

Insulinoma Pancreático. A Propósito de una Experiencia Personal de 3 Casos

Pancreatic Insulinoma. About a Personal Experience of 3 Cases

Carlos Manterola^{*,,***}**

MANTEROLA, C. Insulinoma pancreático. A propósito de una experiencia personal de 3 casos. *Int. J. Med. Surg. Sci., 2(3):571-577, 2015.*

RESUMEN: Los insulinomas del páncreas (IP), son neoplasias infrecuentes, que provienen de las células beta de los islotes pancreáticos, y que se caracterizan por producir insulina de forma excesiva; generando consecuentemente hipoglicemias, las que se manifiestan por síntomas neurovegetativos y neuroglucopénicos. El diagnóstico de IP se plantea por la tríada de Whipple, que se caracteriza por hipoglicemia, síntomas neuroglucopénicos y reversión de los síntomas tras administración de la glucosa. La cirugía sigue siendo el tratamiento de elección del IP, ya sea por vía laparotómica o laparoscópica; realizándose enucleación ó pancreatectomías segmentarias; procedimientos no exentos de complicaciones, entre las que destacan: fístula pancreática, formación de pseudoquistes y colecciones, y desarrollo de diabetes mellitus. El objetivo de este artículo es reportar la experiencia personal en el tratamiento de tres pacientes portadoras consecutivas de IP y discutir la literatura relacionada.

PALABRAS CLAVE: Insulinoma; Insulinoma/diagnóstico; Insulinoma/cirugía; Pancreatectomía

INTRODUCCIÓN

Los insulinomas del páncreas (IP), son neoplasias de las células beta de los islotes pancreáticos, que se caracterizan por producir insulina en forma excesiva, generando consecuentemente hipoglicemia; lo que a su vez se manifiesta por síntomas neurovegetativos y neuroglucopénicos.

Aunque se trata de una neoplasia infrecuente, el IP es el más común de los tumores neuroendocrinos del páncreas (Finlayson & Clark, 2004). Las primeras descripciones de IP corresponden a Nicholls en 1902 y Wilder en 1927 (Apodaca-Torrez *et al.*, 2006).

Uno de los grandes inconvenientes del IP es el diagnóstico diferencial, dado que los síntomas neuropsiquiátricos que suelen aparecer durante el curso de la enfermedad, pueden de-

terminar errores diagnósticos (Santos & Rodrigues, 1992; Ding *et al.*, 2010).

Una vez establecido el diagnóstico clínico de IP y determinada su localización exacta, el paciente debe ser intervenido quirúrgicamente, pues la cirugía sigue siendo una alternativa terapéutica efectiva (Vázquez Quintana, 2004).

El objetivo de este artículo es reportar la experiencia en el tratamiento de tres pacientes consecutivos y discutir la literatura relacionada.

PACIENTES Y MÉTODO

En el período comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2014, intervine

* Departamento de Cirugía y Traumatología, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

** Centro de Excelencia en Estudios Morfológicos y Quirúrgicos (CEMyQ), Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

*** Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

quirúrgicamente a tres pacientes portadores de insulinoma de páncreas, todas de sexo femenino; de 52, 65 y 78 años de edad.

El cuadro clínico observado se caracterizó por los síntomas neuropsiquiátricos (alteraciones del comportamiento, somnolencia y sudoración vespertina).

El tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y la primera consulta fue de 1, 8 y 12 meses. Una de la pacientes reportó el antecedente de desaparición de síntomas tras la administración de glucosa intravenosa.

Todas las pacientes fueron estudiadas con glicemia en ayunas. Las tres presentaron hipoglicemias en el curso de su enfermedad (dos de ellas asintomáticas y una con lipotimia secundaria).

La ultrasonografía abdominal (UA) permitió identificar imagen hipoecogénica en el cuerpo del páncreas. La tomografía axial computarizada (TAC), permitió a su vez observar lesiones localizadas en la glándula pancreática, sin diseminación a distancia.

