

Insulinoma asociado a somatostatina. Informe de un caso y revisión de la literatura

M.M.C. J. Vázquez Sánchez,* Tte. Cor. M.C. Emmanuel Martínez Lara,** Tte. Cor. M.C. Alejandra Zárate Osorno,***
Tte. Cor. M.C. José Silva Ortiz****

Hospital Central Militar. Ciudad de México

La glucosa es el sustrato fundamental del cerebro, después del oxígeno; su ausencia altera la función, daña los tejidos y produce la muerte. Se ha observado en forma general que los síntomas de hipoglucemia se observan con niveles séricos de 50 mg/dl o menos. La sintomatología asociada a la hipoglucemia se puede dividir en síntomas adrenérgicos y neuroglucopénicos; los síntomas adrenérgicos son: palidez, taquicardia, arritmias, irritabilidad, temblor y diaforesis, que son ocasionados por la liberación de catecolaminas endógenas en respuesta a la hipoglucemia. Inicialmente hay una liberación de glucagón, el cual resulta insuficiente. Los síntomas neuroglucopénicos son cefalea, lenguaje farfullado, alteraciones psicológicas, trastornos visuales, períodos de confusión, pérdida de la conciencia, coma y muerte.

Para establecer el diagnóstico de hipoglucemia se debe tener en vigilancia al paciente para eliminar la posibilidad de ingesta de algún fármaco hipoglucemiante y se debe hacer un seguimiento y comprobar el diagnóstico mediante la trípada de Whipple que consiste en: a) hipoglucemia en ayuno, b) síntomas asociados con la hipoglucemia y c) mejoría inmediata con la administración de glucosa. Un tumor productor de insulina se sospecha por la relación de la glicemia-insulina: cuando esta relación es mayor de 0.33 se tiene la certeza que existe una producción exagerada de insulina, esta relación se obtiene debido a que una persona normal puede producir la misma cantidad de Insulina que en el caso de un insulinoma, sin embargo estos niveles son proporcionales a la producción de glucosa y en el caso de un insulinoma la generación de insulina sobrepasa los niveles de glucosa.

El insulinoma es un tumor raro. La incidencia es de aproximadamente 4 casos por 1,000,000 de habitantes, la

relación hombre:mujer es de 1:2. En 1927 se reportó el primer caso,²¹ y la primera excisión diagnóstica fue en 1931 por Graham⁷ en un paciente con crisis convulsivas y coma. Desde entonces esto ha sido atractivo para varios médicos ya que la presentación clínica es variada y su potencial de cura es alto. Pero debido a la escasez de pacientes con este padecimiento, la experiencia tiende a ser limitada y existen controversias en cuanto a su tratamiento.

Cuando hay dudas en el diagnóstico se requieren determinaciones seriadas de glucosa, insulina y péptido C cada 6 horas en ayuno de 72 horas, con vigilancia estrecha de los síntomas clínicos de hipoglucemia y luego debe saberse si éstos se alivian con la administración de glucosa; en caso de persistir hipoglucemia de 50 mg/dl o menos y sintomatología positiva puede ser suspendida la prueba y se considera diagnóstica. También es útil para un estudio completo la determinación de cortisol, toxinas, fármacos y alcohol.

La asociación de un tumor productor de insulina y somatostatina a la vez no ha sido reportado en la literatura; la somatostatina es otra hormona producida por el páncreas, inicialmente descubierta en la hipófisis. La función de la somatostatina en la célula pancreática es inhibir la insulina, el glucagón y el péptido intestinal vasoactivo, regulando la función de éstos.

Se reporta el caso de una mujer quien ingresó al Servicio de Psiquiatría por trastornos de la conducta y crisis convulsivas, hiperglicemia a su ingreso y posteriormente hipoglucemia importante.

Caso clínico

Paciente del sexo femenino de 53 años de edad quien ingresa referida de un hospital psiquiátrico con los siguientes antecedentes:

En 1992, diagnóstico de neurosis depresiva, manifiesta por llanto fácil, insomnio, que aumentaba con la soledad.

