

Mareo como forma de presentación de insulinoma maligno en un paciente anciano

J. Lorenzo^a, A. López^b, A. Rego^a y M. Sas^a

^aServicio de Endocrinología. Hospital Povisa. Vigo. Pontevedra.

^bServicio de Geriátrica. Hospital Meixoeiro. Vigo. Pontevedra. España.

RESUMEN

Los mareos son muy frecuentes en pacientes geriátricos, pero se trata de una clínica vaga y poco precisa que puede presentarse en muchas y variadas enfermedades. Presentamos un caso clínico de un paciente de 83 años con mareos como clínica inicial y posteriormente estudiado por hipoglucemias, al que se le descubrió un insulinoma maligno, muy poco habitual en estas edades. Se revisan la discusión, los procedimientos diagnósticos, el manejo y los tratamientos del insulinoma maligno.

Palabras clave

Insulinoma maligno. Mareo. Insulinoma.

Malignant insulinoma presenting as dizziness in an elderly patient

ABSTRACT

Dizziness is frequent in the elderly, but the symptom is vague and can be present in several diseases. We describe the case of an 83-year-old man who presented with dizziness. Investigation of subsequent hypoglycaemia revealed a malignant insulinoma. This entity is unusual in the elderly. We discuss the diagnostic procedures, management and treatment of malignant insulinoma.

Key words

Malignant insulinoma. Dizziness. Insulinoma.

INTRODUCCIÓN

El mareo en el anciano es una forma de presentación frecuente pero inespecífica, y puede deberse a múltiples enfermedades. Presentamos un caso de mareos en el contexto de hipoglucemia, provocado por un insulinoma maligno, una entidad de baja incidencia en general y excepcional en la población anciana, y que debe tenerse

en cuenta ante un cuadro de hipoglucemia con neuroglucopenia asociada.

CASO CLÍNICO

Paciente de 83 años que acude al servicio de urgencias por episodio de hipertensión arterial acompañada de mareos, inestabilidad y malestar general. Se le detecta una hipertensión arterial de 200/100 mmHg y una glucemia confirmada de 50 mg/dl, por lo que se decide su ingreso para estudio.

La paciente hipertensa estaba en tratamiento con extracto de Ginkgo Biloba y valsartán 160, habitualmente con buen control de la presión arterial, sin otra patología de interés ni antecedentes familiares significativos. Tenía una buena situación basal, sin deterioro cognitivo e independiente para actividades, tanto básicas como instrumentales, de la vida diaria. Refiere que desde hace aproximadamente 6 meses comienza con episodios aislados de mareo asociado a temblores, y que «la cabeza se le va», síntomas que ceden si come algo; inicialmente eran infrecuentes, pero últimamente se presentan cada 2 o 3 días. Ocurren a distintas horas del día, no son posprandiales y ceden con la ingesta de alimento. Niega la ingesta de cualquier otro fármaco y no convive con diabéticos.

En la exploración se muestra orientada, consciente, colaboradora, sin bocio, 74 kg, 152 cm. Índice de masa corporal, 32,03. Auscultación cardíaca: soplo sistólico II/VI en foco mitral y pulmonar. Auscultación pulmonar: buen murmullo vesicular sin roncus ni crepitantes. Abdomen: blando, depresible y sin megalias. Extremidades inferiores: sin edemas, pulsos conservados. No se palpan adenopatías.

Se realiza estudio con analítica general, hemograma y determinaciones de hormonas tiroideas, cortisol y prolactina, y los resultados son normales.

En la radiografía de tórax, el electrocardiograma y el análisis general de orina no se detectan hallazgos patológicos.

Correspondencia: Dr. Jaime Lorenzo.

Servicio de Endocrinología. Hospital Povisa.

c/ Salamanca, 5. 36211 Vigo. Pontevedra. España.

Correo electrónico: jlorenzo@arrakis.es

Recibido el 25-11-03; aceptado el 27-4-04



Figura 1. Insulinoma de 3 cm (hipovascular, sin captación de contraste).

Se realiza prueba de ayuno de 72 h, pero a las 6 h de iniciarse se suspende por neuroglucopenia y glucemia basal de 43 mg/dl. Insulina, 46,7 U/ml (< 25); péptido C, 3,0 ng/ml (0,7-4,0); proinsulina, 79,4 pmol/l, lo que confirma el hiperinsulinismo endógeno de la paciente.

Tomografía computarizada (TC) abdominal: masa en cola pancreática de 3 cm. Lesiones ocupantes de espacio (LOES) hepáticas. La resonancia magnética (RM) confirma los resultados de la TC. Gammagrafía 4 mCi octeótrido-indio-111: 2 focos patológicos de captación, uno de ellos en la cola pancreática.

Se interviene quirúrgicamente y se realiza pancreatectomía corporocaudal más esplenectomía. La cirugía se desarrolla sin problemas, pero posteriormente la paciente presenta un episodio de hemorragia digestiva, así como un episodio de pancreatitis, que se resuelven satisfactoriamente.

