

## Notas clínicas

### USEFULNESS OF ENDOSCOPIC ULTRASONOGRAPHY IN THE LOCALIZATION OF PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMOURS: REPORT OF 2 BENIGN INSULINOMAS

Insulinomas are neuroendocrine tumors that usually present as fasting hypoglycemia. Diagnosis is based on clinical suspicion followed by confirmation of endogenous hyperinsulinism and tumoral localization. Nevertheless, localization cannot always be achieved with routine imaging techniques, in which case invasive imaging techniques are required. We present 2 cases of insulinomas that were not identified by conventional imaging techniques but were successfully identified by endoscopic ultrasonography.

*Key words:* Pancreatic neuroendocrine tumor. Insulinoma. Endoscopic ultrasonography.

## Utilidad de la ultrasonografía endoscópica para el diagnóstico de localización de tumores neuroendocrinos pancreáticos: presentación de 2 insulinomas benignos

SERGIO MARTÍNEZ-HERVÁS<sup>a</sup>, TERESA PEDRO<sup>a</sup>, LUIS SABATER<sup>b</sup>, LIDIA ARGÜELLO<sup>c</sup>, JOSÉ T. REAL<sup>a</sup>, ROSARIO LORENTE<sup>a</sup>, MIGUEL CATALÁ<sup>a</sup>, JUAN ASCASO<sup>a</sup> Y RAFAEL CARMENA<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Departamento de Medicina. Universidad de Valencia. Valencia. España.*

<sup>b</sup>*Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia. España.*

<sup>c</sup>*Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.*

Los insulinomas son tumores neuroendocrinos que se manifiestan por episodios de hipoglucemia de ayuno. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica, que debe ir seguida de la demostración de hiperinsulinismo y la localización tumoral. Sin embargo, la localización no siempre es posible con las técnicas de imagen habituales, por lo que se debe recurrir a otras más complejas. Presentamos 2 casos de insulinomas cuya localización tumoral no fue posible con técnicas de imagen convencionales, pero sí con ultrasonografía endoscópica.

*Palabras clave:* Tumor neuroendocrino pancreático. Insulinoma. Ultrasonografía endoscópica.

## INTRODUCCIÓN

Los insulinomas son los tumores neuroendocrinos (TNE) más frecuentes<sup>1-3</sup> con una incidencia de 1 caso/250.000 habitantes/año<sup>2-4</sup>. Generalmente son benignos y únicos (80-90%)<sup>3</sup> y se manifiestan por episodios de hipoglucemia de ayuno. El diagnóstico se basa en la confirmación de la hipoglucemia y en la localización tumoral, ya que el único tratamiento curativo es la cirugía<sup>1-5</sup>. La localización previa a la intervención es importante, porque acorta su duración y, con ello, las complicaciones. Sin embargo, al tratarse generalmente de tumores de pequeño tamaño no siempre es posible su identificación con las técnicas de imagen habituales y se tiene que recurrir a otras más complejas<sup>2,3,5,6</sup> que no están disponibles en todos los centros. A pesar de ello, en ocasiones no se localizan, y durante la cirugía es necesario proceder a la palpación pancreática, con lo que se prolonga el tiempo operatorio y aumenta la morbilidad.

Correspondencia: Dr. S. Martínez-Hervás.  
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valencia.  
Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.  
Correo electrónico: smartinezhervas@hotmail.com

Manuscrito recibido el 24-10-2006 y aceptado para su publicación el 19-2-2007.

