



CASO CLÍNICO

Insulinoma: presentación neuro psiquiátrica, caso clínico y revisión de la literatura

Insulinoma: neuropsychiatric presentation, clinical case and literature review

Luis Ángel Rodríguez^a, Franco M. Nazario^b

^a Médico internista. Centro de Investigación en Medicina Interna del Hospital de Alta Complejidad "Virgen de la Puerta". Maestro en Ciencias en Investigación Clínica, Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo, Perú.

^b Residente de tercer año de medicina interna del Hospital de Alta Complejidad "Virgen de la Puerta". Trujillo, Perú.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 26 06 2021.

Aceptado: 18 11 2021.

Palabras clave:

Insulinoma;
Alucinaciones;
Convulsiones.

Key words:

Insulinoma;
Hallucinations; Seizures.

RESUMEN

Antecedentes: el insulinoma es un tumor infrecuente que desencadena cuadros de hipoglicemia manifestados por los clásicos síntomas vegetativos y neuroglucopénicos. En oportunidades se agregan manifestaciones neuropsiquiátricas y con sintomatología muy solapada que puede pasar desapercibida y hasta confundida con otras patologías retrasando su diagnóstico. Objetivo: presentar un caso de insulinoma con manifestaciones neuropsiquiátricas. Caso clínico: mujer de 37 años de edad inicia con cuadro convulsivo que fue catalogado como epilepsia resistente a tratamiento farmacológico. A esto se suman episodios de cefaleas holocraneanas, desorientación y alucinaciones que debido a su asociación con hipoglicemia lleva a plantear el diagnóstico de insulinoma, cuya presencia fue confirmada a través de tomografía y resonancia abdominal y posterior biopsia. La paciente fue intervenida, tolerando bien el acto quirúrgico y no volvió a presentar cuadros neuropsiquiátricos. Fue dada de alta sin tratamiento anticonvulsivante. En controles posteriores se evidencia ausencia de toda sintomatología, incluyendo convulsiones. Conclusión: el insulinoma puede manifestarse con cuadro neuropsiquiátrico y ser confundido con otra patología, retrasando su diagnóstico.

SUMMARY

Background: Insulinoma is an infrequent tumor that triggers a hypoglycemic state symptoms manifested by classic vegetative and neuroglycopenic symptoms. Sometimes neuropsychiatric manifestations are present and offer overlapping symptoms that can cause confusion with other pathologies and delay a correct diagnosis. Objective: to present a case of insulinoma with neuropsychiatric manifestations. Clinical case: a 37-year-old woman debut with a seizure classified as epilepsy, which cannot be controlled with drug treatment with the later addition of holocranial headaches, disorientation and hallucinations. Due to its association with hypoglycemia, the diagnosis of insulinoma was proposed. Said diagnosis was later confirmed through tomography and contrasted enhanced abdominal resonance as well as by biopsy. Patient tolerated surgery, the neuropsychiatric symptoms did not return and she was discharged. Since it was considered that the seizures were part of the manifestations of insulinoma, the anticonvulsant treatment was swas suspended and an absence of all symptoms, including seizures, was seen in the patient's follow-up visits. Conclusion: insulinoma can manifest with neuropsychiatric symptoms and be confused with, delaying its diagnosis.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: luisangel1982@hotmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2021.11.004>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2019 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

El insulinoma, la neoplasia neuroendocrina productora de hormona más frecuente del páncreas, tiene una incidencia aproximada de 1 a 3 casos por millón de habitantes por año¹. La presentación frecuentemente se da entre la cuarta y quinta década de la vida, con ligera prevalencia mayor en mujeres; la mayoría son únicos (90%), menos del 10% son malignos y de ellos hasta el 10% puede estar asociado a una neoplasia endocrina múltiple 1 (NEM1)^{1,2}. La hipoglicemia en ayunas se presenta hasta en el 73% de la población, siendo el hallazgo más característico la hipoglicemia postprandial, presentándose en alrededor del 20% de los casos³. Las manifestaciones clínicas derivadas de la hipoglicemia pueden ser variadas, destacando la sintomatología simpático adrenal (palpitaciones, diaforesis, temblores, ansiedad, nerviosismo, hambre) y la neuroglucopélica (confusión, cambios visuales, comportamiento inusual, alucinaciones, convulsiones, letargia, cefalea, pérdida de conciencia)^{1,3}.

