

## NUEVA METODOLOGIA PARA LA LOCALIZACION PREOPERATORIA DE INSULINOMAS OCULTOS

LUIS GROSEMBACHER<sup>1</sup>, RICARDO GARCIA MONACO<sup>2</sup>, ENRIQUE SIVORI<sup>3</sup>, ENRIQUE BEVERAGGI<sup>3</sup>,  
LINA CAPURRO<sup>1</sup>, MARTA BALZARETTI<sup>1</sup>, LEON LITWAK<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicios de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, <sup>2</sup> Radiología Intervencionista y

<sup>3</sup> Cirugía General, Hospital Italiano de Buenos Aires

**Resumen** En pacientes con síndrome hipoglucémico (SH) por hiperinsulinismo endógeno, la localización preoperatoria del Insulinoma facilita su exéresis. Debido a que los métodos diagnósticos, tales como ecografía, tomografía computada, resonancia magnética nuclear de abdomen y angiografía digital pancreática no suelen visualizar un tumor pancreático, han sido denominados insulinomas ocultos (IO). Describimos los resultados de un nuevo procedimiento diagnóstico para localizar IO, realizado en cinco pacientes con SH por hiperinsulinismo endógeno. En cuatro pacientes no se pudo evidenciar tumor pancreático por tomografía, resonancia y angiografía pancreática. Sólo en un paciente estos métodos demostraron tumor pancreático. Todos fueron sometidos a un test de estimulación arterial pancreática selectiva (TEAP): mediante a) inyección de gluconato de calcio (0,025 mEq/kg) en cada una de las arterias que irrigan el páncreas: Gastroduodenal, Mesentérica Superior y Esplénica y en arteria Hepática; b) obtención de muestras para insulinemia (IRI) de vena Suprahepática derecha a los 30 y 60 segs posteriores al estímulo (en un paciente se obtuvo además una muestra a los 90 seg). Se consideró el resultado como patológico cuando el gradiente, entre las concentraciones basal y post-estímulo de IRI, en cualquiera de los tiempos considerados, se incrementaba mínimamente un 100%. Los cinco pacientes presentaron gradiente mayor al 100%. La localización presuntiva del tumor coincidió con la palpación y ecografía intraoperatoria en cuatro pacientes. El análisis histopatológico e inmunohistoquímico confirmó el diagnóstico de Insulinoma en cuatro pacientes y de insulinocarcinoma en el restante. Los resultados de esta experiencia preliminar evidencian la utilidad del TEAP para la localización preoperatoria de los IO.

**Palabras clave:** síndrome hipoglucémico, insulinoma oculto, diagnóstico preoperatorio

En pacientes que presentan síndrome hipoglucémico (SH) por hiperinsulinismo endógeno, la localización preoperatoria del tumor secretor de insulina facilita su exéresis y aumenta significativamente el éxito terapéutico<sup>1,2</sup>. Cada vez es más factible realizar el diagnóstico precoz, tanto clínico como bioquímico, del SH por hiperinsulinismo endógeno. Sin embargo, en un número importan-

te de casos, los tumores son pequeños (< de 2 cm) y su localización prequirúrgica con los métodos diagnósticos tales como ecografía, tomografía computada, resonancia magnética nuclear y angiografía digital pancreática selectiva, sólo logran su objetivo en el 15 al 50% de los casos<sup>2-4</sup>. Los tumores que no pueden ser evidenciados, se definen como Insulinomas Ocultos (IO). Durante años, el cateterismo venoso portal transhepático (CVPT) fue el método de elección que permitió mejorar la localización de los IO. El CVPT es un procedimiento cuya sensibilidad diagnóstica está en estrecha relación con la experiencia de los

Recibido: 12-VI-1997

Aceptado: 23-VII-1997

Dirección postal: Dr. Luis A. Grosembacher, Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano, Gascón 450, 1181 Buenos Aires, Argentina

operadores<sup>5</sup>. Otro método propuesto para la localización de los IO es la ecografía endoscópica transduodenal, que solamente en centros altamente especializados presenta una buena sensibilidad diagnóstica (82%)<sup>6</sup>. En nuestro país aún no se han publicado resultados con dicha metodología.

