

## Manejo Quirúrgico del Insulinoma

EDUARDO BARBOZA\*, CARLOS RAMOS, CARLOS CALLE, VICTOR RONCEROS, JAIME PONCE

### RESUMEN

Presentamos nuestra experiencia en el manejo de los insulinomas en el período 1975 - 1998, habiendo operado 10 pacientes con diagnóstico clínico de insulinoma. A 8 pacientes se les encontró el tumor insulinoma. Una de ellos resultó tener un carcinoma de células insulares y otra presentó una hiperplasia glandular. De los insulinomas, un paciente lo tuvo en la cabeza del páncreas, requiriendo pancreatoduodenectomía proximal; 4 pacientes en la cola, practicándosele pancreatomectomía distal con esplenectomía y 3 en el cuerpo con sólo enucleación. Todos los pacientes evolucionaron satisfactoriamente, no volviendo a presentar cuadros de hipoglicemia. La paciente con cáncer tiene 7 años de operada, libre de enfermedad y la paciente con hiperplasia mejoró clínicamente sin volver a presentar sintomatología. La resección quirúrgica, idealmente con conservación del páncreas y del bazo (enucleación), es el tratamiento de elección; sin embargo, el cirujano deberá estar capacitado para las diferentes resecciones pancreáticas que deben practicarse de acuerdo a la localización del insulinoma, así como ofrecer en el momento actual la cirugía laparoscópica como una alternativa de avanzada de acuerdo a su capacitación. El internista y el gastroenterólogo deberán tener especial cuidado con pacientes que presentan signos evidentes de hipoglicemia y en especial los que presentan síntomas de tipo neurológico-psiquiátrico para evitar daño cerebral irreversible, recurriendo al dosaje de glucosa, insulina y péptido C para establecer el diagnóstico de insulinoma.

Palabras clave: Insulinoma, Tratamiento Quirúrgico.

### ABSTRACT

We present our experience in the treatment of insulinomas from 1975 to 1998, having operated 10 patients with clinical diagnosis of insulinoma. In 8 of them was founded the insulinoma tumor. One patient had a carcinoma of islet cells and the other one had a glandular hyperplasia. From the insulinomas' group, one patient it had in the head of the pancreas, requiring proximal pancreatoduodenectomy; 4 patients in the tail, requiring distal pancreatectomy with splenectomy and 3 in the body with enucleation only. All the patients did very well, and did not have anymore clinical hypoglycemia. The patient with cancer has been followed for 7 years; at present, free of disease and the patient with hyperplasia improved clinically. Surgical resection with the pancreas/spleen preservation (enucleation) is the treatment of choice; however, the surgeon must be able to practice the different pancreatic resections in accordance with the insulinoma location, as well as offer, at present, the laparoscopic resection as an advanced alternative in accordance with his training. The Internist and the Gastroenterologist must have special care with patients that have evident signs of hypoglycemia, specially whose present neurologic-psychiatric symptoms in order to avoid irreversible, cerebral damage, doing blood sugar level as well as insulin and peptid C in order to diagnose the insulinoma.

Key words: Insulinoma, Surgical Treatment.

### INTRODUCCION

Los insulinomas son tumores que pertenecen al grupo de tumores neuroendocrinos que se originan en los islotes de Langerhans, distribuidos a todo lo largo del páncreas y cuya presentación es infrecuente. Se caracterizan por la alta producción de insulina, reflejándose por cuadros severos de hipoglicemia. Los pacientes son operados después de muchos meses de padecimiento, incluso con daño cerebral por hipoglicemia severa y en muchos casos habiendo recibido

tratamiento psiquiátrico por alteraciones de conducta, producto de la acción de las catecolaminas, estimuladas por la hipoglicemia.

### MATERIAL Y METODOS

Fueron incluidos 10 pacientes con diagnóstico clínico de insulinoma del páncreas. Las edades fluctuaron entre 18 y 68 años en el período 1975 - 1998. En una primera etapa, 1975 -

\*Profesor Principal de Cirugía Universidad Peruana Cayetano Heredia. Departamento de Abdomen, Instituto de Enfermedades Neoplásicas.

1980, el diagnóstico clínico fue corroborado por sólo el dosaje de glicemia. A partir de 1980, se utilizó dosaje de insulina sérica y del péptido C. Posteriormente, se incorporó la tomografía abdominal y recientemente, la resonancia magnética. El diagnóstico histológico fue corroborado en los últimos años con inmunohistoquímica. Todos los pacientes fueron sometidos a laparotomía exploradora, ofreciéndoles las alternativas siguientes: Enucleación, resección de la cola, resección del cuerpo o resección de la cabeza del páncreas; de acuerdo a los hallazgos operatorios y por técnicas quirúrgicas convencionales.

