

Insulinoma: una visión general.

Insulinoma: an overview.

José Pablo Madrigal Calderón¹, Adriana Carolina Masis Marroquín², Génesis Soto Cháves³ Javier Camacho Quesada⁴.

1, 2, 3 y 4 Médico general, Trabajador independiente, San José, Costa Rica.

Contacto: jomaca96@gmail.com

RESUMEN

Los insulinomas son los tumores neuroendocrinos más frecuentes, la mayoría son benignos y se localizan en el páncreas. Pueden ser esporádicos o estar asociadas a neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM1). Para realizar un diagnóstico oportuno es clave considerarlo en el diagnóstico diferencial de un paciente no diabético que se presenta con una hipoglicemia. La presentación clínica (tríada de Whipple), pruebas bioquímicas que confirmen una hipoglicemia hiperinsulinémica y la detección de una lesión tumoral en estudios de imagen son las partes fundamentales para el diagnóstico de esta neoplasia. El tratamiento curativo es quirúrgico, sin embargo, existen diferentes opciones terapéuticas tales como técnicas ablativas como la inyección de etanol o la ablación por radiofrecuencia, así como también es posible brindar manejo médico en pacientes no candidatos a cirugía.

Palabras Clave: Insulinoma, hipoglicemia, neuroendocrino

ABSTRACT

Insulinomas are the most common neuroendocrine tumors, most are benign and localized in the pancreas. They may be sporadic or associated with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). To make an early diagnosis it is key to consider it in the differential diagnosis of a non-diabetic patient who presents with hypoglycemia. The clinical presentation (Whipple's triad), biochemical tests that show hyperinsulinemic hypoglycemia and the evidence of a mass in imaging studies are fundamental aspects for diagnosis. The only curative intervention is surgery, however, there are different therapeutic options such as ablation techniques with ethanol or radiofrequency ablation; medical treatment is also an option for patients who are not candidates for surgery.

Keywords: Insulinoma, hypoglycemia, neuroendocrine.

Cómo citar:

Madrigal Calderón J. P. et al. Insulinoma: Una visión general. Revista Ciencia Y Salud, 6(4), Pág. 105-110. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i4.463>

Recibido: 22/Mar/2022

Aceptado: 06/Jul/2022

Publicado: 12/Ago/2022



INTRODUCCIÓN

El insulinoma es el tumor neuroendocrino más frecuente y se origina de las células beta del páncreas. Aproximadamente el 90% de los casos son benignos, esporádicos y menores a 2 cm. El restante 10% son malignos (cuando presenta invasión local o metástasis a distancia), los cuales suelen ser mayores a 3 cm y asocian metástasis linfáticas (principalmente en retroperitoneo), hígado, peritoneo, entre otras.¹⁻⁴ La manifestación clínica principal de los insulinomas es la hipoglicemia; en pacientes no diabéticos se debe realizar diagnóstico diferencial ante una hipoglicemia con un insulinoma, nesidioblastosis e hipoglicemia autoinmune.⁵

A pesar de ser una condición que se describió por primera vez hace más de cien años, su diagnóstico continúa pasando por alto. La mayoría de los tumores causan síntomas cuando son pequeños, lo que permite un diagnóstico temprano y un tratamiento definitivo, sin embargo, más de la mitad de los pacientes son sintomáticos durante al menos 3.6 años antes de que se les dé el diagnóstico adecuado.⁶ Por lo anterior, es importante comprender los aspectos más importantes de estos tumores, de manera que se pueda realizar un diagnóstico oportuno y brindar el manejo adecuado.

Materiales y métodos

Para la elaboración de la presente revisión bibliográfica se realizó una búsqueda avanzada en bases de datos tales como Google académico, The New England Journal of Medicine, ClinicalKey, PubMed, Elsevier, ScienceDirect y SpringerLink con la finalidad de obtener y analizar bibliografía de no más de 5 años de antigüedad. Se utilizaron palabras clave tales como: “insulinoma”, “hipoglicemia” en combinación con términos como “epidemiología”, “diagnóstico”, “manejo”, “pronóstico”. La selección de la información se centró en recursos recientes y relevantes como guías de manejo, reportes de caso y revisiones bibliográficas, tanto en español como en inglés, para brindar una visión general actualizada sobre esta patología.

