

Insulinoma maligno: presentación de un caso

Por los Dres.:

MANUEL LICEA PUIG,¹¹ HUGO PEDROSO RODRIGUEZ,¹² RAUL RASPALL HIDALGO¹³ y
ADORACION DUARTE VILARIÑO¹⁴

Licea Puig, M. y otros. *Insulinoma maligno: presentación de un caso*. Rev Cub Med 18:
4, 1979.

Se plantea que el insulinoma es una neoplasia de las células beta del páncreas, productoras de insulina. Por lo general es un tumor pequeño, único, benigno, sin que se presente en una porción específica del páncreas ni en un sexo determinado. Se presenta el caso de un paciente con 74 años de edad, del sexo masculino y de la raza blanca, que constituye el cuarto caso de insulinoma, publicado en nuestro país, el cual resultó ser un insulinoma maligno. En su cuadro clínico predominaron los trastornos psiquiátricos como expresión de sus crisis hipoglucémicas. La prueba de glucagón fue normal y la de tolbutamida, positiva. Al paciente se le realizó pancreatoclectomía parcial y en el período posoperatorio inmediato, fallece por coagulación intravascular. El resultado anatomopatológico demostró que existía insulinoma maligno con metástasis hepática y en los ganglios peripancreáticos. Se analizan nuestros resultados y se comparan con los registrados en la literatura médica.

Se conoce con el nombre de insulinoma a las neoplasias de las células beta del páncreas, productoras de insulina. Por lo general es única, pequeña, benigna y sin predilección por la cabeza, cuerpo o cola del páncreas.^{1,4} Se ha señalado una frecuencia ligeramente mayor en el sexo femenino, cuando los pacientes son jóvenes.⁵

En 1958, *Torroella y colaboradores*⁴ publicaron el primer caso en nuestro país. En 1972, *Fernández Sacasa y colaboradores*⁷ informaron el segundo paciente que presentó esta afección. Más recientemente, en 1975, *Quirantes y colaboradores*⁸ describen el tercer caso.

Scholtz et al' plantean que el 10% puede ser de naturaleza maligna.

En este trabajo presentamos el caso de un paciente que presentaba un insulinoma maligno; describimos sus caracte-

11 Especialista de I grado en endocrinología. Jefe del servicio de endocrinología. Hospital provincial docente "Manuel Ascunce Domenech". Camagüey. Instructor de la Escuela de Medicina. Universidad de Camagüey.

12 Especialista de I grado en medicina interna. Profesor auxiliar de la Escuela de Medicina. Universidad de Camagüey.

13 Especialista de II grado en cirugía. Profesor titular de la Escuela de Medicina. Universidad de Camagüey.

14 Residente de 2do. año de anatomía patológica. Hospital provincial docente "Manuel Ascunce Domenech". Camagüey.

terísticas clínicas, exámenes complementarios y los hallazgos quirúrgicos y anatomopatológicos.

Presentación del caso

P.D.M., de 74 años de edad, de la raza blanca y sexo masculino; antecedente de presentar desde hace 1 mes trastornos de la conducta con crisis disociativas, movimientos desordenados de los miembros superiores, "bostezos" repetidos y "chupeteo" de los labios. Estas manifestaciones se presentaban en forma de crisis, que cedían con la ingestión de azúcar o la administración de glucosa por vía endovenosa. No hay antecedentes personales ni familiares de diabetes mellitus, hipertensión arterial o convulsiones. Es traído a nuestro centro con una de estas crisis y es ingresado.

Examen físico. Peso: 73 kg; talla: 163 cm; peso ideal: 63 kg; porcentaje de sobrepeso: 16%. Temperatura: 36 grados centígrados. Tensión arterial: 130/70 mmHg. Frecuencia cardíaca: 88/minuto. No visceromegalia. No signos meníngeos.

Se comprueban las alteraciones neurológicas antes descritas. El resto del examen clínico fue negativo.

