

# Insulinoma asociado

## a adenoma hipofisario: ¿Un potencial caso de NEM-1 esporádico? Presentación y discusión de un caso

*Insulinoma associated with pituitary adenoma: A potential case of sporadic nem-1? A case study*

Valmore Bermúdez, MD, MPH, MgS, PhD<sup>2</sup>, Carlos Garicano, MD<sup>3</sup>, Miguel Vera, MSc, PhD<sup>3</sup>, Victor Arias, MSc(c)<sup>3</sup>, Cruz García, MD, MgS<sup>1</sup>, Adriana David, MD<sup>2</sup>, Carmen Chávez, MD<sup>2</sup>, Edgar Miquilena, MD<sup>2</sup>, Carlos Silva Paredes, MD<sup>2</sup>, Adel Al Awad, MD, PhD<sup>2</sup>, Fernando Molero, MD<sup>2</sup>, Manuel Velasco, MD, FRCP Edin, PhD<sup>4</sup>, Joselyn Rojas MD, MSc<sup>3,2</sup>

<sup>1</sup>Cursante del Máster de Endocrinología Avanzada. Universidad de Alcalá de Henares. España. Director: Dn. Melchor Álvarez de Mon Soto, MD, PhD.

<sup>2</sup>Centro de Investigaciones Endocrino – Metabólicas “Dr. Félix Gómez” Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

<sup>3</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women’s Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA.

<sup>4</sup>Laboratorio de Farmacología Clínica Cardiovascular. Escuela de Medicina José María Vargas. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

<sup>5</sup>Departamentos de Ciencias Morfológicas y de Cirugía. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

<sup>6</sup>Hospital Coromoto, Servicio de Gastroenterología, Maracaibo, Venezuela.

<sup>7</sup>Cátedra de Fisiología. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina. La Universidad del Zulia.

<sup>8</sup>Grupo de Investigación Altos Estudios de Frontera (ALEF). Universidad Simón Bolívar, Colombia.

\*Correspondencia: Joselyn Rojas, MD, MgS. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women’s Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA.

### Resumen

Los insulinomas son tumores neuroendocrinos productores de insulina derivados de las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos, los cuales ocasionan estados de hiperinsulinemia e hipoglicemia severa. Se presenta el caso clínico de una paciente de 31 años con antecedentes de episodios de hipoglicemias frecuentes de unos 6 meses de evolución, cuya clínica se caracterizó por mareos, palpitations, sudoración profusa y debilidad generalizada, síntomas neuropsiquiátricos y convulsiones tónico-clónicas. Incidentalmente, se detectó galactgorrea a la exploración de las glándulas mamarias. Durante el seguimiento los niveles séricos de glucosa se documentaron entre 26 mg/dL y 45 mg/dL durante las crisis de hipoglicemia. Los niveles de insulina en ayuno, péptido C y prolactina fueron cuantificados en 39,8 mIU/mL, 4,7 ng/dL, y 126 ng/dL respectivamente. Bajo la sospecha clínica de insulinoma se realizó ecografía abdominal y tomografía axial computarizada abdominopélvica con contraste las cuales no fueron concluyentes. Paralelamente, se encontró un adenoma hipofisario por resonancia magnética nuclear de la silla turca. Al practicarse ecografía endoscópica se localizó una lesión de ocupación de espacio ligeramente hipoecogénica con respecto al parénquima pancreático de 1.9 x 1.3 cm ubicada en la porción proximal del cuerpo del páncreas. La biopsia por punción reportó un tumor neuroendocrino bien diferenciado. Se decide resolver quirúrgicamente mediante pancreatectomía distal con preservación esplénica por vía laparoscópica. El estudio anatomopatológico inmunohistoquímico reveló la presencia de un adenoma encapsulado de islotes pancreáticos productores de insulina.

**Palabras clave:** *Insulinoma, hipoglicemia, hiperinsulinemia, prolactinoma, MEN-1.*

### Abstract

Insulinomas are neuroendocrine tumors derived from insulin-producing  $\beta$  cells located in pancreatic islets, whose clinical manifestation is mainly characterized by hyperinsulinemia and severe hypoglycemia. We report the case of a 31 years-old female patient, with a history of frequent episodes of hypoglycemia within a period of 6 months, whose clinic was characterized by dizziness, palpitations, sweating, weakness, malaise, irritability, aggression and even tonic-clonic seizures. Incidentally, breast milk secretion was detected in exploration. During follow-up, serum glucose levels were documented between 26 mg/dL and 45 mg/dL during hypoglycemia crisis. Fasting levels of insulin, C-peptide and prolactin were quantified, resulting in 39.8 mIU/mL, 4.7 ng/dL, and 126 ng/dL respectively. Under clinical suspicion of insulinoma abdominal ultrasound and CT scan of abdomen and pelvis with contrast were indicated and the results were inconclusive. Parallel, a pituitary adenoma was found by sellar nuclear magnetic resonance. Given the persistence of symptoms, an endoscopic ultrasound was done, revealing a slightly hypoechoic tumor of 1.9 x 1.3 cm, located in the body of the pancreas. This finding led to fine needle biopsy confirming a well differentiated neuroendocrine tumor. Insulinoma was surgically removed by laparoscopically distal pancreatectomy with splenic preservation. Immunohistochemical pathologic examination revealed the presence of an insulin-producing encapsulated adenoma derived of pancreatic islet cells.

