

Insulinoma. Desde un reto diagnóstico hasta la completa recuperación. Reporte de caso

Insulinoma. From a difficult diagnosis to complete recovery. Case report

Guillermo Vallejo Vallecilla,¹ Diana Cristina Restrepo Osorio,²
Jorge Ibrahim Omar Muhammad Osman,² Juan Esteban Sossa Bohorquez²

Resumen

Objetivo: Los insulinomas son tumores de muy baja incidencia, sin embargo, se consideran la causa tumoral más común de hipoglucemia. Su diagnóstico puede ser difícil ya que cursan con síntomas que pueden relacionarse con múltiples entidades causantes de hipoglucemia como el suministro exógeno de insulina, consumo de fármacos, entre otros. Por tanto, se requiere de la sospecha clínica e identificación paraclínica e imagenológica para lograr un manejo adecuado y oportuno. En este orden de ideas, el objetivo de este artículo es documentar y describir un caso de insulinoma, desde las dificultades para el diagnóstico, comportamiento clínico y enfoque terapéutico.

Historial del artículo

Fecha de recepción: 27/04/2023

Fecha de aprobación: 02/10/2023

Abstract

Objective: Insulinomas are tumors of very low incidence. However, it is considered the most common tumor cause of hypoglycemia. Their diagnosis can be difficult since they present with symptoms that can be related to multiple entities causing hypoglycemia such as the supply of exogenous insulin, drug consumption, among others. Therefore, clinical suspicion and paraclinical and imaging identification are required to achieve adequate and timely management. The objective of this article is to document and describe a case of insulinoma, from the difficulties in diagnosis, clinical prognosis, and therapeutic approach.

- 1 Universidad del Cauca, Departamento de Ciencias Quirúrgicas. Servicio de cirugía hepatobiliar Clínica Ospedale, Manizales, Colombia
- 2 Servicio de cirugía Clínica Ospedale, Manizales, Colombia

Autor de correspondencia: Diana Cristina Restrepo Osorio, calle 51 # 25-50 Clínica Ospedale, Manizales, Caldas, Colombia. Correo electrónico diana.restrepo.osorio@gmail.com

Cómo citar este artículo: Vallejo G, Restrepo DC, Muhammad JIO, Sossa JE. Insulinoma. Desde un reto diagnóstico hasta la completa recuperación. Reporte de caso. Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca. 2023;25(2): e2296. <https://doi.org/10.47373/rfcs.2023.v25.2296>

Descripción del caso: Se presenta el caso de una paciente con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 con aparición de hipoglucemia sintomática. Tras el proceso diagnóstico, un insulinoma fue identificado de manera oportuna para su posterior resección quirúrgica con mejoría completa de la sintomatología de la paciente.

Conclusión: La identificación y diagnóstico oportuno de los insulinomas permiten una intervención temprana para así mejorar la calidad de vida de los pacientes y evitar posibles complicaciones.

Palabras clave: *Insulinoma, tumor de páncreas, tumores neuroendocrinos, hipoglucemia, reporte de caso (DeCs)*

Case description: The case of a patient with a history of type 2 diabetes mellitus with the appearance of symptomatic hypoglycemia is presented. After the diagnostic process, an insulinoma was identified in a timely manner for subsequent surgical resection with complete improvement of the patient's symptoms.

Conclusion: The identification and timely diagnosis of insulinomas promote early intervention to improve the quality of life of patients and avoid possible complications.

Keywords: *Insulinoma, intrapancreatic tumor, neuroendocrine tumor, hypoglycemia, case report (MeSH)*

INTRODUCCIÓN

El insulinoma es un tumor pancreático secretor de insulina que es la causa más frecuente de hipoglucemia tumoral (1). Es la neoplasia neuroendocrina pancreática más común, aunque en general se considera una neoplasia rara debido a su baja incidencia que corresponde a cerca de 4 casos por 1 millón de habitantes al año en la población americana (2). El insulinoma tiende a ser un tumor benigno ya que menos del 10 % de estos presentan metástasis o están asociados a la neoplasia endocrina múltiple tipo 1.

La presentación clínica del insulinoma está dada principalmente por concentraciones plasmáticas de glucosa < 40 mg/dL, síntomas neurológicos debido a la hipoglucemia y activación del sistema nervioso autónomo con recuperación posterior a la ingesta de glucosa.