DISCUSIÓN

Epidemiología

El insulinoma corresponde a una neoplasia infrecuente, con una incidencia reportada de 1-4 casos por millón de habitantes aproximadamente.¹⁻² Un 5% de los casos se encuentra asociado a NEM.⁷ Se presenta con más frecuencia en el género femenino, con una edad promedio de aparición a los 48.8 años.⁶ En pacientes que presentan insulinoma a edades más tempranas o múltiples lesiones concomitantes se debe sospechar de NEM.⁸

Manifestaciones clínicas

Los insulinomas son tumores neuroendocrinos, los cuales se ubican en la mayoría de los casos en el páncreas, predominantemente en el cuerpo y cola.³ Únicamente el 2% se localiza en otros sitios como duodeno (más común), bazo, tejido periesplénico, ligamento hepatoduodenal, entre otros.^{1, 5}

Estos tumores generan un estado endógeno de hiperinsulinemia e hipoglicemia, de ahí deriva la gran morbilidad asociada a estas neoplasias. Característicamente se van a presentar síntomas adrenérgicos (tales como temblores, ansiedad, palpitaciones) y neuroglucopénicos (confusión, alteraciones visuales, convulsiones).^{1, 9} La tríada clínica clásica (tríada de Whipple) consiste en síntomas de hipoglicemia, evidencia de glucosa plasmática menor a 50 mg/dl y resolución de los síntomas con la administración de glucosa.^{1, 10}

Los insulinomas pueden estar asociados a NEM1, un síndrome con patrón de herencia autosómico dominante, causado por mutaciones en el gen supresor de tumores MEN1. Los tumores neuroendocrinos comúnmente asociados con NEM1 son los gastrinomas duodenales y los insulinomas pancreáticos.¹¹

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante la presencia de la tríada de Whipple, la confirmación mediante pruebas de laboratorio de hipoglicemia hiperinsulinémica y hallazgos en estudios de imagen de una lesión tumoral en páncreas.⁷ Sin embargo, aproximadamente el 2% de los insulinomas ocurre de manera ectópica, por este motivo en escenarios en que se sospecha de esta patología por hallazgos bioquímicos, pero no se localiza ninguna lesión intrapancreática, se deben realizar pruebas adicionales de imagen con el fin de localizar la lesión, pues es necesario para la resección quirúrgica.⁵

La demostración de niveles séricos de insulina inapropiadamente elevados durante un episodio de hipoglicemia, el cual puede ser espontáneo o inducido (prueba de ayuno de 72 horas).^{7, 10} Los criterios bioquímicos para el diagnóstico de insulinoma son: glicemia menor a 55mg/dl, insulina mayor a 3 U/ml, péptido C mayor a 0.2 nmol/L y proinsulina mayor a 5 pmol/L. Adicionalmente, se debe contar con pruebas negativas de sulfonilureas en plasma y orina, así como niveles normales de b-hidroxibutirato.²

Recientemente se ha considerado la utilidad de ciertos índices para facilitar el diagnóstico temprano; se menciona en la literatura la aplicabilidad de la hemoglobina A1c (HbA1c) y la albúmina glicosilada (AG), como parámetros de gran utilidad en pacientes con insulinoma que tienen hipoglicemia crónica, debido a que estos valores disminuyen en esta patología.^{6, 12} Torimoto y colaboradores realizaron un estudio donde comparaban la HbA1c y la AG en pacientes con diagnóstico de insulinoma y en pacientes sanos. En dicho estudio se obtuvieron valores de HbA1c en 4.7 \pm 0.4% y de AG en 11.6 \pm 1.8% en la población con insulinoma, comparado con 5.7 \pm 0.3% y 14.5 \pm 1.0% en la población sana, respectivamente. De este modo, proponen un valor de corte de HbA1c de 5.0 % y de GA de 12.4% como tamizaje para insulinoma en pacientes con historia de hipoglicemia desde la primera consulta a un servicio de emergencias.¹²

La identificación de la lesión pancreática o extrapancreática por medio de estudios de imagen es parte fundamental del diagnóstico, siendo el método de elección para su detección la tomografía axial computarizada (TAC) o el ultrasonido endoscópico.^{1, 10} Otras técnicas de detección son la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) utilizando como radiotrazador el galio 68-DOTATE.⁵ El mayor reto con los insulinomas es su localización debido a que son frecuentemente lesiones menores de 1 cm, por lo que a veces no son visibles por los métodos convencionales tales como ultrasonido (23%), gamagrafía con octreótido (42%), TAC (50 a 60%) y resonancia magnética nuclear (66%). Es por dicha razón que en lesiones subcentrímetricas se debe recurrir a métodos de diagnósticos invasivos para poder localizar la fuente de la hiperinsulinemia, siendo los que tiene mayor sensibilidad el muestreo venoso transhepático percutáneo (90%), ultrasonido transoperatorio (89%) y el ultrasonido endoscópico (70 a 80%).¹³

