

Artículo

Tumor neuroendocrino del páncreas: insulinoma un reto medico

Dr. Edwin Leopoldo Maldonado García



aletheía
revista ieu universidad

Revista Digital Universitaria
Publicación Semestral
Junio - Noviembre 2017
Volumen 2

Título del trabajo:

**Tumor neuroendocrino del páncreas:
insulinoma un reto medico**

Autor:

Dr. Edwin Leopoldo Maldonado García

Afiliación institucional:

**Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad Médica de alta especialidad No
25 Monterrey Nuevo León México**

Correo electrónico:

edwin.lmg@gmail.com

Tumor neuroendocrino del páncreas: insulinoma un reto medico

Resumen

Los tumores neuroendocrinos de páncreas son raros y se presentan con incidencia anual de aproximadamente 5 casos por cada 1, 000,000 de habitantes. Se clasifican en funcionales en relación a la producción de síntomas relacionados a sobreproducción hormonal, o como no funcionales. Se desconoce la incidencia exacta en México. No se conoce predilección por género o raza y la edad promedio para el diagnóstico es alrededor de 45 años de edad. El presente caso se trata de una paciente femenina de 29 años con antecedentes de catarata congénita, secuelas de glaucoma bilateral, hipertensión pulmonar, comunicación interauricular, y fibroadenoma en mama con síntoma de hipoglucemia y pérdida de peso, se diagnostica insulinoma por laboratorio e imagen y se realiza enucleación por cirugía abierta de la lesión a nivel del páncreas con buena evolución postoperatoria.

ABSTRACT

Neuroendocrine tumors of the pancreas are rare and present with an annual incidence of approximately 5 cases per 1, 000,000 inhabitants. They are classified as functional in relation to the production of symptoms related to hormonal overproduction, or as non-functional. The exact incidence in Mexico is unknown. There is no known gender or race predilection and the average age for diagnosis is around 45 years of age. The present case is a 29-year-old female

patient with a history of congenital cataract, sequelae of bilateral glaucoma, pulmonary hypertension, interatrial communication, and fibroadenoma in the breast with hypoglycemia and weight loss, insulinoma diagnosed by laboratory and image, and Enucleation is performed by open surgery of the lesion at the level of the pancreas with good postoperative evolution.

Palabras clave: tumor neuroendocrino, insulinoma, tumores de páncreas

Key words: neuroendocrine tumor, insulinoma, pancreatic tumors

OBJETIVO

El siguiente reporte de caso clínico y revisión de literatura es acerca de un tumor neuroendocrino raro como el insulinoma que constituye un reto diagnóstico terapéutico en la medicina moderna y que gracias a los recursos actuales ayudan a tratar estos padecimientos.



Introducción

La mayoría de los insulinomas son benignos (90%), sin evidencia de invasión locoregional o metástasis a ganglios linfáticos. De un 5-10% de los insulinomas son malignos. (Jemal A, 2009)

Los TNEP (Tumores Neuroendocrinos del Páncreas) representan aproximadamente el 2% de los tumores gastrointestinales y el 1-2% de los tumores pancreáticos. Su incidencia en Estados Unidos es de 0,3 a 0,4 por 100.000 habitantes. En nuestro medio no existen datos de su incidencia. El diagnóstico de estos tumores se ha incrementado en los últimos años debido a la mayor disponibilidad y calidad de los estudios por imágenes. Se clasifican en tumores funcionantes y no funcionantes de acuerdo a su capacidad de secreción hormonal. Los tumores funcionantes se asocian en general a un síndrome clínico derivado de la hormona secretada. Por otra parte, se pueden encontrar asociados a endocrinopatías, como el síndrome de neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo 1, la enfermedad de Von Hippel-Lindau, la neurofibromatosis o la esclerosis tuberosa. (Jemal A, 2009) (Kloppel G, 1988) (Kulke MH, 2012)

El insulinoma macroscópicamente es una lesión de color rojiza (vascularización), solitaria que en algunos de los casos es difícil de identificarse en el transquirurgico.