Para el diagnóstico de esta patología se debe documentar 1). La presencia de hiperinsulinismo endógeno, usando la prueba de ayuno de 72 horas, o durante un episodio de hipoglucemia espontánea y 2). Los niveles elevados del péptido C, también se pueden usar biomarcadores como la cromogranina A que presenta una alta sensibilidad para tumores neuroendocrinos (3,4).

El manejo recomendado es quirúrgico, siendo la laparoscopia el método de elección, esto luego de ser identificado y localizado mediante imágenes que se pueden realizar utilizando tanto métodos no invasivos como invasivos (Tabla 1) (1,2).

Tabla 1. Imágenes diagnósticas utilizadas para detectar insulinomas

Métodos no invasivos	Métodos invasivos
Ecografía de abdomen	Ultrasonografía endoscópica de páncreas
Tomografía axial computarizada (TAC) en fase pancreática y arterial	Inyección selectiva de calcio intraarterial con gradientes de insulina de las venas hepáticas
Resonancia magnética nuclear (RMN)	
Tomografía por emisión de positrones PET-Scan	

Fuente: elaboración propia.

La caracterización histológica del insulinoma está dada por tres patrones: su diferenciación, el recuento mitótico y el índice de ki-67 (5), junto a la estadificación TNM (tumor-node-metastasis, por sus siglas en inglés). Si el resultado

es compatible con malignidad, el manejo quirúrgico no es la elección, por la dificultad y consecuencias que este trae en sí mismo. Por tal razón, el tratamiento en este caso debe ser médico basándose en dieta hipercalórica con comidas frecuentes y en ocasiones el uso de diazóxido el cual es necesario debido a su efecto inhibidor en la activación de secreción de insulina en las células correspondientes (2,3).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 72 años, ama de casa, con antecedentes de hipertensión arterial crónica controlada, diabetes mellitus tipo 2 en manejo con hipoglicemiantes orales. La paciente consultó al servicio de cirugía hepatobiliar y de trasplantes por cuadro de 2 meses de múltiples episodios de hipoglucemia advertidos y espontáneos, con síntomas neuroglucopénicos dados por cefalea, somnolencia, crisis de ausencia y episodios de desvanecimiento. Dichas hipoglucemias responden de manera adecuada a la ingesta de carbohidratos.

El examen físico durante la consulta médica no presentaba alteraciones. Inicialmente se plantearon diagnósticos diferenciales de hipoglucemia como el suministro exógeno de insulina, consumo de otros fármacos y la presencia de una secreción endógena anormal de insulina. Se hizo énfasis en el interrogatorio clínico y posteriormente fue enfocada con el apoyo de los siguientes estudios paraclínicos: glucemia en suero en 46 mg/dL y 38 mg/dL, sodio 138 mEq/L, potasio 4.7 mEq/L, creatinina 0.5 mg/dL, BUN 12.9 mg/dL y los siguientes resultados en sus estudios metabólicos: insulina libre 11.84 μ U/mL y 14 μ U/mL, péptido C 1.03 nmol/L y 2.63 nmol/L en dos tomas diferentes. Ante la tendencia en ascenso de este último se decidió realizar estudios imagenológicos por sospecha de alteraciones anatomopatológicas del páncreas con una resonancia magnética de abdomen que reportó imagen compatible con insulinoma en el cuerpo del páncreas de 13 mm, sin evidencia de compromiso vascular (Figuras 1 y 2).

Figura 1. Resonancia nuclear magnética corte coronal donde se aprecia tumor pancreático compatible con insulinoma