El diagnóstico inicia principalmente con la triada de Whipple: 1) síntomas característicos de hipoglicemia, 2) glucosa sérica baja al momento de los síntomas y, 3) resolución de los síntomas cuando la glucosa vuelve a la normalidad^{1,3}. Sin embargo, esta triada no solo es causado por los insulinomas, también existen otras causas; por ejemplo tumores productores de IGF-2, enfermedades por almacenamiento de glucógeno, administración de insulina o sulfonilureas, insulinomatosis, síndrome paraneoplásico y nesidioblastosis en el páncreas, entre otras¹. El diagnóstico bioquímico se realiza a través de la prueba del ayuno en la que después de 72 horas de ayuno, se busca detectar

hipoglicemia asociada a hiperinsulinismo. Los criterios de positividad de esta prueba incluyen: insulina sérica ≥ 6 $\mu\text{U/ml}$ más glucosa en sangre menor a 55 mg/dl y péptido C ≥ 2 ng/mL^{1,3,4}. En cuanto a la ubicación del tumor, las pruebas de imagen varían en sensibilidad teniendo la tomografía trifásica un 60 a 80%, la resonancia magnética (imágenes ponderadas en T1 + T2 + supresión de grasa) un 85 a 90% y la ecografía endoscópica un 75 a 90% de sensibilidad. El tratamiento principalmente es quirúrgico (con tasa curativa de hasta 90%), aunque también se han descrito casos de manejo médico conservador^{1,3}.

CASO CLÍNICO

Mujer de 37 años de edad sin comorbilidades previas inicia enfermedad seis meses antes del ingreso con cuadro convulsivo (convulsiones tónico clónicas generalizadas) que médico neurólogo catalogó como epilepsia. Se inicia tratamiento con fenitoína obteniendo solo control parcial del cuadro convulsivo. Luego de dos meses, por persistencia de sintomatología, se agrega leviteracetam con lo cual disminuye la frecuencia de las convulsiones sin desaparecer del todo.

Un mes antes del ingreso se agrega cefalea holocraneal tipo pulsátil de intensidad 7/10 intermitente que no cede con analgésicos comunes (paracetamol, ibuprofeno). El día del ingreso presenta dos episodios convulsivos por lo que acude al servicio de urgencias donde se la evidencia desorientada en tiempo, espacio y persona, presentando además un déficit motor derecho. Dentro de los análisis de emergencia se encontró una glucosa sérica de 14 mg/dl (ver Tabla 1).

Tabla 1. Principales exámenes de sangre realizados a la paciente

EXAMEN REALIZADO	RESULTADO OBTENIDO	VALOR PARA POSITIVIDAD
TEST DE AYUNO		
Glucosa sérica (mg/dL)	46	Menor de 45
Insulina sérica ($\mu\text{UI/ml}$)	19	Mayor a 6
Péptido C sérico (ng/ml)	3,11	Mayor a 0,6
Índice insulina/glicemia	0,41	Mayor a 0,3
OTROS ANÁLISIS REALIZADOS		
Glucosa sérica (ingreso a emergencia) (mg/dL)	14	Mayor 60*
Cortisol en ayunas ($\mu\text{g/dL}$)	15,5	5 - 25
Perfil tiroideo:		
TSH (mUI/L)	3,03	0,37 - 4,7
T4 libre (ng/dL)	1,54	0,9 - 2,3
Marcadores tumorales		
CEA (ng/ml)	3,33	Menor de 5
Ca125 (UI/ml)	26,62	Menor de 46
Ca19,9 (UI/ml)	1,21	Menor de 40
AFP (ng/ml)	1,28	Menor de 10

Abreviaturas: TSH: hormona estimulante de tiroides, CEA: antígeno carcinoembrionario, AFP: alpha fetoproteína.

* valor de glucosa sanguínea para no considerar hipoglicemia.

Paciente es hospitalizada en servicio de medicina interna donde no presenta cuadro de convulsiones (continuaba con medicación de fenitoína y leviteracetam); sin embargo, inició con alucinaciones visuales referidas como: “veo gente muerta que me habla” además de agitación psicomotriz. Estos episodios fueron de preferencia nocturnos (paciente se negaba a almorzar por miedo), asociados a cuadros de hipoglicemias y revertían con la administración de dextrosa al 33,3 %.

Por la sospecha clínica de insulinoma se le realiza el test del ayuno que resulta positivo para insulinoma. Se realiza una tomografía abdominal con contraste donde se evidencia el tumor sospechoso de insulinoma (ver Figura 1). La paciente ingresa a cirugía para enucleación pancreática la cual fue exitosa con recuperación completa, no volviendo a presentar cuadros de hipoglicemias ni clínica neuropsiquiátrica. Fue dada de alta y en consultorio externo se suspendió todo tipo de medicación la paciente no presentaba ninguna sintomatología neuropsiquiátrica. El resultado de anatomía patológica de la pieza operatoria con su inmunohistoquímica (ver Tabla 2) confirma diagnóstico de insulinoma.

DISCUSIÓN

En nuestra paciente, el insulinoma se manifestó con sintomatología neuropsiquiátrica, inicialmente catalogada como epilepsia. Es importante tener en cuenta que la literatura describe una variedad de síntomas neuropsiquiátricos asociados a insulinoma⁵ con la finalidad de evitar el retraso en el diagnóstico evitando así posibles complicaciones o secuelas que pudiesen presentarse (por ejemplo contusiones, interferencia y deterioro de las actividades diarias, deterioro neurocognitivo irreversible e incluso la muerte)³.