Cuando se relaciona a NEM-1 (Neoplasia endocrina múltiple tipo 1) pueden existir varias lesiones, de las cuales una la del mayor tamaño, se presenta como funcional y domina sobre el resto, por lo regular son identificables en los estudios de imagen. (Kloppel G, 1988)

Los estudios paraclínicos que son de mayor sensibilidad y especificidad son la Insulina plasmática $> 5 \mu\text{U/mL}$ (sensibilidad 100%). Peptido c $> 1.7 \text{ ng/ml}$ (78%) hasta en un 13-22% de los pacientes con insulinoma no está elevado y la Proinsulina $>25\%$ (87%). (Sheth S, 2002)

La localización se presenta en el 97% de los casos con la misma distribución en la cabeza, cuerpo y cola a pesar del predominio de células beta en el cuerpo y cola del páncreas. 3% se

localizan en duodeno, hilio esplénico o ligamento gastrocólico. Son comúnmente pequeños de tamaño aproximado de 1.0 – 1.5 cm. (Simonenko VB, 2006) Son nódulos encapsulados, firmes, hipervasculares, de color café amarillento.

Los estudios no invasivos, permiten identificar lesiones de hasta 1 cm la Tac bifásico de cortes finos tiene una sensibilidad 40%-90% y la Resonancia magnética sensibilidad 71%-95%. En la RM por ser una lesión vascular izada en la secuencia T1 aparece como una lesión hipointensa y en la secuencia T2 como una lesión de intensidad intermedia a hiperintensa, que realza con la administración de contraste. (Kloppel G, 1988) (Simonenko VB, 2006)

Existen insulinomas menores de 2 cm donde el diagnóstico por medio de estudios no invasivos se dificulta. El ultrasonido endoscópico se convierte en el estudio de elección en la detección de insulinomas no demostrado por TAC o RM, con una sensibilidad de 70-94%. (Service FJ, 1991)

En pacientes con resultados negativos tanto en TAC RM y Ultrasonido endoscópico, está indicado una arteriografía con infusión de calcio. Es un estudio que nos permite documentar la funcionalidad del insulinoma, y no su morfología y la sensibilidad es de entre 88-100%. Por medio del calcio se estimula la exocitosis de vesículas que contiene insulina. Se cateterizan la arteria gastroduodenal, arteria mesentérica superior así como la arteria esplénica y se perfunde gluconato de calcio 0.025 mEq Ca/kg de peso, y mediante un catéter en la vena hepática derecha se mide los niveles de insulina 30 a 60 segundos tras la infusión de calcio. Si existe un aumento dos veces el nivel de la insulina la prueba es positiva. (Service FJ, 1991) (Jilesen AP, 2016)

Después de la localización, la resección quirúrgica del insulinoma es curativa ya que la mayoría de las lesiones son pequeñas, benignas y solitarias, alcanzando una remisión de hasta 75- 85%. (Jilesen AP, 2016) (Tennvall J, 1992)

Para pacientes con insulinoma metastásico, la resección del tumor evidente aunado al control de los síntomas con octreotide y quimioterapia sistémica es el tratamiento de elección. Para pacientes con enfermedad irresecable el uso de lanreotide controla los síntomas.

La enucleación está indicada en tumores pequeños situados al menos a 2-3 mm del conducto pancreático principal. Mientras la resección amplia es el procedimiento de elección para los tumores malignos (definidos por la presencia de enfermedad metastásica o invasión local) disminuyendo la sintomatología asociada a sobreproducción hormonal. (Torrise JR & 60:1226., 1987)

El 90% de los insulinomas son benignos y por tanto la enucleación debe ser el método de elección para preservar masa pancreática. Se recomienda el uso de drenaje para control de fugas postoperatorias.

La fístula pancreática es la complicación más común asociada a enucleación en 45% de los casos y en 14% posterior a pancreatectomía distal. La mortalidad se reporta en 4%. (Assalia A & 28:1239., 2004) (Chandra P, 2010)

Caso clínico

Paciente femenino de 29 años con antecedentes de catarata congénita, secuelas de glaucoma bilateral, hipertensión pulmonar, comunicación interauricular, y fibroadenoma en mama.

Inicia padecimiento actual 3 meses previos a hospitalización con episodios de crisis convulsivas, síntomas neuroglucopénicos y pérdida ponderal de 8kg en 2 meses. Durante protocolo de estudio se evidencia hipoglicemia de hasta 20 mg/dl, anticuerpos anti-insulina negativos, péptido C 0.46mmol/l, prueba de ayuno de 72hrs positivo.