**Keywords:** *Insulinoma, hypoglycemia, hyperinsulinemia, prolactinoma, MEN-1.*

El insulinoma es una neoplasia neuroendocrina derivada de las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans, con producción constitutiva de insulina que escapa de los mecanismos de regulación habituales de secreción de esta hormona, en especial, a la supresión de la secreción de insulina por hipoglicemia; es por ello, que el hallazgo de un nivel elevado de péptido C o insulina durante la crisis hipoglicémica es clave para el diagnóstico<sup>1</sup>. El primer reporte de un adenoma pancreático fue realizado por Nicholls en el año 1902<sup>3</sup>, mientras que el primer insulinoma fue descrito en 1927 por Wilder y cols.<sup>4</sup> en la Clínica Mayo en un paciente (paradójicamente un cirujano) con hipoglicemias severas de 18 meses de evolución. La laparotomía exploratoria de este paciente reveló un tumor irreseccable acompañado de metástasis hepáticas<sup>4</sup>. Wilder y cols. probaron la hipótesis de que esta neoplasia secretaba insulina al transplantar sus células a conejos y observar que ocurrían episodios de hipoglicemia, acuñando por este motivo el término “insulinoma”<sup>4</sup>. Sin embargo, el insigne cirujano canadiense Roscoe Graham fue en 1929 el primero en reseccionar un insulinoma de forma exitosa, aliviando los síntomas de hipoglicemia y en consecuencia confirmando su naturaleza secretora de insulina en humanos<sup>3,5</sup>.

El insulinoma es una entidad poco frecuente (1 caso por cada 250.000-1.000.000 individuos), siendo más prevalente en el sexo femenino (relación 3:2) y con una edad promedio al momento del diagnóstico de  $37,8 \pm 19,7$  años<sup>1</sup>. El 99% de los insulinomas son benignos, únicos, esporádicos, de diámetro menor a 2cm y ubicación pancreática<sup>5</sup>. No obstante, aproximadamente el 10% de los insulinomas están asociados al Síndrome de Wermer, conocido también como Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (NEM-1)<sup>2</sup>, un trastorno genético con patrón de herencia mendeliana autosómico dominante con penetrancia casi completa, cuya etiología es una mutación del gen supresor de tumores NEM-1 (que codifica a la proteína menina), lo que ocasiona un cuadro clínico en el que coexisten adenomas paratiroides e hipofisarios, así como insulinomas múltiples con alta tasa de recurrencia<sup>5</sup>.

Las manifestaciones clínicas características de los insulinomas se atribuyen a la hipoglicemia - secundaria a hiperinsulinemia - entre las que se incluyen manifestaciones visuales como fotofobia, fotopsias y visión en túnel, cambios en la conducta, desorientación, amnesia, alteración del estado de la conciencia y convulsiones. Asimismo, la respuesta adrenérgica a la hipoglicemia condiciona la aparición de temblor, diaforesis y taquicardia, entre otros<sup>5</sup>. Cabe destacar que la variabilidad interindividual de los síntomas dificulta frecuentemente el diagnóstico de esta entidad. No obstante en 1935, Whipple y cols.<sup>11</sup> propusieron varios criterios que identifican entre el 75 al 95% de los pacientes portadores de insulinoma<sup>1,6</sup> y que actualmente conocemos como la “triada” de Whipple: a) síntomas característicos de hipoglicemia durante el ayuno; b) niveles de glucosa plasmática menores de 50 mg/dL; y c) mejoría del cuadro clínico tras la administración de glucosa endovenosa<sup>5</sup>.

Una vez establecida la sospecha clínica apoyada por el patrón aberrante en la presentación de los episodios de hipoglicemias, acompañado de una concentración elevada de insulina y/o péptido C plasmáticos, los estudios de imágenes constituyen el siguiente paso a seguir con el fin de identificar la ubicación de la lesión (a nivel pancreático o extra-pancreático). Cabe destacar que – en contraste con estudios tradicionales no invasivos como la ecografía y la tomografía axial computarizada – sólo la ecografía endoscópica ha mostrado tener una alta sensibilidad (94%) y especificidad (95%) diagnóstica<sup>1</sup>. Más aún, la exploración física del páncreas (palpación) acompañada de ecografía intra-operatoria ha conseguido localizar al tumor casi en el 100% de los casos<sup>2</sup>. Sin embargo, el diagnóstico definitivo se establece mediante estudio anatomopatológico con tinción de H-E e inmunohistoquímica con marcadores de islotes (cromogranina, insulina, gastrina, somatostatina y glucagón).

Si bien el tratamiento definitivo en la mayor parte de los casos consiste en la enucleación del tumor o bien la pancreatectomía subtotal para aquellos pacientes en quienes la cirugía está contraindicada se dispone de tratamiento médico que incluye drogas que abren los canales de goteo de  $K^+$  como el diazóxido, bloqueadores de los canales de  $Ca^{++}$ ,  $\beta$ -Bloqueantes y análogos de la somatostatina como el Octreótido<sup>7</sup>.