En 1993 presentó algunas crisis calificadas como de ausencia, se estudió con TAC de cráneo y se encontró imagen sugestiva de neurocisticercosis en la región parietal derecha; se instaló tratamiento con carbamacepina.

* Residente de 3er. año de Medicina Interna.

** Jefe del Depto. de Endocrinología.

*** Subjefe del Depto. de Patología.

**** Jefe del Servicio de Oncología Quirúrgica.

Correspondencia:

M.M.C. J. Vázquez Sánchez

Hospital Central Militar. Departamento de Patología

Boulevard Manuel Avila Camacho y Ejército Nacional. México D.F. Col.

Lomas de Sotelo. C.P. 11640

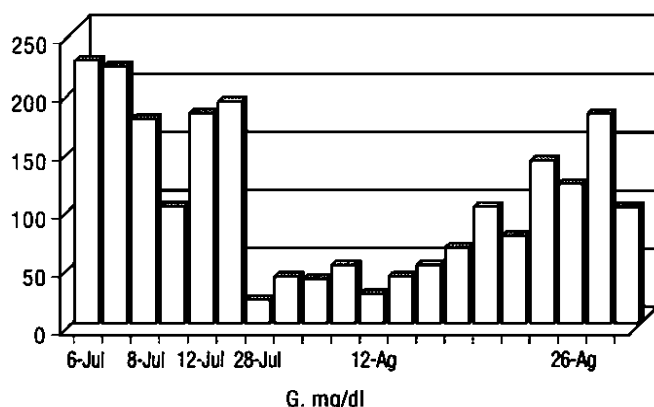


Figura 1. Evolución de las glicemias.

En 1994 presentó crisis convulsivas tónico-clónico generalizadas y en ocasiones temblores generalizados de duración hasta de una hora, en tratamiento con carbamacepina. En ese mismo año manifestó encopresis y enuresis relacionadas con falta de compañía, de predominio vespertino, desconexión con el medio externo, se le dio tratamiento con tranquilizantes y neurolépticos. Posteriormente en 1995 se notificó que acudió a urgencias del mismo hospital en varias ocasiones al presentar crisis convulsivas.

Ingresó al servicio de Psiquiatría del Hospital Central Militar con diagnóstico de trastorno bipolar en fase depresiva, personalidad con rasgos histriónicos, probable depresión atípica y crisis convulsivas con fenómenos postictales (relajación de esfínteres). A la exploración física era una paciente de constitución regular, ligeramente obesa, sus signos vitales eran normales. A la exploración neurológica se encontró estuporosa, poco cooperadora a su estudio, desorientada en tiempo, espacio y persona, con facies indiferente y afasia de tipo mixto. Extremidades con rigidez generalizada, reflejos osteotendinosos presentes ligeramente aumentados, ocasionalmente presenta temblor fino. Glasgow 13, respuesta ocular y motora al dolor, logra entender órdenes pero no las ejecuta, sin signos meníngeos ni datos de lateralización, marcha y estación de no valorables.

La paciente evolucionó con pobre tolerancia a la vía oral, por lo que se le colocó sonda nasogástrica para su alimentación; tres días después se le detectó hiperglicemia persistente de más de 140 mg/dl (226 mg/dl, 220 mg/dl, 180 mg/dl). Se le hizo el diagnóstico de diabetes mellitus y se trató con dieta, que normalizó las cifras de glicemia. Veinte días después desarrolló hipoglicemia persistente mínima de 14 mg/dl y máxima de 60 mg/dl pese al tratamiento con soluciones glucosadas e incremento en el aporte calórico (Figura 1). Los síntomas neurológicos empeoraron y se trasladó al servicio de medicina interna para su control.

Los estudios de laboratorio y radiográficos se citan en el cuadro 1.

Para tratar la hipoglicemia se canalizó con solución glucosada al 10% y cargas adicionales con solución glucosada al 50% por razón necesaria; se obtuvo una res-

Cuadro 1. Reporte de estudios.