## RESULTADOS

A 8 de los 10 pacientes operados se les encontró un insulinoma: 4 en la cola, 3 en el cuerpo, uno en la cabeza. Una paciente fue portadora de un carcinoma de células insulares y otra de hiperplasia de los islotes. El tiempo de enfermedad antes de plantearse el diagnóstico clínico fue de 9 meses (6-24 meses).

Los síntomas más frecuentes fueron el dolor de cabeza, mareos, convulsiones, pérdida del conocimiento, tendencia a sueño, sudor frío, palpitaciones. En cinco pacientes, los síntomas fueron confundidos con alteraciones psiquiátricas, siendo manejados por médico psiquiatra durante varios meses.

A los pacientes operados antes de 1980 se les hizo el diagnóstico solamente por dosaje de glucosa sanguínea ( $x$ : 25 mgr.). Posteriormente, una vez documentada la hipoglicemia menor de 40 mgr., el dosaje de insulina sérica fue mayor de 5 uU/mL, y del péptido C mayor de 1.25 mg/mL. La tomografía axial computarizada fue practicada en los últimos 4 pacientes, observándose en dos de ellos los signos del insulinoma. En un paciente se realizó resonancia magnética demostrándose la lesión en la cabeza del páncreas.

La resección quirúrgica fue el tratamiento curativo en todos los casos. Pancreatoduodenectomía con conservación del píloro (Operación de Whipple modificada)<sup>(1)</sup>, resección corporal del páncreas conservando la cabeza y la cola<sup>(2)</sup>, resección distal con y sin esplenectomía<sup>(3)</sup> y enucleación<sup>(4)</sup> fueron las diferentes técnicas quirúrgicas aplicadas, según los hallazgos operatorios.

El tiempo operatorio osciló entre 1.30 h. y 5 horas, dependiendo el tipo de cirugía. Neumonía post operatoria se presentó en una paciente; una paciente presentó drenaje linfático prolongado (18 días). No hubo fístula pancreática en ningún caso y el tiempo de hospitalización osciló entre 5 días (enucleación) y 14 días (Whipple). No hubo mortalidad y los 10 pacientes se encuentran curados. La paciente operada por carcinoma de los islotes tiene 7 años libres de enfermedad.

En 2 pacientes que fueron operados con evidente daño cerebral (disartría o dificultad en el andar o cambios de la personalidad) no mejoraron los síntomas.

A continuación comentamos 4 casos ilustrativos para orientar mejor a los grupos quirúrgicos:

### CASO I

Paciente de 21 años, sexo masculino, con cuadros

esporádicos de cambio de conducta, con actitudes agresivas y de conflicto, pérdida de conocimiento y convulsiones ocasionales. Fue visto por psiquiatra a fin de obtener control de síntomas. Hospitalizado en el HNCI se demostró hipoglicemia severa (menor de 40 mg.) que respondió a la aplicación de glucosa. Fue explorado quirúrgicamente, encontrándosele tumor en la cola del páncreas (Fig 1). Se le practicó pancreatectomía distal con esplenectomía con curación de los síntomas (Fig 2 y 2'1). Tiene 20 años de evolución asintomática. Los síntomas de alteración de conducta desaparecieron. Diagnóstico histológico: Insulinoma

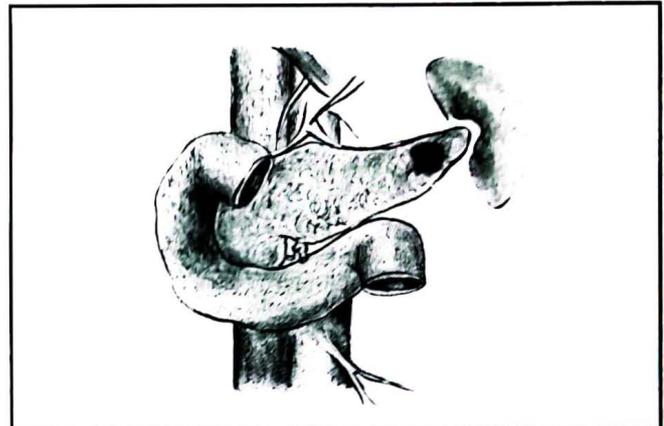


Fig. 1. Insulinoma de cola de páncreas.

