

Insulinoma maligno con metástasis esplénicas: una rara observación

Malignant insulinoma with splenic metastasis: an infrequent observation

**Dr. René Hernández Benedicto^I; Dr. Rafael Pila Pérez^{II}; Dra. Lisel López Pélaez^{III};
Dr. Rafael Pila Peláez^{IV}; Dr. Víctor A. Holguín Prieto^V**

^I Especialista de I Grado en Medicina Interna. Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech". Camagüey, Cuba

^{II} Especialista de II Grado en Medicina Interna.

^{III} Especialista de I Grado en MGI

^{IV} Especialista de II Grado en Medicina Interna.

^V Residente de I año en Medicina Interna.

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente de cuarenta años de edad, el cual es el segundo caso de insulinoma maligno en nuestro país. Llega al hospital con un predominio del cuadro clínico de las manifestaciones neuroglucopénicas debido a las hipoglucemias severas y simulaban crisis epilépticas y trastornos psiquiátricos. La prueba del ayuno prolongado, de la tolbutamida, del glucagón y el test intelectual fueron positivos. La ultrasonografía y la tomografía axial computarizada no revelaron el tumor. Se sometió a

la paciente a una pancreatectomía corporocaudal con esplenectomía, observándose el insulinoma de 2.5cm y las metástasis esplénicas de 4 x 3cm. Después de la intervención quirúrgica se encuentra totalmente asintomática.

Palabras clave: insulina maligno; metástasis esplénicas; manifestaciones neuroglucopénicas

ABSTRACT

The second case of malignant insulinoma reported in our country is presented. A 41-years female patient is admitted with the predominant clinical picture of neuroglycopenic manifestations due to severe hypoglycemia mimicking seizures and psychiatric disorders. Positive results are obtained in tests of tolbutamide, glucagon, intellectual performance and prolonged fasting. In this patient, the insulinoma is not revealed through ultrasonography and CT scan. She is undergone a distal pancreatectomy with splenectomy, procedures that demonstrate the insulinoma and splenic metastasis. After surgery, the patient is free of neurologic symptoms.

Key words: malignant insulinoma, splenic metastasis, neuroglycopenic symptoms.

INTRODUCCIÓN

La hiperfunción de las células beta (β), bien por hiperplasia de las mismas o por tumoración benigna o maligna, localizada generalmente en el propio páncreas u ocasionalmente en tejido pancreático ectópico, da lugar a una secreción excesiva de insulina y consiguientemente a cuadros de hipoglucemia a repetición; siendo, pues, la insulina responsable de la sintomatología de las tumoraciones pancreáticas de células β , es debido a ello el nombre de insulinomas, independientemente de su aspecto citológico o histológico.¹

El insulínoma es un trastorno raro que afecta en promedio a una persona cada 250 000, que se presenta en el adulto de edad media, excepto en quienes lo padecen dentro del marco de una neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1, del inglés: Multiple Endocrine Neoplasia Type 1), situación en que aparece antes de los treinta años de edad, incluso en niños¹ y hasta en recién nacidos.²

Las grandes revisiones coinciden en dar un ligero predominio al sexo femenino, sin embargo, otros ⁶ señalan que no hay predominio del sexo. ³⁻⁵

El tamaño es variable, desde formas microscópicas hasta alcanzar 10-15cm; aunque rara vez excede de 2.5-3cm., casi todos son benignos y únicos; son múltiples en el 7% de los casos y malignos en cerca del 5%.^{1, 6}

Se sabe que el 8% de los pacientes con este tipo de tumor tienen MEN 1 y hay gran tendencia a que en estos casos los tumores sean múltiples.^{1, 3, 6}

Nicholls⁷ en 1902 publicó la primera descripción postmortem de un tumor de páncreas; Stefanini, et al³ reportan que hasta 1974 aparecieron en la literatura 1067 casos; Service⁵ y Liu⁴ aportan series importantes sobre este raro tumor a partir de esa fecha.

En Cuba, desde 1958 cuando se describió el primer caso hasta la fecha, se han reportado cuatro casos de insulínomas benignos y uno maligno, siendo este el segundo insulínoma maligno reportado en nuestro país. ⁸