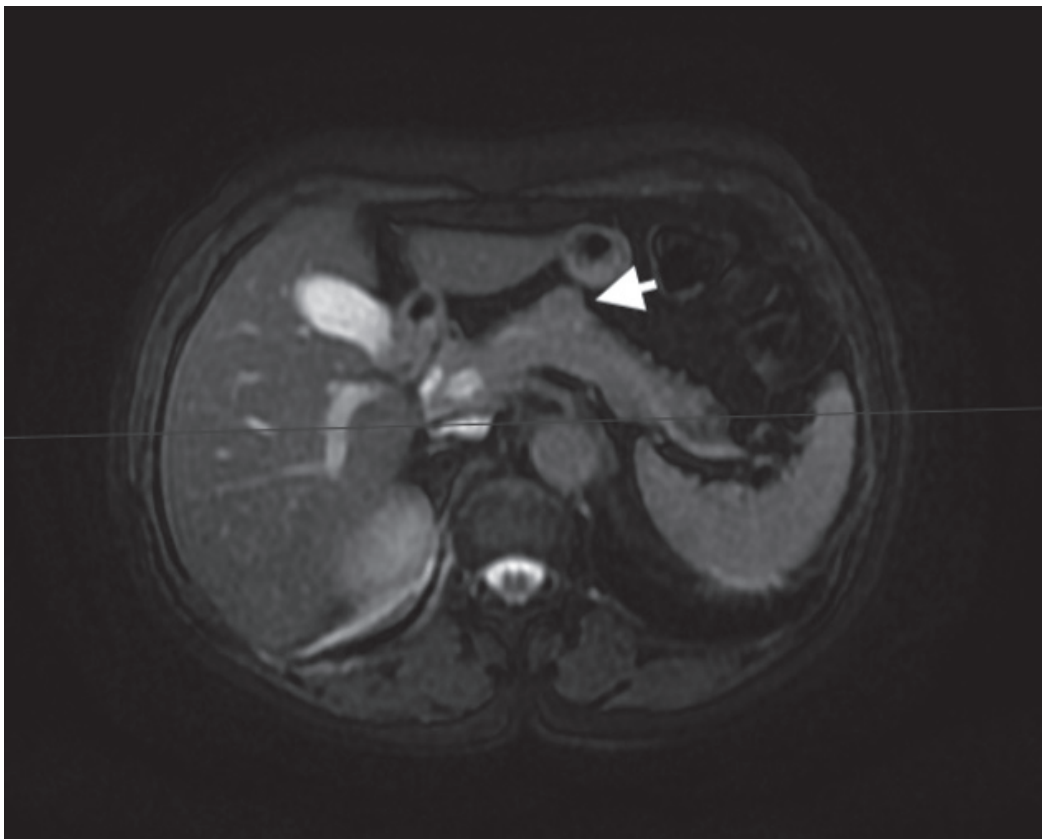
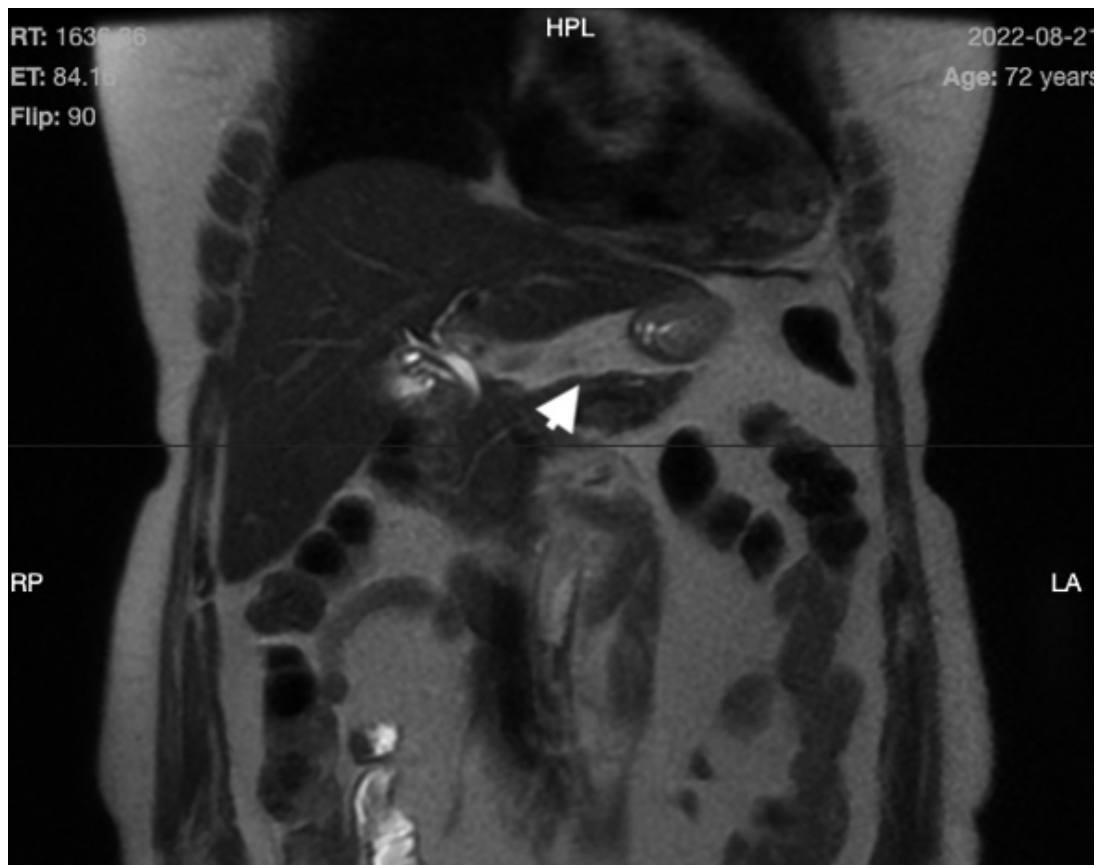