En todas las pacientes, se indicó el tratamiento quirúrgico, el que se practicó a través de laparotomía media supraumbilical con ampliación en "J" a izquierda (Manterola, 2014). Una vez abierto el abdomen, se procedió a una exploración de la cavidad, exposición y palpación de la glándula, a la que se accedió mediante apertura del ligamentogastrocólico y amplia maniobra de Kocher (Pasioka *et al.*, 1995). Posteriormente, se realizó ultrasonografía intraoperatoria, la que permitió confirmar los hallazgos de la palpación y el estudio imagenológico anterior. La sección pancreática se realizó con staple blanco Endo GIATM curved tip de Covidien. Posteriormente, se revisó de forma acuciosa la hemostasia, se instaló un drenaje tubular siliconado al sitio operatorio que se exteriorizó por contrabertura para culminar con un cierre de la pared por planos, con materiales de absorción lenta.

Todas las pacientes tenían lesión única, las que se localizaban en el cuerpo del páncreas (dos de ellas) y la cola (la restante). El diámetro de las lesiones fue de 1,5; 2,0 y 2,5 cm.

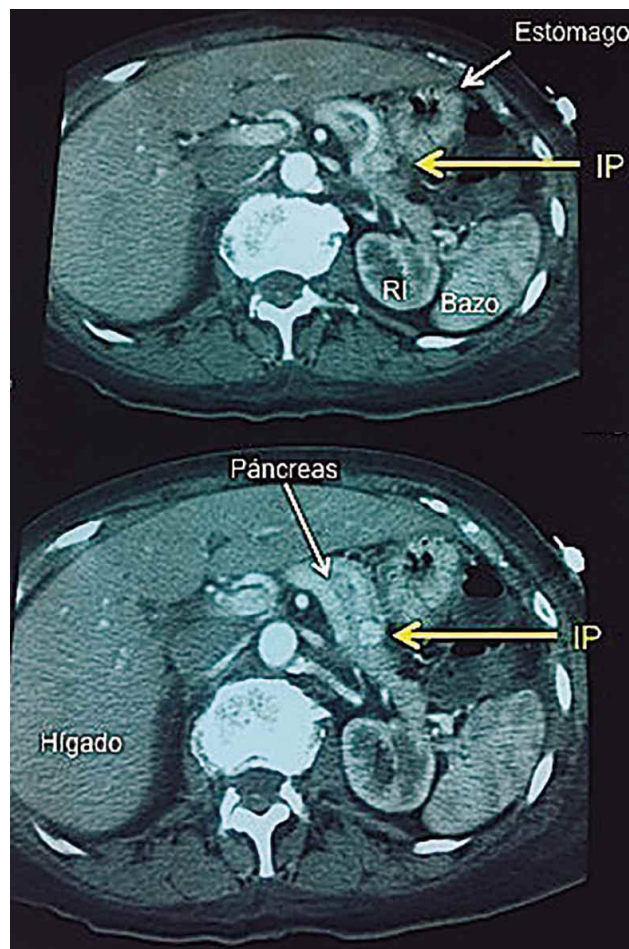


Fig. 1. TC abdominal con contraste, que permite apreciar un insulinoma (estructura blanquecina apuntada por la flecha amarilla) en el cuerpo del páncreas. El estómago contiene aire (negro) y líquido (gris oscuro). Se aprecian además el riñón izquierdo (RI) y el bazo.

Durante la cirugía se realizaron determinaciones de hemoglucotest (pre, intra y postoperatorio inmediato); los que se normalizaron tras la resección del IP. Una vez localizado el IP, se practicó la resección pancreática, fundamentada en la localización de la lesión (una pancreatectomía caudal y dos corporocaudales). Los especímenes fueron enviados a estudio histopatológico e inmunohistoquímico.

Los resultados del estudio anatomopatológico determinaron que se trataba en todos los casos de IP bien delimitado, de consistencia fibroelástica y de tipo benigno.