### Presentación del caso

Se trata de paciente femenina de 31 años que fue referida a nuestro centro debido a cuadro clínico caracterizado por crisis de debilidad generalizada y mareos de aparición frecuente (1 a 3 crisis por día) de unos 6 meses de evolución, que podían presentarse a cualquier hora del día y que se exacerbaban en horario nocturno. Esto requirió su traslado en varias oportunidades a un servicio de urgencias cercano para su valoración, evidenciándose en todas las ocasiones niveles bajos de glucosa plasmática, siempre menores a 50 mg/dL. El abordaje durante las crisis de hipoglicemia consistió en la administración endovenosa de solución glucosada al 10% con lo cual presentaba mejoría inmediata del cuadro descrito. Luego de varias semanas sus familiares notaron “variaciones” en el comportamiento de la paciente caracterizadas por irritabilidad y agresividad, así como por compulsión en la ingesta de alimentos que le llevó a ganar unos 8 kg en menos en un mes, además de sueño interrumpido debido a la necesidad de alimentarse frecuentemente durante las noches ya que esto mejoraba su transitoriamente su condición. No obstante, luego de algunos días tuvo que ser trasladada de nuevo al servicio de urgencias debido a la pérdida del estado de conciencia y convulsiones tónico-clónicas debido a una hipoglicemia documentada en 26 mg/dL.

Durante el interrogatorio se observó a la paciente apática, fatigada, con acentuada palidez cutáneo-mucosa, con lenguaje repetitivo y por momentos ansiosa. Dentro de los antecedentes de importancia refirió menarquía a los 12 años, con ciclos menstruales irregulares (oligomenorréicos) tratada con anticonceptivos orales (ACOs) desde los 18 años los cuales

había cumplido hasta hacía 2 años. Refiere que luego de dejar el tratamiento con ACOs los ciclos volvieron a hacerse irregulares desde hace aproximadamente 1 año.

Al examen físico se evidenció una piel fría y sudorosa, presión arterial de 100/70mmHg con frecuencia cardíaca (y pulso radial) de 98/min y un IMC: 28,6 Kg/m<sup>2</sup>. La inspección y la palpación ambas mamas resultó normal, sin embargo, se apreció la emisión de secreción blanquecina de apariencia láctea en moderada cantidad. El resto del examen físico estuvo dentro de límites normales.

### Diagnóstico definitivo y manejo

Debido a la documentación inequívoca de crisis hipoglucémicas repetitivas, severas, de instalación brusca con horario de presentación aberrante (tanto en ayuno como post-prandiales inmediatas y mediatas), así como niveles de insulina en ayuno y péptido C elevados, se sugiere la posibilidad diagnóstica de insulinoma. Las pruebas de laboratorio realizadas antes y durante del estudio del caso se muestran en la Tabla 1.

	Inicio	Control
Glicemia (mg/dL)	38	26
Insulina (μUI/L)	45	40
Péptido C (ng/dL)	4.7	
Prolactina (ng/dL)	126	

**Inicio:** Tomada en la primera consulta al inicio de la sintomatología durante una de las crisis.

**Control:** tomada en una de las asistencias al servicio de emergencias con sintomatología neurológica importante (convulsiones tónico-clónicas).

Como parte del protocolo para corroborar la sospecha clínica de insulinoma se indicó la realización de ecograma abdominal y tomografía axial computarizada (TAC) abdominopélvica multifásica (Figura 1) cuyos resultados no fueron concluyentes. De manera paralela, se realizó resonancia magnética nuclear de silla turca la cual reveló una imagen hipodensa que se extendía desde la parte central hasta la región paramedial izquierda de la misma de 1.4 x 0.8 x 0.7 cm compatible con adenoma hipofisario que junto con los niveles elevados de prolactina (Tabla 1) explicaban la presencia de galactorrea. En vista de la falta de hallazgos confirmatorios de insulinoma se decide realizar ecografía endoscópica del páncreas evidenciándose una lesión de ocupación de espacio ligeramente hipoeocogénica con respecto al parénquima pancreático con tendencia a la homogeneidad, ovalada, de 1.9 x 1.3 cm ubicada en la porción proximal del cuerpo del páncreas (Figura 2). Debido a esto se procede a realizar biopsia por punción cuyo análisis anatomopatológico arrojó tumor neuroendocrino bien diferenciado (Figura 3).

Tras confirmar la sospecha clínica de insulinoma se planifica la resección quirúrgica del tumor por laparoscopia. Durante el procedimiento se identifica por palpación una lesión nodular en el cuerpo del páncreas de unos 2 cm de diámetro en la misma ubicación detectada por la ecografía endoscópica. Por esta razón, se procede a realizar pancreatectomía distal

con preservación esplénica, sin complicaciones peri y post-operatorias. El estudio anatomopatológico e inmuno-histoquímico final reveló adenoma encapsulado de islotes pancreáticos productores de insulina (Figura 4). Es importante señalar que desde la realización del procedimiento hasta la fecha la paciente permanece asintomática.

Figura 1. Tomografía Axial Computarizada (TAC) abdominopélvica. Páncreas de tamaño, forma y posición normal, homogéneo, sin imágenes que alteren su coeficiente de atenuación, sin colecciones intra ni peripancreáticas.