Figura 2. Resonancia nuclear magnética corte sagital donde se aprecia tumor pancreático compatible con insulinoma



Con estos resultados, se configuró el diagnóstico de hipoglucemia orgánica diagnosticada por los niveles de insulina y glucosa con una relación insulina/glucosa menor 0.3 (RDO de 1) y péptido C normal, pero en ascenso. Como causa de esta hipoglucemia se documentó una lesión de 13 mm en el cuerpo del páncreas sugestivo de un insulinoma. Se propuso tratamiento quirúrgico.

Mediante técnica laparoscópica estándar y el apoyo de cuatro puertos de trabajo, se realizó acceso a la transcavidad de los epiplones mediante la sección del ligamento gastrocólico. Se encontró una lesión superficial de 23 mm indurada, de aspecto cerebroide en la cara anterior del cuerpo del páncreas con algunas formaciones vasculares a su alrededor, sin implantes metastásicos en el resto del páncreas, ni en el resto de la superficie peritoneal (Figura 3). Se realizó una enucleación de la lesión con la ayuda de energía y preservando la integridad del conducto pancreático principal (Figuras 4 y 5). La duración del procedimiento fue de 90 minutos, sin sangrado mayor

y con recuperación de los valores de glucemia de forma inmediata (glucometría durante la inducción anestésica 50 mg/dL y glucometría tras la resección 165 mg/dL).

Se mantuvo en hospitalización postquirúrgica por 3 días con adecuada adaptación, estabilidad metabólica y sin complicaciones sugestivas de sangrado, dolor mayor ni fistula pancreática. Posteriormente se realizó seguimiento clínico quincenal por 2 meses sin reportar hipoglucemias clínicas o paraclínicas.

El reporte final de histopatología fue compatible con insulinoma. Se alcanzó una resolución completa de los síntomas y ascenso controlado de los niveles de glicemia. La Figura 6 presenta una descripción cronológica de los eventos clínicos destacados y a tener en cuenta para la valoración, diagnóstico y manejo oportuno de la paciente. Resaltamos que es de gran importancia tener un orden claro que nos ayude a sospechar esta patología y, así mismo, darle un manejo oportuno.