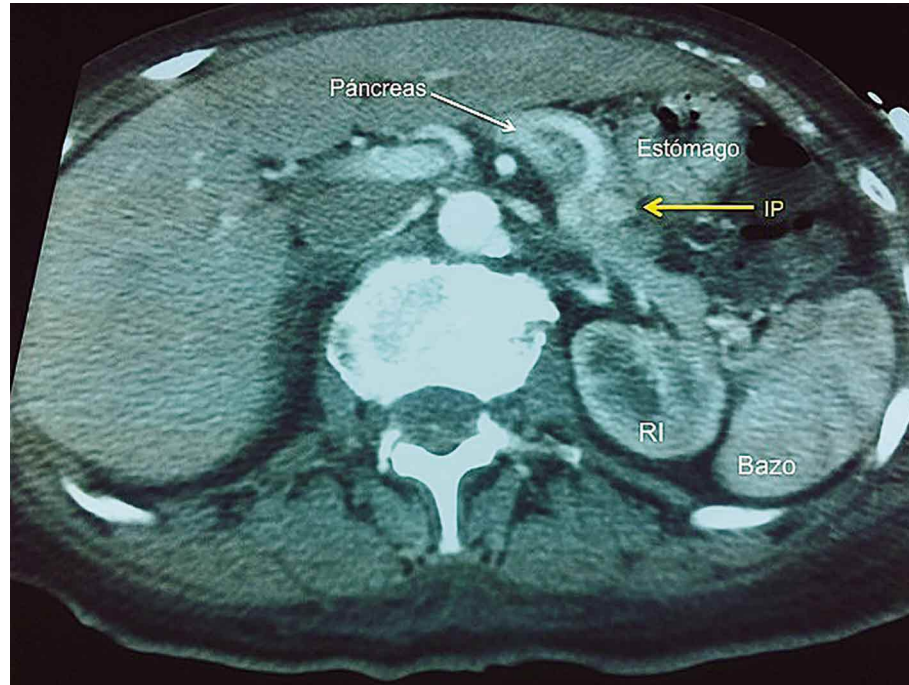


Fig. 2. Con aumento mayor, se puede observar el insulinoma localizado en la unión entre la cabeza y cuerpo del páncreas, en relación con la arteria esplénica.

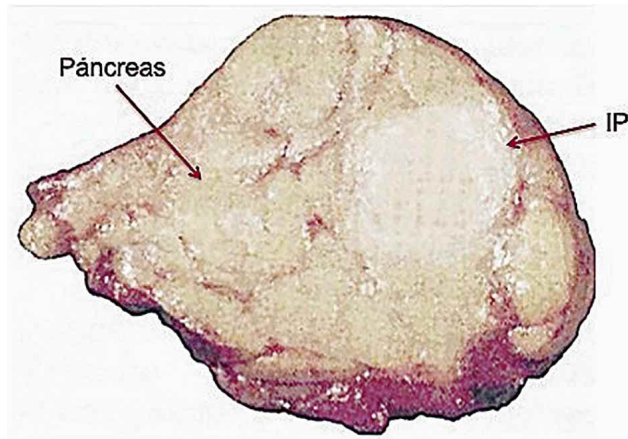


Fig. 3. Pieza quirúrgica seccionada de forma sagital, en la que se identifica el IP resecado (señalado con la flecha) en el espesor del parénquima pancreático.

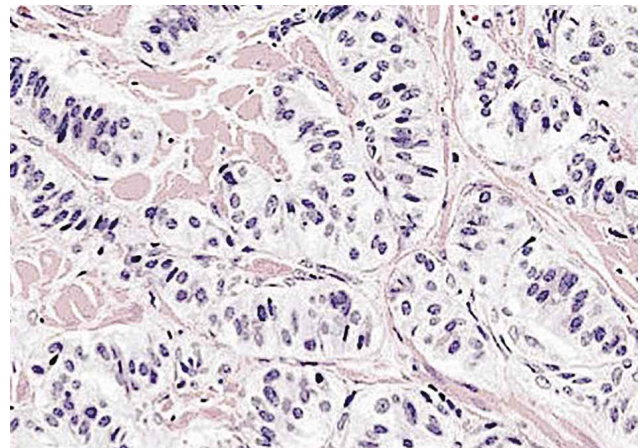


Fig. 4. Histología del espécimen resecado. Se aprecian nidos celulares semejantes a islotes de Langerhans sin atipias ni mitosis.

En el postoperatorio se evidenció morbilidad postoperatoria en los tres casos. Fístula pancreática en dos casos; la que fue resuelta con el uso de drenaje (instalado en el intraoperatorio). El diagnóstico de esta complicación, se realizó mediante determinación de amilasa en el líquido recolectado por el dren (conteos superiores a 500 U/ml). El tratamien-

to fue conservador en ambos casos. La otra paciente presentó una atelectasia basal izquierda, que respondió a nebulizaciones y kinesioterapia.