Doppman y col.<sup>7</sup> describieron recientemente un nuevo procedimiento diagnóstico que combina una metodología de imagen radiológica (cateterismo arterial pancreático y venoso suprahepático) con un test funcional de estímulo, que se basa en la utilización de calcio como secretagogo para la secreción de insulina. Este test combinado, tendría una mayor sensibilidad diagnóstica para localizar IO que los métodos descriptos previamente y menor morbilidad que el CVPT<sup>3, 8</sup>. Describimos a continuación nuestra experiencia con los primeros cinco pacientes que fueron estudiados consecutivamente mediante el test de estimulación arterial pancreática (TEAP) por presentar síndrome hipoglucémico por hiperinsulinismo endógeno.

## Población y métodos

Se evaluaron cinco pacientes consecutivos con diagnóstico clínico y bioquímico de SH (glucemias < 40 mg% e índices insulina/glucosa corregidos > 0,5 durante un test de ayuno de 72 Hs) (ver Tabla 1). A todos se les realizaron: ecografía (ECO), tomografía computada con contraste (TC) y resonancia magnética nuclear (RMN) de abdomen y angiografía digital pancreática (ADP). En cuatro de los cinco pacientes no se pudo evidenciar tumor pancreático, presentando por definición IO. En el restante se localizó el tumor pancreático mediante TC, RMN y ADP.

Dos de los cinco pacientes recibieron tratamiento con diazóxido previamente al TEAP (dosis promedio de 150 mg/día).

Los cinco pacientes fueron sometidos al TEAP, un test de estimulación pancreática selectiva con muestreo venoso que consiste en: a) cateterización de la vena suprahepática derecha (VSHd) por acceso femoral percutáneo; b) punción percutánea de arteria femoral y cateterización de cada una de las arterias que irrigan los diferentes territorios pancreáticos: arteria Gastroduodenal (aGD: cabeza de páncreas), arteria Mesentérica Superior (aMS: cabeza y uncinato pancreático) y arteria Espálica (aE: cuerpo y cola de páncreas); en tres de los cinco pacientes también se cateterizó la arteria Hepática (aH), con el objetivo de evaluar la eventual presencia de metástasis, c) inyección de 0,025 meq/kg de Gluconato de

TABLA 1.- *Características clínicas y relación insulina/glucosa de los cinco pacientes*

Paciente	Edad (años)	Sexo	Tiempo de evolución (meses)	BMI	I/G
1	40	F	6	24	1,9
2	18	M	12	26	2,06
3	36	F	60	25	1,5
4	47	M	36	26	1,8
5	7	M	36	30	1,8

M: masculino. F: femenino. BMI: índice de masa corporal.

I/G: índice insulina/glucosa (Normal < 0,5).

calcio (GC) disueltos en 5 ml de solución fisiológica en cada una de las arterias cateterizadas y d) obtención de muestras en VSHd a los 30 y 60 seg posteriores al estímulo, para medir la concentración de insulina plasmática (IRI) (en un paciente se obtuvo además una muestra a los 90 seg.)<sup>7, 8, 9</sup>.

Se consideró el resultado como patológico cuando el gradiente, entre las concentraciones basal y post-estímulo de IRI (medidos en VSHd), se incrementaba mínimamente un 100% en cualquiera de los tiempos considerados (30, 60 o 90 seg)<sup>8, 9</sup>. Esto permitía inferir que el tumor estaría localizado en la región irrigada por la arteria a través de la cual se efectuó el estímulo. El tiempo de espera entre los estímulos de cada una de las arterias (tiempo de lavado) fue de 15 min.

Los cinco pacientes fueron sometidos a una laparotomía exploradora y ecografía pancreática intraoperatoria. Una vez localizado el tumor se realizó su exéresis. Se efectuó el estudio histopatológico e inmunohistoquímico correspondiente. Todos los pacientes presentaron mejoría clínica y bioquímica en el postoperatorio, no necesitando ningún tipo de tratamiento farmacológico.

