

Insulinoma maligno en una mujer de 84 años

E. VAL, F. SAIZ, A. IRIARTE¹, M. RACIONERO

Servicio de Medicina Interna. ¹Unidad de Endocrinología. Hospital Virgen de la Luz.
Cuenca

A 84 YEARS OLD WOMAN WITH A MALIGNANT INSULINOMA

RESUMEN

El insulinoma maligno es una entidad de gran rareza (un 6% de los insulinomas diagnosticados, que suele ser de 1-8 casos/10⁶ habitantes/año) especialmente en personas de menos de 40 años o de más de 70. Presentamos el caso de una mujer de 84 años que ingresa por episodios de pérdida de conciencia y sudoración y en la que se demuestra la existencia de un tumor pancreático productor de insulina con metástasis hepáticas, y con una buena respuesta funcional al tratamiento con diazóxido. Asimismo hacemos una revisión de las características clínicas, diagnósticas y terapéuticas de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Hipoglucemia. Insulinoma maligno. Diazóxido.

ABSTRACT

The malignant insulinoma is a very strange disorder (6% of the diagnosed insulinoma whose incidence is one to eight cases records in a million inhabitant per year) specially in people under 40 years or over 70 years old. We report the case of a woman, aged 84, who was admitted because of lost of conciouness and sweating. The patient suffers pancreatic tumour that products insuline with liver metastasis. She shows a good response when treated with diazoxide. We also revise her clinical, diagnostic and therapeutic features in this disease.

KEY WORDS: Hypoglycemia. Malignant insulinoma. Diazoxide.

Val E, Saiz F, Iriarte A, Racionero M. Insulinoma maligno en una mujer de 84 años. *An Med Interna (Madrid) 2003; 20: 34-36.*

INTRODUCCIÓN

El insulinoma o también llamado tumor de células beta del páncreas, es un síndrome caracterizado por el desarrollo de una hipoglucemia sintomática secundaria a una hipersecreción de insulina no controlada. Las características clínicas típicas fueron descritas por Whipple en una tríada consistentes en hipoglucemia de ayuno, síntomas de hipoglucemia y recuperación tras la administración de glucosa. Su prevalencia se estima en diez casos por millón de habitantes y año, siendo el 87% tumores benignos y sólo en un 6% tiene su origen en un tumor maligno. Esta prevalencia es aún menor por encima de los 70 años (apenas un 10%).

A continuación presentamos el caso de una paciente de edad avanzada que presentaba un insulinoma maligno con metástasis hepáticas y hacemos un repaso a los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de dicha entidad.

CASO APORTADO

Mujer de 84 años sin antecedentes personales de interés, salvo una fibrilación auricular controlada con digoxina. Fue traída al servicio de urgencias por un cuadro de pérdida de conciencia con sudoración profusa y temblores generalizados, de unos 10 minutos de duración. Refería astenia de un año de evolución que se había acrecentado en los últimos quince días acompañada de episodios de mareos y pérdida del equilibrio. Cinco meses antes, en un control rutinario efectuado por su médico de cabecera parece ser que se obtuvo una glucemia de 52 mg/dl, en cuyo estudio no se profundizó más. La paciente no tenía acceso a ningún tipo de medicación hipoglucemiante.

En la exploración física únicamente destacaba su regular estado general, palidez cutáneo-mucosa y un soplo sistólico polifocal III/IV, más intenso en foco aórtico. Resto de la exploración sin hallazgos de interés, incluida la exploración neurológica.

En el servicio de urgencias se detectó una glucemia capilar de 34 mg/dl, por lo que se inició una perfusión continua de glucosa al 5%, siendo ingresada en nuestra planta para continuar el estudio. Del resto de la analítica destacaba una Hb. de 10,1, Hcto: 30,1, VCM: 90,3

Trabajo aceptado: 13 de noviembre de 2001

Correspondencia: Fernando Saiz. C/ Hermandad Donantes de Sangre, 1. 16002 Cuenca.

CHCM: 33,4. Bioquímica de rutina normal, salvo GOT 33, GPT 39 y gamma-GT de 48. Durante su estancia en planta se objetivaron varios episodios de hipoglucemia que cedieron con aporte extra de glucosa al 50% y aumentando la concentración de glucosa de los sueros al 10%.