Las tres pacientes tuvieron hiperglicemias transitorias, que se normalizaron a los 3, 5 y 15 días.

En una paciente se desarrolló diabetes mellitus (78 años, con IP de 2,5 cm de diámetro, a la que se le realizó una pancreatectomía corporocaudal), que logró controlarse con Metformina 850 mg/día.

No hubo mortalidad postoperatoria.

DISCUSIÓN

El insulinoma es el más frecuente de los tumores neuroendocrinos del páncreas, con una prevalencia estimada de 70 % (Rothmund *et al.*, 1990). Afecta más al sexo femenino que al masculino (60 % vs. 40 %) (Pedrazzoli *et al.*, 1994; Kusin *et al.*, 1998); lo que coincidió en este reporte compuesto sólo por mujeres. La edad de presentación se distribuye preferentemente entre la tercera y la séptima década de la vida (Grosfeld *et al.*, 1990; Apodaca-Torrez *et al.*).

En el cuadro clínico del IP destacan los síntomas neuropsiquiátricos, así como la inespecificidad de los síntomas gastrointestinales (Grosfeld *et al.*; Vea *et al.*, 1997; Machado *et al.*, 1998; Finlayson & Clark); de hecho, existe evidencia que demuestra que hasta un 50 % de pacientes con IP fueron sometidos a tratamiento neuropsiquiátrico antes que se diagnosticara el IP (Kavlie & White, 1972), lo que no se dio con estas pacientes.

El diagnóstico de IP se ha planteado históricamente por la tríada de Whipple, que se caracteriza por hipoglicemia menor de 50 mg/dl, síntomas neuroglucopénicos y reversión de síntomas tras administración de la glucosa (Apodaca-Torrez *et al.*). A pesar de no ser patognomónica de IP, la tríada de Whipple sigue siendo la mejor forma de orientarse al diagnóstico de la hipoglicemia inducida por IP (Huai *et al.*, 1998). En esta casuística, la tríada se observó en las tres pacientes.

La precisión topográfica del IP tanto en el pre como en el intraoperatorio es uno de los aspectos más estudiados en los últimos años y es una variable considerada como estándar de referencia en el tratamiento del IP (Stipa *et al.*, 1996). Alrededor del 90 % de los IP son solita-

rios, siendo el resto múltiples (los que se asocian con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple o MEN-1).

Entre los métodos de imagen no invasivos utilizados, destacan la UA, la TAC y la resonancia nuclear magnética (RNM). La UA, además de ser un examen operador dependiente, tiene en la situación retroperitoneal del páncreas su principal obstáculo, por lo que los resultados muy dispares y poco confiables (Abath, 1990; Fedorak *et al.*, 1993; King *et al.*, 1994), lo que la hace poco útil para este tipo de pacientes. La TAC helicoidal tiene una eficacia de hasta 64 % (Horton *et al.*, 2006), con sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo de 78 %, 100 %, 100 % y 50 %, respectivamente (Pongprasobchai *et al.*, 2013). Por otra parte, la RNM no supera a la TAC, con una capacidad diagnóstica entre 57 % y 65 % (Herwick *et al.*, 2006; Pongprasobchai *et al.*).

No obstante, la utilización de los métodos de diagnóstico anteriormente mencionados, aproximadamente un 20 % de los insulinomas no pueden localizarse en la fase preoperatoria, casos en los que la ultrasonografía intraoperatoria juega un rol relevante con valor predictivo positivo de 95 % (Sigel *et al.*, 1983; Correnti *et al.*, 1996). Esta técnica, asociada a la palpación intraoperatoria permite la identificación del 100 % de los insulinomas (Huai *et al.*; Richards *et al.*, 2002). En esta experiencia, se utilizó la ultrasonografía intraoperatoria en los tres casos.

Finalmente, destaca la ultrasonografía endoscópica tiene sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo de 93 %, 80 %, 93 % y 80 %, respectivamente (Pitre *et al.*, 1996; Shumacher *et al.*, 1996; Pongprasobchai *et al.*).