La biopsia confirmó la existencia de tumor neuroendocrino con adenopatías metastásicas, y la inmunohistoquímica confirmó el diagnóstico de insulinoma (fig. 1).

Tras la cirugía persisten adenopatías en el ligamento gastrohepático y peripancreáticas, así como LOES hepáticas, y la paciente presenta algún episodio aislado de hipoglucemia, por lo que comienza tratamiento con lanreótida, 30 mg cada 20 días.

Con este tratamiento y frecuentes ingestas, se mantiene asintomática durante 3 años, época en que comienza a presentar nuevas y frecuentes hipoglucemias, por lo que inicia tratamiento oral con diazóxido, 100 mg/12 h, y hasta la fecha lo tolera satisfactoriamente. Persisten valores elevados actuales de insulina basal.

Durante este tiempo, en sucesivas revisiones de TC, no presentó cambios en el tamaño de sus adenopatías abdominales ni en las LOES.

En la actualidad la paciente se encuentra asintomática de su insulinoma maligno, y en tratamiento con lanreótida 30 mg por vía intramuscular cada 20 días más diazóxido, 100 mg oral/12 h.

DISCUSIÓN

El insulinoma es una entidad de presentación muy infrecuente, y su incidencia se estima en 4 casos por millón y año¹. El 5-10% son malignos, en el 10% de los casos va asociado a neoplasias endocrinas múltiples, y el resto presenta un comportamiento benigno. Asimismo no es habitual su presentación en pacientes ancianos. En una serie de 224 pacientes de la clínica Mayo, la media de edad era de 47 años y el 59% eran mujeres, y el paciente de mayor edad contaba con 82 años². Por todo ello, y aunque se trate de una patología infrecuente desde el punto de vista geriátrico, debería estar presente entre nuestros diagnósticos diferenciales ante un cuadro de mareos y glucemias inferiores a la normalidad.

¿Cuál sería el proceso diagnóstico ante un paciente con glucemias comprobadas < 70 mg/dl? Una vez confirmada dicha situación, habría que eliminar la posibilidad de toma de antidiabéticos orales, con la historia clínica y la determinación de sulfonilureas en una muestra de orina o plasma, o la ingesta de otras sustancias: alcohol, quinina, disopiramida, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, salicilatos, pentamidina y otras³. En la década de 1940, Whipple describió su famosa tríada para establecer el diagnóstico de hipoglucemias, pero en la actualidad el diagnóstico se basa en la determinación de valores altos de insulina basal y péptido C ante valores bajos de glucosa, y para ello se realiza la prueba de ayuno de 72 h⁴, o incluso una prueba de 48 h⁵ o también el empleo del péptido C⁶.

Nuestra paciente sólo aguantó el test durante 6 h, al cabo de las cuales comenzó con una neuroglucopenia que obligó a la suspensión de la prueba y confirmó la presencia de hiperinsulinismo endógeno, descartando asimismo la presencia de sulfonilureas en orina. Una vez realizado el diagnóstico, la realización de pruebas no invasivas para su localización es de bajo rendimiento y es objeto de debate, la utilización de la ecografía abdominal no presenta alta sensibilidad y el reciente desarrollo de la TC espiral mejoró los índices de sensibilidad al 71-82%⁷ pero sigue soslayando tumores pequeños, lo cual es frecuente dentro de los insulinomas. La sensibilidad de la RM se sitúa entre el 45 y el 95%⁸. La presencia de diferentes subtipos de receptores de somatostatina en insulinomas⁹ sirve para su diagnóstico, con una sensibilidad del 20 al 70%¹⁰ e incluso con posibilidad en actitudes

terapéuticas¹¹. La ecoendoscopia presenta mejor sensibilidad en manos experimentadas (86-93%)¹², pero para mejorar la sensibilidad diagnóstica hay que acudir a técnicas invasivas.

Dentro de las técnicas invasivas, disponemos de la arteriografía y de *sampling* de la vena porta, aunque la más sensible parece ser el *sampling* venoso con estimulación intraarterial con calcio¹³, que alcanza una sensibilidad cercana al 90% en la localización preoperatoria de los insulinomas.

Debido a la baja sensibilidad de las pruebas no invasivas, la rentabilidad de la realización de dichas pruebas sigue siendo un tema de debate¹⁴, y ello considerando además la alta rentabilidad de la exploración bimanual en el momento de la cirugía por parte del cirujano, así como la ecografía intraabdominal en el acto quirúrgico.

Existen grupos que emplean la laparoscopia tanto en la detección como en la resección de los insulinomas, con buenos resultados^{15,16}.

En nuestra paciente se realizaron pruebas diagnósticas no invasivas que demostraron la existencia de tumoración y metástasis confirmadas posteriormente como insulinoma maligno.

Las técnicas quirúrgicas más realizadas son la enucleación, la pancreatectomía parcial o incluso, por parte de autores más agresivos, la total, y queda ya desfasada la pancreatectomía distal a ciegas¹⁷.