Con el fin de aclarar el origen de la hipoglucemia se realizó una prueba de ayuno que se tuvo que suspender a las tres horas de su inicio, por hipoglucemia plasmática severa, cuyos resultados se muestran en la tabla I. Otras determinaciones hormonales están reseñadas en la tabla II.

Ante la sospecha de un tumor productor de insulina se realizaron una serie de técnicas de imagen para averiguar la localización. La ecografía abdominal evidenció varias lesiones nodulares de pequeño tamaño, ecogénicas con un pequeño halo hipoecogénico (compatibles con metástasis), no siendo posible una buena visualización del páncreas por interposición de gas de asas intestinales. En la TC abdominal con contraste se encontró un hígado con múltiples imágenes hipodensas e hiperaptantes en la fase arterial por estar muy vascularizadas, que se interpretaron como sugestivas de metástasis (Fig. 1). En cabeza pancreática y proceso uncinado se visualizó una zona de pequeño tamaño, nodular y también hiperaptadora de contraste, sugerente de tumoración pancreática (Fig. 2).

Por todo ello se hizo el diagnóstico de tumor pancreático funcional, secretor de insulina (insulinoma) con metástasis hepáticas, iniciándose tratamiento con diazóxido, al haber rechazado la paciente otras actitudes terapéuticas. Se obtuvo una buena respuesta, sin nuevas hipoglucemias y obteniéndose los siguientes datos tras quince días de tratamiento: Glu.:117; Insulina:55; Péptido-C:12.8; Proinsulina intacta: 54.5. Fue dada de alta clínicamente estable, sin nuevos episodios de hipoglucemia, pero presentando un deterioro progresivo de su estado general hasta fallecer cuatro meses después.

TABLA I

PRUEBA DEL AYUNO

	Glucosa mg/dl	Insulina (RIA) mcU/ml	Péptido C (RIA) ng/ml	Proinsulina (EIA) pmol/L
Valores basales (1h tras retirar suero glucosado)	88	222,8 (N: <25)	22,1 (N: 0,7- 4)	83,0 (N: <6)
Valores a las 3h de iniciar la prueba de ayuno	33	157.7	20,9	83.0

DISCUSIÓN

Lo característico de los tumores pancreáticos de células beta es la aparición de hipoglucemia sintomática debida a una hipersecreción incontrolada de insulina. Los insulinomas son los tumores funcionantes de los islotes más frecuentes después de los gastrinomas y se ha descrito una prevalencia que oscila según los autores entre uno a ocho casos por cada millón de habitantes/año (1). El primer caso recogido de un tumor maligno

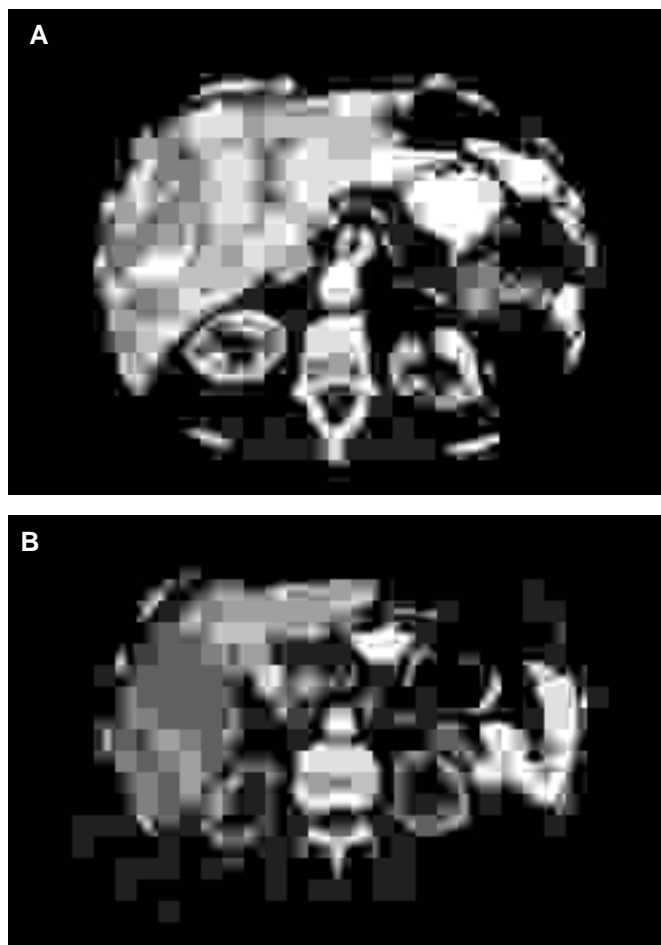


Fig. 1. TC abdominal con contraste en el que se observa a nivel de cabeza de páncreas una imagen que capta contraste compatible con una tumoración (B). En el hígado se observan múltiples metástasis (A).