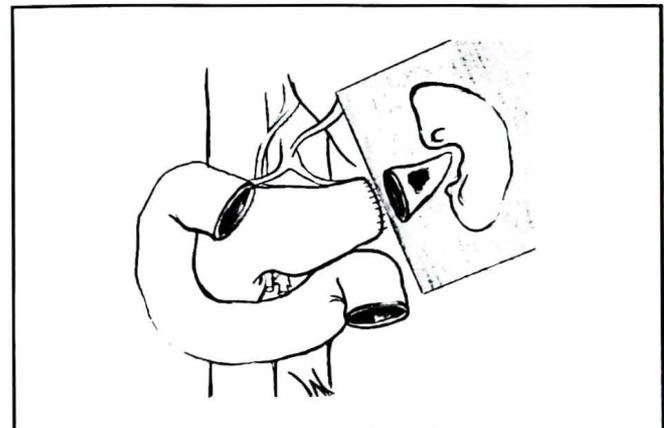


Fig. 2. Pancreatectomía distal con esplenectomía.

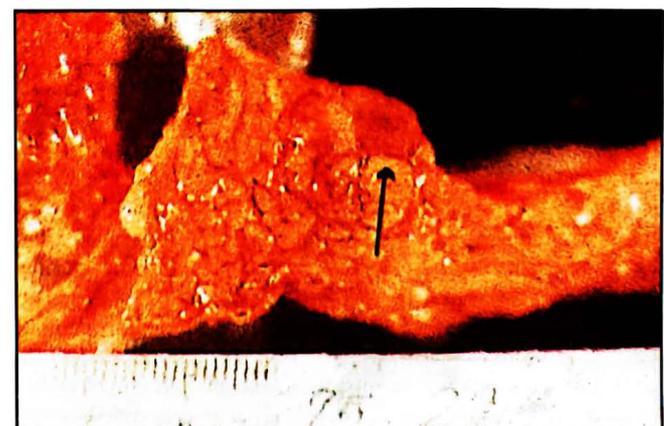


Fig. 2'1. Pieza operativa señalando insulinoma.

de la cola del páncreas.

#### CASO II

Paciente de 35 años, sexo masculino, con sobrepeso, hospitalizado en la CSP con cambios de personalidad y cuadros convulsivos que produjeron daño cerebral de varios meses de evolución traducidos clínicamente por disartria y dificultad para caminar. Recibió tratamiento psiquiátrico, sin mejoría clínica. Se detectó severa hipoglicemia (20 mg.) y elevación de insulina sérica (6 uU/mL). Tomografía abdominal reveló presencia de tumor de 2 cms. en borde inferior del cuerpo del páncreas (Fig 3). El paciente fue operado practicándosele enucleación de tumor de 20 mm. localizado en el cuerpo del páncreas (Fig 4 y 5). Tiene 9 años de evolución satisfactoria. Quedó con las secuelas neurológicas detectadas en el pre-operatorio por severos cuadros de hipoglicemia. Diagnóstico histológico: Insulinoma del cuerpo del páncreas.

#### CASO III

Mujer de 68 años de edad, obesa, con alteración de conducta por 6 meses de evolución, que motivó consulta psiquiátrica, sin mejoría. Evaluada en la CSP, se encontró severa hipoglicemia (25 mg), elevación del péptido C (1.75 ng/mL) y de la insulina sérica (6.5 uU/mL). Resonancia magnética demostró lesión en la cabeza del páncreas (Fig 6). La paciente fue operada practicándosele pancreatoduodenectomía con conservación del píloro (Fig 7, 8 y 9). Se encontró tumor de 15 mm. en el interior de la cabeza del

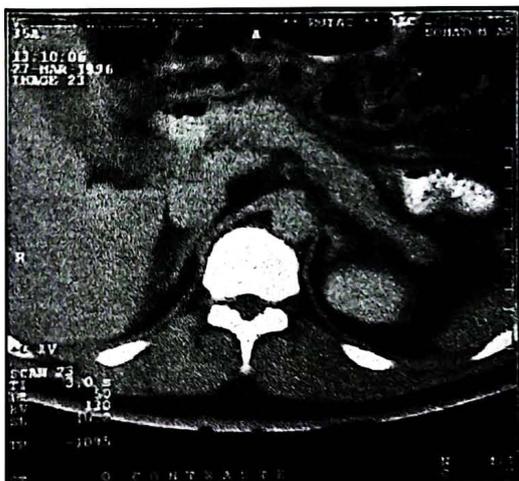


Fig. 3. TAC con insulinoma en cuerpo de páncreas.