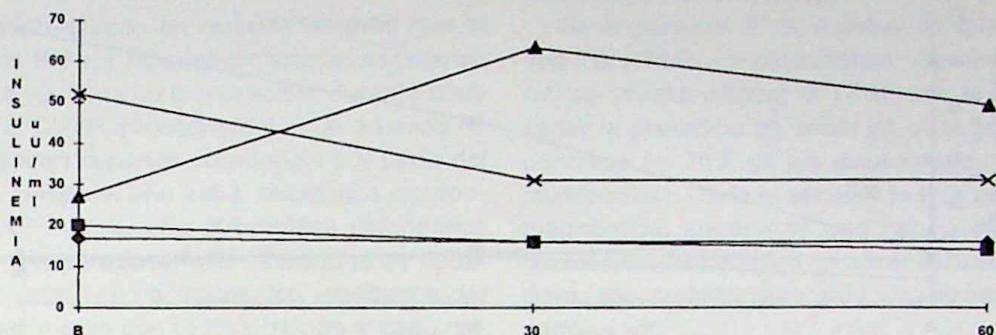
## Resultados

Los resultados del TEAP de cada paciente se graficaron en las Figuras 1 a 5.

En la Tabla 2 se resumen los hallazgos obtenidos por los diferentes métodos diagnósticos realizados durante la evaluación prequirúrgica y el intraoperatorio.

El análisis histopatológico y la evaluación inmunohistoquímica confirmaron el diagnóstico de insulínoma en los pacientes 1, 3, 4 y 5. Al paciente N° 2 se le diagnosticó insulinocarcinoma.

## PACIENTE N°1



## PACIENTE N° 2

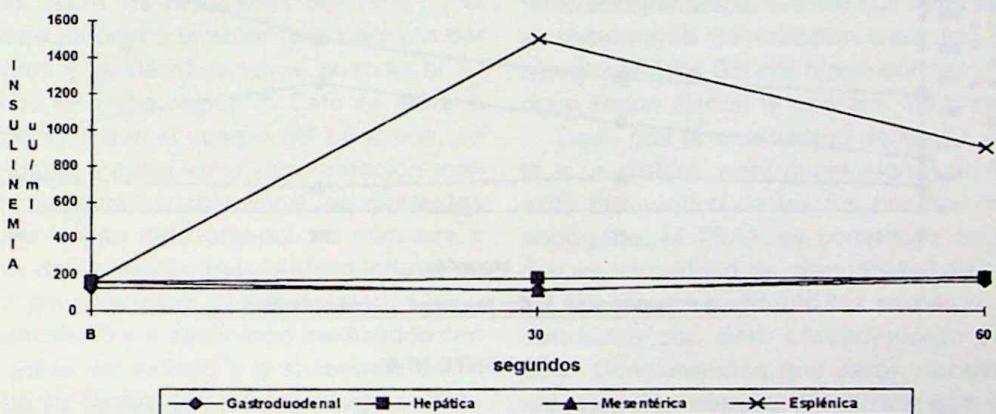
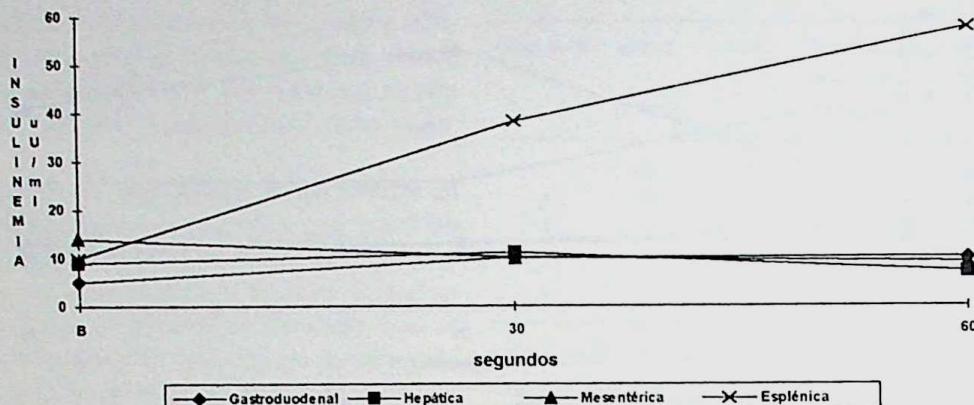