Figura 3. Identificación de lesión en cara anterior del cuerpo del páncreas

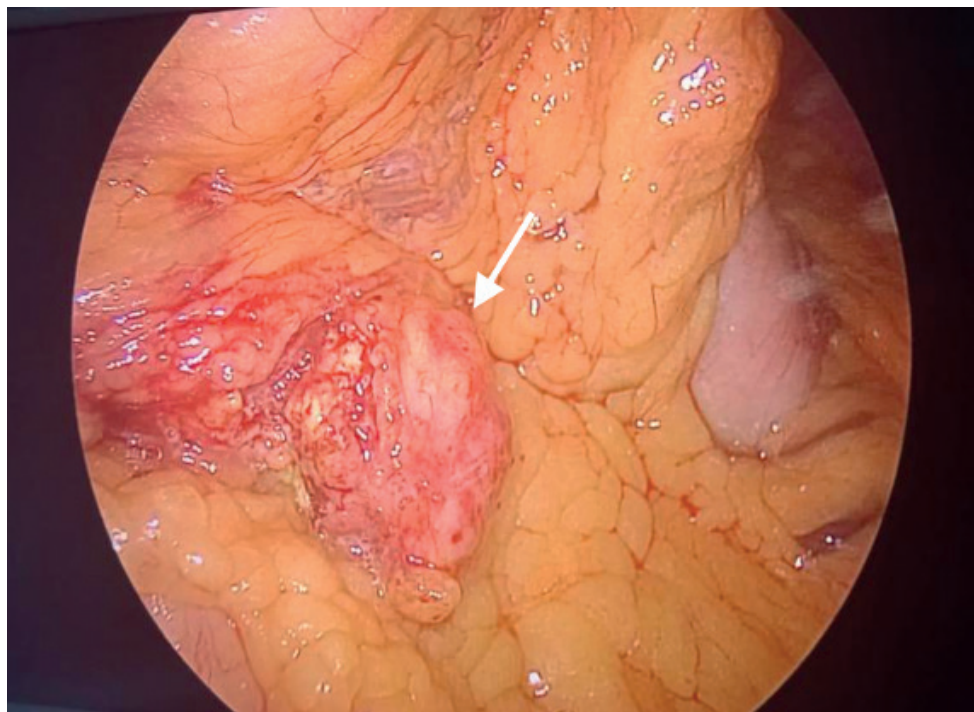


Figura 4. Enucleación total del tumor del tejido pancreático

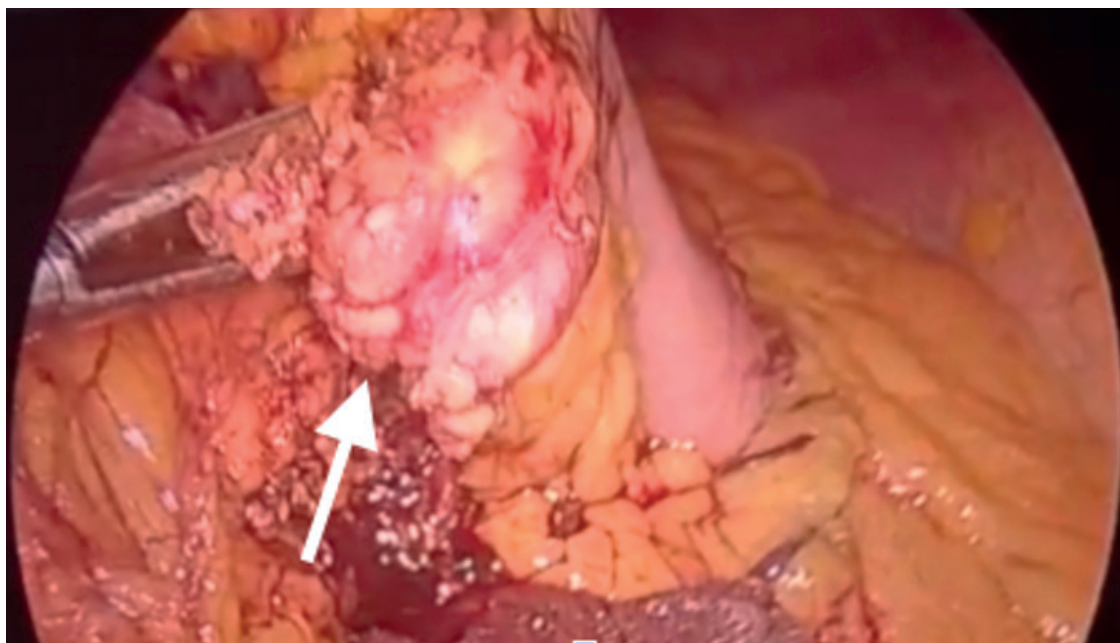


Figura 5. Tumor posterior a su resección completa del tejido pancreático. Medidas calculadas mediante el Software Adobe Pro

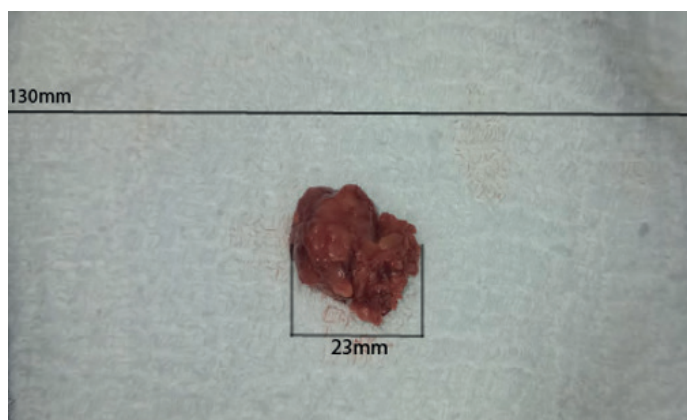


Figura 6. Demostración cronológica de los eventos clínicos destacados para la valoración, diagnóstico y manejo de la paciente



Fuente: elaboración propia.