Presentamos los casos de 2 pacientes que fueron diagnosticados de insulinoma, cuya localización tumoral no fue posible con técnicas de imagen convencionales, pero sí con ultrasonografía endoscópica (USE), una técnica mínimamente invasiva con elevadas sensibilidad y especificidad como muestran los casos presentados.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Varón de 25 años, que consultó en otro hospital 2 años antes por dificultad para despertar e incoordinación de movimientos, sin otros síntomas acompañantes. Fue remitido al neurólogo que le diagnosticó trastorno del despertar, y se inició tratamiento con ácido valproico sin mejora del cuadro. Al persistir la clínica, el paciente acudió en diversas ocasiones al servicio de urgencias, por síntomas neuroglucopénicos que desaparecían con las ingestas, y se realizaron varios análisis que estaban dentro de la normalidad. Posteriormente, durante uno de esos episodios se evidenció una glucemia digital de 50 mg/dl, por lo que fue remitido a un endocrinólogo de otro centro. Se solicitó un análisis en el que se observó una glucemia en ayunas de 54 mg/dl, que se confirmó en otro posterior en el que destacaba una glucemia de 53 mg/dl; insulina basal, 9,87  $\mu$ U/ml, y péptido C, 2,33 ng/ml. Se malinterpretó el resultado y se inició tratamiento con acarbose, con lo que empeoraron los síntomas, motivo por el cual el paciente abandonó el tratamiento. También se solicitó una ecografía abdominal en la que no hubo hallazgos. Tras este período, el paciente acudió a la consulta de endocrinología en el Hospital Clínico Universitario por la misma clínica. Refería que si realizaba una ingesta a mitad de la noche los síntomas desaparecían, motivo por el cual ponía el despertador a las 2.00 h; este incremento en las ingestas coincidió con el aumento de 4 kg de peso. Se solicitó análisis basal y prueba de frenaje con insulina con los siguientes resultados: glucosa basal, 77 mg/dl; insulina basal, 8,4  $\mu$ U/ml, y péptido C basal, 1,77 ng/ml. Tras la hipoglucemia, glucosa, 16 mg/dl, y péptido C, 1,16 ng/ml (normal < 0,6 ng/ml). Con estos resultados se confirmó el hiperinsulinismo endógeno y se procedió a la localización tumoral. Inicialmente se solicitó una tomografía computarizada (TC) helicoidal abdominal de cortes finos con administración de contraste en fase arterial, sin que se objetivara ningún tipo de lesión, por lo que se decidió solicitar una USE en otro centro, y se observó un nódulo de 1 cm de diámetro en la cabeza pancreática (fig. 1). Ante la sospecha de insulinoma se remitió al servicio de cirugía para la enucleación tumoral. Durante el acto operatorio, hubo dificultades a la hora de localizar la lesión mediante palpación y con ecografía intraoperatoria (EIO). Finalmente, se localizó en la zona en la que se había localizado por USE observando un pequeño nódulo en

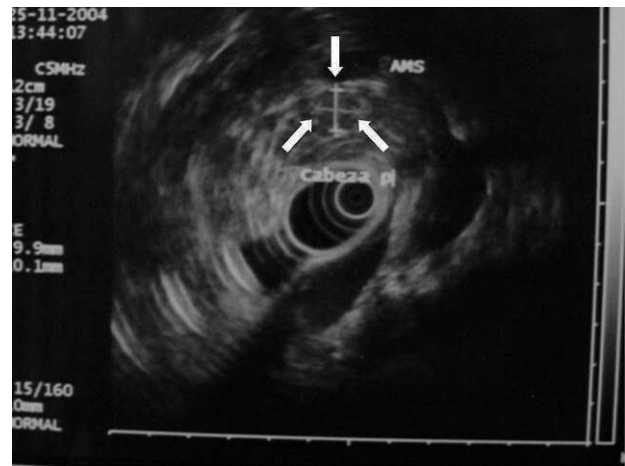


Fig. 1. Imagen correspondiente al caso 1 en la que se observa ultrasonografía endoscópica con un nódulo de 1 cm de diámetro (flecha) en la cabeza pancreática (proceso uncinado) ligeramente hipoecoico adyacente a la arteria mesentérica superior.

la cabeza pancreática. La intervención se prolongó más de 3 h, con importantes pérdidas hemáticas, por lo que fue necesaria la transfusión de 900 ml de concentrado de hematíes. El estudio anatomopatológico confirmó el diagnóstico de insulinoma. Durante el postoperatorio presentó una fístula pancreática de bajo débito evidenciada por la salida de jugo pancreático por el drenaje (amilasa, 8.020 U/l). Se trató de forma conservadora y quedó un área inflamatoria con posterior transformación en una colección peripancreática, por lo que fue necesario un drenaje percutáneo. Actualmente se encuentra asintomático.