Figura 1. Tomografía axial computarizada en fase arterial



Muestra nódulo sólido hipercaptador y homogéneo, bordes definidos de 15x13 mm en proceso uncinado.

Tabla 2. Estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico del tumor extirpado

DIAGNÓSTICO

- Cuadro histopatológico compatible con insulinoma
- Tamaño tumoral: 1,4 cm.
- Invasión área adyacente: NO
- Necrosis: NO
- Número de tumores enviados: 1
- Conteo mitótico:
- Invasión perineural: NO
- Invasión linfovascular: NO
- Imágenes en contacto con el plano de clivaje
- Localización en páncreas: Cabeza (por dato enviado)

ESTUDIO DE INMUNOHISTOQUÍMICA:

- Citoqueratina 7: NEGATIVO
- Citoqueratina 20: NEGATIVO
- Panqueratina: POSITIVO
- Ki67: 1-2%
- Cromogranina: POSITIVO
- Sinaptofisina: POSITIVO
- CD56: POSITIVO

En nuestro paciente, cuando se detectó la presencia de la triada de Whipple (presentación de síntomas neuropsiquiátricos asociados a glucosa sérica de hasta 14 mg/dl y resolución de síntomas con la administración de dextrosa al 33,3%), se sospechó la presencia de insulinoma. Dicha sospecha fue corroborada con el test del ayuno donde cumplió los criterios diagnósticos bioquímicos de insulinoma (insulina sérica $\geq 6 \mu\text{U/ml}$ más glucosa sérica $< 55 \text{ mg/dl}$ y péptido C $\geq 2 \text{ ng/mL}$) (ver Tabla 1). La ubicación pancreática del tumor fue a través de tomografía abdominal con contraste (ver Figura 1) que tiene una sensibilidad de hasta 80%^{1,3}, no requiriendo más exámenes de imágenes. La cirugía ablativa fue suficiente para el control de la enfermedad, esto concuerda con lo reportado ya que este procedimiento tiene una tasa de hasta 90% de éxito^{1,3}. En la paciente posterior a la cirugía y en control ambulatorio de hasta 8 meses no se ha vuelto a presentar ninguna sintomatología neuropsiquiátrica, incluso no ha requerido de medicación anti-convulsiva que recibía por el cuadro de epilepsia inicialmente diagnosticado, por lo que dicho cuadro fue catalogado dentro de la unidad clínica como síntoma inicial del insulinoma.

Infrecuentemente, los insulinomas pueden ser malignos, diferenciándose clínicamente de los benignos al presentar niveles más elevados de insulina (media de 45 vs 19 $\mu\text{U/ml}$), péptido C (10,8 vs 3,7 ng/mL), mayor tamaño tumoral (42 ± 32 vs $18 \pm 8 \text{ mm}$) y un alto índice de crecimiento tumoral medido por el marcador Ki67 $\geq 20\%$ ⁶. En nuestro caso al presentar insulina sérica de 19 $\mu\text{U/ml}$, péptido de C 3,11 ng/mL y tamaño

tumoral de 15 mm, en el preoperatorio se planteó la etiología benigna. Posteriormente, en la inmunohistoquímica de la pieza operatoria nuestro caso presentó citoqueratina 7 y citoqueratina 20 negativas además de un bajo índice de crecimiento tumoral (Ki67: 1-2%), lo que descartó malignidad. La positividad a panqueratina, cromogranina y sinaptofisina confirmaron diagnóstico de insulinoma.

CONCLUSIÓN

Los insulinomas son un reto diagnóstico, los profesionales de la salud deben tenerlos presente en aquellos pacientes con signos neuropsiquiátricos refractarios y/o asociados a periodos prolongados de ayuno. En estos pacientes, un examen de glucosa durante el periodo de crisis marcaría el camino hacia un correcto diagnóstico y posterior tratamiento, pudiéndose evitar secuelas graves e incluso la muerte.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. de Herder WW, Zandee WT, Hofland J. Insulinoma. En: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editores. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [citado 24 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278981/>
2. Hofland J, Kaltsas G, de Herder WW. *Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms*. *Endocr Rev*. 2020;41(2):371-403. doi:10.1210/endo/bnz004
3. Zhuo F, Anastasopoulou C. Insulinoma. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 24 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544299/>
4. Ataallah B, Abdulrahman M, Haggerty G. An Unusual Presentation of Insulinoma: Confusion With Psychiatric Symptoms. *J Med Cases*. 2020;11(5):142-144. doi:10.14740/jmc3477
5. González-Clavijo AM, Fierro-Maya LF. Patient with neuropsychiatric symptoms and insulinoma of difficult preoperative localization. *Rev Fac Med*. 2014;62(4):637-40. doi: 10.15446/revfacmed.v62n4.44498.
6. Sada A, Yamashita TS, Glasgow AE, Habermann EB, Thompson GB, Lyden ML, et al. Comparison of benign and malignant insulinoma. *Am J Surg*. 2021;221(2):437-447. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.08.003.