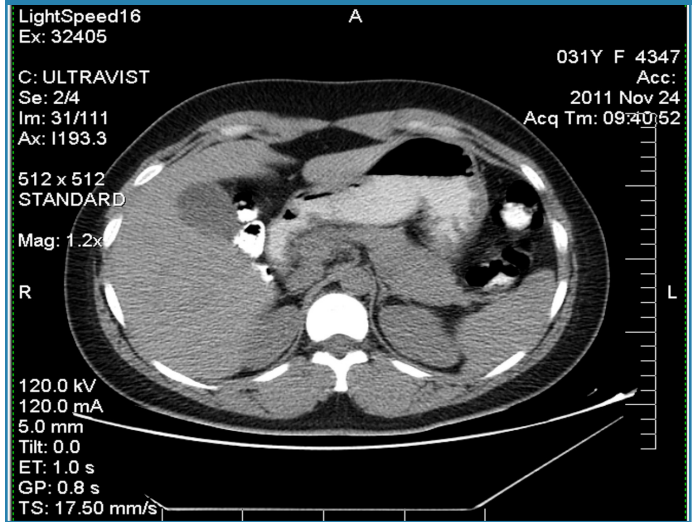


Figura 2. Ecografía Endoscópica. Se observa en la porción proximal del cuerpo del páncreas lesión ocupante de espacio (LOE) ligeramente hipoeocogénica con respecto al parénquima pancreático con tendencia a la homogeneidad, ovalada, de 1.9 x 1.3 cm.

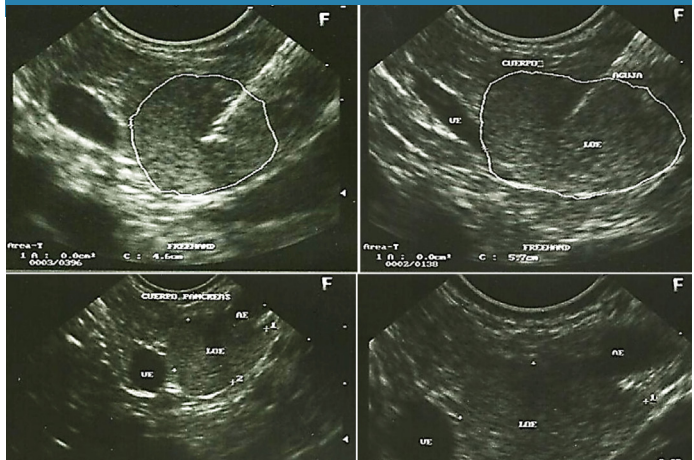


Figura 3. Punción aspiración con aguja fina (PAAF). Substancia de fondo serohemática. Acúmulo de células neoplásicas de aspecto plasmocitoide, citoplasma abundante y eosinofílico con núcleos ovoides rechazados a la periferia con cromatina nuclear en grumos, algunas con nucléolo. Presencia de polimorfonucleares escasos y linfocitos.

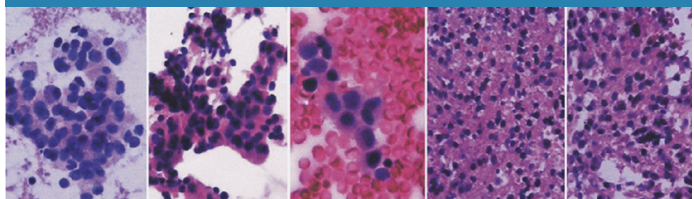
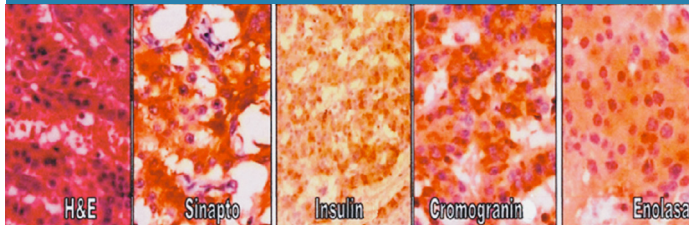


Figura 4. Estudio de Inmuno-histoquímica. Mediante la técnica de Avidina-Estreptavidina y utilizando el método de recuperación de antígenos se realizó la investigación de insulina, somatostatina, gastrina, sinaptofisina, enolasa, EMA y cromogranina, observándose inmunomarcaje de las células neoplásicas con insulina, sinaptofisina, cromogranina y enolasa.



## Discusión

Los insulinomas son tumores relativamente raros ya que su incidencia anual se ubica en 1 caso por cada 250.000-1.000.000 de individuos<sup>8,9</sup>. No obstante, constituye el tumor neuroendocrino más común<sup>9</sup> siendo más frecuente entre individuos adultos del sexo femenino<sup>1</sup> y particularmente raro en niños y adolescentes<sup>10</sup>.

Si bien las manifestaciones características del insulinoma fueron establecidas por Whipple y Cols.<sup>11</sup> son múltiples los factores que pueden dificultar su diagnóstico pues en ocasiones las manifestaciones de esta entidad no son típicas. En primer lugar, algunas manifestaciones psiquiátricas suelen enmascarar las manifestaciones disautonómicas y neuroglicopénicas características del insulinoma; en este contexto, en el año 2008, Vílchez y Ferreyra<sup>12</sup> reportaron un caso de insulinoma cuyas manifestaciones clínicas eran de tipo neuropsiquiátricas: ansiedad, afectividad inapropiada, desorientación temporo-espacial, movimientos coreicos y estereotipias, ecolalia y pararrespuestas, perseveración del pensamiento, amnesia lacunar y convulsiones tónico-clónicas, los cuales retardaron el diagnóstico 1 año y cedieron tras la enucleación del tumor<sup>12</sup>.