La resonancia magnética nuclear reporta lesión hipo intensa en unión de cabeza y cuerpo de páncreas sugestiva de insulinoma (Fig 1 y 2). Tomografía axial computarizada contratada en cortes finos se observó una imagen con realce de contraste hiperdensa en cabeza de páncreas (Fig 3). Se programa intervención quirúrgica abierta, realizando con éxito enucleación tumoral con hallazgo macroscópico de tumor de color rojizo, de bordes bien definidos, de 8x8cm con Reposte histopatológico transoperatorio de fragmento tisular de 1.3 x 1.3 cm positivo para neoplasia de aspecto endocrino.

Durante estancia postoperatoria inmediata presenta falla respiratoria que amerita manejo en Unidad de Cuidados Intensivos, se evidencian datos de hipertensión pulmonar severa y es egresada tras 20 días de estancia intrahospitalaria por mejoría con resolución de síntomas neuroglucopénicos.

Conclusiones

El insulinoma es una patología rara que representa el 60% de los tumores neuroendocrinos del páncreas, su manejo consiste en la enucleación y resulta curativo en los casos de benignidad. La fístula pancreática es la más común de las complicaciones postoperatorias asociadas.

Los insulinomas son los tumores neuroendocrinos funcionales más frecuentes; son benignos en 90-95% de los casos. La relación hombre:mujer es 2:3; la edad promedio de diagnóstico más frecuente es 40 años. Se encuentran localizados el 57% en la cola del páncreas. Se presentan de manera unifocal en el 95% de los casos, pero cuando se asocian a NEM1 son multifocales en el 90%. (Alexakis N & 22:183---205, 2008)

El insulinoma constituye la causa más frecuente de hipoglucemia tumoral. A pesar de ello, es un tumor infrecuente, con una incidencia de 4 casos por millón de habitantes/año; sin embargo, constituye el tumor neuroendocrino pancreático (TNEp) funcionante más frecuente. (Service FJ, 1991) (Mehrabi A, 2014)

Los pacientes con insulinomas característicamente presentan síntomas de hipoglicemia, especialmente síntomas neuroglicopénicos (confusión, alteración de conciencia, ansiedad, mareos, cambios en la personalidad, incoherencia, visión borrosa, convulsiones y coma), así como signos y síntomas simpático adrenales (palpitaciones, debilidad, sudoración, temblores y taquicardia), como consecuencia de la liberación de catecolaminas en respuesta a la hipoglicemia, los cuales usualmente empeoran con el ayuno. La duración de los síntomas antes del diagnóstico varía desde muchos meses a muchas décadas. (Mehrabi A, 2014)

En 1935, Whipple y Frantz describen la triada de hallazgos clínicos en pacientes con insulinomas: síntomas de hipoglicemia, niveles plasmáticos de glucosa bajos y que se resuelve con la ingesta de carbohidratos, característica distintiva de los insulinomas y que se conoce como la 'triada de Whipple'. (Whipple AO & 101:1299–335., 1935)

Se debe tomar en cuenta la ubicación del insulinoma preoperatoriamente, pero si en el preoperatorio la localización no es clara o definitiva, en forma intraoperatoria la palpación y el ultrasonido son medios útiles para la detección de tumores. En la literatura adulta, estas modalidades han detectado un 65% -90% y 93% -100% de los tumores respectivamente. (Ravi K & 89:212-7, 2007)

En 2006 se propuso un sistema de estadificación TNM para tumores neuroendocrinos pancreáticos por la European Neuroendocrine Tumor Society (ENET TNM). Recientemente la Unión Internacional de Control de Cáncer reveló un sistema TNM, que recibió la aprobación del American Joint 23-25 Cancer Comitee (AJCC) y de la OMS. (Rindi G, 2006) (Sobin L, 2009)

ENET

T (Tumor primario)

TX Imposibilidad de estadificación de tumor primario

T0 Sin evidencia de tumor primario

T1 Tumor limitado a páncreas

T2 Tumor limitado a páncreas 2-4 cm

T3 Tumor limitado a páncreas con tamaño >4 cm o invasión a duodeno o conductos biliares

T4 Tumor invadiendo órganos adyacentes (estómago, bazo, colon y glándula suprarrenal) o la pared de grandes vasos (tronco celiaco, arteria mesentérica superior)

AJCC

T (Tumor primario) Tumor primario sin estadificación No evidencia de tumor primario

Tumor limitado a páncreas 2cm

Tumor extendido más allá del páncreas pero sin invadir tronco celiaco o arteria mesentérica superior.