Los tumores neuroendocrinos expresan receptores de somatostatina, por lo que se ha utilizado como método de detección la centellografía de receptores de somatostatina con octreótido marcado, sin embargo, para la detección de insulinomas la sensibilidad de este estudio es baja, alrededor de 50% aproximadamente.¹⁴ Otro método diagnóstico utilizado es el marcaje de los receptores de péptido similar al glucagón-1 (GLP-1R, por sus siglas en inglés) con exendin-4.⁵ El receptor de GLP-1 está sobreexpresado en los insulinomas y se ha observado que su expresión es hasta 5 veces mayor que en las células beta normales, de ahí su utilidad para el diagnóstico. El exendin-4 es un análogo más estable del GLP-1 que de igual manera se une a los receptores, pero no sufre degradación por peptidasas, motivo por el que se utiliza como ligando marcado para los GLP-1R.¹¹

En el estudio histológico de la muestra se obtendría un resultado positivo para tumor neuroendocrino e inmunohistoquímica positiva para sinaptofisina y/o cromogranina A, B o C.² Un reciente estudio en Dinamarca publicado en el 2019 con 80 pacientes con insulinomas concluyó que los tumores malignos mostraron una tinción reducida para insulina y proinsulina, pero en cambio una tinción aumentada para glucagón.¹³

Manejo

La intervención quirúrgica es el tratamiento de elección y es la única opción curativa para los insulinomas (curativa en aproximadamente el 90% de los casos); el manejo quirúrgico permite la resección de la lesión, así como el análisis histológico e inmunohistoquímico de la muestra.¹⁵ Las intervenciones pueden ser enucleación del insulinoma, pancreatometomía parcial o total o cirugía de Whipple, dependiendo de la localización anatómica del tumor, entre otros factores.^{1, 8, 10} En contraste con las otras neoplasias neuroendocrinas pancreáticas que suelen ser tumores malignos, los insulinomas son en un 90% tumores benignos. Aunque no está completamente establecidos los criterios de malignidad para este tipo de neoplasia, los insulinomas malignos generalmente son más grandes y con mayor índice de proliferación y representan únicamente el 10% de los casos, por lo que se prefiere el manejo quirúrgico con enucleación tumoral en lugar de una resección pancreática, con el fin de preservar la mayor cantidad de tejido del páncreas.¹³

Para los casos en los que no es posible una resección quirúrgica adecuada, existen diferentes estrategias terapéuticas tales como las terapias de ablación, como inyección con etanol, embolización arterial transcatóter, ablación por microondas, ablación por radiofrecuencia, entre otras¹⁵; y tratamiento médico con esteroides orales o intravenosos, diazóxido, o análogos de somatostatina como el octreótido, donde lo que se busca es prevenir la hipoglicemia.^{2, 3, 8}

En la actualidad no hay estudios suficientes para comparar la efectividad entre estas técnicas para insulinoma. Entre la evidencia disponible, la ablación con etanol y la ablación por radiofrecuencia parecen tener la mayor efectividad. Se ha documentado que la ablación con etanol guiada por ultrasonido endoscópico es una técnica mínimamente invasiva, segura y eficaz para el manejo de neoplasias pancreáticas localizadas. De manera general, la concentración de etanol varía entre 95 y 99% y el volumen de etanol administrado no debe ser mayor a la mitad del volumen del tumor.¹⁵ La ablación por radiofrecuencia se ha utilizado en el manejo de otros tumores sólidos en estadios tempranos, como los tumores hepáticos y se ha planteado que su uso podría ser una alternativa curativa en el manejo de los insulinomas, dado que suelen ser lesiones únicas y pequeñas al momento del diagnóstico. Se busca la destrucción del tejido neoplásico a través de necrosis térmica coagulativa.^{3, 15} Esta técnica se puede considerar cuando la neoplasia se ubica en la porción anterosuperior e inferior del páncreas, dado que el conducto pancreático principal se localiza en la porción posterosuperior. El uso de esta técnica para el tratamiento de los insulinomas se describió por primera vez en el año 2009 y se ha utilizado desde entonces en solo unos cuantos casos, por lo que aún resulta necesario que se realicen estudios con más pacientes para definir su eficacia y seguridad como alternativa curativa a la cirugía.³

En los casos con lesiones metastásicas, dependiendo de su localización, se puede considerar resecar la mayor cantidad de lesiones posibles, dado que estas suelen ser funcionales (secretan insulina), por lo que la intervención quirúrgica citorreductora busca controlar la secreción hormonal y los síntomas asociados.^{2, 4}

Pronóstico

Los insulinomas benignos presentan una tasa de remisión postquirúrgica de 77-100%, con un 5% de recidiva. Por otra parte, los casos malignos presentan una tasa de recidiva de 63%, una supervivencia de 4 años en promedio si se logra la resección completa y de 11 meses en los casos en los que solo fue posible la toma de biopsia, pero no su resección.²