Este hecho pone de manifiesto que el umbral de glucosa plasmática a partir del cual aparece la sintomatología característica de hipoglicemia puede ser muy diferente de un individuo a otro. Debido a esto, el punto de corte para definir hipoglicemia es aun motivo de controversia. Por ejemplo, las más recientes guías prácticas para la evaluación y manejo de la hipoglicemia en adultos de *The Endocrine Society* sugieren que el punto de corte para diagnosticar hipoglicemia debería ser 55 mg/dL<sup>15</sup>. Sin embargo, algunos individuos con niveles de glucosa entre 60 y 70 mg/dL pueden experimentar sintomatología característica de hipoglicemia al punto de cumplir el resto de los criterios de la tríada de Whipple, lo cual haría mandatorio la investigación del caso. Puesto que valores de glucosa plasmática hasta 55 mg/dL pueden presentarse en sujetos sanos, dicho consenso recomienda que estos niveles sean tomados en cuenta solo en aquellos pacientes que presenten al mismo tiempo la tríada de Whipple.

Sin embargo, a pesar que la mayor parte de los portadores de insulinoma presentan la Tríada de Whipple, no debe olvi-

darse que muchas veces el umbral para los síntomas clínicos de hipoglicemia tiende a “correrse” a niveles muy bajos, incluso cercanos a 45 mg/dL, por lo que en estos casos la espera de la aparición de las manifestaciones clínicas tiende a retrasar de forma importante el diagnóstico. Debido a esto, es importante resaltar que el hallazgo de una concentración de glucosa en ayuno por debajo de 55 mg/dL es raro en sujetos sanos y durante la prueba de ayuno de 72 horas no se alcanzan niveles inferiores a 45 mg/dL en la mayoría de los individuos controles (sanos). Por esto, la mayoría de los expertos opinan que un individuo con una concentración de glucosa en ayuno menor de 55 mg/dL debe ser estudiado incluso si no cumple los criterios de la Tríada de Whipple y se hace mandatoria en aquellos con glicemia por debajo de 45 mg/dL<sup>12</sup> tal como ha ocurrido en el presente caso clínico.

En aquellos pacientes con hipoglicemia hiperinsulinémica en ayuno o post-prandial bien documentada, con pesquisa negativa de consumo de hipoglicemiantes orales, sin anticuerpos circulantes anti-insulina, la conducta a seguir es la realización de procedimientos conducentes hacia la localización de un insulinoma, los cuales incluyen la tomografía axial computarizada, la resonancia magnética nuclear, la ecografía transabdominal y endoscópica y si es necesario la canalización selectiva de la arteria pancreática con inyección de calcio y medición de los niveles de insulina en sangre venosa extraída usualmente de la vena hepática derecha<sup>15</sup>.

La confirmación de hipoglicemia en una muestra de sangre venosa es el primer requisito para el diagnóstico biológico del insulinoma. Si no es posible coleccionar una muestra durante las crisis de hipoglicemia se recomienda practicar la prueba de ayuno de 72 horas. El protocolo detallado de esta prueba ha sido descrito por el Mayo Clinic Group<sup>13,14</sup> y actualizado por un consenso de expertos en el 2009 (15). En el protocolo utilizado más frecuentemente se le permite al paciente tomar bebidas libres de calorías o agua, recolectándose muestras de sangre venosa cada 6 horas hasta que la concentración plasmática de glucosa caiga a un límite cercano a los 60 mg/dL, y si el paciente se mantiene asintomático se aumenta la frecuencia a una toma cada dos horas. Cuando los niveles de glucosa caen por debajo de 60 mg/dL deberá medirse insulina, péptido C, proinsulina y ácido beta-OH-butírico cada hora. Los criterios para detener la prueba antes de las 72 horas han sido recientemente modificados<sup>15</sup>.

De acuerdo con las recomendaciones previas el ayuno debe suspenderse si el paciente presentaba hipoglicemia sintomática con valores de glucosa iguales o menores de 45 mg/dL ó si la concentración de glucosa caía por debajo de 40 mg/dL con síntomas o sin ellos. De acuerdo a las recomendaciones más recientes<sup>15</sup> la prueba puede detenerse si: a) Se observa la tríada de Whipple; b) Si la concentración de glucosa cae por debajo de 55 mg/dL en pacientes que previamente habían experimentado la Tríada de Whipple; y c) Si la concentración plasmática de ácido Beta-OH-Butírico se eleva por encima de 2.7 mmol/L. Sin embargo, algunos autores insisten en esperar que los niveles de glucosa alcancen los 45

mg/dL para detener la prueba (en vez de un nivel entre 46 - 54 mg/dL) ya que esto mejora la especificidad diagnóstica y que al acompañarla de la medición de los niveles de insulina, péptido C y proinsulina incrementa la especificidad para el diagnóstico de insulinoma<sup>15</sup>.

En la mayoría de los pacientes con insulinoma la caída de los niveles de glucosa por debajo de 45 mg/dL se alcanza en las primeras 48 horas de la prueba<sup>16</sup>, por lo que la prolongación de la prueba hasta las 72 horas es necesaria para confirmar el diagnóstico en muy pocos pacientes, hecho que ha llevado a proponer que la prueba se extienda solo por 48 horas<sup>17</sup>, pero en vista que los niveles de “normales” insulina, proinsulina, péptido C y ácido beta-OH-butiúrico solo se han establecido para un ayuno de 72 (y no para 48 horas) la mayoría de los expertos prefieren seguir utilizando el test hasta las 72 horas, aunque está claro que habrá evidencia diagnóstica en la mayoría de los casos durante las primeras 48 horas de ayuno<sup>15</sup>. El diagnóstico de insulinoma mediante esta prueba se establece en el 95% de los casos cuando los siguientes parámetros son positivos:

1. Niveles séricos de insulina (ultrasensible) de 10  $\mu$ U/mL o más (normal < 6  $\mu$ U/mL).
2. Niveles de glucosa de 40 mg/dL o menos.
3. Valores de Péptido-C por encima de 2.5 ng/mL (normal < 2 ng/mL).
4. Niveles de Proinsulina un 25% por encima de los niveles de insulina, o por lo menos,  $\geq$ 5 pmol/L.
5. Prueba sanguínea para detección de sulfonilureas negativa.