La distribución de la localización de los IP es homogénea tanto para cabeza, cuerpo y cauda del órgano (Stefanini *et al.*, 1974).

La enucleación es el procedimiento más utilizado, especialmente en lesiones únicas, superficiales y localizadas en la cabeza del páncreas; lo que puede efectuarse por vía abierta o laparoscópica (Finlayson & Clark). Sin embargo, sigue siendo necesario la utilización de

pancreatectomía caudales y corporocaudales, dependiendo del tamaño y localización del IP.

Respecto de la morbilidad postoperatoria, existe evidencia respecto a que es la fístula pancreática y la formación de pseudoquistes pancreáticos, lo más frecuente en pacientes sometidos a enucleación (Pedrazzoli *et al.*). También se ha descrito pancreatitis aguda y colecciones intracavitarias. Entre la etiología de resorte médico de complicaciones, destaca la hiperglicemia, que suele ocurrir en el postoperatorio inmediato y mantenerse durante los primeros días siguientes a la cirugía. La reversión de esta, a glicemias normales, determina una situación transitoria; y su persistencia en valores patológicos define la aparición de diabetes mellitus (Apodaca-Torrez *et al.*). Por ende, la desaparición de la hipoglicemia es un criterio muy relevante para considerar curado a un paciente con IP operado.

Respecto de otras alternativas de tratamiento para el IP, se puede comentar que: Existe evidencia basada en tres revisiones sistemáticas que incluyen estudios observacionales y ensayos clínicos de mala calidad (evidencia tipo 2a y 3a), que concluyen que el acceso laparoscópico tendría algunas ventajas sobre el laparotómico, en especial en reducción de estancia hospitalaria y morbilidad (Jin *et al.*, 2012; Venkat *et al.*, 2012; Su *et al.*, 2014); y en un estudio de cohorte retrospectiva (evidencia tipo 4), que encontró resultados similares entre los pacientes operados vía abierta y laparoscópica (Hu *et al.*, 2011). Por otra parte, existe evidencia, con base en reporte de casos aislados (evidencia tipo 4), de tratamiento de IP por medio de ablación con etanol guiada por ultrasonografía endoscópica (Bor *et al.*, 2014; Su *et al.*; Qin *et al.*, 2014). Así como también de ablación por radiofrecuencia aplicada vía laparoscópica (Procházka *et al.*, 2012); y de radiocirugía robótica guiada por imágenes (Huscher *et al.*, 2012).

MANTEROLA, C. Pancreatic insulinoma. About a personal experience of 3 cases. *Int. J. Med. Surg. Sci.*, 2(3):571-577, 2015.

SUMMARY: Pancreatic insulinomas (IP), are uncommon tumors that come from the beta cells of pancreatic islets, which are characterized by producing insulin excessively, therefore causing hypoglycemia; which is manifested by neuroglycopenic and autonomic symptoms. IP diagnosis is proposed by Whipple's triad, characterized by hypoglycemia, neuroglycopenic symptoms and the reversal of the symptoms following the administration of glucose. Surgery remains the treatment of choice for IP, either by laparotomy or laparoscopy, performing enucleation or segmental pancreatectomies. These procedures are not free of complications, most notably are pancreatic fistula, and pseudocyst formation, and the development of diabetes mellitus. The aim of this paper is to report the personal experience in treating consecutive patients with PI and discuss the related literature.

KEY WORDS: Insulinoma; Insulinoma/diagnosis; Insulinoma/surgery; Pancreatectomy.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abath, C. G. C. Localização da fonte de hiperinsulinismo através dos métodos de imagem. *Rev. Imagem*, 12(1):1-8, 1990.
- Apodaca-Torrez, F. R.; Triviño, T.; Lobo, E. J.; Goldenberg, A.; Benvenuto, M. R. & Ardeng, J. C. Insulinoma de páncreas. *Cir. Esp.*, 80(1):3-8, 2006.
- Bor, R.; Farkas, K.; Bálint, A.; Molnár, T.; Nagy, F.; Valkusz, Z.; Sepp, K.; Tiszlavicz, L.; Hamar, S. & Szepes, Z. Endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation: an alternative option for the treatment of pancreatic insulinoma. *Orv. Hetil.*, 155(41):1647-51, 2014.
- Correnti, S.; Liverani, A.; Antonini, G.; Paganelli, M. T. & Mercati, U. Intraoperative ultrasonography for pancreatic insulinomas. *Hepatogastro enterology*, 43(7):207-11, 1996.
- Ding, Y.; Wang, S.; Liu, J.; Yang, Y.; Liu, Z.; Li, J.; Zhang, B.; Chen, Y. & Ding, M. Neuropsychiatric profiles of patients with insulinomas. *Eur. Neurol.*, 63(1):48-51, 2010.