TABLA 2.- Localización prequirúrgica y quirúrgica del insulinoma

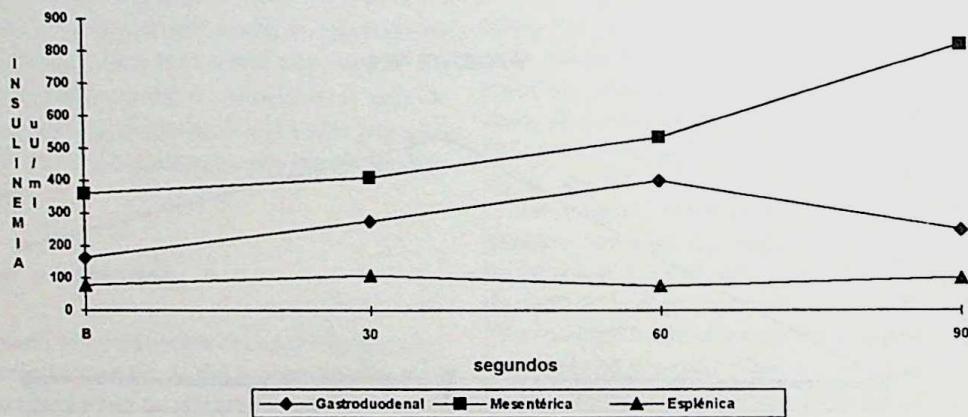
Paciente	ECO	TC	RMN	ADP	TEAP	Cirugía y ECO-IO
1	(-)	(-)	(-)	(-)	(++) cabeza	cabeza
2	(-)	(-)	(-)	(-)	(++) cola	cola
3	(-)	(-)	(-)	(-)	(++) cola	cola
4	(-)	(-)	(-)	(-)	(++) cabeza y/o uncinato	cuerpo
5	(+) cola	(+) cola	(+) cola	(+) cola	(++) cola	cola

ECO: ecografía. TC: tomografía computada contrastada. RMN: resonancia magnética nuclear. ADP: angiografía digital pancreática selectiva. TEAP: test de estímulo arterial pancreático con muestreo venoso suprehepático. ECO-IO: ecografía intraoperatoria. (-): no se visualizó imagen compatible con tumor pancreático. (+): se visualizó imagen compatible con tumor pancreático. (++) gradiente patológico de IRI en VSHd.

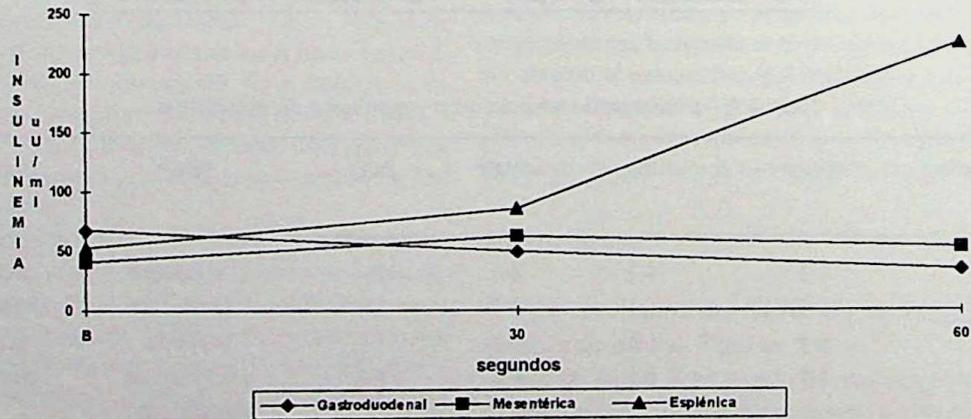
## PACIENTE N° 3



## PACIENTE N° 4



## PACIENTE N° 5



Con respecto a los efectos colaterales del TEAP, dos pacientes manifestaron sensación de calor en región periumbilical en el momento de inyectar el gluconato de calcio. Durante el test,