### Caso 2

Mujer de 30 años que consultó en nuestro servicio por presentar, durante los 3 años precedentes, episodios matutinos de dificultad para despertar junto con somnolencia intensa, desorientación, lenguaje incoherente y movimientos coreiformes, con recuperación completa tras la ingesta. La frecuencia de los episodios (inicialmente diarios) se había reducido al aumentar el número de ingestas. La paciente realizaba una última ingesta a las 0.30 h y un desayuno a las 6.30 h para evitar la sintomatología. Asimismo precisó aumentar el aporte calórico habitual previo a la realización de actividad física (danza) para evitar episodios de malestar general con mareo y sudoración. Durante ese período había aumentado 20 kg de peso. Ante la clínica indicativa de hipoglucemia se realizó en otro centro una sobrecarga oral con 75 g de glucosa de 5 h, con estos resultados: glucosa basal, 55 mg/dl, e insulina basal, 14,3  $\mu$ U/ml; a las 4 h: glucosa 51, mg/dl, e insulina, 18,3  $\mu$ U/ml; a las 5 h: glucosa, 50 mg/dl, e insulina, 15,8  $\mu$ U/ml (no disponemos del resto de los valores). La paciente acudió a nuestro servicio tras este período. A la exploración física únicamente destacaba IMC de

26. Se solicitó análisis basal y prueba de frenación con insulina con los siguientes resultados: glucosa basal, 41 mg/dl; insulina basal, 34,7  $\mu$ U/ml, y péptido C basal, 4,5 ng/ml. Tras la hipoglucemia, glucosa, 28 mg/dl, con péptido C, 4,56 ng/ml (normal < 0,6 ng/ml). Con estos resultados quedó confirmado el hiperinsulinismo endógeno y se procedió a la localización tumoral. La TC helicoidal abdominal de cortes finos con administración de contraste en fase arterial no mostró ningún tipo de lesión, por lo que se solicitó una USE en otro centro, y se observó un nódulo de 1 cm de diámetro en el cuerpo (fig. 2a). Ante la sospecha de insulinoma se remitió al servicio de cirugía para la enucleación tumoral. Durante la intervención, aunque se localizó fácilmente el tumor, se realizó ecografía intraoperatoria (fig. 2b), y no hubo complicaciones quirúrgicas. El estudio anatomopatológico confirmó el diagnóstico de insulinoma. Dos años después la paciente se encuentra asintomática, y ha adelgazado 18 kg.

## DISCUSIÓN

Los insulinomas son TNE que se originan en las células betapancreáticas. Sintetizan y segregan insulina de

forma autónoma, y ocasionan episodios de hipoglucemia de ayuno, que pueden manifestarse tanto con síntomas adrenérgicos como con síntomas neuroglucopépicos<sup>1-3,7,8</sup>. Esta sintomatología, sin embargo, no es única ni específica, y en muchas ocasiones su diagnóstico es dificultoso. Llama la atención la presentación de síntomas neuropsiquiátricos y gastrointestinales inespecíficos. En numerosas ocasiones son interpretados como epilepsias, alteraciones del movimiento, arritmias cardíacas, trastornos psiquiátricos, cuadros de ansiedad o incluso demencia, durante años antes de identificar el insulinoma. Dion et al<sup>9</sup> refieren que el intervalo medio desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico es de 2 años, con un rango que varía desde 1 mes a 30 años, y Apodaca-Torrez et al<sup>1</sup> muestran que a la mitad de los pacientes con insulinoma estudiados se había sometido a tratamiento neuropsiquiátrico antes del diagnóstico. Estos resultados se repiten en los 2 casos presentados.

