.
42. Yamauchi, H.; Miyagawa, K.; Maeda, M.; Matsuno, S.; Sato, T. Surgical management of insulinoma: diagnosis of tumor location and high incidence of malignancy. *Jpn. J. Surg.* 1986; 16 (1): 8-15.
43. Doherty, G.M.; Doppman, J.L.; Shawker, T.H.; Miller, D.I.; Eastman, R.C.; Gorden, P.; et al Results of a prospective strategy to diagnose, localize, and resect insulinomas. *Surgery* 1991; 110 (6): 989-96.
44. Bottger, T.; Junginger, T.; Beyer, J.; Duber, C. Diagnosis of the origin and therapy of organic hyperinsulinism. *Med. Klin.* 1995; 90 (12): 688-92.
45. Kisker, O.; Bastian, D.; Frank, M.; Rothmund, M. Diagnostic localization of insulinoma. Experience with 25 patients with solitary tumors. *Med. Klin.* 1996; 91 (6): 349-54.
46. Eriguchi, N.; Aoyagi, S.; Imayama, H.; Hashino, K.; Tanaka, E.; Imamura, I.; et al Endocrine tumor of the pancreas - an evaluation of eighteen patients who underwent resection followed by long-term survival. *Karume Med. J.* 1999; 46 (82): 105-10.
47. YU, J.C. Continuous monitoring for blood glucose after surgery of insulinoma and the use of insulin. *Chung. Hua Wai Ko Tsa Chin* 1993; 31 (6): 352-4.
48. Phan, G.Q.; Yeo, C.J.; Cameron, J.C.; Maher, M.M.; Hruban, R.H.; Udelsman, R. Pancreaticoduodenectomy for selected periampullary neuroendocrine tumors: fifty patients. *Surgery* 1997; 122 (6): 989-96.
49. Roher, H.D.; Simon, D.; Starke, A.; Goretzki, P.E. Special diagnostic and therapeutic aspects of insulinoma. *Chirurg* 1997; 68 (2): 116-21.
50. Rothmund, M.; Andelini, L.; Brunt, L.M.; Farndon, J.R.; Geelhoed, G.; Grama, D.; et al. Surgery for benign insulinoma: an international review. *Worl J. Surg.*; 14 (3): 393-8
51. Proye, C. Surgery of insulinoma. *Acta Chur. Belg.* 1991; 91 (2): 82-7.
52. Esposito, V.; Esposito, D.; Lo Iudice, G.; Dispoldi, C.; Verrillo, A.; D'Alessandro, B. Benign insulinoma. Efficacy of preoperative treatment for persistent hyperinsulinemia using a synthetic somatostatin analog. *Minerva Endocrinol.* 1994; 19 (81): 33-7.