

## Notas clínicas

# Paciente con alteración de la conducta

EDURNE LECUMBERRI, JOSÉ ÁNGEL DÍAZ Y NATALIA PÉREZ FERRE

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

### PATIENT WITH BEHAVIORAL ALTERATIONS

Sixty percent of pancreatic tumors are insulinomas (90% benign and isolated; 10% multiple, usually associated with multiple endocrine neoplasia type 1, and 5-10% malignant). Because of the possibility of recurrence, accurate diagnosis and long-term follow-up are essential.

We present the case of a 74-year-old man who presented with behavioral alterations related to recurrent hypoglycemic episodes. Fasting test, several imaging techniques, and fine-needle aspiration biopsy of a hepatic lesion were performed and a malignant insulinoma was diagnosed.

We discuss the distinct diagnostic and treatment options in this kind of neoplasm.

*key words:* Insulinoma. Malignant. Metastasis.

El insulinoma constituye el 60% de los tumores que asientan en el páncreas, de los cuales el 90% son benignos y únicos; el 10% son múltiples, la mayoría asociados a MEN 1 y el 5-10% son malignos. La posibilidad de recidiva obliga a un diagnóstico y seguimiento a largo plazo.

Presentamos el caso de un varón de 74 años en el que se inicia un cuadro de alteración de la conducta relacionado con episodios de hipoglucemia repetidos. Tras los resultados del test de ayuno, las pruebas de imagen y la punción-aspiración con aguja fina de la lesión hepática, se diagnostica de insulinoma maligno. Se discute acerca de las distintas opciones diagnósticas y terapéuticas del insulinoma maligno.

*Palabras clave:* Insulinoma. Maligno. Metástasis.

## INTRODUCCIÓN

La forma de presentación característica del insulinoma es la hipoglucemia de ayuno con síntomas neuroglucopénicos precedidos o no de síntomas adrenérgicos<sup>1</sup>. Esto puede causar un retraso en el diagnóstico al confundirse con entidades como epilepsia, demencia o ansiedad<sup>2</sup>.

Los insulinomas malignos se comportan histológica y bioquímicamente igual que los benignos. Tienen un crecimiento lento y se diferencian únicamente por la presencia de invasión local o la aparición de metástasis a distancia.

## CASO CLÍNICO

Varón de 72 años que acude por episodio de alteración de la conducta, con comportamientos extraños y desorientación, de carácter matutino. Entre los antecedentes personales destacaban una úlcera gástrica por *Helicobacter pylori* curada mediante tratamiento de eliminación, hiperplasia benigna de próstata y cirugía de herniorrafia inguinal.

Tres meses antes había acudido a consultas por un cuadro de 2 semanas de evolución de alteración en el ritmo intestinal, con alternancia de diarrea líquida sin productos patológicos y deposiciones normales. No había presentado fiebre. No tenía dolor abdominal y refería un cuadro constitucional con anemia y pérdida de peso. La analítica general mostraba anemia normocítica normocrómica y el resto del análisis sistemático de sangre y bioquímica era normal. Se le realizó un enema opaco, que evidenció lesiones a nivel hepático y efecto masa en el marco cólico, a descartar proceso

Correspondencia: Dra. E. Lecumberri.  
Secretaría de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos.  
Prof. Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.  
Correo electrónico: edurnelecumberri@hotmail.com

Manuscrito recibido el 9-1-2005 y aceptado para su publicación el 30-8-2006.

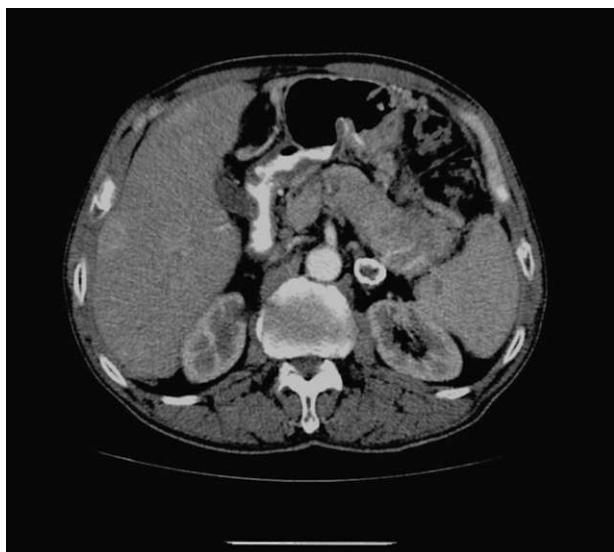


Fig. 1. Tomografía computarizada toracoabdominal.