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 41 años de edad, con historia de hipertensión arterial primaria desde hace cuatro años, sin otros antecedentes patológicos personales o familiares de interés, ni hábitos tóxicos que refiere que desde hace aproximadamente tres años comenzó a sufrir de crisis de inconciencia, convulsiones, estados confusionales y alteraciones del lenguaje; acompañándose de sudación, frialdad, inquietud, palpitaciones

y cefalea. El cuadro clínico que se catalogó como una epilepsia de comienzo tardío, por lo que se le indicaron medicamentos anticonvulsivantes. En aquel tiempo la paciente tuvo mejoría discreta pues además de estas manifestaciones presentaba trastornos conductuales, tales como irritabilidad y temblores, acompañándose de cuadros sincopales, por lo que fue asistida por psiquiatría. Desde hace dos meses presenta pérdida de aproximadamente 20Kg, sudación profusa, frialdad, trastornos de conciencia que han llegado en ocasiones al coma, respondiendo favorablemente a dosis elevadas de dextrosa hipertónica al 50% y líquidos azucarados. Es traída al servicio de urgencias donde se le practican glucemias seriadas, constatándose cifras de 25-30%, por lo cual se hospitaliza para su estudio y tratamiento.

Examen físico

Marcada afectación del estado general; piel y mucosas normales.

Aparato cardiorrespiratorio: normal, tensión arterial: 120/70mm Hg. Frecuencia cardiaca central: 88lat/min.; durante los episodios de hipoglucemia se constata taquicardia de 120lat/min. Acompañada de sudación profusa.

Abdomen: hepatomegalia no dolorosa, lisa, que rebasa el reborde costal 1.5cm, de borde normal; en el hipocondrio y flanco izquierdos se encuentra una tumoración dura, de superficie irregular, que sigue los movimientos respiratorios, ligeramente dolorosa, que rebasa el reborde costal 4-5cm, correspondiéndose con el bazo, con especial compromiso del polo inferior.

Sistema neurológico: coopera poco al examen, se encuentra vigil, con alteraciones de la memoria, lenguaje estertoroso, no se observa déficit motor, trastornos de la sensibilidad, ni de la reflectividad. No se constatan signos meníngeos. Pares craneales: normales.

Examen ginecológico, rectal y vaginal: normal.

Fondo de ojo: normal.

Estudio analítico y evolución

Hemoquímica, iones, estudios de la función hepática, renal y pancreática: normales. Glucemias seriadas diarias: 51, 45, 62mg%, algunas eran inferiores a 20 y 30mg%. En estado de coma, en ocasiones no pudo determinarse valor dosificable en la muestra de sangre. Eritrosedimentación: 7 mm/1ª hora.

En el transcurso de la evolución se constataron hipoglucemias severas en horas de la mañana (6:00am – 8:00am), acompañándose de obnubilación y en ocasiones de coma, requiriéndose una constante hidratación con dextrosa hipertónica al 50%, dieta hipercalórica y bebidas azucaradas durante las 24h.

Radiografía de tórax, cráneo, y survey óseo: dentro de la normalidad. Ultrasonido (US) abdominal y ginecológico: hígado que rebasa el reborde costal 2cm, vesícula biliar sin litiasis, páncreas con aumento de la ecogenicidad, en proyección del bazo se observa masa tumoral, irregular, ecogénica. Riñones, útero y anejos: sin alteraciones. Tomografía axial computarizada (TAC) de hemiabdomen superior. [Fig. 1](#)

Se aprecia esplenomegalia, de contorno irregular, deformado por infiltrado isodenso en contacto con la cola del páncreas a nivel del polo inferior del bazo; cuando se administra contraste no existe realce de su densidad. Electrocardiograma: taquicardia de 120lat/min durante la hipoglucemia. TAC de mediastino y retroperitoneo: sin alteraciones.

Prueba de ayuno de 72h: positiva antes de los 100min, se tuvo que interrumpir la prueba por presentar neuroglucopenia, con glucemia de 25mg/%. Prueba la función intelectual: demostró gran deterioro con trastornos de conducta. La prueba con 1mg de glucagón y preparación adecuada de la paciente mostró glucemias de 60, 90 y 120mg/% a los 30, 60 y 120min, respectivamente.

La paciente es sometida a tratamiento quirúrgico con pancreatectomía del cuerpo y la cola del páncreas, acompañándose de esplenectomía. Se extrae un fragmento pancreático

con una lesión nodular de 2 a 2.5cm de diámetro, de superficie irregular y consistencia firme y color blanco-amarillento. El bazo se encuentra aumentado de volumen con lesión al parecer metastásica de 4 x 3cm, dura, irregular y de color blanco-grisáceo. [Fig. 2](#)

Microscópicamente se observó presencia de células pequeñas, redondas, oscuras, formando nidos o grupos bien delimitados, aparentemente encapsulados, a nivel de la pulpa gris, correspondiente a células pancreáticas.

Diagnóstico: Tumor pancreático de bajo grado de malignidad (insulinoma maligno) con metástasis en bazo.

La paciente evoluciona satisfactoriamente, recibiendo el alta hospitalaria a los 15 días. Después de seis meses se encuentra asintomática, recuperándose progresivamente de los trastornos intelectuales.