BH: Hb: 13.1 Hcto: 40.7 Leucos 7,200, Plaq 124,000
 QS: Glucosa 27, Urea 27.5 Creat 0.9 Amilasa ser 31.
 PFH: Bil. Tot. 1, Bil. Direc: 0.7, Bil indirect 0.3 Prot. tot 6.5
 Alb. 3.1 Glob. 3.2 AST 68, ALT 47
 ES: Na 138, K 3.71, Cl 106.5, Ca 8.8, P 2.7, Mg 1.8
 Depuración de creatinina 61 ml/min
 Determinación de proteínas en orina de 24 horas: 256 mg/dl
 Insulina 31 mU/l
 Péptido c 4.4
 Relación Insulina/Glicemia = 0.62

ULTRASONIDO ABDOMINAL: Con estructuras abdominales normales.
 TAC ABDOMINAL: Sin anomalías.

TAC DE CRANEO: Con imagen pequeña hiperdensa de 1 cm en región occipital

ARTERIOGRAFIA: Se efectuó aortograma opacificando tronco celiaco, esplénica y en el territorio de la arteria pancreato magna se encuentra una zona hipervascularizada de 2 cm secundario a una masa tumoral (Figura 1).

puesta parcial. Se suspendieron los neurolépticos y tranquilizantes temporalmente y se agregaron esteroides (Dexametasona) con el fin de incrementar los niveles sanguíneos de glucosa, con lo cual se mejoró la hipoglicemia; sin embargo, presentó crisis graves de hipoglicemia, acompañadas de agitación psicomotriz y diaforesis.

Con la ayuda de los estudios de laboratorio y el cuadro clínico se suspendió el diagnóstico de insulinoma; para confirmarlo se realizó arteriografía selectiva del tronco celiaco. Se sometió a laparotomía exploradora y se encontró un tumor de 1.4 cm de diámetro en el cuerpo del páncreas, bien limitado y de consistencia firme.

Se efectuó una pancreatectomía parcial y esplenectomía.

Macroscópicamente el tumor fue de color amarillo, de bordes bien definidos, y separado del parénquima pancreático. El tumor estaba compuesto de células pequeñas, cuboidales, uniformes entre sí con núcleo centralmente localizado, con citoplasma eosinofílico o anfofílico. Las células formaban cordones, así como estructuras tubulares, con un patrón organoide franco; no hubo pleomorfismo nuclear ni figuras de mitosis. En el estroma focalmente había material eosinofílico, el cual fue rojo congo negativo. Con técnicas de inmunohistoquímica, utilizando el método del complejo avidina-biotina y anticuerpos contra cromogranina, enolasa-neuroma específica, insulina, glucagón, somatostatina, polipéptido pancreático y gastrina, las células del tumor fueron positivas con cromogranina, enolasa neurona específica, insulina y somatostatina. Con lo cual se integró el diagnóstico de tumor de células de los islotes productor de insulina y somatostatina.

La paciente cursó su post-operatorio en la unidad de terapia intensiva, sin complicaciones, sus cifras de glucosa volvieron a la normalidad. Actualmente se encuentra en terapia de rehabilitación de las secuelas neurológicas ocasionadas por la hipoglicemia persistente.

Discusión

Este caso se reporta debido a la rareza de asociación de un tumor productor de insulina y a la vez de somatostatina y lo cambiante del cuadro clínico. La producción de estas dos hormonas simultáneamente por el tumor explica el cuadro clínico abigarrado en este caso, que se presentó inicialmente con hiperglicemia y posteriormente con hipoglicemia.

En una revisión de la literatura que abarcó un periodo de 14 años, se estudiaron las presentaciones clínicas de 34 pacientes con insulinoma y se encontró que un 76% presentaron síntomas de neuroglucopenia o episodios con neuroglucopenia; a un 12% se hizo el diagnóstico de epilepsia; 8% se fueron catalogados como síndromes psiquiátricos crónicos o retardo mental y un 3% se asociaron a neoplasias endocrinas múltiples (NEM).⁶ A nuestra paciente se le diagnóstico epilepsia secundaria a neurocisticercosis, hallazgo en 1993 que seguramente contribuyó a encubrir al cuadro. La opinión del departamento de neurología refiere que el cisticercosis no fue el responsable del cuadro clínico ya que después de la resección la sintomatología desapareció.