Por tanto, el diagnóstico del insulinoma se basa en la sospecha clínica, que debe ir seguida de la confirmación bioquímica. Antes de realizar otras exploraciones se debe observar si hay hipoglucemia de ayuno junto con una inapropiada hiperinsulinemia y aumento de péptido C en ese momento<sup>2,3,7</sup>. En ocasiones el análisis

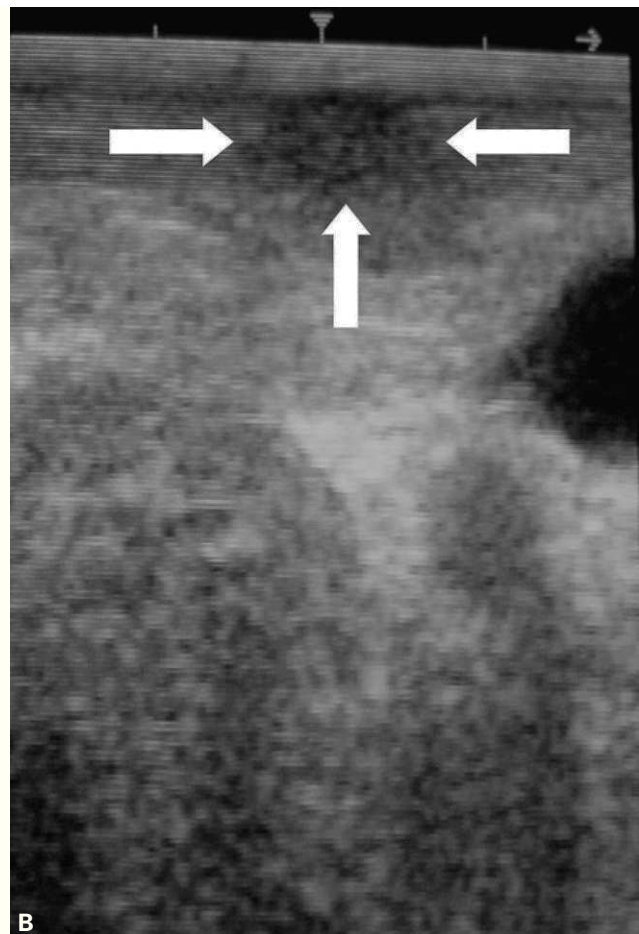
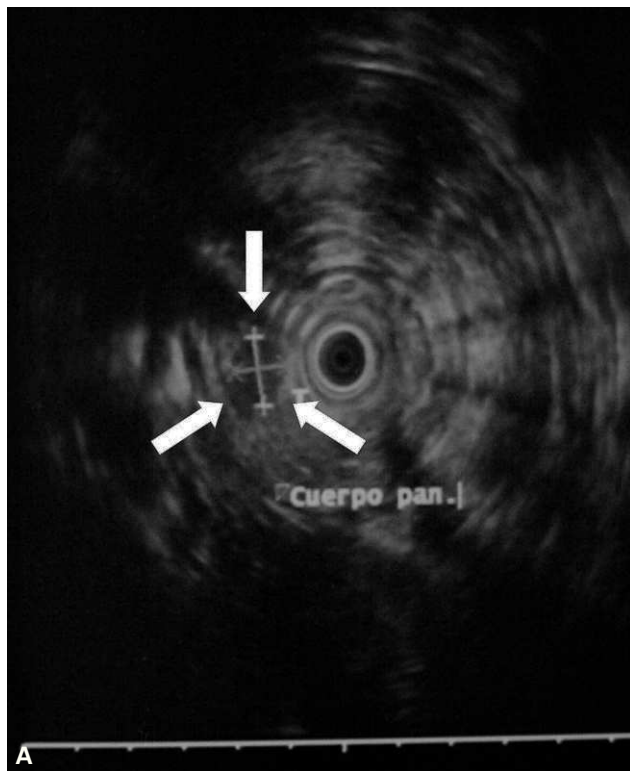