DISCUSIÓN

Los tumores neuroendocrinos se clasifican en funcionales y no funcionales, dependiendo de la síntesis y la liberación de hormonas. Los tumores funcionales, incluso los de tamaño pequeño, tienden a ser sintomáticos, a diferencia de los no funcionales, los cuales se manifiestan en forma tardía por efecto de masa o compresión de estructuras vecinas. Los insulinomas son funcionales en el 20% y se presentan con igual distribución en las diferentes porciones del páncreas.⁹

De acuerdo a su localización los tumores endocrinos se pueden clasificar en dos grupos: Los tumores del grupo 1 se localizan hacia la derecha de la arteria mesentérica superior (cabeza del páncreas, duodeno y región pericefálica) y se corresponden con el gastrinoma, el tumor secretor de polipéptido pancreático y el somatostatina. Los del grupo 2 se localizan a la izquierda de la arteria mesentérica superior (cuerpo y cola del páncreas) e incluyen el insulinoma y el glucagonoma.¹⁰

Se observó que desde el comienzo de la sintomatología hasta el diagnóstico definitivo transcurre un tiempo de unos tres años, como ocurrió en nuestro caso, y con frecuencia excede los diez años.⁵

Es importante en el diagnóstico reconocer los trastornos autónomos y la neuroglucopenia crónica o subaguda que el paciente presenta y que se puede manifestar por cualquier síndrome neurológico o psiquiátrico en el 20% de los casos; 4.6% evolucionando de manera larvada con crisis recurrentes mínimas que difícilmente pueden ser reconocidas y que a la larga producen deterioro intelectual, del comportamiento y de la capacidad de trabajo, 5, 8% como se apreció en esta paciente.

El diagnóstico es más orientador cuando la clínica demuestra la existencia de crisis neurológicas de ayuno y claramente hipoglucémicas, o bien, y esto es mucho más frecuente, inespecíficas, como pérdida de conciencia, convulsiones, coma, entre otras; acompañadas además de las alteraciones adrenérgicas como se demostró en la enferma. Flier⁶ señala que el diagnóstico se basa en la presencia de la tríada de Whipple, descrita por este autor y Frantz en 1935, sin embargo, hay autores¹¹ que refieren que estas alteraciones no son patognomónicas de esta enfermedad.

La importancia clínica del insulinoma radica en el carácter maligno reportado.⁴⁻⁶ Canto, et al¹² en un estudio practicado en México entre 1969-1992 encontró 20 pacientes con insulinomas de los cuales el 5% fueron malignos, aunque en un análisis de Liu⁴ en una serie de 95 casos, no excedían del 1.05%.

La presencia de metástasis clasifica las enfermedades como malignas, como se pudo apreciar en la paciente y éstas ocurren por lo regular en el hígado y en los ganglios linfáticos regionales, siendo la afectación del bazo excepcional, pues en este órgano se ha encontrado solamente en el 7% en pacientes autopsiados con cáncer.¹³

En la serie de Berge¹⁴ la incidencia de metástasis en el bazo tenía igual ocurrencia que en el cerebro, siendo más frecuentes a partir de los tumores de la mama, el pulmón y el melanoma, 15 pero pueden ser reportadas por extensión directa del retroperitoneo y el

páncreas¹³ como ocurrió en esta enferma; no obstante debe recordarse que cualquier tumor primario puede producir metástasis en el bazo.¹⁴

La comprobación diagnóstica se establece mediante pruebas farmacológicas, pudiendo aparecer falsas respuestas positivas y negativas en cualquiera de ellas siendo necesaria la dosificación de insulina o péptido C que en este caso no se pudieron realizar, practicándose la prueba del ayuno de 72 horas, la prueba de la tolbutamida y el glucagón, las cuales apoyaron el diagnóstico, al igual que la prueba de la función intelectual.^{1,6,11,12}

El ultrasonido (US) es un estudio no invasivo cuya sensibilidad es baja (30-50%) y está en relación con el tamaño del tumor. La tomografía axial computarizada (TAC) tiene una sensibilidad del 30-70% y tiene como principal dificultad la localización de los tumores situados en la cola del páncreas o aquellos tumores menores de 1 cm.¹⁶ En este caso el US y la TAC no pudieron demostrar el insulinoma, probablemente por la presencia de la tumoración esplénica.