Las pruebas de estimulación ya no se recomiendan, ya que la administración intravenosa de Tolbutamida o calcio son peligrosas y pueden producir hipoglicemia refractaria. En un estudio realizado en Holanda, una triada de Whipple durante la prueba de ayuno prolongado en combinación con una relación insulina/péptido C < 1 tuvo una sensibilidad del 88,9% y una especificidad del 100% para el diagnóstico de insulinoma<sup>18</sup>.

Por otro lado, los estudios complementarios de rutina, particularmente ecografías y tomografía axial computarizada, suelen ser poco sensibles a la hora de diagnosticar LOE abdominales de este tipo, debido a su localización y tamaño generalmente pequeño. En estudios llevados a cabo en Brasil y España se constató que la ecografía abdominal identifica solo el 15% de los insulinomas y que la sensibilidad de la TAC abdominal oscila entre el 35 y 80%<sup>1,2</sup>. Sin embargo, la identificación de insulinomas mediante la ecografía endoscópica supera el 85%, mientras que la exploración quirúrgica combinada o no con ecografía transoperatoria puede identificar prácticamente la totalidad de los tumores de ubicación pancreática<sup>1,2</sup>.

Llama la atención el hecho de haber identificado un adenoma hipofisario acompañado con niveles séricos elevados de

prolactina en coexistencia con un insulinoma. A propósito de esto, *The Endocrine Society* en su “*Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2*” publicada en el año 2001<sup>19</sup>, estableció que el diagnóstico clínico de NEM-1 esporádico se establece en todo individuo sin antecedentes familiares de primer grado, en quien se identifiquen al menos dos de los principales tumores: hiperplasia paratiroidea, adenoma hipofisario y tumor enteropancreático, incluyendo al insulinoma<sup>19</sup>. Los tumores endocrinos tienen un componente genético, asociado al desarrollo tumoral<sup>20</sup> (Tabla 2). Como se dijo al principio, NEM-1 está asociado con mutaciones en el gen *MEN1*, responsable de la expresión de menina, un gen supresor de tumor<sup>21,22</sup>.

Tabla 2. Resumen de Neoplasias Endocrinas

Síndrome	Gen	Clínica
<b>NEM-1</b>	<i>MEN1</i>	Hiperparatiroidismo primario, adenoma pituitaria anterior, tumor endocrino de páncreas y duodeno, carcinoides de intestino.
<b>NEM-2A</b>	<i>RET</i>	Cáncer medular de tiroides, feocromocitoma, hiperparatiroidismo primario, amiloidosis, lichen cutáneo, megacolon congénito.
<b>NEM-2B</b>	<i>RET</i>	Cáncer medular de tiroides, feocromocitoma, hábito marfanoide, ganglioneuromatosis de tracto digestivo.
<b>Cáncer medular de tiroides familiar</b>	<i>RET</i>	Cáncer medular de tiroides en al menos 4 miembros de la familia en ausencia de otras endocrinopatías.
<b>VHL (Síndrome von Hippel-Lindau)</b>	<i>VHL</i>	Feocromocitoma, hemangioblastoma retinal y SNC, quiste pancreático, tumores de islote, cistoadenomas papilares del epidídimo.
<b>Poliposis Adenomatosa familiar</b>	<i>APC</i>	Cientos de pólipos adenomatosos de colon, cáncer de colon, cáncer de tiroides papilar variante cribiforme.

Este gen localizado en el cromosoma 11q13, transcribe para una proteína de 610 aminoácidos la cual se ha sugerido trabaja como factor de transcripción o modulador transcripcional, lo cual le permite modular ciclo celular<sup>22</sup>. Esta proteína se expresa de forma codominante, por eso es necesario el daño de ambos alelos para que se exprese la enfermedad. Quizá lo ha llamado la atención es su “predilección” por tumores endocrinos, cuando éste gen se expresa en todas las células del organismo. Scacheri y col.<sup>23</sup> reportaron que el desarrollo de

tumores endocrinos asociados a la mutación de MEN1 está relacionado con la pérdida de expresión de genes *p18*, *p27* e incremento de *HLXB9*, elementos clave en el control del ciclo celular de células betas y otras del sistema endocrino.

Estos hallazgos de inactivación para ambas copias del gen de NEM1 podrían encontrarse virtualmente en todos los tumores familiares y en muchos de los tumores esporádicos, jugando un papel central la mutación de ambos alelos del gen en la formación de estos tumores<sup>21</sup>. Si bien existen limitaciones técnicas que nos impiden la secuenciación del gen de *MEN1* para realizar el diagnóstico definitivo, Fernando y cols.<sup>24</sup> plantearon el diagnóstico clínico presuntivo de NEM1 esporádico en un individuo joven con insulinomas múltiples mediante la realización de estudios hormonales como la medición de PTH, calcio iónico y prolactina. De hecho, dentro de las neoplasias endocrinas pancreáticas, se ha observado que mutaciones en *MEN1* en NEM-1 están entre un 7-26%, mientras que incidencia de mutaciones de éste gen en otras neoplasias es más alta, como en gastrinomas (54%), VIPomas/Glucagonomas y Somatostatonomas (44%)<sup>25</sup>.