La morbimortalidad está condicionada por la intensidad y la frecuencia de las hipoglucemias, ya que se trata de tumores de crecimiento relativamente lento. Por ello, una vez realizada la exéresis de la mayor parte posible de tumor maligno, el tratamiento médico cobra una importancia vital para mejorar la calidad de vida de los pacientes. La media de supervivencia de tumores no reseables es de aproximadamente 11 meses³, pero la cirugía y el empleo de análogos de la somatostatina están mejorando la cantidad y la calidad de vida. En nuestro caso la paciente lleva 36 meses con hipoglucemias controladas, lo que le está proporcionando una aceptable calidad de vida.

El tratamiento médico de los insulinomas malignos se dirige fundamentalmente a intentar disminuir el tamaño de las lesiones residuales y a controlar la sintomatología de las hipoglucemias. Se puede utilizar la quimioterapia¹⁸, pero sus resultados no son muy esperanzadores y queda relegada para situaciones muy concretas. Más utilizados son los análogos de la somatostatina, con resultados variables y con poca experiencia documentada en los insulinomas; en nuestra paciente demostraron su utilidad para controlar los síntomas durante un largo período de tiempo, pero no influyeron en el tamaño de las

adenopatías. El uso del diazóxido es útil en esta patología¹⁹ para el control de las hipoglucemias; su mecanismo de acción consiste probablemente en su acción sobre los canales del K de las células beta, pero su inconveniente es la presencia de efectos secundarios (retención de líquidos, náuseas, vómitos, hirsutismo), hecho que, afortunadamente, no ha ocurrido hasta ahora en nuestro caso. La embolización²⁰ selectiva es otro recurso posible en caso de no lograr el control con otros métodos más asequibles ya descritos previamente. El principal objetivo terapéutico de los insulinomas malignos debe ser el de disminuir la morbilidad condicionada por la intensidad y la frecuencia de las hipoglucemias, y cada vez disponemos de más medios para lograrlo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC. Function insulinoma: incidence, recurrence and long term survival of patients: a 60 year study. *Mayo Clin Proc* 1991;66:711-9.
2. Service FJ. Classification of hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:501-17.
3. Marks V, Derrick Teale J. Drug induced hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:555-77.
4. Comi RJ, Gorden P. Hypoglycemic disorders in the adult. En: Becker KL, editor. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. Philadelphia: Lippincott, 1995; p. 2884-7.
5. Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL. Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3222-6.
6. Service FJ, O'Brien PC, Molly M. C-peptide during the prolonged fast in insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:655-9.
7. Sheth S, Hruban RK. Helical TC of islet cell tumors of the pancreas: typical and atypical manifestation. *AJR* 2002;179:725-30.
8. Pavonne P, Mitchell DG, Leonetti F. Pancreatic beta cell tumors: MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17:403-7.
9. Oda Y, Tanaka Y, Naruse T. Expression of somatostatin receptor and effects of somatostatin analogs on pancreatic endocrine tumors. *Surg Today* 2002;32:690-4.
10. Van Eyck CHJ, Bruining HA, Reubi JC. Use of isotope labeled somatostatin analogs for visualization of islets cells tumors. *World J Surg* 1993;17:444-8.
11. De Jong MA, Valkema R, Jamar F, et al. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy of tumors: preclinical and clinical findings. *Semin Nucl Med* 2002;2:133-40.
12. Pitre J, Soubrane O, Palazzo L, Chapuis Y. Endoscopic ultrasonography for the preoperative localization of insulinomas. *Pancreas* 1996;13:55-60.
13. Chung Yau Lo, Fu Luk Chan, Tam SC. Value of intra-arterial calcium stimulated venous sampling for regionalization of pancreatic insulinomas. *Surgery* 2000;128:903-9.
14. Hashimoto LA, Walsh RM. Preoperative localization of insulinomas is not necessary. *J Am Coll Surg* 1999;189:368-73.
15. Berends FJ, Cuesta MA, Kazamier G. Laparoscopic detection and resection of insulinomas. *Surgery* 2000;128:386-91.
16. Mahon D, Allen E, Rhodes M. Laparoscopic distal pancreatectomy. *Surg Endoscopic* 2002;16:700-2.
17. Hirshberg B, Libutti SK, et al. Blind distal pancreatectomy for occult insulinoma, an inadvisable procedure. *J Am Coll Surg* 2002;194:761-4.
18. Hattin MQF, Reed NS. Chemotherapy for neuroendocrine tumors: The Beatson Oncology Center experience. *Clinical Oncology* 1997;9:385-9.
19. Gill GV, Rauf O, Mac Farlane IA. Dioxide treatment for insulinoma: a national UK survey. *Postgrad Med J* 1997;73:640-1.
20. Civera Andrés M, Real Collado JT. Embolización terapéutica selectiva en el insulinoma maligno. *Rev Clin Esp* 2000;200:548-50.