Tumor que invade tronco celiaco o arteria mesentérica superior (Tumor irreseccable)

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica. Un abordaje quirúrgico abierto versus enucleación laparoscópica se basa en las características de el tumor (número, tamaño, ubicación y características histológicas). La mayoría de los Pan-NET en la cabeza del páncreas requieren una apertura abordaje quirúrgico Si es posible, se prefiere la enucleación laparoscópica porque se preserva más parénquima pancreático. (Priego P, 2007)

La confirmación de resección completa de la masa celular hiperfuncionante puede efectuarse con el uso de tests rápidos de detección de insulina, cuando se sospecha la presencia de tumores múltiples (determinación de insulina rápida en 8 minutos). La fístula pancreática es la principal complicación postoperatoria (14%), lo cual concuerda con los informes de las ultimas series.



Aunque se ha informado una tasa de recurrencia de hasta 7.2%. La persistencia del tumor se asocia con insulinomas múltiples asociados con MEN 1, con malignidad, y sin imagen (infección oculta) en el preoperatorio. La tasa de mortalidad postoperatoria de los rangos de insulinoma del 3% al 4%, y generalmente se asocia con metástasis enfermedad maligna o complicaciones postoperatorias relacionadas con cirugía abierta (peritonitis y sepsis secundaria a fístula pancreática, hemorragia intraabdominal, pancreatitis, y absceso infrahepático). (Mazzaferro V, 2007)

En el caso de recurrencia tumoral, el tratamiento quirúrgico es nuevamente la terapia de elección en todos los pacientes con enfermedad susceptible de ser resecada completamente⁴⁰. Aquellos pacientes con enfermedad avanzada pueden ser candidatos a cirugía citorreductora para mejorar la sintomatología²⁸. Incluso, se ha propuesto en enfermedad metastásica hepática bi-lobar, la hepatectomía total con trasplante hepático como una terapia que en casos seleccionados obtiene sobrevividas mayores al 75% a 5 años. (Fendrich V, 2006)

A pesar de los avances diagnósticos, todavía se observa que aproximadamente el 5% de los pacientes son portadores de insulinomas ocultos, situación que plantea importantes problemas de manejo clínico y quirúrgico. La mayoría de estos tumores se encuentran en la cabeza del páncreas.

El insulinoma es un tumor pancreático de baja incidencia, generalmente único, de pequeño tamaño y benigno, que aparece generalmente en mujeres en la quinta década de la vida, con un excelente pronóstico después de la cirugía una vez que ha sido previamente localizado por CT y / o MRI pancreático. Pruebas invasivas como ecoendoscopia pancreática ayuda a descubrir tumores no localizados inicialmente con pruebas no invasivas. La esperanza de vida parece ser normal en pacientes operados y curados después cirugía. La tasa de mortalidad, aunque baja, no es nula y se asocia con insulinoma maligno metastásico; Sin embargo, A pesar de esto, la enfermedad maligna permite un largo período de supervivencia. (Ravi K & 89:212-7, 2007) (Mazzaferro V, 2007) (Fendrich V, 2006)

Si bien en nuestra unidad médica contamos con algunas herramientas diagnosticas para patologías del páncreas como es la tomografía y la

resonancia magnética, los avances médicos para el diagnóstico y/o tratamiento de diferentes patologías que no son tan comunes desafortunadamente no se tienen al alcance de todos los hospitales de México, por lo cual se trata de realiza una medicina vanguardista con lo poco o mucho que se tiene, la Resonancia Magnetica Nuclear , La Tomografia son herramientas que se tienen a la mano y que nos aportan información valiosa para la localización de diferentes tumores pancreáticos, el insulinooma per se , requiere una amplia gama de conocimiento médico para poder pensar en ello, los tumores neuroendocrinos son patologías infrecuentes en nuestro medio, requieren de un equipo disciplinario médico-quirúrgico para poder realizar la medicina resolutive hacia el paciente, la cirugía de minima invasión actualmente ha sido la piedra angular en muchos tratamientos, no es la excepción en los tumores neuroendocrinos, donde la enucleación laparoscópica tiene como resultado las ventajas de procedimiento laparoscópica y menores índices de complicaciones postoperatorias, la recurrencia y la enfermedad metastasica requieren un manejo exhaustivo por parte del equipo oncológico de los hospitales.