Fig. 2. Imágenes correspondientes al caso 2 en las que se observa: a) ultrasonografía endoscópica con un nódulo de 1 cm de diámetro (flecha) en cuerpo pancreático ligeramente hipoeico adyacente a la vena esplénica; b) ecografía intraoperatoria con un nódulo (flecha) hipoeico en el cuerpo pancreático.

basal permite el diagnóstico, pero si no es así, hay 2 opciones: la frenación con insulina y la prueba de ayuno. En nuestros casos nos decantamos por la primera porque, aunque es menos sensible que el ayuno, es más cómoda para el paciente, no requiere ingreso y es fácil de realizar, y sólo en los casos en que esta exploración no resultara concluyente realizaremos la prueba de ayuno. En nuestros 2 casos la prueba de frenaje con insulina resultó ser muy eficaz para confirmar el diagnóstico.

Una vez confirmado el hiperinsulinismo bioquímicamente se debe proceder a la localización tumoral, que quizá, junto con el diagnóstico clínico, es el mayor problema que plantea este tipo de tumores. La localización previa a la cirugía es fundamental, por un lado porque el único tratamiento curativo es quirúrgico, y por otro, porque un diagnóstico preoperatorio preciso facilita la intervención disminuyendo la morbilidad perioperatoria, su duración y su complejidad. Sin embargo, la localización de estos tumores es frecuentemente problemática debido a su pequeño tamaño (el 66% < 2 cm, y el 24% < 1 cm)<sup>2,3</sup>, por ser muchos de ellos múltiples y por su localización (difícil en los de cuerpo y cola)<sup>10</sup>. Es por ello que la localización es uno de los aspectos más estudiados en la última década, aunque los resultados existentes son contradictorios<sup>11</sup>.

Así, para la localización disponemos de distintas técnicas. Las no invasivas, como la ecografía, la TC y la resonancia magnética (RM) abdominales, fácilmente realizables y con bajo riesgo para el paciente, y las técnicas invasivas, que se deben emplear únicamente en ocasiones en que con las anteriores no se haya localizado el tumor. Entre éstas encontramos la USE (técnica mínimamente invasiva), la arteriografía selectiva y la cateterización venosa transhepática (CVT). La sensibilidad y la especificidad de las técnicas varían en los distintos estudios, con cifras muy dispares, entre el 65 y el 100%. Este amplio rango depende del tamaño y la localización del tumor, de forma que las lesiones menores de 2 cm de diámetro y las localizadas en cuerpo y cola son más difíciles de hallar.

Con las técnicas no invasivas la localización es a menudo dificultosa. De hecho, no se localizan más allá del 60% de los casos<sup>2,3,5,6,10</sup>. En general, la ecografía abdominal presenta una sensibilidad muy baja (15-20%)<sup>1-3</sup>; la RM tiene una sensibilidad en torno al 30-40%<sup>3,10</sup>, si bien hay autores que consideran que la RM es una exploración que se debería usar con más frecuencia<sup>12,13</sup>. La TC abdominal presenta cifras entre el 30<sup>1-3,5</sup> y el 80%<sup>4,14</sup>, y actualmente es el método más utilizado, sobre todo la TC helicoidal de cortes finos con administración de contraste en fase arterial, que permite mejorar los resultados<sup>14</sup>. En los casos presentados esta técnica no detectó los tumores pancreáticos. Las técnicas invasivas tienen mayor sensibilidad y especificidad. Entre éstas, muchos autores consideran que la USE es la mejor técnica exploratoria para el insulinooma. Su sensibilidad en la localización de los TNE es de un 80-85% (superior a la de la mayoría de