DISCUSIÓN

El insulinoma es una neoplasia caracterizada por la proliferación de células beta en los islotes pancreáticos que producen grandes cantidades de insulina, lo que conlleva una profunda hipoglicemia. Tiene una incidencia de 1 a 4 por cada millón de habitantes en la población general y representan entre el 1 y el 2 % de las neoplasias pancreáticas. Tiene una distribución similar en hombres y mujeres, pero existe literatura que muestra una mayor incidencia en mujeres como en el caso actual (6,7).

Aproximadamente el 90 % son benignos y por lo general son únicos. El 10 % restante, son de naturaleza maligna que se caracteriza por presentar un tamaño mayor a 20 mm y con frecuencia se asocian a neoplasia endocrina múltiple tipo I (NEM I). El diagnóstico macroscópico de malignidad se basa en la existencia de metástasis, en la mayoría de los casos ganglionares y hepáticas. Su localización tiene igual proporción en la cabeza, cuerpo y cola del páncreas y, aunque son muy raros, pueden tener distribución extrapancreática (6,7).

Clínicamente, se caracterizan por la producción excesiva de insulina y, por consiguiente, una disminución marcada de la glucemia con la sintomatología característica de esta entidad. Dentro de los síntomas clásicos encontramos la tríada de Whipple: síntomas de hipoglicemia al ayuno, documentación de hipoglicemia, con una glucosa sérica menor a 40 mg/dL y alivio de los síntomas hipoglucémicos posterior a la administración exógena de glucosa. Sin embargo, es importante tener en cuenta que dicha tríada no es específica de insulinoma y se deben evaluar los diagnósticos diferenciales que podrían asociarse a estos síntomas.

La secreción autónoma de insulina lleva a dos tipos de sintomatología: primero, los síntomas neuroglucopénicos, tales como confusión, convulsiones, obnubilación, trastornos de la personalidad y coma. Y segundo, aquellos inducidos por la hipoglucemia, como los relacionados con la liberación de catecolaminas, entre ellos palpitaciones, criodiaforesis, cefalea, tremor distal y taquicardia. La mayor parte de los pacientes ingieren comidas altas en carbohidratos para lograr alivio de sus síntomas (6). En nuestro caso, aunque la sintomatología de la paciente fue difusa y se caracterizaba principalmente por hipoglucemia <40 mg/dL, esta respondía de manera adecuada a la ingesta de carbohidratos, lo que llevaba a la mejoría de sus síntomas y orientaba su diagnóstico.

Dichos síntomas usualmente aparecen cuando existen niveles de glucosa inferiores a 50 mg/dL con niveles concomitantes de insulina superiores a 25 mIU/mL. Además, existe una prueba adicional para sustentar este diagnóstico que consiste en medir el índice insulina-glucosa: en condiciones normales este suele ser menor a 0.3, sin embargo, en pacientes con insulinoma se detectan índices superiores a este valor. Por último, los niveles de péptido C y proinsulina se encontrarán igualmente elevados (6).

Luego de la sospecha clínica y/o diagnóstico bioquímico del insulinoma, es importante tener la confirmación imagenológica, para ello se cuenta con técnicas no invasivas e invasivas, cada una de ellas con una sensibilidad muy variable para esta patología (Tabla 1). Entre las primeras tenemos la ultrasonografía transabdominal, con una pobre sensibilidad del 9 %, la tomografía computarizada (TC) que es considerada una técnica fácil y segura, con una sensibilidad que va desde el 33 % hasta el 64 % y la resonancia magnética nuclear (RMN) igualmente segura para los pacientes, cuenta con una sensibilidad que oscila entre el 40 % y 90 %. En cuanto a las técnicas invasivas, encontramos la ultrasonografía endoscópica (EUS por sus siglas en inglés) y la prueba de estimulación arterial selectiva con calcio (AVSA, por sus siglas en inglés) que han demostrado ser más precisas en la localización preoperatoria en comparación con las técnicas no invasivas (7).