La literatura refiere que la edad promedio de presentación del insulinoma es de 50 años, (18 a 78 años). El diagnóstico en la mayoría de los casos es retardado¹⁹ y generalmente se debe tener una alta sospecha clínica, en la literatura se menciona la duración de la sintomatología antes del diagnóstico de 1 a 168 meses con una media de 30 meses.^{6,19}

El caso presentado estaba siendo atendido por la sintomatología neuropsiquiátrica y epilepsia, 48 meses antes de reconocer el diagnóstico de insulinoma y somatostatinooma; tuvo seguramente periodos de normalidad en sus cifras con algunas bajas considerables en la glicemia que ocasionaron las crisis convulsivas y las exacerbaciones neuropsiquiátricas. La hiperglicemia se le atribuye al tumor que según el reporte de patología contenía células de tipo D productoras de somatostatina que probablemente tuvieron un episodio de descarga en el que lograron inhibir la producción de insulina ya que al extirpar el tumor las glicemias volvieron a la normalidad.

Los tumores de células endocrinas del páncreas se localizan más frecuentemente en el cuerpo y la cola del mismo. Con respecto al tamaño, la mayoría miden entre 1 y 1.9 centímetros de diámetro mayor, aun cuando unos pocos miden menos de 1 cm de diámetro y otros han llegado a medir hasta 8 cm,⁶ generalmente no son malignos, sin embargo, mientras más grandes, hay mayor riesgo de que sean malignos. En general el crecimiento de los insulinomas pancreáticos es lento, aun en el caso de los malignos y además poco metastatizables.

El sitio frecuente de localización del insulinoma es en la cola del páncreas en un 41.5%; cuello 11.7%, cuerpo 26.4%, cabeza en un 14.7% y ectópicos en un 6.1%.⁶

La localización topográfica del tumor en el páncreas ha sido tema de varios artículos, esto es debido a que en oca-

siones, posterior a una extirpación del tumor el paciente vuelve a presentar hipoglicemias y en un 15% de los casos por lo que ha habido necesidad de reintervenir quirúrgicamente.¹⁸ Desarrollándose infinidad de técnicas, aunque otros autores afirman que no es necesario por el costo y la morbilidad que conlleva el efectuar procedimientos diagnósticos invasivos y afirman que en el momento quirúrgico un gran porcentaje de estos tumores son palpables hasta un 100% y es posible que sean detectados por ultrasonografía transoperatoria,² aunque reconocen que si el tumor se encuentra asociado a NEM conviene la determinación del sitio exacto.

Por otra parte, la falta de determinación del sitio exacto del tumor ha obligado a la realización de pancreatectomías distales ciegas y biopsias transoperatorias. Algunos autores han reportado fallas hasta de un 50%¹³ atribuyendo esto a casos de hiperplasia del tejido (nesidioblastosis) que impide su palpación transoperatoria o a insulinomas ocultos. Además, el conocer la localización minimiza el trauma operatorio, reduce el tiempo quirúrgico y no hace necesario el envío de estudio biopsia.

El procedimiento más útil es la arteriografía que hace el diagnóstico en un 99%, aunque la información de la localización exacta va de un 40 a un 60%. En un estudio de 25 pacientes,⁴ la estimulación con calcio es el procedimiento que fue más efectivo en la correcta localización, esta técnica consiste en estimular la liberación de insulina con gluconato de calcio (0.025 mEq Ca/Kg de peso corporal) antes de la cirugía en las arterias que alimentan a la cabeza (gastroduodenal y mesentérica) y el cuerpo y la cola (arteria esplénica) midiendo los niveles de insulina en la vena hepática izquierda y derecha antes y 30, 60 y 120 minutos después con una sensibilidad del 88%. La TAC es sensible sólo en un 17%; El ultrasonido en un 9% la resonancia magnética en 43%.⁴ El ultrasonido transoperatorio ha logrado determinar el sitio exacto de un 80 hasta un 100%;² las series en general varían y se ha atribuido en una parte a la experiencia en la interpretación del estudio.