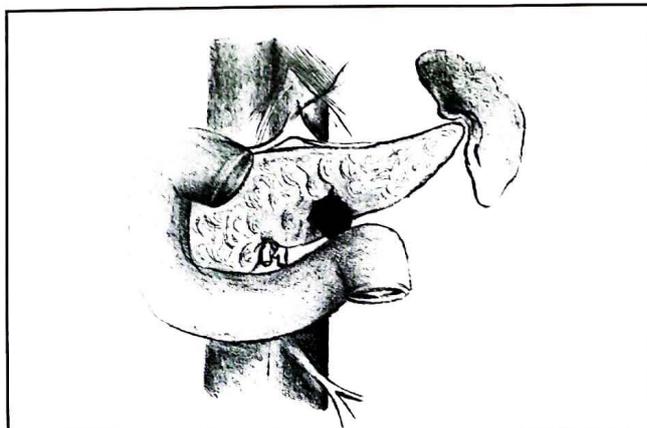


Fig. 4. Insulinoma en borde inferior de cuerpo de páncreas.

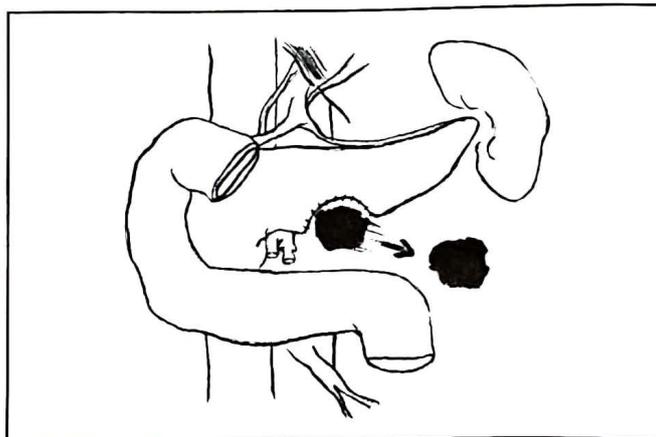


Fig. 5. Enucleación de insulinoma del cuerpo del páncreas.



Fig. 6. Resonancia magnética con insulinoma en la cabeza del páncreas.

páncreas (no palpable al momento de la operación) (Fig 10). Tiene 6 años de evolución satisfactoria y no ha vuelto a presentar cuadro de hipoglicemia. Diagnóstico histológico: Insulinoma de la cabeza del páncreas.

#### CASO IV

Paciente de 22 años de edad, sexo femenino, evaluada en la CJP y operada en el INEN por presentar masa pancreática detectada por TAC abdominal cuyos síntomas clínicos fueron náuseas persistentes y dolor epigástrico, sin síntomas de hipoglicemia. En el acto operatorio se encontró tumor de aspecto similar al insulinoma pero de 3 x 3 cms, localizado en el cuello del páncreas (Fig 11). Se practicó pancreatomectomía central, conservando parte de la cabeza del páncreas y uniendo la cola al intestino (Fig 12). La paciente evolucionó satisfactoriamente y tiene en la actualidad 7 años sin recurrencia tumoral. El diagnóstico histológico fue: Carcinoma de las Células de Langerhans.

#### DISCUSION

Los tumores endocrinos del páncreas son lesiones poco frecuentes entre 0.8-1 persona por millón de habitantes por año y pertenecen al grupo de tumores neuroendocrinos, generándose del grupo de células neuroendocrinas localizadas en los ductos

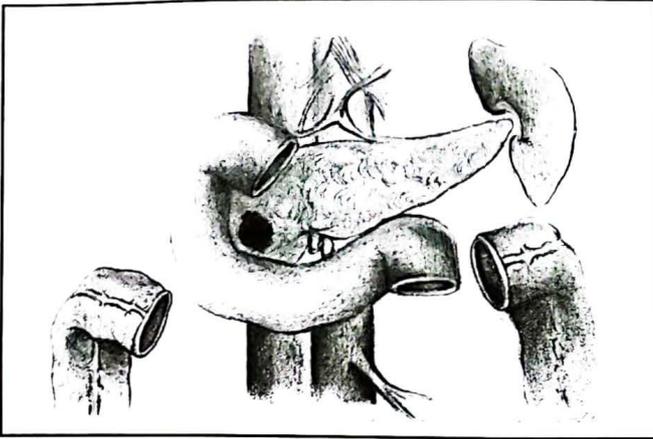


Fig. 7. Insulinoma de la cabeza del páncreas.