Una vez alcanzado el diagnóstico de insulinoma por sospecha clínica y confirmación diagnóstica por paraclínicos e imágenes, es de gran importancia evaluar las características del tumor, reconociendo si se trata de un tumor de características benignas o malignas. Si se trata de un tumor compatible con malignidad, su manejo es principalmente clínico y no quirúrgico. Para las patologías benignas, el tratamiento de elección es quirúrgico. Como lo menciona Sada et al., la supervivencia para la patología maligna es de aproximadamente 5 años, esta sobrevivencia es mayor en patología benigna, pero aún no ha sido claramente reportada. En la Tabla 2 se mencionan características que tienen los insulinomas malignos (8,9).

Tabla 2. Características específicas que orientan el diagnóstico hacia un insulinoma maligno

Tamaño del tumor > 2 cm
Niveles de insulina > 17 mIU/m
Niveles de proinsulina > 100 pmol/L
Niveles de Péptido C >3.6 ng/ml
Invasión linfovascular
Invasión al tejido peripancreático por TNM I y TNM II
Ganglios regionales positivos, TNM III
Metástasis a distancia, TNM V

Fuente: elaboración propia.

Existen dos alternativas de manejo para los insulinomas: el tratamiento médico y el quirúrgico. Para hablar del tratamiento médico existen técnicas como la inyección de octreotide,

la inyección con alcohol guiada por ultrasonografía endoscópica y la ablación con radiofrecuencia. La decisión de cuál será el manejo indicado para cada caso depende de las características del tumor, tipo, tamaño y localización (7).

Dentro del tratamiento quirúrgico existen tres posibilidades: 1). La pancreatectomía subtotal o distal, 2). La enucleación y 3). La técnica Whipple (10). Previo a la resección quirúrgica, es importante conocer la localización del tumor, ya que la mayoría de ellos son extrapancreáticos, el 90 % son tumores solitarios y el 90 % son tumores con una longitud menor a 2 cm (7). Dicha información cobra gran importancia no solo para tomar la decisión quirúrgica apropiada, teniendo en cuenta las posibilidades previamente mencionadas, sino también para definir la vía de abordaje quirúrgico. Esta decisión (vía laparoscópica o por técnica abierta) influirá en la estancia hospitalaria, manejo de dolor y comorbilidades asociadas al trauma quirúrgico (7). Adicionalmente, se debe tener siempre en mente la preservación de la mayor parte del parénquima pancreático, con el fin de evitar insuficiencia exocrina o endocrina a largo plazo. En este caso, la enucleación completa de la lesión por vía laparoscópica logró ser la decisión adecuada, siendo segura para la paciente y logrando una exitosa solución sin complicación transquirúrgicas ni postquirúrgicas.

Dentro las posibles complicaciones que están descritas con respecto al manejo de los insulinosomas, encontramos las fistulas asociadas a la enucleación. Estas suelen ser menos severas, en comparación a las encontradas en las anastomosis pancreaticoyeyunales o pancreaticogástricas, y suelen ser autolimitadas con una resolución conservadora alrededor de 6 semanas con el uso de drenajes percutáneo y/o alimentación parenteral. También podrían requerir manejos más avanzados como la esfinterotomía o reintervención quirúrgica (9). Como lo menciona Mehrabi et al., otras complicaciones comunes incluyen las asociadas con la pancreatectomía abierta o laparoscópica, como absceso (técnica abierta 4.8 % frente a laparoscópica 2 %) y la presencia de pseudoquistes (técnica abierta 3 % frente a laparoscópica 3.2 %). Entre otras complicaciones observadas en el abordaje abierto se encuentran la diabetes mellitus (7.5 %), pancreatitis (3.1 %) y embolismo pulmonar (1.8 %) (11).

En este reporte presentamos la relevancia del proceso diagnóstico para definir, como causa de hipoglucemia, una situación poco frecuente como lo es el insulinooma, así como su tratamiento exitoso. Muchas veces puede confundirse con otros diagnósticos que suelen ser

más familiares para el personal médico como lo son trastornos metabólicos no tumorales, suministro exógeno de fármacos, trastornos psiquiátricos e incluso síndromes convulsivos de origen no metabólico. La experiencia nos invita a tener siempre en mente a los insulinosomas como causa de hipoglucemia, ya que de no ser detectado de manera oportuna podría tener un final devastador para los pacientes.