ninguno de los pacientes presentó cuadro clínico compatible con hipoglucemia, aunque en tres de ellos se observó glucemias entre 30 y 40 mg%.

## Discusión

Hemos observado en nuestro hospital que el 60% de los SH por hiperinsulinismo endógeno se debieron a IO. Para su localización, durante años se utilizó el CVTP, procedimiento que además de su complejidad requiere experiencia por parte del operador. Desde el año 1993, decidimos incorporar el TEAP<sup>7,8</sup> a nuestra sistemática diagnóstica de síndromes hipoglucémicos. En cuatro de nuestros cinco primeros pacientes, los resultados del TEAP coincidieron con la localización intraquirúrgica del tumor y con su posterior confirmación inmunohistoquímica. En el paciente restante el gradiente patológico se registró en el territorio irrigado por las arterias mesentérica y gastroduodenal, sugiriendo que el tumor se hallaba en la cabeza del páncreas; sin embargo, la localización quirúrgica fue en el cuerpo del páncreas. Esta divergencia entre los resultados del TEAP y el hallazgo intraquirúrgico también fue descripta por otros autores y suele observarse cuando el IO está ubicado en dicha región<sup>3,8</sup>. Esto se debería probablemente a que el cuerpo del páncreas, de límites virtuales, podría tener una irrigación mixta o de dominancia variable entre las diferentes arterias que irrigan este órgano. La destreza y experiencia del operador angiografista influirá en la correcta interpretación de los resultados.

Los pacientes 3 y 5 estuvieron medicados con diazóxido antes del estudio y lo suspendieron 24 hs antes de su realización. Sin embargo evidenciaron un gradiente patológico en el territorio dentro del cual se encontró quirúrgicamente el IO. Por lo tanto, se podría inferir que el tratamiento previo con diazóxido no alteraría los resultados del TEAP, ni tampoco su sensibilidad.

Consideramos que en el caso particular del paciente N° 2, portador de un insulinocarcinoma, sería conveniente la evaluación anual con el TEAP, para reconocer una eventual recidiva tumoral o bien metástasis hepáticas.

Al igual que los descripto por otros autores, hemos observado efectos colaterales poco significativos<sup>8,9</sup>. Sin embargo es importante considerar que pueden presentarse hipoglucemias bioquímicas sin cuadro clínico, fenómeno que podría atribuirse a que estos pacientes presentan una elevada tolerancia a bajas concentraciones de glucemia.

En todos los casos el gradiente patológico fue evidenciado a los 60 seg.<sup>3,8</sup>.

En el paciente N° 5, a pesar de que los métodos TC y RMN ya visualizaban una imagen tumoral, se decidió realizar el TEAP con el fin de descartar la presencia de tumor en otras regiones del páncreas (el 10% de los insulinomas pueden ser multifocales). Dada la sensibilidad de este método diagnóstico, sugerimos que habría que evaluar también su utilidad para localizar metástasis hepáticas, aun cuando haya sido visualizado el tumor pancreático.

Existen en la actualidad medicamentos que pueden controlar la secreción de insulina y por ende los síntomas provocados por este tipo de tumores (diazóxido, octreotide, etc.). Sin embargo, hay que considerar que el 10% de estos tumores pueden ser malignos y la única forma de corroborarlo es mediante su abordaje quirúrgico. Por lo tanto consideramos, al igual que otros autores, que el tratamiento de elección para los síndromes hipoglucémicos SH por hiperinsulinismo endógeno debe seguir siendo la exéresis del tumor.