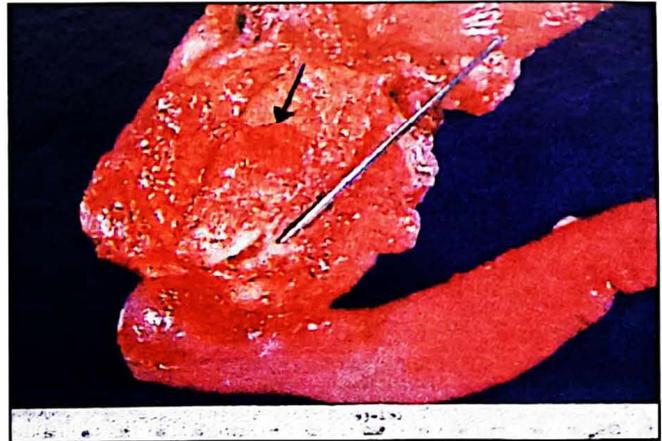


Fig. 10. Pieza operatoria mostrando conducto de Wirsung (estilete) e insulinoma (flecha).

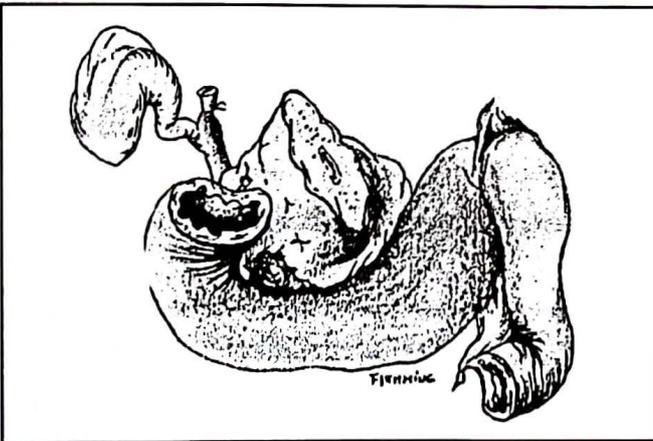


Fig. 8. Pieza operatoria (OP de Whipple) de insulinoma en la cabeza del páncreas.

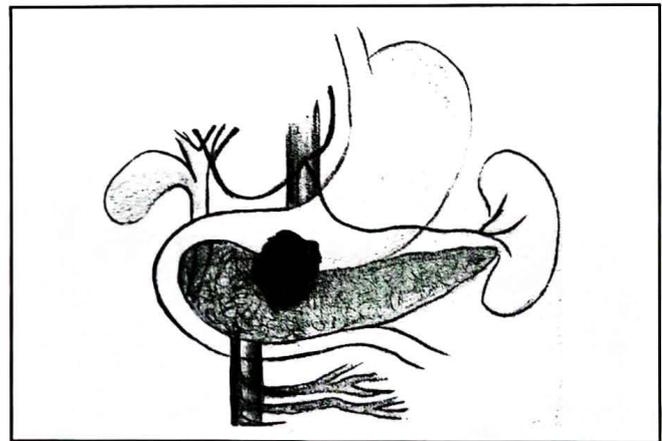


Fig. 11. Tumor en el cuello de páncreas.

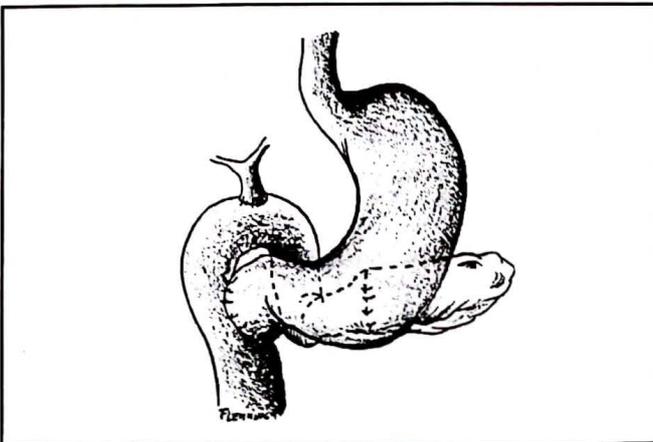


Fig. 9. Reconstrucción pancreato-yeyunal T-T, duodeno-yeyunal T-L y hepato-yeyunal T-L.