Exámenes complementarios. En el cuerpo de guardia se le realizaron dos glicemias, cuyos resultados fueron 26 y 23 mg/100 mi, respectivamente. Después de la administración de 80 mi de dextrosa al 20% por vía endovenosa y un vaso de leche azucarada, regresó el cuadro neurológico; la glicemia evolutiva fue de 132 mg/100 mi. El estudio radiográfico de tórax, el electrocardiograma y el estudio del líquido cefalorraquídeo fueron normales.

En la sala le fueron realizados los siguientes exámenes: de orina, heces fecales, hematócrito, hemoglobina, leucograma, eritrosedimentación, serología, fosforemia, calcemia, ionograma y urea, cuyos resultados estuvieron dentro de límites normales. Los valores de glicemia obtenidos durante las crisis, oscilaron entre 23 y 68 mg/100 mi (método de la glucosa oxidasa).

La prueba de tolbutamida mostró glicemias de 47,38 y 28 mg/100 mi en ayunas, a los 30 y 40 minutos, respectivamente.

La prueba del glucagón no mostró valores hipoglicémicos menores de 40 mg/100 mi de los 90 a los 180 minutos (50, 95, 120, 115 y 80 mg/100 mi de glicemia, en ayunas, 30, 60, 120 y 180 minutos, respectivamente), después de la administración de 1 mg de glucagón, como se describe en el insulinoma.

La duodenografía hipotónica no mostró alteraciones del marco duodenal. La arteriografía torácica informó: aorta torácica normal, buena opacificación de las carótidas común bilateral, así como de ambas arterias cerebrales. Se logró

buena opacificación de las arterias subclavias. La arteriografía pancreática no fue concluyente.

Evolución

El paciente se mantuvo asintomático por espacio de una semana, a partir de la cual, comenzó a presentar episodios de hipoglicemias similares a los que motivaron su ingreso, los que se demostraron humoralmente y cedían a la administración de glucosa por vía endovenosa. Se presentaban preferentemente en horas de la noche, madrugada o en la mañana.

Se decide su intervención quirúrgica con el diagnóstico de insulinoma; se realiza pancreatometomía parcial (cuerpo y cola), así como esplenectomía, por estar adherido el páncreas al hilio del bazo, y este último estar aumentado de tamaño (figura 1). El sangramiento durante el acto quirúrgico fue considerable; se administraron grandes cantidades de sangre (4 500 mi). Se planteó el diagnóstico de una coagulación intravascular diseminada. Se realizó tiempo de coagulación y a las 2 horas la sangre no había coagulado; se aplica tratamiento con heparina por vía endovenosa y sangre fresca. A pesar de estas medidas el paciente muere por paro cardiorrespiratorio en el período posoperatorio inmediato.

Informe anatomopatológico

Páncreas (cuerpo y cola). Peso: 85 g; superficie nodular: amarillo grisáceo; consistencia firme. Al corte, gran parte del tejido pancreático se encuentra sustituido por una masa tumoral de 4 x 3 x 2 cm, de bordes mal delimitados, blanco grisáceo, consistencia firme, con fragmentos de páncreas de unos 2 cm de aspecto normal (figura 2).



Figura 1. Obsérvese cómo el páncreas está adherido al bazo, y la gran cantidad de ganglios linfáticos aumentados de tamaño.

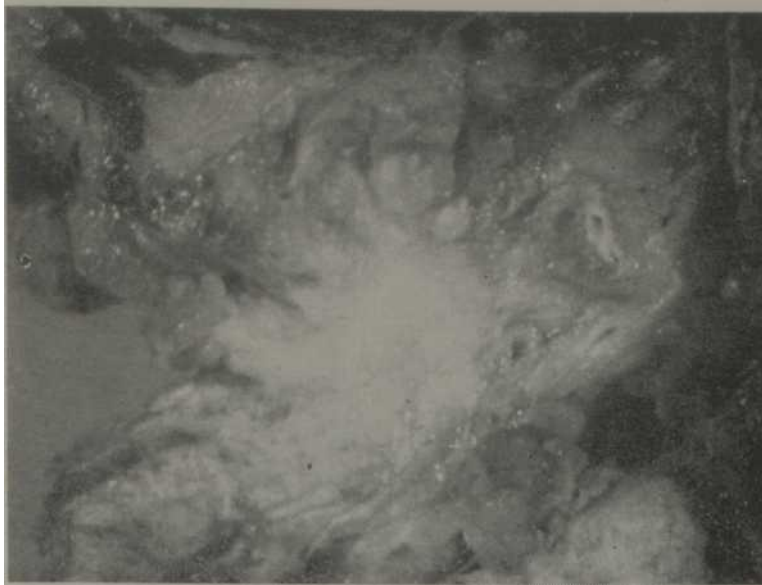


Figura 2. *Nótese al corte del páncreas, el tejido tumoral que sustituye al parénquima normal.*

