

## Insulinoma, a propósito de dos casos

### Insulinoma, a propos of two cases

**Dr. José Luis González González, Dr. Jesús Antonio González Villalonga, Dr. Domingo Pérez González, Dr. Joaquín Menéndez Núñez, Dra. Alba Abela Lazo**

Servicio Cirugía General. Hospital clinicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

El Insulinoma es el tumor neuroendocrino pancreático más frecuente. Se manifiesta por signos adrenérgicos y de neuroglucopenia. Su diagnóstico se confirma documentando la existencia de hipoglucemia junto a una inapropiada secreción de insulina. Se desarrollan a partir de las células de los islotes de Langerhans. Tanto los funcionantes como los no funcionantes son embriológica e histológicamente muy similares y sólo difieren en su capacidad para producir o no hormonas. Presentamos 2 casos de insulinomas cuya localización tumoral no fue posible con técnicas de imagen convencionales, pero sí con ultrasonografía transoperatoria. La evolución fue favorable con remisión total de los síntomas.

**Palabras clave:** Insulinoma, hipoglucemia, tumor neuroendocrino pancreático.

---

#### ABSTRACT

Insulinoma is the most common neuroendocrine pancreatic tumor. It manifests with adrenergic and neuroglycopenia signs. Its diagnosis is confirmed by documenting the existence of hypoglycemia together with inadequate insulin secretion. They developed from Langerhans islet cells and both functioning and non-functioning ones are embryologically and histologically very similar and just differ in their capacity to produce hormones or not. Here are two insulinoma cases where tumoral location was not possible with the conventional imaging techniques but with

transoperative ultrasonography. The progression was favorable with total remission of symptoms.

**Keywords:** insulinoma, hypoglycemia, neuroendocrine pancreatic tumor.

---

## INTRODUCCIÓN

La primera operación de Insulinoma la llevó a cabo el Dr. William Mayo, en 1926. La primera resección curativa de insulinoma la llevó a cabo el Dr. Roscoe Graham, en Toronto, en 1929.<sup>1</sup> En 1944, Allen O. Whipple, el padre de la cirugía pancreática, reportó 134 casos de hiperinsulinismo, de los cuales 106 habían sido operados (la casuística personal del Dr. Whipple fue de 39 casos de Insulinoma explorados, en los cuales encontró el tumor en 35.<sup>2,3</sup>

Los tumores neuroendocrinos del páncreas son de baja incidencia. En Norteamérica se diagnostican alrededor de 2.500 casos por año.<sup>1</sup> Se desarrollan a partir de las células de los islotes de Langerhans. Tanto los funcionantes como los no funcionantes son embriológica e histológicamente muy similares y sólo difieren en su capacidad para producir o no hormonas.

Un número importante de estos pueden tener un comportamiento maligno, con metástasis en el hígado e incluso llevar a la muerte. Sin embargo, algunos como los no funcionantes malignos, tienen mejor pronóstico si se comparan con el adenocarcinoma pancreático y los funcionantes, como el Insulinoma, tienen en general mejor pronóstico.

Un estudio comparativo del comportamiento de los tumores funcionantes y de los no funcionantes, no demuestra diferencia significativa en cuanto a incidencia de metástasis, índice de resecabilidad y tiempo de supervivencia libre de enfermedad.<sup>4</sup>

La ultrasonografía laparoscópica y sobre todo la ultrasonografía intraoperatoria son de gran relevancia para localizar tumores pequeños no palpables.<sup>5</sup> La cirugía es el único tratamiento curativo con supervivencia prolongada, siempre que se detecten tumores pequeños.<sup>6</sup> Si hay metástasis se requieren otras terapias, dependientes de la rapidez de crecimiento tumoral y de la magnitud del trastorno hormonal. La quimioterapia actual no es eficaz.<sup>7</sup>

## TUMORES FUNCIONANTES

Estos pueden ser secretores de uno o varios péptidos activos. Hay una gran variedad de ellos: insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, VIPoma (VIP= *vasoactiveintestinal peptide*), somatostatina y ACTHoma (ACTH: *Adrenocorticotropic hormone*). Varios pueden ser tratados exitosamente mediante cirugía. También hay tumores funcionantes asociados al síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN-1) y a la enfermedad de von Hippel-Lindau (Tabla 1).