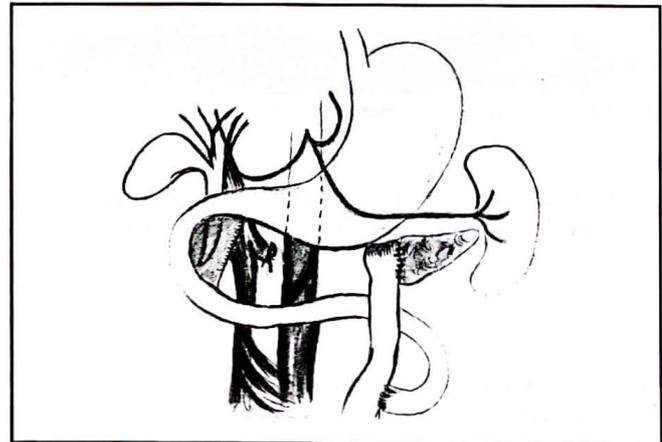
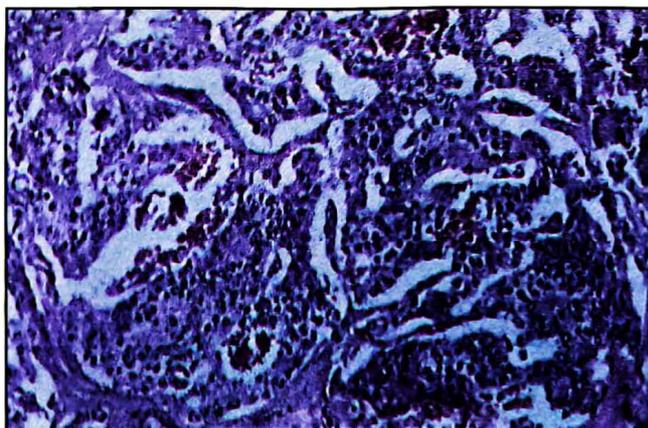


Fig. 12. Pancreatocetomía central con conservación de parte de la cabeza y anastomosis pancreato yeyunal T-L.

pancreáticos de donde crecen las células insulares. Histológicamente es imposible diferenciarlos de los tumores carcinoides de otras partes del tubo digestivo y es muy difícil diferenciar los tumores benignos de los malignos por no encontrarse mitosis con frecuencia, siendo la proporción de 10-1 a favor de los insulinomas benignos. Estos tumores se caracterizan por ser productores de hormonas, especialmente la insulina. Cuando se asocia a tumores neuroendocrinos se le conoce como neoplasia multiendocrina (MEN)<sup>(1)</sup>.

Langerhans describió por primera vez las islas de células pancreáticas en 1969 y su relación con el metabolismo de la glucosa fue establecido por Mincoswky en 1889 en experimentos de pancreatocetomía en perros que luego desarrollaron glucosuria. Banting descubrió la insulina en 1921 y en 1929 se extirpó el primer insulinoma por Roscoe Graham. Posteriormente Allen Whipple describió la clásica tríada para el diagnóstico clínico de signos de hipoglicemia, niveles de glicemia menores de 40 mg. y desaparición de los síntomas con la administración de glucosa.

Los insulinomas son los tumores endocrinos más frecuentes del páncreas (90%) siguiéndole el gastrinoma. Se presentan por igual en hombres y mujeres entre las edades de 20 y 75 años (x: 45), varían de tamaño pero lo más característico oscila entre 15 y 25 mm. de color de una fresa (rojizo oscuro), de consistencia blanda y bien delimitado (encapsulado); los de mayor tamaño generalmente son tumores malignos (10%). Se presentan como lesión única en el 90% y múltiple en el 10%, localizándose indistintamente en cabeza, cuerpo o cola del páncreas; 3% puede ser ectópico. Histológicamente presentan nidos y cordones de células B que no se diferencian de las células normales (Fig 13). Por inmunohistoquímica se puede detectar la insulina. Los tumores múltiples se asocian al síndrome MEN-1<sup>(2)</sup>. El exceso de insulina circulante es el responsable del síndrome típico. La proinsulina se forma en el retículo endoplásmico de las células B, la cual es convertida por enzimas proteolíticas en insulina y proinsulina péptido. Este proceso produce una salida de otro péptido asociado, llamado Péptido C compuesto de 31 aminoácidos, el cual es guardado en las células B y sale a la sangre en iguales concentraciones que la insulina. Los insulinomas producen por igual el péptido C.