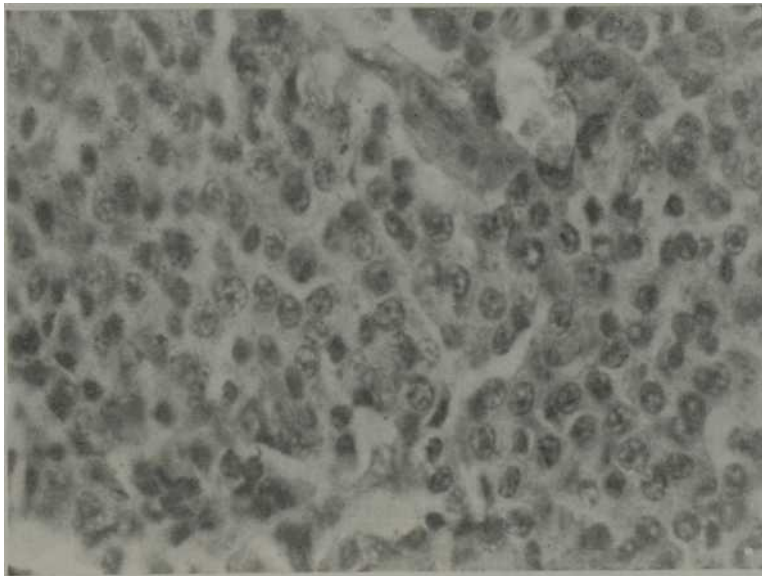


Figura 3. *Vista microscópica de un insulinooma maligno. Obsérvese que el tumor está constituido por cordones y nidos de células beta, localizadas entre los sinusoides vasculares. Los núcleos son isomorfos, algunos con cromatina muy densa. Las mitosis son escasas.*

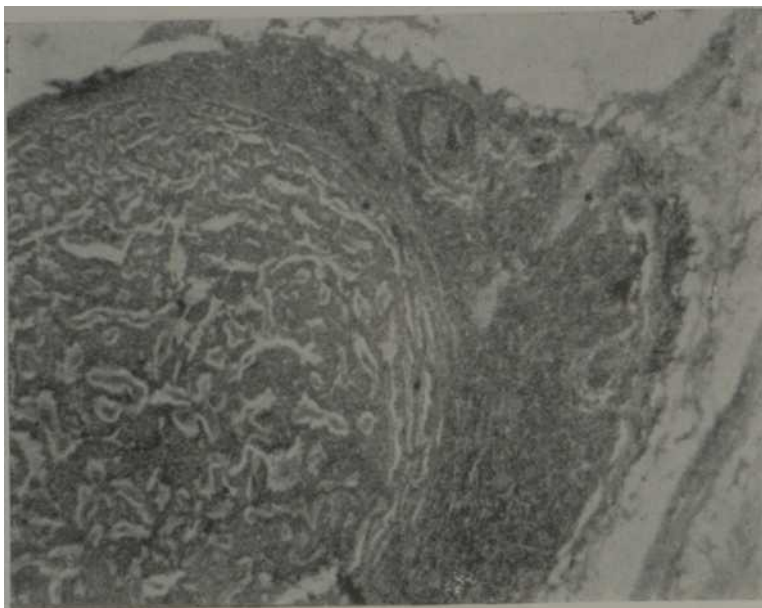


Figura 4. *Obsérvese en este estudio microscópico de un ganglio del hilio pancreático, sustitución de su estructura normal por un tejido similar al del tumor.*