**Tabla .1.** Frecuencia de neoplasias endocrinas del páncreas

Neoplasias endocrinas del páncreas	%
Insulinoma	40
Tumores no funcionantes	30
Gastrinoma	25
Somatostatinoma	2
Glucagonoma	1
Vipoma	1
Otros	1-2

## INSULINOMA

Es un tumor originado principalmente a partir de las células de los islotes pancreáticos que produce insulina en exceso. Tiene baja incidencia (4/1 millón de personas al año), pero es el tumor pancreático endocrino funcional más frecuente (40 %). Generalmente es benigno, de 2 cm. de diámetro. Los malignos (5 a 10 %) suelen ser mayores de 2,5 cm.<sup>8</sup> Son múltiples (10 %), especialmente en pacientes con MEN 1. Habitualmente se presenta en la quinta y sexta década de la vida y es más frecuente en mujeres que en hombres (2:1). El 90 % son benignos y solitarios. El 8-10 % se asocia a neoplasia endocrina múltiple tipo I y en este caso la mayoría son múltiples. La localización de los insulinomas es casi exclusiva del páncreas y el 80 % son menores de 2 cm. Sólo de forma excepcional se han descrito localizaciones ectópicas.<sup>2,3</sup>

### Cuadro clínico

Caracterizado por hipoglucemia de ayuno, secundaria a la continua secreción de insulina. Los síntomas neurológicos son los más característicos: visión borrosa, diplopía, amnesia, confusión, pérdida transitoria del conocimiento, coma en los casos más graves y daño neurológico permanente en hipoglucemias prolongadas. También hay síntomas por liberación de catecolamina: ansiedad, temblor, sudoración, náuseas y palpitaciones. El cuadro clínico se debe a la hipoglucemia y a menudo, dada la inespecificidad de los síntomas, precede al diagnóstico meses e incluso años.<sup>4</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico clínico se plantea por la asociación de hipoglucemia e hiperinsulinismo. Se realiza la prueba de ayuno controlado de 48 horas o de 72 horas: en ayuno total se mide la glicemia, insulinemia, péptido C y sulfonilurea. El ayuno termina, generalmente antes de las 48 horas, cuando aparecen los signos de hipoglucemia. La prueba es positiva cuando la insulinemia es mayor de 6 mU/mL y la hipoglucemia es menor de 45 a 50 mg/dL.<sup>9</sup> Además está aumentado el péptido C (derivado de la proinsulina) sobre 0,2 nmol/L y no se detecta sulfonilurea (hipoglucemia ficticia). Es muy importante la disociación de los niveles plasmáticos de insulina y glucosa. No es posible afirmar la presencia de insulinoma si la hipoglucemia alcanzada por el ayuno no se acompaña de hiperinsulinemia. Es necesario descartar las múltiples causas de hipoglucemia.<sup>10</sup> Para localizar el insulinoma se emplea ultrasonografía, tomografía, resonancia nuclear y endosonografía.<sup>4, 11, 12, 13</sup>

La localización del tumor determina la estrategia quirúrgica (convencional o laparoscópica), reduce el tiempo de exploración quirúrgica y permite disminuir la morbimortalidad.

Durante la exploración quirúrgica se recurre a la palpación del páncreas, ultrasonografía intraoperatoria y pruebas especiales, como la determinación de insulina en sangre de venas hepáticas después de inyección intrarterial de calcio. Los insulinomas no localizados por imaginología preoperatorio, entre 90 y 100 % son detectados por exploración o ultrasonografía intraoperatorias.<sup>13, 14</sup> Existe un porcentaje no despreciable de tumores no localizados antes de proceder a la intervención quirúrgica. De ellos un buen número tampoco son visibles ni palpables manualmente. Especialmente es difícil la exploración manual de la cabeza del páncreas por su grosor. La ecografía intraoperatoria ha demostrado ser una técnica de gran utilidad en estos casos. Se realiza con un ecógrafo de alta resolución (7 a 10 MHz) y es capaz de detectar lesiones menores del centímetro. En algunas series la sensibilidad se acerca al 100 %. Permite además excluir lesiones múltiples y enfermedad metastásica. Ha permitido reducir las resecciones pancreáticas ciegas y el número de reintervenciones.<sup>10</sup> En cualquier caso esta técnica no debe reemplazar los estudios de localización preoperatorios, pero no debe faltar nunca en esta cirugía.