**Fig. 13.** Corte histológico hematoxilina eocina de insulinoma del páncreas.

El diagnóstico se realiza por el cuadro clínico que es muy sugestivo de hipoglicemia de presentación intermitente y crónica, corroborado por el dosaje de glucosa, insulina y péptido C. El mayor problema que se tiene en el pre-operatorio es la identificación de la localización del tumor. Cuando éstos miden 2 cms. o más, la tomografía computarizada es capaz de detectarlos (Caso II), al igual que la resonancia magnética (Caso IV); sin embargo, la mayoría de insulinomas como miden menos de 2 cms. no son detectados por estos procedimientos. En líneas generales, la localización pre-operatoria es muy pobre, tanto por la tomografía, el ultrasonido o la resonancia magnética<sup>(3,4,5)</sup>.

En los últimos tiempos se recomienda el uso de ultrasonografía intra-operatoria y si es posible la ultrasonografía endoscópica en el que se reportan hasta 82% de positividad. A los procedimientos invasivos de dosaje de insulina por punción transhepática para medir los niveles en las diferentes zonas de la vena porta y de sus tributarias, se le asigna un resultado favorable en el 76% de los casos; sin embargo, es un procedimiento muy laborioso, muy invasivo y muy costoso. Recientemente, se está probando un nuevo estudio arteriográfico con la inyección selectiva de calcio, el cual estimula la producción de insulina.

El manejo quirúrgico debe exigir una amplia exploración de todo el páncreas para asegurar la no existencia de un segundo tumor, recordando que estos tumores siendo pequeños son muy difíciles de palpar y peor aún cuando están dentro de la cabeza del páncreas (Caso IV)<sup>(6,7)</sup>. Es importante recordar que el único tratamiento curativo es la resección quirúrgica y deberá tenerse presente la posibilidad de múltiples tumores como en el síndrome MEN-1 para controlar medicamente los síntomas hormonales antes de la operación.

De los 10 pacientes operados con diagnóstico de insulinoma, en 9 de ellos se sospechó por cuadro clínico y uno por características tomográficas de la lesión en una mujer joven, sin cuadro de hipoglicemia. Llama la atención el tiempo prolongado de padecimiento, a pesar de haber acudido por asistencia médica repetida en todos los casos y de haber sido manejada por especialista hasta tener evidente daño cerebral por cuadros severos de hipoglicemia en dos casos.

Queremos remarcar la importancia del dosaje de glicemia en todo paciente que presenta cuadros esporádicos de trastornos de la conducta, porque pudiera darse el caso de hipoglicemia no sospechada.

Otro de nuestros pacientes que operamos en el INEN fue un paciente de 35 años de edad que incluso fue operado en otra Institución previamente, practicándosele gastrectomía total por un supuesto cáncer que nunca se demostró y solo en el post operatorio, por análisis de rutina, encontraron hipoglicemia que mejoró con la administración de glucosa endovenosa. A este paciente debimos operarlo tres meses más tarde al haberse detectado niveles altos de insulina sérica y del péptido C, encontrándosele un insulinoma en el borde inferior del cuerpo del páncreas, inmediatamente detrás de donde había estado el estómago. Tiene pues el Médico, primero, y el Cirujano, después, sospechar de esta tumoración siempre que el paciente presente síntomas de hipoglicemia, como son: Dolor de cabeza, sensación de mareo, alteraciones de la visión, estado confusional, convulsiones, así como también los síntomas por liberación de catecolaminas como el sudor frío, debilidad muscular, palpitaciones, irritabilidad y hambre; estos síntomas pueden ser marcados en lo que a conducta irritable se refiere, y en muchos casos, interpretados como síntomas psiquiátricos; generalmente se presentan durante el ayuno prolongado o el ejercicio marcado y característicamente mejoran con la ingestión de carbohidratos, tanto que algunos pacientes logran mejorar su cuadro clínico cuando han aprendido a ingerir alimentos azucarados, tantas veces como ellos consideran necesario, lo que favorece el sobrepeso. Por cierto, si se sospecha cuadro de hipoglicemia, no se debe dudar de dosar la insulina y el péptido C para demostrar la presencia de un insulinoma.