- Fedorak, I. J.; Ko, T. C.; Gordon, D.; Flisak, M. & Prinz, R. A. Localization of islet cell tumors of the pancreas: a review of current techniques. *Surgery*, 113(3):242-9, 1993.
- Finlayson, E. & Clark, O. H. Surgical treatment of insulinomas. *Surg. Clin. North Am.*, 84(3):775-85, 2004.
- Grosfeld, J. L.; Vane, D. W.; Rescorla, F. J.; McGuire, W. & West, K. W. Pancreatic tumors in childhood: analysis of 13 cases. *J. Pediatr. Surg.*, 25(10):1057-62, 1990.
- Herwick, S.; Miller, F. H. & Keppke, A. L. MRI of islet cell tumors of the pancreas. *A. J. R. Am. J. Roentgenol.*, 187(5):W472-80, 2006.
- Horton, K. M.; Hruban, R. H.; Yeo, C. & Fishman, E. K. Multi-detector row CT of pancreatic islet cell tumors. *Radiographics*, 26(2):453-64, 2006.
- Hu, M.; Zhao, G.; Luo, Y. & Liu, R. Laparoscopic versus open treatment for benign pancreatic insulinomas: an analysis of 89 cases. *Surg. Endosc.*, 25(12):3831-7, 2011.
- Huai, J. C.; Zhang, W.; Niu, H. O.; Su, Z. X.; Mcnamara, J. J. & Machi, J. Localization and surgical treatment of pancreatic insulinomas guided by intraoperative ultrasound. *Am. J. Surg.*, 175(1):18-21, 1998.
- Huscher, C. G.; Mingoli, A.; Sgarzini, G.; Mereu, A. & Gasperi, M. Image-guided robotic radiosurgery (CyberKnife) for pancreatic insulinoma: is laparoscopy becoming old? *Surg. Innov.*, 19(1):NP14-7, 2012.
- Jin, T.; Altaf, K.; Xiong, J. J.; Huang, W.; Javed, M. A.; Mai, G.; Liu, X. B.; Hu, W. M. & Xia, Q. A systematic review and meta-analysis of studies comparing laparoscopic and open distal pancreatectomy. *H. P. B. (Oxford)*, 14(11):711-24, 2012.
- Kavlie, H. & White, T. T. Pancreatic islet beta cell tumors and hyperplasia: experience in 14 Seattle hospitals. *Ann. Surg.*, 175(3):326-35, 1972.
- King, C. M.; Reznek, R. H.; Dacie, J. E. & Wass, J. A. Imaging islet cell tumours. *Clin. Radiol.*, 49(5):295-303, 1994.
- Kuzin, N. M.; Egorov, A. V.; Kondrashin, A. S.; Lotov, N. A.; Kuznetsov, N. S. & Majorova, J. B. Preoperative and intraoperative topographic diagnosis of insulinomas. *World J. Surg.*, 22(6):593-7, 1998.
- Machado, M. C. C.; Jukemura, J.; Da Cunha, J. E. M.; Penteado, S.; Bacchella, T. & Abdo, E. E. Tratamento cirúrgico dos insulinomas. Estudio de 59 casos. *Rev. Ass. Med. Bras.*, 44:159-66, 1998.
- Manterola, C. Laparotomía en "J". Una vía de acceso alternativa para cirugía abdominal alta. *Int. J. Med. Surg. Sci.*, 1(2):185-90, 2014.
- Pasieka, J. L.; McLeod, M. K.; Thompson, N. W. & Burney, R. E. Surgical approach to insulinomas: assessing the need for preoperative localization. *Arch. Surg.*, 12:442-7, 1995.
- Pedrazzoli, S.; Pasquali, C. & Alfano D'Andrea, A. Surgical treatment of insulinoma. *Br. J. Surg.*, 81(5):672-6, 1994.
- Pitre, J.; Soubrane, O.; Palazzo, L. & Chapuis, Y. Endoscopic ultrasonography for the preoperative localization of insulinomas. *Pancreas*, 13(1):55-60, 1996.
- Pongprasobchai, S.; Lertwattanak, R.; Pausawasdi, N. & Prachayakul, V. Diagnosis and localization of insulinoma in Thai patients: performance of endoscopic ultrasonography compared to computed tomography and magnetic resonance imaging. *J. Med. Assoc. Thai.*, 96 Suppl. 2:S187-93, 2013.
- Procházka, V.; Hlavsa, J.; Andrasina, T.; Star, K.; Mucková, K.; Kala, Z. & Válek, V. Laparoscopic radiofrequency ablation of functioning pancreatic insulinoma: video case report. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.*, 22(5):e312-5, 2012.
- Qin, S. Y.; Lu, X. P. & Jiang, H. X. EUS-guided ethanol ablation of insulinomas: case series and literature review. *Medicine (Baltimore)*, 93(14):e85, 2014.
- Richards, M. L.; Gauger, P. G.; Thompson, N. W.; Kloos, R. G. & Giordano, T. J. Pitfalls in the surgical treatment of insulinoma. *Surgery*, 132(6):1040-9, 2002.
- Rothmund, M.; Angelini, L.; Brunt, L. M.; Farndon, J. R.; Geelhoed, G.; Grama, D.; Herfarth, C.; Kaplan, E. L.; Largiader, F. & Morino, F. Surgery for benign insulinoma: an international review. *World J. Surg.*, 14(3):393-8, 1990.
- Santos, M. V. & Rodrigues, V. A. Beyond appearances. (neuropsychiatric symptoms as presentation form of insulinoma). *Acta Med. Port.*, 5(11):611-2, 1992.