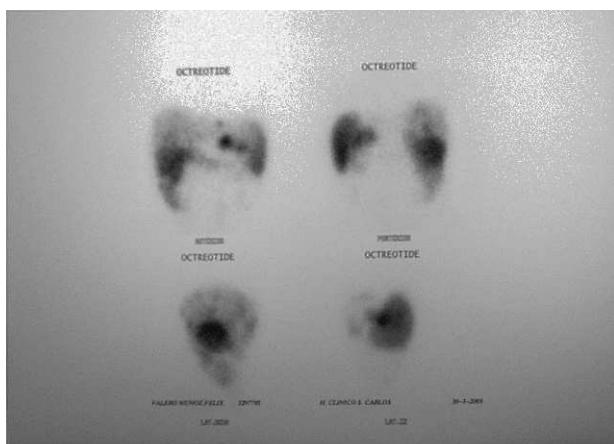


Fig. 2. Octreoscan.

metastásico. La ecografía de abdomen mostraba múltiples lesiones focales hepáticas, la mayoría hiperecogénicas, con halo hipoeocoico alrededor, indicativas de metástasis. La lesión en el lóbulo hepático derecho medida  $9 \times 7$  cm. Detectó asimismo una masa en la cola del páncreas. Se realizó una tomografía computarizada (TC) toracoabdominal, en la que se aprecia una lesión focal hepática de  $6,7 \times 4,6$  cm y múltiples lesiones focales hepáticas en ambos lóbulos, compatibles con metástasis. Se aprecia un área mal definida, de baja atenuación, de 5 cm en la cola del páncreas (fig. 1). Tras los hallazgos clínicos, el paciente ingresa en oncología con la sospecha diagnóstica de un hepatocarcinoma multicéntrico. Una vez ingresado y tras el hallazgo de varios episodios de hipoglucemia detectados en análisis habituales, se decide completar el estudio por endocrinología. Se procede a la realización de un test de ayuno, que obtuvo resultados analíticos compatibles con un insulinoma: glucemia (42; 46; 45 mg/dl), insulinemia (56,2; 55,7; 60,7  $\mu$ U/ml), péptido C (2,5;

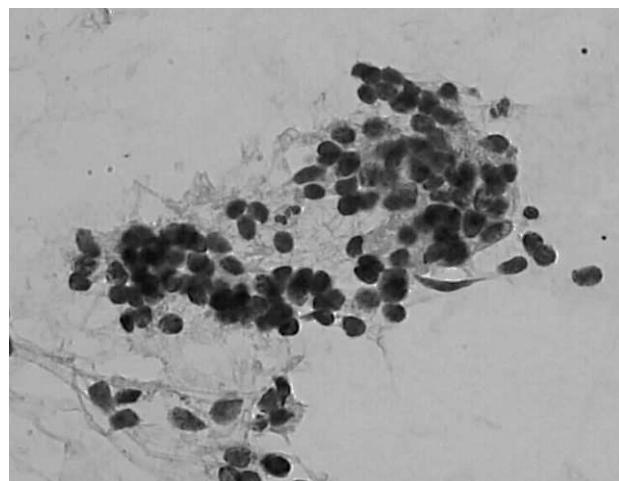


Fig. 3. Tinción con hematoxilina-eoxina.