Peltola y colaboradores realizaron una investigación para valorar el pronóstico a largo plazo en pacientes con insulinoma. Encontraron que en este grupo de pacientes existe una mayor morbilidad asociada a condiciones como fibrilación auricular, obstrucción intestinal, pancreatitis y posiblemente cáncer de mama y riñón. Aunque se ha demostrado una asociación directa con comorbilidades cardiovasculares, como la fibrilación auricular, no se ha logrado establecer claramente el mecanismo fisiopatológico. Se ha demostrado que la hipoglicemia induce arritmias cardíacas en personas con diabetes, sin embargo, el efecto potencial de la hipoglicemia en pacientes con insulinoma no está claro.¹⁶

CONCLUSIONES

Los insulinomas si bien son tumores infrecuentes, son los tumores neuroendocrinos más comunes. La manifestación clínica más frecuente es la hipoglicemia y al menos la mitad de los pacientes son sintomáticos desde etapas tempranas, pese a esto, su diagnóstico pasa por alto, dado que no siempre se sospecha inicialmente; en pacientes no diabéticos que se presenten al servicio de emergencias con clínica de hipoglicemia, se han establecido parámetros bioquímicos (por ejemplo, la HbA1c y la AG) como tamizaje para orientar la sospecha clínica. Es de suma importancia conocer la presentación clínica, los parámetros bioquímicos y los hallazgos en estudios de imagen que permiten un diagnóstico temprano de insulinoma con el fin de poder dar el tratamiento adecuado oportunamente.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores niegan conflictos de interés que declarar.

Fuente de financiamiento

Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Núñez L, Perdomo D, Garzón L. Insulinoma simulando una epilepsia: reporte de caso. Rev Chil Endo Diab. 2021; 14(1): 17-20.
2. Montañez C, Gómez R. Insulinoma maligno: presentación de un caso. Rev Venez Endocrinol Metab. 2019; 17(3): 111-117.
3. Yao C, Wang X, Zhang Y, et al. Treatment of Insulinomas by Laparoscopic Radiofrequency Ablation: Case Reports and Literature Review. Open Med (Wars). 2020; 15: 84-91.
4. Yu J, Ping F, Zhang H, et al. Clinical Management of Malignant Insulinoma: a single Institution's experience over three decades. BMC Endocr Disord. 2018; 18(1): 1-7.
5. Garg R, Memon S, Patil V, et al. Extrapancreatic insulinoma. World J Nucl Med. 2020; 19(2): 162-164.
6. Fujikawa PY, Youssef KSR, Yi B. Insulinoma in a Middle-Aged Man Presenting With Hypoglycemia. Am Surg. 2020; 3134820949512.
7. Fierro L, Tapiero M, Flórez A, et al. Diabetes posterior a tratamiento no quirúrgico de un insulinoma maligno: reporte de caso y revisión literatura. Rev Colomb Cancerol. 2020; 24(1): 30-36.
8. Dudum R, Murthy VK. Keeping a Low Profile: Insulinoma. Am J Med. 2019; 132(10): 1160-1162.

9. Câmara-de-Souza AB, Toyoshima MTK, Giannella ML, et al. Insulinoma: A retrospective study analyzing the differences between benign and malignant tumors. *Pancreatology*. 2018; 18(3): 298-303.
10. Bustamante J, Pérez A, Huarachi N, et al. Hipoglucemia en una paciente no diabética. *Med Gen Fam*. 2020; 9(1): 38-40.
11. Christ E, Antwi K, Fani M, Wild D. Innovative imaging of insulinoma: the end of sampling? A review. *Endocr Relat Cancer*. 2020; 27(4): R79-R92.
12. Torimoto K, Okada Y, Tanaka Y, et al. Usefulness of hemoglobin A1c and glycated albumin measurements for insulinoma screening: an observational case-control study. *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 174.
13. Andreassen M, Ilett E, Wiese D, et al. Surgical Management, Preoperative Tumor Localization, and Histopathology of 80 Patients Operated on for Insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(12):6129-6138. doi:10.1210/jc.2019-01204
14. Jansen TJP, van Lith SAM, Boss M, et al. Exendin-4 analogs in insulinoma theranostics. *J Labelled Comp Radiopharm*. 2019; 62(10): 656-672.
15. Mele C, Brunani A, Damascelli B, et al. Non-surgical ablative therapies for inoperable benign insulinoma. *J Endocrinol Invest*. 2018; 41(2): 153-162.
16. Peltola E, Hannula P, Huhtala H, et al. Long-term morbidity and mortality in patients diagnosed with an insulinoma. *Eur J Endocrinol*. 2021; 185(4): 577-586.