Schumacher, B.; Lübke, H. J.; Frieling, T.; Strohmeyer, G. & Starke, A. A. Prospective study on the detection of insulinomas by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy*, 28(3):273-6, 1996.

Sigel, B.; Duarte, B.; Coelho, J. C.; Nyhus, L. M.; Baker, R. J. & Machi, J. Localization of insulinomas of the pancreas at operation by real-time ultrasound scanning. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 156(2):145-7, 1983.

Stefanini, P.; Carboni, M.; Patrassi, N. & Basoli, A. Beta-islet cell tumors of the pancreas: results of a study on 1,067 cases. *Surgery*, 75(4):597-609, 1974.

Su, A. P.; Ke, N. W.; Zhang, Y.; Liu, X. B.; Hu, W. M.; Tian, B. L. & Zhang, Z. D. Is laparoscopic approach for pancreatic insulinomas safe? Results of a systematic review and meta-analysis. *J. Surg. Res.*, 186(1):126-34, 2014.

Stipa, V.; Chirletti, P. & Caronna, R. Stratégie diagnostique et thérapeutique des insulinomes. À propos d'une expérience personnelle de 21 cas. *Chirurgie*, 121:667-71, 1996.

Vázquez Quintana, E. The surgical management of insulinoma. *Bol. Asoc. Med. P. R.*, 96(1):33-8, 2004.

Vea, H.; Trovik, T. S.; Sager, G.; Birkeland, K.; Revhaug, A.; Sundsfjord, J. & Jorde, R. Return of beta-adrenergic sensitivity in a patient with insulinoma after removal of the tumour. *Diabet. Med.*, 14(11):979-84, 1997.

Venkat, R.; Edil, B. H.; Schulick, R. D.; Lidor, A. O.; Makary, M. A. & Wolfgang, C. L. Laparoscopic distal pancreatectomy is associated with significantly less overall morbidity compared to the open technique: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Surg.*, 255(6):1048-59, 2012.

Dirección para Correspondencia:
Dr. Carlos Manterola
Departamento de Cirugía y CEMyQ
Universidad de La Frontera
Temuco
CHILE

Teléfono: 56-45-232576

Email: carlos.manterola@ufrontera.cl

Recibido : 10-03-2015

Aceptado: 26-06-2015