En cuanto al tratamiento quirúrgico, clásicamente ha sido por laparotomía. En la actualidad con la cirugía laparoscópica, puede extirparse con el consiguiente menor traumatismo quirúrgico<sup>(9)</sup>. Nuestra experiencia es exclusiva por cirugía abierta, con excelentes resultados. En todos los casos se aplicó de acuerdo a la localización y su relación directa con el páncreas.

El Cirujano tiene que estar preparado para una simple enucleación como para una resección en cualquier localización,

practicando según sea el caso una pancreatectomía distal que incluye el bazo en la mayoría de casos o una pancreatoduodenectomía si el tumor está en la cabeza. En circunstancias inusuales, como el del Caso II, debemos procurar evitar la extirpación de toda la cabeza practicando pancreatectomía central, conservando parte de la cabeza y la cola con lo que evitamos que el paciente quede diabético<sup>16, 10, 11</sup>.

En una paciente no se encontró ningún tumor en el páncreas, por lo que se optó por la discutida opción de pancreatectomía distal a ciegas. El diagnóstico histológico demostró hiperplasia de los islotes y coincidentemente, la paciente no volvió a presentar sintomatología hipoglucémica. En la actualidad, no se recomienda en forma rutinaria la resección a ciegas, porque se ha demostrado que en un alto porcentaje de los casos, el insulinoma se encuentra localizado en la cabeza del páncreas, de allí la importancia de la ecografía endoscópica o intra-operatoria.

Recientemente han aparecido en la literatura informes de resección laparoscópica de insulinomas, el cual representa un reto que asumimos con seriedad y que consideramos como una alternativa viable en Cirujanos entrenados.

## CONCLUSIONES

Presentamos nuestra experiencia en el manejo quirúrgico de los insulinomas. 8 pacientes presentaron lesión única (4 en cola, 3 en el cuerpo y 1 en la cabeza). Una paciente resultó tener hiperplasia glandular de la cola y 1 paciente presentó un carcinoma a células insulares del cuello del páncreas. La resección quirúrgica por cirugía abierta fue curativa en todos los casos. Se recomienda el alto índice de sospecha en pacientes con cambios de conducta como una manifestación de hipoglucemia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Beauchamp RD; Thompson JC: Endocrine Tumors of the pancreas. Maingot's abdominal operations 10 Edition.p.1961-77.1997.
2. Demeure MJ, Klonoff DC, Karam JH, et. Insulinomas associated with multiple endocrine neoplasia type I: The need for a different surgical approach. *Surgery* 1991;110:998.
3. Doherty GM, Doppman JL, Shawker TH, et al: Results of a prospective strategy to diagnose, localize and resect insulinoma, *Surgery* 110:989-997,1991.
4. Doppman JL, Chang R, Fraker DL, et al: Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intra-arterial stimulation with calcium, *Ann. Inter. Med* 123:269-273,1995.
5. Maton PN, Miller DL, Doppman JL, et al: Role of selective angiography in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1987;92:913.
6. Waeber G, Gómez F, Bishof A. et al: Pancreatic insulinomas. A 15 years experience. *Arch. Surg.* 48:926-30.1997.
7. Norton JA, Shawker TH, Doppman JL, et al: Localization and surgical treatment of occult insulinomas. *An Surg* 1990;212:615.
8. Pozzessere G, Valle E, D'Alessio C, et al: Effects of spontaneous chronic hypoglycemic on central and peripheral nervous system in insulinoma patients before and after surgery: A neurophysiological follow up. *J. Clin Endocrinology. Met.* 82:1447-51. May 1997.
9. Sussman LA, Christie R, Whittle DE.: Laparoscopic excision of distal pancreas including insulinoma. *Aust NZJ. Surg.* 66:414-6. Jun 1996.
10. Udelsman R, Yeo CJ, Hruban RH et al: Pancreaticoduodenectomy for selected pancreatic endocrine tumors. *Surg Gynecol. Obstet* 1993;177:269.
11. Veldhuis JD, Norton JA, Wells SA, Jr, et al: Therapeutic controversy: Surgical versus medical management of multiple endocrine neoplasia (MEN) type I, *J Clin Endo Metab* 82:357-364,1997.
12. Whipple AO, Frantz VK: Adenoma of islet cells with hyperinsulinism: a review. *Ann Surg* 1935;101:1299.
13. Barboza E, Ronceros V, Medina L. Whipple Operation: A good alternative in different clinical situations. Abstract. American Hepato-Pancreatic. Biliary Congress. USA. Feb 1997.