las técnicas de imagen) y su especificidad, en torno al 95%, también es superior<sup>1,2,4,5,10,15-18</sup>. Además, es capaz de localizar el 85% de los TNE no detectados por las técnicas de imagen convencionales previamente comentadas<sup>10</sup>. Por su gran precisión se pueden detectar tumores menores de 1 cm, incluso de 2-3 mm<sup>6,10</sup>, que serían difícilmente palpables durante la intervención quirúrgica, y en ocasiones, además, es posible realizar una punción-aspiración con aguja fina (PAAF), con lo que aumenta la rentabilidad diagnóstica, al permitir la confirmación histológica antes de la cirugía<sup>10</sup>. Bansal et al<sup>5</sup> analizaron el coste-efectividad de la USE para la localización preoperatoria de los TNE, y observaron que cuando se usa de forma temprana en el algoritmo diagnóstico reduce la necesidad de realizar exploraciones invasivas, con lo que disminuye la morbilidad<sup>5,6,10</sup>. Su mayor limitación es que depende del observador<sup>17</sup>. En los casos presentados esta técnica resultó ser la más sensible y específica.

La arteriografía selectiva presenta una sensibilidad mayor del 70-80%<sup>1,4</sup>, que puede alcanzar hasta el 100% cuando se combina con la administración intrarterial de calcio<sup>3,4,10</sup>, y la CVT presenta una sensibilidad variable, desde más del 50% hasta incluso cercano al 100%<sup>2,5</sup>. Sin embargo, estas dos exploraciones tienen un mayor coste y pueden presentar mayores complicaciones que la USE, por lo que actualmente sólo se emplean cuando el resto de las exploraciones ha fracasado.

Pero a pesar del uso de estos métodos diagnósticos, hasta un 20% de los tumores no se pueden localizar antes de la cirugía<sup>1-3</sup>, por lo que algunos autores sugieren que no es necesaria la localización preoperatoria, ya que consideran que no hay ninguna técnica superior a la palpación intraoperatoria. Sin embargo, en el 10-20% de los pacientes falla la localización del tumor con la exploración quirúrgica, si bien esta tasa puede reducirse a menos del 5% si se asocia la EIO<sup>1-4,16</sup>. Esta exploración es técnicamente difícil, prolonga la cirugía y aumenta el riesgo de complicaciones, tanto intraoperatorias como postoperatorias; las comorbilidades más frecuentemente asociadas son el pseudoquistes y la fístula pancreática<sup>4</sup>. En el primer caso descrito el cirujano no detectó el tumor con la EIO y la palpación, y guió la enucleación por los resultados de la USE. En el segundo caso, ambas técnicas coincidieron en la localización tumoral.

Tras la resección quirúrgica, la desaparición de los síntomas de hipoglucemia, la normalización de las concentraciones de glucemia y la confirmación histopatológica de la lesión son los criterios utilizados para la curación de estos pacientes<sup>1,4</sup>. Un 4-10% de los insulinoomas concurren con otras neoplasias endocrinas (NEM tipo 1)<sup>2,3</sup>, por lo que se debe estudiar si hay mutaciones en el gen de la menina para descartar dicha asociación.

En resumen, se han presentado dos pacientes con insulinooma, en los que hubo retraso diagnóstico de más de 2 años en el primer caso, y 3 en el segundo. En am-