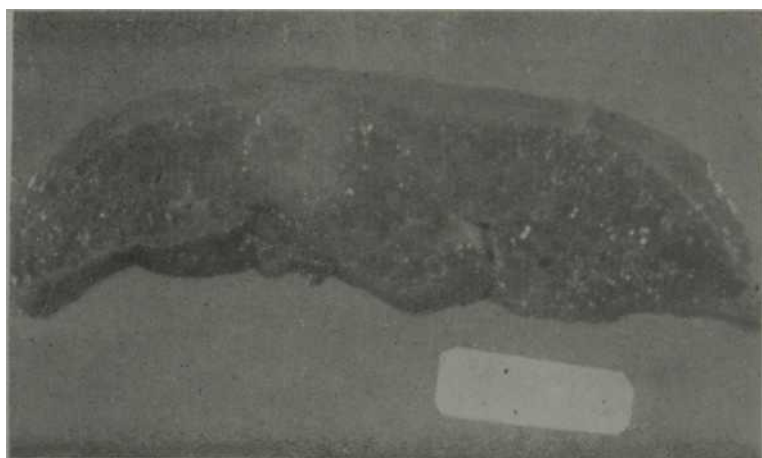


Figura 5. *Higado cirrótico con una metástasis solitaria de un insulinoma.*

Los ganglios peripancreáticos se encuentran muy aumentados de volumen, ya que miden entre 2 y 4 cm de diámetro, y consistencia elástica. Al corte se observan zonas del parénquima normal sustituida por un tejido blanco grisáceo homogéneo.

Bazo. Peso 140 g; midió 16 x 10 x 2 cm; aspecto congestivo.

Estudio microscópico

El tumor pancreático estaba constituido por cordones y nido de células beta localizadas entre sinusoides vasculares; los núcleos eran isomorfos, algunos con cromatina muy densa; las mitosis eran escasas (figura 3). Llama la atención la proliferación marcada del tejido colágeno, que se entrecruza en extensas áreas del tumor.

Las estructuras ganglionares (veinte en total) mostraban una sustitución de su estructura normal por un tejido similar al del tumor descrito anteriormente (figura 4).

Otros hallazgos necróticos

Hígado. Peso 1 300 g; superficie irregular, con nódulo de tamaño variable. Consistencia aumentada. Al corte presentó color pardo-naranja, con características similares a la descrita en la superficie.

Se observó un tumor, no encapsulado, de bordes irregulares, amarillento, de unos 5 cm de diámetro, con áreas de aparente degeneración quística. El estudio histico se concluyó como hígado cirrótico con metástasis de un insulino-ma (figura 5).

Se demostró atelectasia bilateral, arteriosclerosis generalizada grave e infarto antiguo del miocardio del tercio superior del ventrículo izquierdo.

COMENTARIOS

El 90% de los casos de insulino-ma tiene características clínicas e históricas de tumores benignos.^{1,2} El paciente por nosotros estudiado presentaba neoplasia maligna.

La mayoría de los autores están de acuerdo en que su aparición es más frecuente en edad tardía de la vida; que es excepcional antes de los 18 años de edad y no parece presentarse en un sexo determinado.^{1,3}

No se recogió antecedente de diabetes mellitus personal ni familiar en este paciente. Sin embargo, existen informes en la literatura médica que señalan una historia de diabetes mellitus en la cuarta parte de los casos.¹

Las crisis hipoglicémicas observadas en esta afección, de ser intensa y duradera, podrían producir lesiones cerebrales irreversibles.¹⁰⁻¹² El cerebro depende fundamentalmente de la oxidación de la glucosa para obtener la energía necesaria para el metabolismo celular. A pesar de lo antes señalado, no es bien conocido el mecanismo íntimo bioquímico, responsable de las alteraciones que se producen al nivel del sistema nervioso central, en la evolución de los episodios hipoglicémicos. En algunos casos podría explicarse por la asociación de alteraciones vasculares preexistentes que condicionarían áreas focales de isquemias relativas.^{13,14} La normalidad de la arteriografía realizada a nuestro paciente excluye daño arterial del sistema carotídeo y vertebral.