Dado que la localización de los IO, previamente a la cirugía, contribuye significativamente al éxito terapéutico de los SH por hiperinsulinismo endógeno, el TEAP se constituye en la actualidad en un método de gran utilidad diagnóstica de los IO. Hemos descripto los primeros resultados obtenidos con este procedimiento en nuestro país. Consideramos que serán necesarios futuros estudios comparativos, los que permitirán determinar la sensibilidad diagnóstica del TEAP para localizar insulinomas ocultos uni o multifocales, como así también metástasis hepáticas y/o tumores recidivantes.

## Summary

*A new methodology for preoperative localization of occult insulinomas*

In patients with hypoglycemic syndrome, preoperative localization of the insulinoma highly contributes to surgical removal. When the ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance and pancreatic angiography fail to visualize the tumor, they are called occult insulinomas (OI). In this paper we describe the results of a new diagnostic method to localize OI, per-

formed in 5 patients with hypoglycemic syndrome secondary to endogenous hyperinsulinism. In four out of five patients, computed tomography, magnetic resonance and angiography failed to show any tumor. In just one single case, these imaging methods showed the pancreatic tumor. All patients were studied by selective intraarterial pancreatic stimulation (SIPS): a) infusion of calcium gluconate (0.025 mEq/kg) in each artery that supplies the pancreas: gastroduodenal, superior mesenteric and splenic arteries as well as the hepatic artery; b) insulin venous sampling in the right supra-hepatic vein at 30 and 60 seconds after arterial stimulation (in one patient an additional sample at 90 seconds was obtained). The study was considered pathologic when the gradient (basal vs post-stimulus) increased at least 100%. *Results:* In all five patients a pathological gradient was found. The suspected preoperative localization of the tumor was confirmed at surgery in four cases. The anatomopathologic examination revealed insulinoma in four cases and malignant insulinoma in the remaining. It is concluded that the results of this preliminary experience show the usefulness of SIPS in the preoperative localization of occult insulinomas.

## Bibliografía

1. Bottger TC, Junginger T. Is preoperative radiographic localization of islet cell tumors in patients with
2. Norton JA, Shawker TH, Doppman JL, Miller D, Fraker DL, Cromack DT, et al. Localization and surgical treatment of occult Insulinomas. *Ann Surg* 1990; 212: 615-20.
3. Doppman JL, Chang R, Fraker DL, Norton JA, Alexander HR, Miller DL et al. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intra-arterial stimulation with calcium. *Ann Intern Med* 1995; 123: 269-73.
4. Doppman JL, Shawker TH, Miller DL. Localization of islet cell tumors. *Gastrointest Clin NA* 1989; 18: 793-804.
5. Vinik AI, Delbridge L, Moattari R, Cho K, Thompson M. Transhepatic portal vein catheterization for localization of insulinomas: a ten year experience. *Surgery* 1991; 109: 1-11.
6. Rosch T, Lightdale CH, Botet JF, Boyge G, Sivak MV, Yasuda K, et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med* 1992; 326: 1721-6.
7. Doppman JL, Miller DL, Chang R, Shawker TH, Gorden P, Norton JA. Insulinomas: Localization with selective intraarterial injection of calcium. *Radiology* 1991; 178: 237-41.
8. Doppman JL, Miller DL, Chang R, Shawker TH, Gorden P, Norton JA, et al. Intraarterial calcium stimulation test for detection of insulinomas. *World J Surg* 1993; 17: 439-43.
9. O'shea D, Rohrer-Theus AW, Lynn JA, Jackson JE, Bloom SR. Localization of insulinomas by selective intraarterial calcium injection. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1623-7.

## LA PORTADA

Juan Carlos Lasser. **Incendio Otoñal**. Oleo sobre tela; 1,60 x 1,40 m.  
Primer Premio, Salón Anual Manuel Belgrano, 1990.  
Cortesía del Museo de Artes Plásticas Eduardo Sívori,  
Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.