El estudio que ha venido a revolucionar el sistema de detección de tumores neuroendocrinos en general y que ha logrado la localización exacta es el octreoscan 11 que se basa en el uso de octreotida marcada con Indio 11 y rastreada por centelleografía, posteriormente la imagen es compuesta por un ordenador y sitúa al tumor en forma tridimensional. La octreotida es un análogo de la somatostatina, sustancia que tiene una variedad de acciones fisiológicas predominantemente de naturaleza inhibitoria, con la ventaja de que la vida media es 20 veces más prolongada que la somatostatina.¹⁴ Por este método reportan poder reconocer gastrinomas en un 100%, insulinomas en un 61%, tumor carcinoide en 96% y glucagonoma en el 100% con la ventaja de poder reconocer las posibles metástasis y hacer el tratamiento con embolización en pacientes que por sus condiciones no sean candidatos a intervención quirúrgica y poder brindar un seguimiento, ya que es un método no invasivo.

Los resultados obtenidos por el departamento de Patología informan que el tumor resecado también es productor de somatostatina.

Haciendo una revisión extensa de la literatura no se encuentra un caso de un insulinoma asociado a somatostatina, aunque sí se han encontrado pacientes con diabetes mellitus leves asociados a somatostatina.^{5,10} Los síntomas cardinales son: dispepsia, colelitiasis, esteatorrea, e hipoclorhidria debido a la inhibición de gastrina que ocasiona disminución de la motilidad intestinal y el vaciamiento de la vesícula, esta sintomatología no fue observada en nuestra paciente. La diabetes observada en estos casos es leve por que la somatostatina inhibe no solamente la producción de insulina sino también el glucagón, incluso se han reportado cuadros ocasionales de hipoglicemia en los mismos pacientes por el mecanismo antes descrito aunque esto es todavía menos frecuente.^{1,15} Otro padecimiento con el cual ha sido asociado el somatostatina es con la neurofibromatosis o enfermedad de Von Recklinghausen en múltiples ocasiones.^{8,12} También ha sido asociado con la enfermedad de Von Hippel Lindau¹¹ y al síndrome carcinoide.¹⁷

El somatostatina localizado a nivel duodenal no produce alteraciones endocrinológicas como hiperglicemias, ni diabetes mellitus, la sintomatología es generalmente local.¹⁶

El 75% de los somatostatinas son malignos, generalmente metastatizan al hígado, ganglios peripancreáticos y hueso,¹⁰ el diagnóstico se hace por lo general cuando se encuentran metástasis, ocurren en ambos sexos por igual, el promedio de presentación es a la edad de 51 años, conjuntamente pueden aparecer con la elevación de otras hormonas como cortisol y pueden imitar a múltiples tumores cuando se encuentran asociados a la NEM. En ocasiones pueden provocar ictericia por su sitio de localización.³

Con respecto al tratamiento en el caso de insulinoma, previamente a la cirugía se recomienda el incremento calórico en la dieta, evitar el ayuno y la infusión de glucosa al 25 y 50%. El diazóxido a dosis de 300 a 1200 mg al día se observa que puede bloquear la acción de la insulina, la administración de octreotida a dosis de 100 a 300 microgramos ha probado proporcionar un adecuado control en pacientes, que no son candidatos a cirugía.²⁰

No se descarta el hecho de que la paciente haya tenido crisis de hipoglicemia en el servicio de psiquiatría de predominio vespertino, sin embargo no se tomaron estudios que evidenciaron esta suposición, o probablemente el tumor tuvo dos ciclos, el inicial de hiperglicemia y el final con hipoglicemias que provocaron incluso alteraciones neurológicas, no se tiene la evidencia que con el apoyo cal-

órico administrado se haya estimulado a la masa tumoral para incrementar la producción de insulina y a su vez inhibir su producción de somatostatina.