El insulino-ma puede presentar síntomas inespecíficos por meses o años, lo que hace que se diagnostique y se traten estos casos como epilépticos, neuróticos o psicóticos.^{1-4,8,11}

El paciente por nosotros presentado tenía historia de trastornos de la personalidad, que simulaban una afección psiquiátrica, pero la presencia de la tríada de Whipple hizo sospechar el diagnóstico de insulino-ma desde el inicio.

Una característica clínica importante en esta afección, es la reversibilidad de los síntomas y signos neurológicos, después de la administración oral o endovenosa de glucosa.¹⁻³

Nuestro paciente no mostró daño de su sistema nervioso central, ya que los episodios hipoglicémicos fueron tratados con rapidez y energía.

En los casos de larga evolución los

pacientes aprenden a conocer los pródomos de las hipoglicemias, por lo que ingieren alimentos o soluciones azucaradas cuando éstos se presentan, lo que condiciona una tendencia al aumento de peso.²

Debe tenerse presente el diagnóstico de insulinoma ante todo paciente con un cuadro clínico que simule: epilepsia, tumor cerebral, psicosis, neurosis;¹⁻⁴8 o ante todo diabético que comience a disminuir sus necesidades insulínicas, entre otros diagnósticos.¹¹⁻¹⁵

Debe destacarse que no existe correlación entre el grado de glicemia y la gravedad de los síntomas.

Por lo general, el cuadro clínico de la hipoglicemia mantiene un patrón individual en cada paciente, lo que facilita su identificación precoz.^{1,2}

Los episodios hipoglicémicos son más frecuentes durante el ayuno o después del ejercicio físico prolongado o intenso.²***

El 50% de los pacientes puede perder el conocimiento en algún momento de su evolución, y la tercera parte de éstos presentan convulsiones.¹ Puede sospecharse la posibilidad de insulinoma maligno, cuando las hipoglicemias son muy intensas o ante la presencia de síntomas o signos dependientes de metástasis en estadios terminales.¹

Algunos autores han descrito manifestaciones de neuropatía periférica en la evolución de las hipoglicemias,¹⁰ lo que no fue observado por nosotros.

Consideramos de interés descartar el valor de las pruebas diagnósticas más importantes en esta afección: determinación de glicemia y de insulina inmunorreactiva del plasma basal,¹ durante el ayuno, después de la administración de tolbutamida, leucina o glucagón.

*Scholtz et al*⁹ y *Klarke et al*¹ les dan gran valor al ayuno prolongado (durante toda la noche), en ocasiones en intervalos más prolongados. La intensidad de las hipoglicemias en nuestro paciente, impidió que éste pudiera realizarse. Algunos autores dan valor a la prueba de estimulación con leucina,^{11,10} que no se realizó en este paciente.

Se ha descrito que después de la administración de 1 mg de glucagón por vía intramuscular en los casos de insulinoma, se presenta aumento normal de la glicemia en la primera hora, seguido de rápida caída de la glicemia a niveles hipoglicémicos, con manifestaciones clínicas.¹⁷ En nuestro paciente la curva de glicemia sólo descendió hasta 80 mg y no aparecieron manifestaciones clínicas de hipoglicemia. Todo lo contrario, ocurrió con la prueba de la tolbutamida,¹⁸ que fue positiva y obligó a interrumpir ésta, a los 40 minutos de iniciada, por presentar el paciente hipoglicemia intensa clínica y humoralmente, la cual respondió rápidamente a la administración de dextrosa por vía endovenosa. Resultados similares han sido informados en la literatura médica.^{19,20}

En aquellos laboratorios especializados en que es posible determinar los niveles plasmáticos de insulina inmunorreactiva basal, y después de la estimulación con tolbutamida, los resultados obtenidos son magníficos. En los sujetos normales, los niveles plasmáticos de insulina inmunorreactiva retornan a los valores basales a los 60 minutos después de la administración de tolbutamida por vía endovenosa,³ en los nacientes con insulinoma persisten valores elevados horas después de la prueba.²¹

Otras pruebas que tienen menos difusión, son las que se fundamentan en la inhibición de la secreción de insulina, como son: la del propranolol o la epinefrina.^{1,22,23} También se ha señalado la determinación de proinsulina en el suero basal y posestimulación.³

El estudio angiográfico pancreático no permitió la visualización del tumor, a pesar de que éste era de gran tamaño.