### **Tratamiento**

Es esencialmente quirúrgico. Primero se ubica el insulinoma mediante exposición completa del páncreas, logrando así su visualización, palpación y exploración ultrasonográfica. La modalidad y magnitud de la resección dependen de la localización, tamaño y relación del tumor con estructuras vecinas como vena porta, vasos esplénicos o conducto pancreático. La intervención quirúrgica más utilizada es la enucleación del insulinoma. La extirpación completa del tumor determina la normalización de la glicemia e incluso tendencia a elevarse durante los primeros días. La persistencia de la hipoglucemia indica una resección incompleta.

Las resecciones mayores de tejido pancreático sólo se recomiendan en las siguientes situaciones: tumores mayores de 2,5 cm. con compromiso del conducto pancreático y en insulinomas múltiples asociados al síndrome de MEN 1. Según la ubicación, se realiza pancreatoduodenectomía o pancreatectomía distal. Si en el preoperatorio no se localiza el tumor, no se justifica realizar pancreatectomía distal a ciegas porque habitualmente el insulinoma se detecta en el intraoperatorio.<sup>15</sup> Algunos autores<sup>16</sup> emplean ultrasonografía laparoscópica y enucleación por vía laparoscópica, para ubicar y tratar estos tumores.

Se recomienda reseca las metástasis hepáticas, si técnicamente es factible y se cuenta con experiencia en cirugía hepática. Para las metástasis hepáticas irresecables, se aconseja la quimioembolización arterial paliativa más resección del tumor primario.<sup>17</sup>

En 1995, Capella, *et al.* propusieron clasificar los tumores endocrinos del páncreas con base en el tamaño, parámetros histológicos (incluyendo diferenciación), invasión vascular y linaje funcional, creando cuatro subgrupos denominados (I) benigno, (II) intermedio, (III) de baja malignidad y (IV) de alta malignidad.<sup>10</sup> (Tabla 2)

**Tabla 2.** Clasificación de Capella para neoplasias endocrinas del páncreas

<b>Benigno</b>
Tumor funcionante bien diferenciado sin angioinvasión de tamaño pequeño (insulinoma < 2 cm., otros* < 1 cm.). Tumor no-funcionante, bien diferenciado, sin angioinvasión < 2 cm.
<b>Intermedio</b>
Tumor funcionante bien diferenciado sin angioinvasión de tamaño intermedio (insulinoma 2-3 cm., otros* 1-2 cm.) Tumor no-funcionante, bien diferenciado, sin angioinvasión 2-3 cm.
<b>De baja malignidad**</b>
Tumor funcionante bien diferenciado de tamaño grande o con angioinvasión (insulinoma > 3 cm., otros* > 2 cm.) Tumor no funcionante, bien diferenciado, > 3 cm. o con angioinvasión.
<b>De alta malignidad</b>
Tumor funcionante o no-funcionante pobremente diferenciado o carcinoma de células pequeñas.

\* Otros tumores funcionantes: gastrinoma, vipoma, glucagonoma y otros.

\*\* Si hay metástasis o invasión macroscópica, el tumor debe catalogarse como carcinoma neuroendocrino de baja malignidad.<sup>3</sup>

Es bien conocido que los tumores endocrinos del páncreas (TEP) pueden tener un curso no predecible y que su comportamiento biológico no siempre se correlaciona con sus rasgos morfológicos, especialmente en los tumores bien diferenciados. La agresividad biológica de los TEP está relacionada con el tamaño tumoral (tumores mayores de 2 cm y de 4 cm o más), invasión vascular o perineural e infiltración de la cápsula pancreática, además de con el número de mitosis (>2/10 c.m.g.a.) y obvia atíпия nuclear.<sup>5,13, 6</sup>

Las hormonas producidas por los TEP tienen interés pronóstico.<sup>4,5,13</sup> De los tumores de bajo grado, los secretores de insulina tienen un riesgo bajo de curso maligno (10 %), que llega a ser del 60 % para el resto de los TEP. Los tumores que producen péptidos propios del páncreas (insulina<polipéptido pancreático<somatostatina<glucagón) son más frecuentemente benignos que los que producen péptidos entéricos (polipéptido intestinal vasoactivo<gastrina). La producción de neuropéptidos sistémicos (ACTH, calcitonina) se asocia a un curso más agresivo.

## PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

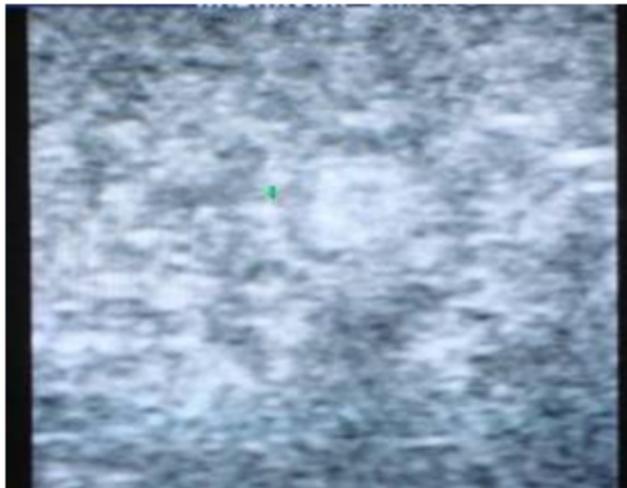
### Caso 1

Paciente femenina, mestiza, de 42 años, diabética tipo II, hipertensa, fumadora y obesa. Refirió perder 7 Kg de peso en un año y durante el mismo periodo hizo crisis diarias de hipoglucemia en ayuno (llegando a cifras de 1,69 mmol/L) que respondieron a la administración de glucosa hipertónica o alimentos azucarados. Al examen físico no encontramos nada a señalar, salvo la obesidad. Los estudios de ultrasonido (US) y tomografía, revelaron un páncreas irregular con tendencia nodular, que presentó dos lesiones de contornos no bien definidos: una hacia la cabeza de 1,3 cm y otra hacia el cuerpo de 2,7 cm. No se dosifica insulinemia por deficiencias técnicas.

Se interviene quirúrgicamente y una vez expuesta la glándula pancreática se realiza US transoperatorio, localizando las lesiones que no eran palpables ni visibles. La primera (Fig. 1) a nivel del proceso uncinado en íntimo contacto con la vía biliar y la segunda a nivel del cuerpo del páncreas, a la izquierda de la vena mesentérica, cercano al conducto pancreático (Fig. 2).



**Fig. 1.** Tumor a nivel del proceso uncinado en íntimo contacto con la vía biliar.



**Fig. 2.** Ultrasonido del insulinoma.

Esta lesión (Fig. 2 y 3) fue necesario localizarla por US y marcarla con una aguja fina, para poder enuclea, pues tampoco era palpable. Una vez enucleadas ambas lesiones se constató, apenas 30 min. Después, una elevación evidente de la glicemia.



**Fig. 3.** Lesión intrapancreática marcada con aguja fina por Ultrasonido.

Esta paciente evolucionó favorablemente tras la cirugía, con glicemias algo elevadas los primeros días (entre 7 y 8 mmol/l) normalizándose en la primera semana y dada de alta. Tres semanas después de la cirugía requirió un ingreso por una colección intraabdominal, que fue drenada en el quirófano y resultó en una fístula pancreática, que resolvió con tratamiento médico en dos semanas más.

#### *Caso 2*

Paciente masculino de 36 años, con antecedentes de salud y sin hábitos tóxicos. Comenzó dos años previos a su ingreso con cuadros de sudoraciones, visión borrosa, fatigas y caídas con pérdida de conciencia, que regresaban con la administración de glúcidos. Diagnosticado con un Insulinoma sin localización topográfica se interviene en otro centro del país, pero durante el acto quirúrgico no pudo ser localizada la lesión y ante la persistencia de los síntomas es remitido a nuestro centro. En la primera intervención se hizo dosificación de insulina en vena mesentérica superior, gastroduodenal y esplénica, después de la administración de calcio intrarterial, pero los datos no permitieron su localización. Se remite a nuestro centro donde se constatan cifras en ayuno de glicemia de 2,1 mmol/l con Insulinemia de 30,4 micromoles/l y Péptido C 6,9 ng/l. En la tomografía axial computarizada (TAC) se constata la presencia de una imagen ovalada de 15 x 8 mm, en cuerpo y en cabeza del páncreas, hacia el proceso uncinado (Fig. 4).