CONCLUSIONES

El insulinooma es un tumor neuroendocrino con baja incidencia en la población general. Su diagnóstico y reconocimiento se considera un reto para el personal de la salud, ya que su sintomatología es inespecífica y los síntomas asociados a la hipoglucemia pueden hacer que se confunda con otras patologías con esta misma característica. Desde el momento en que se sospecha y se diagnostica, su tratamiento puede tener una alta tasa de curación. La mayoría de estos tumores son benignos con una buena respuesta al manejo quirúrgico, sin olvidar que existen variantes de insulinosomas malignos que pueden tener pronósticos reservados. Es importante recalcar que un diagnóstico oportuno ante la sospecha clínica de paciente con hipoglucemia puede llevar a excelentes resultados para los pacientes.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

GVV. Presentación del caso, redacción del artículo, aprobación final.

DCRO. Presentación del caso, redacción del artículo, aprobación final.

IOMO. Presentación del caso, redacción del artículo, aprobación final.

JESB. Presentación del caso, redacción del artículo, aprobación final.

FINANCIAMIENTO Y CONFLICTOS DE INTERESES

Sin fuentes de financiación

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Iglesias P, Lafuente C, Martin MA, López A, Castro JC, Díez Juan José. Insulinoma: Análisis multicéntrico y retrospectivo de la experiencia de 3 décadas (1983-2014). *Edocrinol Nutr*. 2015;63(7):306-313. DOI: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-insulinoma-analisis-multicentrico-retrospectivo-experiencia-S157509221500131X>
2. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch GK, Capdevilla J, M Caplin, et al. Consensus guideline update for the management of funcional p-NETs (F-p-NETs) and non- functional p-NETs (NF-p-NETs). *Neuroendocrinology*. 2016;103(2): 153-171. DOI: <https://doi.org/10.1159%2F000443171>
3. Hofland J, Kaltsas G, De Herder WW. Advances in the diagnosis and management of well-differentiated neuroendocrine neoplasms. *Endocrine Reviews*. 2020;41(2): 371-403. DOI: <https://doi.org/10.1210%2Fendrev%2Fbnz004>
4. Guzman YF, López RP, Vera A, González-Devia Deyanira. Herramientas para el abordaje diagnóstico de los tumores neuroendocrinos de páncreas. *Rev Colomb Cir*. 2018;33:79-99. DOI: <https://doi.org/10.30944/20117582.50>
5. Tobón-Ospina C, Castaño P, Gutiérrez-Restrepo J, Torres-Grajales JL, Hoyos-Duque SI, Pérez-Cadavid JC, et al. Descripción de la experiencia en paciente diagnosticados con insulinomas. Estudio multicéntrico en Medellín, Colombia. *Iatreia*. 2020;33(2):133-142. <https://hdl.handle.net/10495/20114>
6. Jiménez JP. Insulinoma: Diagnóstico y manejo. *Rev med Costa rica y Centroamer*. 2014;613:845-847. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2014/rmc145zb.pdf>
7. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S, Ogawa Y, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*. 2013;19(6):829-837. DOI: <https://doi.org/10.3748%2Fwjg.v19.i6.829>
8. Sada A, Glasgow AE, Vella A, Thompson GB, McKenzie TJ, Habermann EB. Malignant insulinoma: a rare form of neuroendocrine tumor. *World J Surg*. 2020;44(7):2288-2294. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-020-05445-x>
9. Sada A, Yamashita TS, Glasgow AE, Habermann EB, Thompson GB, Lyden ML, et al. Comparison of benign and malignant insulinoma. *Am J Surg*. 2021;221(2):437-47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.08.003>
10. Pérez AS, Gutiérrez J. Insulinoma. *Medicentro Electron*. 2022;26(4):995-1001. DOI: <https://medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/3762/3016>
11. Giannis D, Moris D, Karachaliou GS, Tsilimigras D, Karoalanis G, Papalampros A, et al. Insulinomas: from diagnosis to treatment. A review of the literature. *J BUON*. 2020;25(3):1302-1314. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32862570/>