Los tumores productores de insulina son de tamaño variable, en ocasiones muy pequeños y difíciles de descubrir en la mesa de disección; otras veces

son de gran tamaño; en la mayoría de los casos son únicos, aunque en 1 de cada 7 casos puede ser múltiple.^{15,19,24}

En nuestro paciente encontramos un tumor visible a simple vista y único.

Por lo general se presentan históricamente como cordones y nidos de células beta bien diferenciadas que no difieren mucho de los islotes normales. Aun en los casos malignos, el grado de anaplasia es escaso o moderado, lo que hace difícil el diagnóstico de benignidad o malignidad; por otra parte, la rotura de la cápsula y la invasión del tejido pancreático no es un elemento fiel de malignidad.^{1,19,24,25}

Los hallazgos necrópsicos en nuestro

paciente tienen elementos suficientes para plantear un carcinoma pancreático productor de insulina, como es la presencia de metástasis en los ganglios peripancreáticos y hepáticos.

Nos llama la atención la presencia de metástasis hepática en hígado cirrótico, hallazgo informado como poco frecuente.²⁶

Lo infrecuente de esta afección hace que no se piense en ella, y es común que pasen meses sin que se haga un diagnóstico correcto, con todas las implicaciones desfavorables que ello lleva implícito para el paciente.

SUMMARY

Licea Puig, M. et al. *Malignant insulinoma. Report of a case. Rev Cub Med* 18: 4, 1979.

Insulinoma is a neoplasm of the beta cells of pancreas which produce insulin. Generally, it is a little, single and benign tumor which has no predilection for a specific site in the organ or sex. A 74 year old male caucasian patient who accounts for the fourth case of insulinoma which has been reported in our country is presented. He had a malignant insulinoma. His clinical picture involved a predominance of psychiatric disorders as an expression of hypoglycemic episodes. A normal glucagon test and a positive tolbutamide test were obtained. The patient underwent a partial pancreatectomy and he died for intravascular coagulation during immediate postoperative period. Anatomicopathology disclosed a malignant insulinoma with hepatic and peripancreatic node metastases. Our results are analyzed and compared to those appeared in the medical literature.

RÉSUMÉ

Licea Puig, M. et al. *Insulinome malin: a propos d'un cas. Rev Cub Med* 18: 4, 1979.

L'insulinome est une néoplasie des cellules bêta du pancréas, productrices d'insuline. Généralement, c'est une petite tumeur, unique et bénigne, qui ne se présente pas à une portion spécifique du pancréas ni dans un sexe donné. Dans ce travail les auteurs présentent le cas d'un patient âgé de 74 ans, du sexe masculin et de la race blanche, lequel constituait le quatrième cas d'insulinome publié à notre pays et lequel était un insulinome malin. Dans le tableau clinique il y a eu une prédominance des troubles psychiatriques en tant qu'expression des crises hypoglycémiques. L'épreuve de glucagon a été normale, et celle au tolbutamide, positive. Le patient a été soumis à une pancréatectomie partielle et pendant la période post-opératoire immédiate il est décédé par coagulation intravasculaire. Le résultat anatomopathologique a démontré l'existence d'un insulinome malin avec métastase hépatique et dans les ganglions péripancreatiques. Les résultats sont analysés et comparés aux rapportés dans la littérature médicale.

BIBLIOGRAFIA

- Diabetes mellitus. Pág. 509. Editorial Ciencia y Técnica, Habana, 1971.
- Service, F. J. et al. Insulinoma: clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. *Mayo Clin Proc* 51: 417, 1976.
- Laroche, G. P. et al. Hiperinsulinism: surgical results and management of occult functioning islet cell tumor; review of 154 cases. *Arch Surg* 96: 763, 1968.
- Clarke, M. Functioning beta cell tumors (insulinoma) of the pancreas. *Ann Surg* 175: 956, 1972.
- Williams, R. H. Hipoglucemia e hipoglicemosis. En: *Tratado de endocrinología*, 3ra. ed. pág. 822. Ed. R. H. Williams. Salvat Editores, S.A., Barcelona, 1969.