Una vez establecido el diagnóstico de insulinoma, el tratamiento definitivo suele ser la resección quirúrgica del tumor o bien la pancreatectomía distal, siendo relativamente baja la tasa de reincidencia del tumor<sup>26</sup>. La cirugía correctiva puede ser de dos tipos: a) resección mínima del tumor o enucleación del mismo, y b) pancreatectomía central, izquierda o pancreatoduodenectomía; la decisión de la técnica depende del hallazgo intraoperatorio, aunque la meta es la conservación del órgano, no su resección total.

En aquellos sujetos donde la cirugía está contraindicada, existe la posibilidad de tratamiento farmacológico (**Figura 5**). Al menos en teoría, el insulinoma mantiene características profesionales, por lo que el manejo de la hipoglicemia puede llevarse a cabo manipulando su mecanismo de secreción y sus receptores involucrados. El blanco principal es el canal de potasio ATP sensible, el cual está constituido por el poro (Kir6.2) y la subunidad reguladora que lo rodea, SUR1<sup>27</sup>. El rol de este receptor en la secreción de insulina ocurre en el estado post-prandial, donde la entrada de glucosa por GLUT2, conduce a su oxidación incrementando el radio ATP/ADP, lo cual cierra el canal de potasio, se despolariza la célula y culmina en la exocitosis de la insulina.

El diazóxido es una droga que tiene afinidad por SUR1, suprimiendo la secreción de insulina, lo que incrementa la gluconeogénesis y disminuye de la utilización de glucosa por parte del músculo<sup>26</sup>. La dosis varía entre 150-400 mg, dividido en dos o tres dosis al día. En un estudio británico cuya muestra estuvo constituida por 40 sujetos adultos con diagnóstico de insulinoma y edades comprendidas entre 21 y 93 años (en su mayoría mayores a 70 años), se determinó que el tratamiento médico prolongado con diazóxido fue eficaz en el 59% de los pacientes, mientras que en un 38% de los pacientes solo se observaron episodios esporádicos de hipoglicemia leve<sup>26</sup>.

Las principales indicaciones de diazóxido incluyeron tumor no localizable (55%), enfermedad metastásica (20%) y cirugía contraindicada (10%) entre otras causas<sup>26</sup>. Los efectos adversos asociados al tratamiento con diazóxido observados en el 47% de los individuos, incluyeron principalmente retención hídrica e hirsutismo<sup>19</sup>.

En aquellos individuos con una hipoglucemia persistente refractaria al tratamiento con diazóxido, está indicada la terapia con análogos de la somatostatina en dosis altas como la Octreótida y Lanreótida los cuales actúan a través de los receptores sst2A y sst5<sup>28</sup>, encontrados en 70% de los insulinomas. Sin embargo, su eficacia es limitada en estos casos<sup>19</sup>, ya que se han observado empeoramiento de la hipoglicemia durante esta terapia<sup>26</sup>. Finalmente, se ha propuesto el uso de glucocorticoides por su efecto hiperglicémico, pero los efectos secundarios no justifican su uso, al menos no como primera línea o por tiempo prolongado<sup>26</sup>.

Finalmente, aproximadamente 10% de los casos comprobados con insulinoma, son realmente insulinomas malignos, donde lamentablemente la única confirmación es la presencia de metástasis<sup>26</sup>. Sin embargo, hay signos clínicos como tumores únicos mayores de 4 cm con tumores sincrónicos metastásicos (principalmente hígado), o la presencia histopatológica de angioinvasión y alta actividad proliferativa<sup>29</sup>.

Podemos concluir entonces que el insulinoma, particularmente bajo el diagnóstico de NEM-1, es un cuadro poco común, el cual debe ser evaluado dentro del protocolo diagnóstico de hipoglicemia severa, especialmente cuando aparece sintomatología neuropsiquiátrica. La presencia de la tríada de Whipple es suficiente para proponer el uso de técnicas de imágenes con mayor poder diagnóstico como la ecografía endoscópica. El diagnóstico oportuno es esencial para evitar las complicaciones neurológicas asociadas con hipoglicemias a repetición.

## Referencias

1. Franz R, Torres A, Triviño T, Lobo E, Goldenberg A, et al. Insulinoma de Páncreas. *Cirugía Española* 2006;80:3-8.
2. Priego P, Sanjuan A, Martínez E, Lobo E, García D, et al. *Revista Española Enfermedades Digestivas* 2007;99:218-222.
3. Nicholls A. Simple Adenoma of the Pancreas Arising From an Island of Langerhans. *J Medical Research* 1902;8:385-95.
4. Wilder R, Allan F, Power M, Robertson H. Carcinoma of the islands of the pancreas: hyperinsulinism and hypoglycemia. *JAMA* 1927;89:348-355.
5. Shin JJ, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma: pathophysiology, localization and management. *Future Oncology* 2010;6:229-237.
6. Dajbog E, Lefter LP, Scripcariu V, Ferariu D, Dragomir C. Diagnostic Features of Benign Pancreatic Insulinomas, an Analysis of Three Cases. *Gastrointest Liver Dis* 2006;15:61-65.
7. Usukura M, Yoneda T, Oda N, Yamamoto Y, Takata H, et al. Medical Treatment of Benign Insulinoma Using Octreotide LAR: A Case Report. *Endocrine Journal* 2007;54:95-101.