Se interviene quirúrgicamente y después de exponer el páncreas y realizar US transoperatorio se localiza la lesión, (Fig. 4). Esta lesión de 1.8 mm por delante de la V. mesentérica superior se enuclea sin dificultades y resulta un adenoma de células Beta. El paciente evoluciona favorablemente, sin complicaciones y euglicémico, siendo dado de alta a los 7 días.



**Fig. 4.** Insulinoma visible sobre la vena mesentérica superior.

## CONCLUSIONES

El Insulinoma es una entidad de baja frecuencia de presentación, pero con serias consecuencias para los pacientes y cuyo tratamiento eficaz lo constituye únicamente la cirugía. En nuestro medio podemos tener buenos resultados en su tratamiento abordando esta enfermedad multidisciplinariamente, con un equipo experimentado y bien coordinado. La utilización del US intraoperatorio resultó en ambos casos imprescindible para la localización de la lesión y el conocimiento de las estructuras vecinas, sobre todo la proximidad de la lesión con el conducto pancreático.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Howard JM, Hess W. History of the pancreas: mysteries of a hidden organ. New York: Kluger Academic/Plenum Publishers; 2002.
2. Whipple AO. Hyperinsulinism in relation to pancreatic tumors. *Surgery* 1944; 16: 289-305.
3. Fernández-del Castillo C. *Predicción de malignidad en neoplasias endocrinas del páncreas*. Rev Invest Clin 2005; 57 (3): 481-487.
4. Burgos L , Burgos de C. M E. Tumores neuroendocrinos del páncreas Rev Méd Chile 2004; 132: 627-634.
5. Norton JA. Intraoperative methods to stage and localize pancreatic and duodenal tumors. *AnnOncol*1999; 10 Suppl 4: 182-4.

6. Plokinger U, Wiewdenmann B. Neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system: The role of early diagnosis, genetic testing and preventive surgery. *Dig Dis* 2002; 20: 49-60.
7. Brentjens R, Saltz L. Islet cell tumors of the pancreas: The medical oncologist's perspective. *SurgClin North Am* 2001; 81: 527-4
8. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma: incidence, recurrence, and longterm survival of patients: a 60-year study. *Mayo ClinProc* 1991; 66: 711-9.
9. Doherty GM. Pancreatic endocrine tumors. *Problems in General Surgery*. 2003; 20: 112-24.
10. Miller J, Doherty GM. Tumores neuroendocrinos del páncreas. En: Burgos L (ed). *Cirugía pancreática*. Santiago: ArancibiaHnos y CíaLtda 2002; 176-90.
11. PITRE J, SOUBRANE O, PALAZZO L, CHAPUIS Y. Endoscopic ultrasonography for the preoperative localization of insulinomas. *Pancreas* 1996; 13: 55-60.
12. HASHIMOTO LA, WALSH RM. Preoperative localization of insulinomas is not necessary. *J Am CollSurg* 1999; 189: 368-73.
13. MABRUT JY, LIFANTE JC, CHERKI S, SIN S, BERGER N, Is preoperative localization of insulinomas necessary? *Ann Chir* 2001; 126: 850.
14. Raffela A, Anlauf M, Hosch SB, Krausch M, Henopp T. Hyperinsulinemic hypoglycemia due to adult nesidioblastosis in insulin dependent diabetes. *WorldJGastroenterol*. 2006; 12: 72214.
15. Vezzosi D, Bennet A, Fauvel J, Caron P. Insulin C-peptide and proinsulin for the biochemical diagnosis of hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol*. 2007; 157: 7583.
16. Varas Lorenzo MJ. Manejo diagnóstico del Insulinoma pancreático. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008; 100: 1845.
17. Kovacs E, Nemeth H, Pasztor E, Pfliegler G. Hyperinsulinemic Hypoglycemia in adults. Case reports and short review. *OrvHetil*. 2008; 149: 165964.

Recibido: 23 de abril de 2013.  
Aprobado: 12 de mayo de 2013.

Dr. José Luis González González. Grupo de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio Cirugía General Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba. *Correspondencia:* joseluis@infomed.sld.cu