22,4; 2,5 ng/ml) y cociente insulinemia/glucemia (1,33; 1,21; 1,34). La detección de sulfonilureas en orina fue negativa. Se determinaron concentraciones de cromogranina A plasmática de 19 ( $< 4$  nmol/l) y la enolasa neuronal específica de 46,2 (N 0 y 16 ng/ml). Se solicita una gammagrafía con análogos de somatostatina (pentetreotida- $^{111}\text{In}$ ) con el fin de valorar la presencia de metástasis extrahepáticas y predecir la respuesta del tumor con análogos de somatostatina; compatible con un tumor neuroendocrino primario en cola de páncreas (insulinoma) con metástasis hepáticas en ambos lóbulos hepáticos y la presencia de una linfadenopatía axilar izquierda (fig. 2). Para la confirmación diagnóstica se realiza una punción-aspiración hepática con aguja fina, con tinción positiva para sinaptofisina, compatible con tumor neuroendocrino maligno (fig. 3).

Se inicia tratamiento sintomático con dieta rica en hidratos de carbono y fraccionada, octreotida (Sandostatin<sup>®</sup>) a dosis de 100  $\mu\text{g}/8$  h vía subcutánea y diazóxido a dosis de 100 mg/8 h vía oral. Dado el mal control de las hipoglucemias, el paciente precisó de la administración de glucocorticoides a dosis elevadas, y se consiguieron cifras de glucemia aceptables. Se sustituyó el Sandostatin<sup>®</sup> por el Sandostatin-LAR<sup>®</sup>, con una inyección mensual subcutánea. Por parte de oncología, se inició quimioterapia (estreptozocina y adriamicina). Despues del tratamiento el paciente tuvo una evolución clínica desfavorable, con hipoglucemias sintomáticas, así como crecimiento y aumento en el número de metástasis hepáticas. Se decidió embolización con gelfoam, con fines paliativos, de la metástasis de mayor tamaño, que discurrió sin complicaciones. El paciente mejoró clínicamente, lo que permitió la reducción en la dosis de los fármacos.

## DISCUSIÓN

Nuestro paciente presentaba un insulinoma maligno, que se manifestó inicialmente con alteración del comportamiento. La presentación clásica del insulinoma incluye más típicamente alteraciones neuroglucopénicas, como confusión, alteraciones visuales y cambios en la conducta, pero también es común que se presen-

te con síntomas adrenérgicos tales como palpitaciones, sudoración o temblor. La amnesia por hipoglucemia es frecuente<sup>3</sup>. En un 18% de los pacientes se produce también aumento de peso.

Según diversos estudios, la duración media de los síntomas antes del diagnóstico es menor de 1,5 años, como en el caso de nuestro paciente. Sin embargo, algunos pacientes pueden permanecer sintomáticos durante décadas. Un 20% de los pacientes es diagnosticado de alguna alteración neuropsiquiátrica antes de que el insulinoma sea detectado<sup>4</sup>.