Tomamos en cuenta este tema para la revisión de la literatura y el reporte de un caso en nuestro hospital, la retroalimentación de realizar reporte de casos es para darnos cuenta de la medicina vanguardista y la alta calidad diagnostica terapéutica que se realiza en nuestro país a pesar de la precariedad de algunas unidades hospitalarias, los retos médicos y los casos difíciles llevan a revisar literatura, buscar opciones terapéuticas que beneficien al paciente y que se apeguen a la máxima expresión latina de la medicina “primum non nocere”.

El abordaje del paciente en estos padecimientos requiere ser protocolizado, iniciando con los síntomas y la dieta por lo episodios recurrentes de hipoglicemia, posteriormente el diagnostico radiológico y bioquímico de lso tumores neuroendocrinos, además de buscar una asociación a un NEM, el abordaje quirúrgico requiere de una evaluación preoperatoria precisa para disminuir complicaciones y tomar en cuenta comorbilidades.



Recursos gráficos

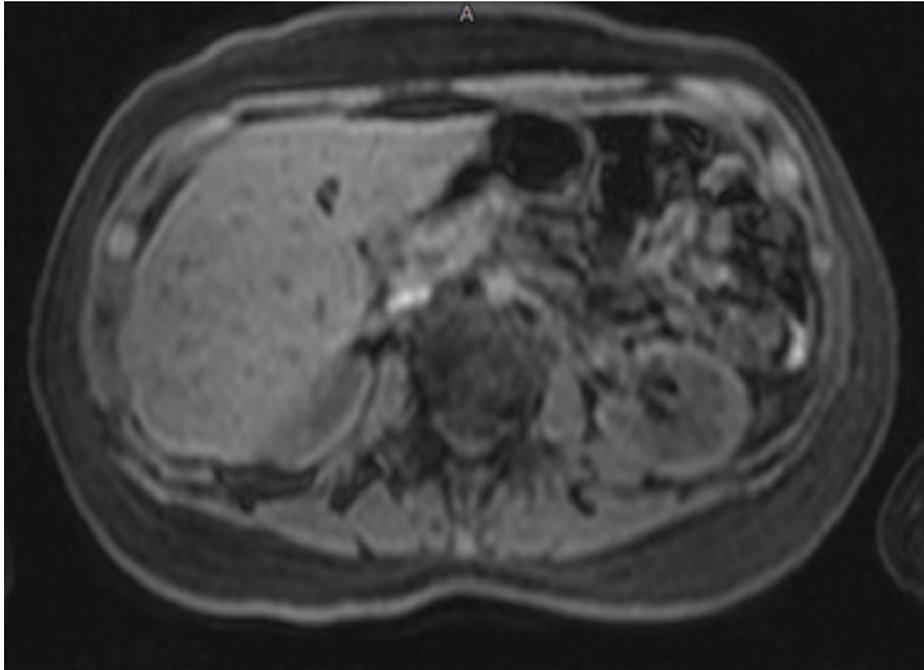


FIGURA 1 Y 2.
Resonancia magnetica
donde se observa
lesión en páncreas

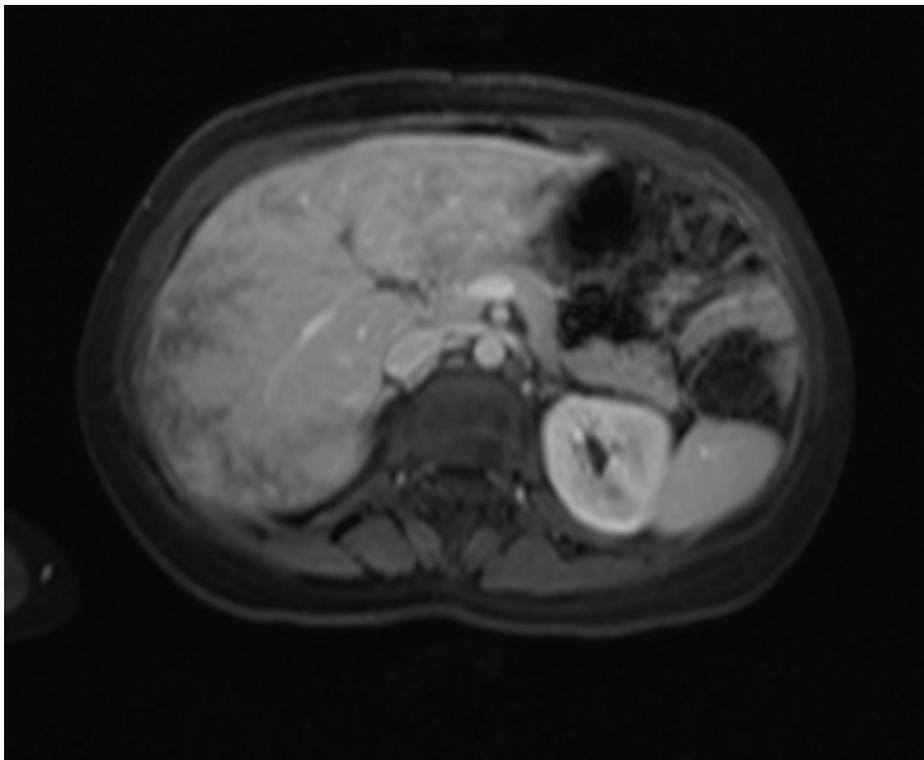




FIGURA 3
tomografía computarizada
con lesión en páncreas

Bibliografía

Alexakis N, N. J., & 22:183---205. (2008). Pancreatic neuroendocrine tumours. . Best Pract Res Clin Gastroenterol, 205.

Assalia A, G. M., & 28:1239. (2004). Laparoscopic pancreatic surgery for islet cell tumors of the pancreas. World J Surg , 28:1239.

Chandra P, Y. S. (2010). Management of intractable hypoglycemia with Yttrium-90 radioembolization in a patient with malignant insulinoma. Am J Med Sci , 340:414.