En el seguimiento de la paciente después de tres meses de la resección, las cifras de glicemia han permanecido dentro de límites normales.

Referencias

1. Anene C, Thompson JS, Saigh J. Somatostatina: a typical presentation of rare pancreatic tumor. *Am J Gast* 1995; 90 (5): 819-822.
2. Bottger T, Junginger, Beyey J, Duber C. Diagnosis of the origin and therapy of organic hyperinsulinism. *Med Klin (abstract)* 1995; 90(12): 688-92.
3. Debas HT, Mulvihill SJ. Neuroendocrine Gut Neoplasms. Important lessons from uncommon tumors. *Arch Surg* 1994; 235 (3): 245-8.
4. Doppman JL, Chang R, Douglas L. Localizations of Insulinomas to regions of the pancreas. *Ann Intern Med* 1995; 123: 269-273.
5. Ganda OP, Wier GC, Soeldner JS «Somatostatina» A somatostatina containing tumor of the endocrine pancreas. *N Engl J Med* 1977; 286: 963-64.
6. Geoghegan JG, Jackson JE, Lewis MP and cols. Localization and surgical management of Insulinoma. *Br J of Surg* 1994; 81: 1025-28.
7. Graham RR, Howlan G, Campbell WR, Matby EJ, Robinson WL. Dysinsulinism, convulsions and coma due to islet cell tumors of the pancreas, with operation and cure. *JAMA* 1929; 93: 674-79.
8. Hagen EC, Houben GM, Nikkels S, Jansen JB. Exocrine pancreatic Insufficiency and pancreatic fibrosis due to duodenal somatostatina in a patients with neurofibromatosis. (Abstract) *Pancreas* 1992; 7(1): 98-104.
9. Keijs GJ, Orcil L, Conlon JM and cols. somatostatina syndrome, biochemical morphological and clinical features: *N Eng J Med* 1979; 301: 285-292.
10. Maki M, Kaneko Y, Ohta Y, Nakamura T and cols. Somatostatina of the pancreas associated with Von Hippel-Lindau disease. (Abstract) *Intern Med*.
11. Mao C, Shah A, Hanson DJ, Howard JM. Von-Recklinghausen's disease associated with duodenal somatostatinas: contrast of duodenal versus pancreatic somatostatinas. (Abstract) *J Surg Oncol* 1995; 59(1): 67-73.
12. Mengolli L, Le-Quesne LP. Blind pancreatic resection for suspected insulinoma: a review of the problem. *Br J Surg* 1974; 179: 412-14.
13. Moplin IM, Cornelius E, Lawton GP. Use an isotopic somatostatina receptor probe to image gut endocrine tumors. *Arch Surg* 1995; 130(4): 367-77.
14. Mozzel E, Stenzel P. Functional endocrine tumors of the pancreas: Clinical presentations, diagnosis, and treatment. (Abstract) *Curr Probl Surg* 1990; 27: 363-67.
15. O'Brien TD, Cheifec G, Prinz A. Clinical features of duodenal somatostatinas Surgery 1993; 1145: 1144-7.
16. Ozbakir D, Kalestimur F, Ozturk F. Carcinoid syndrome due a malignant somatostatina. *Postgrad Med J* 1995; 71(841): 695-8.
17. Pedrazzoli S, Pasquali C, Alfano-D'Andrea A. Surgical treatment of insulinoma *Br J Surg* 1994; 81: 672-76.
18. Perry RR, Vinik AL. Diagnosis and management of functioning islet pancreatic cell tumor (Abstract) *J Clin Endocrin Metab* 1995; 80(8): 2273-8.
19. Von-Eyben FE, Crodum E, Gjessing HJ, Hagen C, Nielsen H. Metabolic remission with octreotide in patients with insulinoma. *J Intern Med* 1994; 253(3): 245-8.
20. Wilder RM, Allan FN, Power M and cols. Carcinoma of the islands of the pancreas and hipoglycemia. *JAMA* 1927; 89: 348-55.