El diagnóstico bioquímico del insulinoma se hace mediante el test de ayuno, que resultó positivo. Deben obtenerse cifras bajas de glucemia plasmática con valores elevados de insulina, péptido C y proinsulina. A continuación se debe proceder a la localización del tumor mediante pruebas de imagen. Es conveniente la localización precisa del tumor previa a la cirugía, ya que no son tumores fácilmente palpables en el acto quirúrgico<sup>5</sup>. La ecografía abdominal suele ser la primera prueba de localización a realizar. La TC y la resonancia magnética abdominales tienen más sensibilidad y especificidad. En el caso de nuestro paciente, la TC objetivó un área mal definida de 5 cm en cola de páncreas, así como lesiones focales hepáticas en ambos lóbulos compatibles con metástasis del tumor pancreático. Con el fin de confirmar la presencia de metástasis a distancia y predecir la respuesta al tratamiento con análogos de somatostatina, se realizó un *octreoscan* (gammagrafía con pentatreotida-<sup>111</sup>In), que resultó positivo. En el caso de los insulinomas, sólo el 40% expresa receptores de tipo 2 de somatostatina y se beneficiaría de este tratamiento<sup>6</sup>. En el caso de tumores neuroendocrinos, la sensibilidad del *octreoscan* es mejor en la detección de lesiones extrahepáticas que en la de las hepáticas, probablemente por la captación heterogénea del parénquima hepático normal<sup>7</sup>. No fue necesario en nuestro caso realizar otras técnicas como la ecografía endoscópica, la arteriografía o el cateterismo venoso selectivo mediante la inyección de gluconato cálcico, que estimula la secreción de insulina por las células del tumor y no la de las células beta pancreáticas sanas. Dichas técnicas son utilizadas en casos donde hay alta sospecha clínica sin que se haya demostrado la presencia del tumor. Hay una serie de 39 tumores detectados mediante ecografía endoscópica, 31 de los cuales eran insulinomas confirmados después de la cirugía, que no fueron identificados mediante ecografía abdominal ni TC. La sensibilidad de la prueba fue del 82%. A pesar de que el diagnóstico de insulinoma maligno se obtiene exclusivamente de la presencia de metástasis ganglionares o a distancia ya objetivadas mediante las pruebas de imagen realizadas, se procedió a una punción-aspiración hepática con aguja fina guiada por ultrasonografía, que confirmó el diagnóstico. La tinción con si-naptofisina fue positiva. Debido a la escasez de material obtenido, no se pudo realizar estudio inmunohistoquímico para insulina.

La cromogranina A puede ser utilizada como excelente marcador de tumores neuroendocrinos. En casos de elevación progresiva de su concentración plasmática durante el tratamiento con análogos de somatostatina, deberemos pensar que estamos ante una pérdida en el control de secreción hormonal y/o ante el crecimiento del tumor<sup>8</sup>. Se ha visto en una serie de 71 pacientes que concentraciones de cromogranina A > 5.000 µg/ml tienen relación independiente con peor pronóstico<sup>9</sup>.

Tras el diagnóstico se presentaba la necesidad de un tratamiento efectivo del insulinoma, con el fin de prevenir y tratar las crisis hipoglucémicas. Algunos pacientes con tumores pancreáticos neuroendocrinos pueden estar asintomáticos durante años incluso sin tratamiento. Sin embargo, otros con enfermedad metastásica sintomática requerirán tratamiento. Hay diferentes opciones en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos metastásicos. El tratamiento médico está indicado para control sintomático previo a la cirugía, en el tratamiento de las metástasis o la recidiva tumoral. Combinamos el tratamiento dietético, que consistió en múltiples tomas de hidratos de carbono y proteínas, con análogos de somatostatina (octreotida, lanreotida) que controlan la hipersecreción hormonal en tumores que expresan receptores tipo 2 de somatostatina. Un estudio demostró que la administración subcutánea de 150 µg/8 h mejoró los síntomas en el 88% de los pacientes<sup>10</sup>. Sin embargo, el efecto de los análogos, en cuanto al control del crecimiento tumoral, resulta controvertido. La administración mensual de octreotida es igualmente eficaz<sup>11</sup> y más fácil, por lo que se sustituyó las 3 inyecciones diarias por el preparado de liberación retardada. Se añadió diazóxido, que bloquea la liberación de insulina por otro mecanismo de acción que actúa sobre la concentración de calcio de las células del insulinoma.

Como tratamiento curativo, la cirugía es la técnica de elección, con una tasa de curación mayor del 90-95% en tumores benignos. En el caso de los insulinomas malignos, la resección de las metástasis hepáticas puede paliar los síntomas mediante el control de la hipersecreción hormonal. La mayor parte de los casos no serán curados con la cirugía; sin embargo, dado el crecimiento lento de estos tumores, la supervivencia puede aumentar<sup>12</sup>. Como ejemplo, en una serie de 74 pacientes sometidos a resección de metástasis hepáticas, el 90% experimentó mejoría de los síntomas y la tasa de supervivencia a los 4 años superó el 70%. La resección de las metástasis hepáticas se lleva a cabo en pacientes con un número limitado de metástasis y cuando un solo lóbulo hepático está afectado. En nuestro paciente descartamos la posibilidad de cirugía debido al gran tamaño de la metástasis principal, así como por la afectación de más de un lóbulo hepático.