8. Stefanini P, Carboni M, Patrassi N, Basoli A. Beta-islet cell tumors of the pancreas: results of a study on 1,067 cases. *Surgery* 1974;75:597-609.
9. Simon P, Spilcke E, Wallaschofski H. Endocrine Tumors of the Pancreas. *Endocrinology Metabolism Clinics North America* 2006;35:431-447.
10. Lammoglia J, Hernández M, Unanue N, Román R, Villanueva J, et al. Insulinoma, Presentación y Evolución de Dos Casos Clínicos. *Revista Chilena Pediatría* 2008;79:181-185.
11. Whipple A, Frantz V. Adenoma of islet cells with hyperinsulinism. *Annals of Surgery* 1935;101:1299-1329.
12. Vilchez M, Ferreyra L. Manifestaciones Neuropsiquiátricas en Insulinoma: Presentación de un Caso Clínico. *Experiencia Médica* 2008;26:122-126.
13. Service F. Hypoglycemic disorders. *NEJM* 1995;332:1144-1152.
14. Service F. Diagnostic approach to adults with hypoglycemic disorders." *Endocrinology Metabolism Clinics North America* 1999;28:519-532.
15. Cryer PE, Axelrod L, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clinical Endocrinology Metabolism* 2009;94:709-728.
16. Vezzosi D, Bennet A, et al. Insulin, C-peptide and proinsulin for the biochemical diagnosis of hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *European Journal of Endocrinology* 2007;157:75-83.
17. Service FJ, Natt N. The prolonged fast. *Journal Clinical Endocrinology Metabolism* 2000;85:3973-3974.
18. van Bon AC, Benhadi N, Endert E, Fliers E, Wiersinga WM. Evaluation of endocrine tests. D: the prolonged fasting test for insulinoma. *Neth J Med* 2009;67:274-8.
19. Brandi M, Gagel R, Angeli A, Bilezikian J, Beck P., et al. Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2. *Journal Clinical Endocrinology Metabolism* 2001;86:5658-5671.
20. Gallender GG, Rich TA, Perrier ND. Multiple endocrine neoplasia syndromes. *Surg Clin N Am* 2008;88:863-895.
21. Bergman L, Boothroyd C, Palmer J, Grimmond S, Walters M, et al. Identification of somatic mutations of the MEN1 gene in sporadic endocrine tumours. *British Journal of Cancer* 2000;83(8):1003-1008.
22. Agarwal SK, Lee Burns A, Sukhodolets KE, et al. Molecular pathology of the MEN1 gene. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1014:189-98
23. Scacheri PC, Davis S, Odom DT, Crawford GE, Perkins S, et al. Genome-Wide Analysis of Menin Binding Provides Insights into MEN1 Tumorigenesis. *PLoS Genet* 2006;2:e51.
24. Fernando R, Bandara D, Sancheav S, Renuka M. Multiple Insulinomas, a Rare Clinical Problem, Possible Case of Occult MEN1. *World Journal Endocrine Surgery* 2000;1:47-48.
25. Gumbs AA, Moore PS, Falconi M, Bassi C, Beghelli S, et al. Review of the clinical, histological and molecular aspects of pancreatic endocrine neoplasms. *J Surg Oncol* 2002;81:45-53.
26. Vezzosi D, Bennet A, Maiza JC, Buffet A, Grunenwald S, et al. (2011). Diagnosis and Treatment of Insulinomas in the Adults, Basic and Clinical Endocrinology Up-to-Date, Dr. Fulya Akin (Ed.), ISBN: 978-953-307-340-8, InTech, DOI: 10.5772/17452. Available from: <http://www.intechopen.com/books/basic-and-clinical-endocrinology-up-to-date/diagnosis-and-treatment-of-insulinomas-in-the-adults>.
27. Aittoniemi J, Fotinou C, Craig TJ, de Wet H, Prok P, Ashcroft FM. SUR1: a unique ATP-binding cassette protein that functions as an ion channel regulator. *Phil Trans R Soc B* 2009;364:257-267.
28. Baumeister H, Meyerhof W. The POU domain transcription factor Tst-1 activates somatostatin receptor 1 gene expression in pancreatic b-cells. *JBC* 2000;275:28882-28887.
29. Kloppel G, Couvelard A, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognosis stratification. *Neuroendocrinology* 2009;90:162-168.

Manuel Velasco (Venezuela) **Editor en Jefe** - Felipe Alberto Espino Comercialización y Producción  
Reg Registrada en los siguientes índices y bases de datos:

**SCOPUS**, EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles,

**OPEN JOURNAL SYSTEMS (OJS)**, REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal),

**Google Scholar**

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

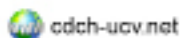
PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER UCV, DRJI (Directory of Research Journal Indexing)

CLaCaLIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso), EBSCO Publishing, PROQUEST



Esta Revista se publica bajo el auspicio del  
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico  
Universidad Central de Venezuela.



cdch-ucv.net



publicaciones@cdch-ucv.net

[www.revistahipertension.com.ve](http://www.revistahipertension.com.ve)

[www.revistadiabetes.com.ve](http://www.revistadiabetes.com.ve)

[www.revistasindrome.com.ve](http://www.revistasindrome.com.ve)

[www.revistaavft.com.ve](http://www.revistaavft.com.ve)