de islotes pancreáticos en un paciente que presentaba episodios de hipoglucemia severos data de 1927 (2) y el primer caso de curación de un hiperinsulinismo por cirugía se describió en 1929 (3). Es algo más frecuente en personas adultas entre la quinta y la séptima década y menos en niños y adolescentes (en los cuales hay que plantearse el diagnóstico diferencial con la adenomatosis difusa de células beta y con la nesidioblastosis), y por encima de los 70 años (apenas un 10%) (4) como en nuestro caso. Así mismo es más frecuente en mujeres que en hombres.

La mayoría de los pacientes suelen tener un tumor único benigno, y sólo el 10% tienen tumores múltiples productores. Un 6% de los insulinomas presentan anatomía patológica con características de malignidad, presentándose bien como nódulo

TABLA II

OTRAS DETERMINACIONES HORMONALES

	Glucagón pg/ml	Polipéptido pancreático pmol/L	Serotonina ng/ml	VIP pmol/l	Gastrina pg/ml	Calcitonina pgr/ml	PTH-i pgr/ml	TSH ng/dl	Prolactina basal ngr/ml	Cortisol basal mcg/dl
Paciente	1038	192,5	474	24,6	107	10	16,6	8,24	22,8	21. 6
Normal	40-130	< 100	53-159	<30	<100	<14	12-72	0,4-4,0	3-20	5-20

los solitarios ó múltiples (5). En nuestro caso no fue posible realizar un diagnóstico anatomopatológico dada la situación clínica general de la paciente si bien todas las pruebas no invasivas realizadas y su evolución clínica apoyaban el diagnóstico de insulinoma maligno con metástasis hepáticas.

El insulinoma puede formar parte de un síndrome más amplio como es la neoplasia endocrina múltiple (MEN I), en el que al tumor de células beta se asocia hiperparatiroidismo primario y tumores hipofisarios, que nosotros descartamos con las consiguientes determinaciones hormonales. Por el contrario nuestra paciente tenía elevados los niveles de glucagón y de polipéptido pancreático que lo hemos interpretado como reactivos ya que la paciente no presentaba ninguna otra clínica asociada. En este sentido merece ser recordado que estudios de inmunohistoquímica rutinarios han demostrado que un número no despreciable de insulinomas también contienen células productoras de gastrina, de ACTH, de glucagón y de somatostatina (6).

Desde un punto de vista clínico debe recordarse que Whipple y Frantz en 1935 propusieron una tríada para facilitar su diagnóstico, conocida como triada de Whipple, constituida por la presencia de síntomas de hipoglucemia desencadenados por el ejercicio o por el ayuno, glucosa en sangre inferior a 45 mg/ml. y desaparición de los síntomas mediante la administración de glucosa. Los síntomas típicos de hipoglucemia que se pueden observar son: Diplopia, visión borrosa, palpitaciones y fatiga (85%), confusión y conducta anormal (80%), pérdida de conciencia y amnesia (53%) y crisis de epilepsia (12%) (7).

Actualmente el diagnóstico de insulinoma se efectúa demostrando la hipoglucemia en ayunas junto con niveles aumentados de insulina. El indicador más específico para el diagnóstico es el índice insulina/glucosa, siendo diagnósticos valores superiores a 1(5-8). Nuestra paciente presentaba un índice de 2,53 al inicio de la prueba y de 4,77 a las tres horas de la misma. Asimismo, un cociente proinsulina/insulina mayor del 20% en el contexto clínico adecuado sugiere la existencia de un insulinoma (en nuestro caso fue del 37,25%).

Es obligado descartar la hipoglucemia secundaria a un trastorno hipotalámico-hipófiso-suprarrenal, que cursa con aumento del cortisol, así como la administración de insulina exógena, la ingestión de sulfonilureas, la insuficiencia hepática grave y los tumores que secretan factores de crecimiento afines a la insulina.