Pese al tratamiento intensivo con la combinación de fármacos, las hipoglucemias cada vez eran más frecuentes y graves, de modo que nos planteamos la qui-

mioterapia como tratamiento paliativo. El paciente recibió el primer ciclo de quimioterapia con adriamicina y estreptozocina, que ha demostrado más eficacia que la estreptozocina asociada a 5-fluorouracilo<sup>13</sup>. No se obtuvo respuesta clínica, por lo que antes de probar una segunda línea de quimioterapia se realizó quimioembolización de la arteria hepática. La quimioembolización está indicada en pacientes que no son candidatos a cirugía. La técnica habitual es la administración de *gelfoam*, asociado o no a agentes quimioterápicos tales como adriamicina, cisplatino o estreptozocina, a través de la arteria hepática. La tasa de respuesta a la embolización, medida tanto por la disminución en la secreción hormonal como por la regresión radiográfica, es mayor del 50%. Sin embargo, la duración de la respuesta suele ser corta, de 4 a 24 meses. El número de hipoglucemias ha disminuido y actualmente el paciente tiene pendiente la realización de un nueva TC para control del volumen tumoral. Otros tratamientos posibles para el insulinoma maligno son el trasplante hepático ortotópico, cuyo papel es incierto<sup>14</sup> y el tratamiento con radionúclidos (<sup>177</sup>-LU-octreotida).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tso AWK, Lam KSL. Insulinoma. Curr Opin Endocrinol Diab. 2000;7:83-8.
2. Service FJ, Dale AJ, Elveback LR, Jiang NS. Insulinoma: clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. Mayo Clinic Proc. 1976;51:417-29.
3. Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwerf BJ. Neuroglucopenic and other symptoms in patients with insulinomas. Am J Med. 1999;106:307-10.
4. Harrington MG, McGeorge AP, Ballantyne JP, Beastall G. A prospective survey for insulinomas in a neurology department. Lancet. 1983;8333:1094-5.
5. Rosch T, Lightdale CJ, Botet JF, Boyce GA, Sivak MV Jr, Yasuda K, et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. N Engl J Med. 1992;326:1721-6.
6. Modlin IM, Tang LH. Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word (today). Gastroenterology. 1997;112:583-90.
7. Lamberts S, Bakker W, Reubi J, Krenning E. Somatostatin receptor imaging in the localization of endocrine tumors. N Engl J Med. 1990;323:1246-9.
8. Stivanello M, Berruti A, Torta M, Termine A, Tampellini M, Gorzegno G, et al. Circulating chromogranin A in the assessment of patients with neuroendocrine tumors. A single institution experience. Ann Oncol. 2001;12 Suppl 2:S73-7.
9. Janson E, Holmberg L, Stridsberg M, Eriksson B, Theodorsson E, Wilander E, et al. Carcinoid tumors: Analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. Ann Oncol. 1997;8:685-90.
10. Kvols L, Moertel C, O'Connell M, Schutt AJ, Rubin J, Hahn RG. Treatment of the malignant carcinoid syndrome: Evaluation of a long-acting somatostatin analog. N Engl J Med. 1986;315:663-6.
11. Shojamanesh H, Gibril F, Louie A, Ojeaburru JV, Bashir S, Abou-Saif A, et al. Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma. Cancer. 2002;94:331-43.
12. Que F, Nagorney D, Batts K, Linz LJ, Kvols LK. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. Am J Surg. 1995; 169:36-42.
13. Drougas JG, Anthony LB, Blair TK, Lopez RR, Wright JK Jr, Chapman WC, et al. Hepatic artery chemoembolization for management of patients with advanced metastatic carcinoid tumors. Am J Surg. 1998;175:408-12.
14. Gulec SA, Mountcastle TS, Frey D, Cundiff JD, Mathews E, Anthony L, et al. Cytoreductive surgery in patients with advanced-stage carcinoid tumors. Am Surg. 2002;68:667-71.