En la actualidad la TAC debe permanecer como la modalidad de primera elección en la evaluación de la patología del páncreas, principalmente por ser el método de más fácil acceso.¹⁶ La resonancia magnética nuclear estará indicada ante la sospecha de tumores insulares si el paciente presenta una fuerte evidencia tanto clínica como bioquímica de este tipo de lesiones y con hallazgos no determinantes con la TAC. Es conocido que la ultrasonografía endoscópica y la tomografía por emisión de positrones son sumamente útiles en el diagnóstico de los tumores del páncreas,⁹ los cuales a pesar de ser altamente específicos para detectar tumores neuroendocrinos de este órgano, sobre todo utilizando L-dopa, resultan ser métodos muy poco accesibles al igual que la arteriografía selectiva estimulada con calcio.¹⁷

El tratamiento de elección para estos tumores es la enucleación, sin embargo, si el tumor invade o se encuentra íntimamente relacionado con el conducto pancreático será necesario realizar una pancreatectomía corporocaudal, como fue practicada en este caso.^{16, 17} Por medio de la cirugía laparoscópica se han realizado con éxito

pancreatectomías distales y enucleaciones de insulinomas y gastrinomas benignos, por lo que al demostrar esta terapéutica resultados consistentemente satisfactorios, ofrecería una menor estancia postoperatoria y menor mortalidad.¹⁸

Cuando la neoplasia es inoperable o permanece oculta, se han utilizado con éxito el diazóxido, la difenilhidantoína, el propranolol, el verapamilo y el octreótide.^{1, 6, 9}

El pronóstico suele ser malo, pero algunos enfermos con insulinomas metastásicos viven largo tiempo con salud satisfactoria tal y como sucedió en esta paciente.^{10, 12, 18}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jensen RT. Endocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract and Pancreas. In: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005, p. 2220-2231.
2. Fischer G, Vázquez A, Bulst N, Campell J, McCarty E, Egan E. Neonatal islet cell adenoma: case report and literature review. *Pediatric*. 1974; 53:731.
3. Stefanini P, Carboni M, Patrassi N, Basoli A. Beta islet-cell tumours of the pancreas: results of a statistical study on 1067 cases collected. *Surgery*. 1974; 75: 597-602.
4. Liu T. Insulinoma. An immunocytochemical and morphologic analysis of 95 cases. *Cancer*. 1985; 56: 1420-9.
5. Service F. Insulinoma: Clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. *Mayo Clin Proc*. 1976; 51: 417-22.

6. Flier JS. Hipoglucemia y trastornos de las células de los islotes pancreáticos. En: Bennett JC, Plum F, editores. Cecil: Tratado de Medicina Interna. 20a ed. Ciudad de México: McGraw-Hill Interamericana; 1998, p. 1474-79.
7. Nicholls A. Single adenoma of the pancreas arising from an island of Langerhans. J Med Res. 1902; 3: 385-9.
8. González Mastrapa R, Medina Calas A. Insulinoma benigno. Presentación de un caso. Rev Cub Med. 1989; 28: 130-5.
9. Jensen R, Norton J. Endocrine neoplasma of the pancreas. In: Yamada T et al, editors. Textbook of Gastroenterology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999, p. 2193-2228.
10. Lozano Salazar R, Herrera M, Hernández Ortiz J, Campuzano M. Tumores endocrinos del páncreas. Rev Gastroenterol Mex. 1997; 62: 212-7.
11. Karpenko VG. Clinical aspects and treatments of insulinomas. Khirurgiia. 1984; 6: 3-6.
12. Canto J, Herrera M, Gamboa Domínguez A, Ángeles Ángeles A. Los tumores endocrinos del páncreas en una institución mexicana. Rev Invest Clin. 1997; 49: 25-30.
13. Morgenstern I, Rosenberg J, Geller S. Tumors of the spleen. World J Surg. 1985; 9: 468-76.
14. Berge T. Splenic metastases: frequencies and patterns. Acta Pathol Microbiol Scand. 1974; 82: 499.
15. Marymount J, Gross S. Patterns of metastatic carcinoma in the spleen. Am J Clin Pathol. 1963; 40: 58-62.
16. García Quintanilla J, Forsbach G, López Betancourt G. Diagnóstico de insulinoma por resonancia magnética. Rev Gastroenterol Mex. 1996; 61: 43-6.

17. Hernandez Ortiz J, Pasieka J. Localización de insulinosomas. En: Herrera MF, Lerman I, Rull JA, Campuzano M, editores. Controversias médico-quirúrgicas. Ciudad de México: McGraw-Hill Interamericana; 1997.p. 189-192.
18. Gaganer M, Pomp A, Herrera M. Early experience with laparoscopic resections of islet cell tumors. Surgery. 1996; 120: 1051-4.

Recibido: 4 de diciembre de 2008

Aprobado: 5 de marzo de 2009

Dr. Rafael Pila Pérez: vadolfo@finlay.cmw.sld.cu