bos casos, por no sospecharlo inicialmente, y en el primero, además, por una incorrecta interpretación de los resultados de las determinaciones hormonales. En ninguno de los 2 casos la localización con técnicas de imagen convencionales fue útil, y fue necesario el uso de una técnica mínimamente invasiva como la USE. En el primer caso se prolongó la cirugía al no detectar el tumor por palpación y EIO, y el paciente presentó una fistula pancreática, con lo que posteriormente requirió ingreso en diversas ocasiones, lo que demuestra la importancia de la localización previa a la cirugía. En conclusión, para el diagnóstico del insulinoma es necesaria una elevada sospecha clínica. En la mayor parte de los casos predominan los síntomas de neuroglucopenia, lo que puede retrasar el diagnóstico. Se debe sospechar una hipoglucemia en todos los pacientes que tengan episodios de neuroglucopenia subaguda (p. ej., episodios de desorientación, somnolencia, cambios en la personalidad, amnesia y pérdida de conciencia) que ceden con la ingesta. Una vez confirmado bioquímicamente se debe proceder a la localización del tumor. La técnica inicial de elección es la TC helicoidal abdominal de cortes finos en fase arterial de la administración del contraste. Si con esta técnica de imagen no se localiza el tumor, consideramos que la siguiente técnica a realizar es la USE, como nos muestran los casos presentados. El uso precoz de la USE para la localización preoperatoria reduce costes, ahorra tiempo antes y durante la cirugía y disminuye la morbilidad. Consideramos que la arteriografía selectiva y la CVT sólo se emplearían cuando la USE no permita localizar el tumor.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Apodaca-Torrez FR, Triviño T, Lobo EJ, Goldenberg A, Figueira A. Insulinomas do pancreas: diagnóstico e tratamento. *Arq Gastroenterol.* 2003;40:73-9.
2. Mittendorf EA, Liu YC, McHenry CR. Giant insulinoma: case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:575-80.
3. Marazuela M, Martín-Pérez E, Larrañaga E, Caniego JL, López-Iglesias M, Gómez-Pan A. Diagnóstico y tratamiento del insulinoma: nuestra experiencia en 10 casos. *Endocrinol Nutr.* 2005;52:338-43.
4. Tso AW, Lam KS. Insulinoma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 2000;7:83-8.
5. Bansal R, Tierney W, Carpenter S, Thompson N, Scheiman JM. Cost effectiveness of EUS for preoperative localization of pancreatic endocrine tumors. *Gastrointest Endosc.* 1999;49:19-25.
6. Ginès A, Vazquez-Sequeiros E, Soria MT, Clain JE, Wiersema MJ. Usefulness of EUS-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) in the diagnosis of functioning neuroendocrine tumors. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:291-6.
7. Service FJ. Diagnostic approach to adults with hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;28:519-32.
8. Gama R, Teale JD, Marks V. Clinical and laboratory investigation of adult spontaneous hypoglycaemia. *J Clin Pathol.* 2003;56:641-6.
9. Dion MH, Cosette P, St-Hilaire JM, Rasio E, Nguyen DK. Insulinoma misdiagnosed as intractable epilepsy. *Neurology.* 2004;62:1443-5.
10. Argüello L, Ginès A, Pellisé M, Pons V, Bordas JM. Utilidad de la ultrasonografía endoscópica (USE) en la evaluación prequirúrgica de los tumores neuroendocrinos. *Endocrinol Nutr.* 2002;49:325-31.
11. Hashimoto LA, Walsh RM. Preoperative localization of insulinomas is not necessary. *J Am Coll Surg.* 1999;189:368-73.
12. Pamuklar E, Semelka RC. MR imaging of the pancreas. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2005;13:313-30.
13. Owen NJ, Sohaib SAA, Peppercorn PD, Monson JP, Grossman AB, Besser GM, et al. MRI of pancreatic neuroendocrine tumours. *Brit Radiol.* 2001;74:968-73.
14. Fidler JL, Fletcher JG, Reading CC, Andrews JC, Thompson GB, Grant CS, et al. Preoperative detection of pancreatic insulinomas on multiphasic helical CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181:775-80.
15. Fernández-Esparrach G, Bordas JM, Ginès A. Ultrasonografía endoscópica en el estudio del páncreas. *Med Clin (Barc).* 2002;118:665-70.
16. Kasono K, Hyodo T, Suminaga Y, Sugiura Y, Namai K, Ikoma A, et al. Contrast-enhanced endoscopic ultrasonography improves the preoperative localization of insulinomas. *Endocr J.* 2002;49:517-22.
17. Kann PH, Rothmund M, Zielke A. Endoscopic ultrasound imaging of insulinomas: limitations and clinical relevance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2005;113:471-4.
18. McLean AM, Fairclough PD. Endoscopic ultrasound in the localization of pancreatic islet cell tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19:177-93.