6. *Torroella Martínez-Fortún, E. y otros.* Hiperinsulinismo por insulinoblastoma, curado mediante pancreatectomía parcial. *Arch Cub Cancerol* 17:293, 1958.
7. *Fernández Sacasa, J. y otros.* Hipoglicemia espontánea orgánica. A propósito de un caso de insulinoma exitosamente operado a los 76 años de edad. *Rev Cub Med* 11:215, 1972.
8. *Ou ir antes Hernández, A. y otros.* Insulinorria: Presentación de un caso. *Rev Cub Med* 14: 741, 1975.
9. *Scholtz, D. A. et al.* Clinic on endocrine and metabolic diseases. Hyperinsulinism: review of 95 cases of functioning pancreatic islet cell tumors. Staff Meet. *Mayo Clinic* 35:545, 1960.
10. *Floyd, J. C. et al.* Plasma insulin in organic hyperinsulinism: comparative effects of tolbutamida, leucine and glucosa. *J Clin Endocrinol Metab* 24: 747, 1964.
11. *Hernández Prada, O.; Licea Puig, M.* Síndrome cerebeloso en el curso de una hipoglicemia. (En prensa).
12. *Ferrendelli, J. A.; Chang, M. M.* Brain metabolism during hypoglicemia: effect of insulin on regional central nervous system glucosa and energy reserves in mice. *Arch Neurol* 28: 173, 1973.
13. *Meyer, J. S.; Portnoy, H. D.* Localized cerebral hypoglicemia simulating stroke: a clinical and experimental study. *Neurology (Minneap)* 8: 601, 1958.
14. *Portnoy, M. D.* Transient "ischemic" attacks produced by carotid stenosis and hypoglicemia. *Neurology (Minneap)* 15: 830, 1965.
15. *Márquez Guillén, A.* Remisión en diabetes. (En prensa).
16. *Danta, G.* Hypoglicemic peripheral neuropathy. *Arch Neurol* 21: 121, 1969.
17. *Marks, V.; Samols, E.* Glucagon test for insulinoma: chemical study in 25 cases. *J Clin Pathol* 21: 346, 1968.
18. *Fajans, S. S.; Conn, J. W.* An intravenous tolbutamide test as an adjunct in the diagnosis of functioning pancreatic islet cell adenomas. *J Clin Med* 54: 811, 1959.
19. *Yalow, R. S.; Berson, S. A.* Dynamic of insulin secretion in hypoglicemia. *Diabetes* 14: 341, 1965.
20. *Service, F. J.; Palumbo, P. J.* Factual hypoglycemia: three cases diagnosed on the basis of insulin antibodies. *Arch Intern Med* 134: 336, 1974.
21. *Fajans, S. S. et al.* The diagnostic value of sodium tolbutamide in hypoglycemic states. *J Clin Endocrinol Metab* 21: 371, 1961.
22. *Young, J. B. et al.* Caeccholamine responses to glucose lowering (abstract). *Diabetes (suppl)* 23: 341, 1974.
23. *Shen, S. W.* Disorder glucose and insulin metabolism in patients with insulinoma. *Arch Intern Med* 135: 668, 1975.
24. *Robbins, S. W.* Páncreas. En: *Patología estructural y funcional*, 1ra. ed. Pág. 1020. Ed. S. W. Robbins, Editorial Interamericana, México, 1975.
25. *Howard, J. M. et al.* Hyperinsulinism in islet cell tumors of the pancreas (with 389 record tumors.) *Int Abstr Surg* 90: 417, 1950.
26. *Popper, H.; Schaffner, F.* Carcinoma de las vías biliares, tumores no epiteliales y tumores metastásicos del hígado. En: *El hígado, su estructura y función*. 1ra. ed. pág. 721. Ed. H. Popper y F. Schaffner. Editorial Noguer, S.A. Barcelona, 1962.