Fendrich V, L. P. (2006). An aggressive surgical approach leads to long-term survival in patients with pancreatic endocrine tumors. . Ann Surg, 244:845-51.

Jemal A, S. R. (2009). Cancer statistics. Cancer J Clin. , 225-249.

Jilesen AP, v. E. (2016). Postoperative complications. Worl J Surg, 729-48.

Kloppel G, H. P. (1988). Pancreatic endocrine tumors . Pathol Res Pract, 155-168.

Kulke MH, B. A. (2012). Neuroendocrine tumors. J Natl Compr Canc Netw., 10:724-64.

Mazzaferro V, P. A. (2007). Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? *J. J Hepatol.*, 4:460---6.

Mehrabi A, F. L. (2014). A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. . *Pancreas*, 86.

Priego P, S. A. (2007). Diagnosis and treatment of pancreatic insulinoma. *Esp Enferm Dig* , 22.

Ravi K, B. B., & 89:212-7. (2007). Surgical approach to insulinomas. *Ann R Coll Surg Engl* , 89.

Rindi G, K. G. (2006). TNM staging of foregut neuroendocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*, 449:395-401.

Service FJ, M. M. (1991). Functioning insulinoma. *Mayo Clin Proc* , 711-719.

Sheth S, H. R. (2002). Helical CT of islet cell tumors of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol*, 725-730.

Simonenko VB, D. P. (2006). Somatostatin analogues in treatment of gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors. *Klin Med* , 4-8.

Sobin L, G. M. (2009). Classification of Malignant Tumors. *TNM* , 336.

Tennvall J, L. O. (1992). Radiotherapy for unresectable endocrine pancreatic carcinomas. *Eur J Surg Oncol* .

Torrisi JR, T. J., & 60:1226. (1987). Radiotherapy in the management of pancreatic islet cell tumors. *Cancer* , 60:1226.

Whipple AO, F. V., & 101:1299–335. (1935). Adenoma of islet cells with hyperinsulinism. *Ann Surg*, 101:1299-335.