La localización del insulinoma puede ser difícil ya que un 10% de los tumores no son ni tan siquiera palpables en el momento de la cirugía. Las técnicas utilizadas incluyen la TC abdominal, arteriografía, ecografía (abdominal y endoscópica) y la escintigrafía sobre el receptor de somatostatina. Como pruebas de inicio se recomienda la ecografía abdominal y la TC. La escintigrafía del receptor de somatostatina puede no detectar cerca de un 40% de los tumores debido a la escasa expresión de receptores de somatostatina subtipo 2 (10-12), por lo que no es una prueba muy utilizada, además de no estar disponible en muchos centros.

La ecografía endoscópica presenta una sensibilidad para la detección de tumores pequeños (menores de 1,4 cm.) de un 82% (13). La angiografía acompañada de toma de muestras de sangre venosa para determinar los niveles de insulina tiene también una sensibilidad aproximada del 80%, igual que la palpación durante la intervención quirúrgica (10).

Una vez diagnosticado el insulinoma, el tratamiento inmediato es de sostén, siendo preciso administrar suero glucosado para mantener la glucemia plasmática dentro de niveles normales.

El tratamiento de elección es la cirugía. En un estudio realizado en la Clínica Mayo (9) recogiendo 224 pacientes a lo largo de 61 años se realizó exéresis del tumor en 130, pancreatomectomía distal parcial en 73, y otras técnicas en 11; el resto no fueron subsidiarios de cirugía. Del total de los pacientes intervenidos, 196 estaban libres de enfermedad a los 6 meses de la cirugía.

El pilar básico del tratamiento cuando existen metástasis es la quimioterapia, utilizándose la combinación estreptozocina / doxorubicina o bien estreptozocina / fluorouracilo, si bien parece más eficaz la primera. En nuestro caso, a pesar de la presencia de metástasis hepáticas y por su negativa para realizar cualquier tratamiento medianamente agresivo, tuvimos que optar por un tratamiento médico conservador. En este sentido las opciones terapéuticas para prevenir la aparición de hipoglucemias sintomáticas incluyen diazóxido, verapamil, fenitoína, betabloqueo y un análogo de la somatostatina, el octreótido.

El diazóxido es quizás el fármaco más efectivo por su gran capacidad para disminuir la secreción de insulina; sus efectos secundarios más llamativos son la retención hidrosalina (que requiere diuréticos de asa para evitarlos) y el hirsutismo (13). En nuestra experiencia se mostró útil a la hora de controlar las glucemias pero lógicamente no pudo evitar el curso fatal de la enfermedad.

Bibliografía

- López Alvarenga JC, Cáceres Agreda N, Rivera L, Gamboa A. Diagnosis of malignant and benign insulinoma. Experience of the National Institute of Nutrition. *Rev Invest Clin* 1999; 51 (3): 167-73
- Wilder Rm, Allan FN, Power MH, et al. Carcinoma of the islands of the pancreas. *JAMA* 1927; 98: 348
- Howland G, Campbell WR, Mathby EJ, et al. Dysinsulinism: Convulsions and coma due to islet cell tumor of pancreas, with operation and cure. *JAMA* 1929; 93: 674
- Gomis R. Insulinoma y glucagonoma. Concepto. Etiopatogenia. Manifestaciones clínicas. *Medicine* 1997; 7(48): 2127-2131
- Fajans SS, Floyd Jc. Fasting hypoglycemia in adults. *N Engl J Med* 1976; 294: 766-711.
- Boden G. Glucagonomas and insulinomas. *Gastroenterol Clin N Am* 1989; 18: 831-845.
- Seyer-Hansen K, Lundbaek K. The clinical diagnosis of insulinoma. *Scand J Gastroenterol* 1979; 53: 39-42
- Nelson RL, Rizza Ra, Service FG: Documented hypoglycemia for 23 years in a patient with insulinoma. *JAMA* 1978; 240: 1981-1987.
- Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma incidence, recurrence and long-term survival of patients: A 60-year study. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 711.
- Fedorak IJ, Ko TC, Gordon D, et al. Localization of islet cell tumors of the pancreas: A review of current techniques. *Surgery* 1993; 113: 242
- Modlin IM, Tang LH. Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: The last word (today). *Gastroenterology* 1997; 112: 583
- Rosch T, Lightdale CJ, Botet Jf, et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med* 1992; 326: 1721
- Glaser B, Hirsch HJ, Landau H. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: Long term octreotide treatment without pancreatectomy. *J Pediatr* 1993; 123: 644.