

CASO CLÍNICO

Múltiples insulinomas pancreáticos diagnosticados por ultrasonido endoscópico



Renzo Pinto-Carta, Ángela Saúl, Enrique Murcio-Pérez y Félix Ignacio Tellez-Avila*

Departamento de Endoscopia Gastrointestinal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

Recibido el 28 de noviembre de 2014; aceptado el 10 de diciembre de 2014

Disponible en Internet el 19 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Ultrasonido
endoscópico;
Tumores
neuroendocrinos
pancreáticos;
Insulinoma

KEYWORDS

Endoscopic
ultrasound;
Pancreatic
neuroendocrine
tumors;
Insulinoma

Resumen Los insulinomas son tumores poco frecuentes que requieren para su diagnóstico estudios de imagen, como tomografía computarizada y resonancia magnética; sin embargo, estas tienen altas tasas de falsos negativos. El ultrasonido endoscópico ha demostrado mayor sensibilidad, valor predictivo positivo y precisión, detectando tumores que no son detectados por otros métodos. En este artículo se presenta el caso de una mujer joven con hipoglucemias, test de ayuno positivo, con sospecha de insulinoma, sin lesiones por tomografía, donde el ultrasonido endoscópico demostró 3 lesiones. Además, realizamos una revisión de las series donde se demuestra la utilidad del ultrasonido endoscópico en la detección de insulinomas.

© 2015 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal.

Multiple pancreatic insulinomas diagnosed by Endoscopic Ultrasound

Abstract Insulinomas are uncommon pancreatic lesions that require diagnostic imaging studies, such as CT or MRI, to detect them; however these methods have high rates of false negatives. Endoscopic ultrasound (EUS) has shown to have a higher sensitivity, positive predictive value, and accuracy, in detecting tumors not detected by CT or MRI. This article illustrates the case of a young woman with hypoglycemia, a positive fasting test, and suspected insulinoma with no lesions being detected with CT, whereas the EUS showed 3 different pancreatic lesions. A review of the series is also presented, which demonstrates the diagnostic yield of EUS in detecting insulinomas.

© 2015 Published by Masson Doyma México S.A. on behalf of Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal.

* Autor para correspondencia. Vasco de Quiroga #15. Col. Sección XVI. Del. Tlalpan. C.P. 14000, Ciudad de México, México.
Teléfono: +525 54870900; fax: +525 54870900.

Correo electrónico: felixtelleza@gmail.com (F.I. Tellez-Avila).

Introducción

Los tumores neuroendocrinos del páncreas (TNEP) son tumores raros; representan aproximadamente el 1-2% de los tumores del páncreas, muestran una baja incidencia, de aproximadamente 2.2 casos por 1 millón de habitantes y una prevalencia de 10 por 1 millón de habitantes¹. Su distribución es igual entre hombres y mujeres (el 53 y el 47%, respectivamente) y la edad promedio de presentación es 59 años. El tipo más frecuente es el insulinoma, seguido por el gastrinoma, glucagonoma y VIPoma¹. Se clasifican en no funcionales y funcionales; estos últimos se caracterizan por la excesiva producción de hormonas que producen síntomas. Aproximadamente del 10 al 20% de todos los tumores neuroendocrinos pancreáticos son funcionales.

El diagnóstico se busca típicamente en un paciente con síntomas de hipoglucemia, en los cuales una prueba de ayuno ha sido positiva. Con el test de ayuno positivo, se requiere de la realización de una imagen diagnóstica para la confirmación del diagnóstico, las más frecuentemente utilizadas son la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), las cuales han demostrado limitaciones para la detección de lesiones de menos de 2 cm de diámetro. En casos en donde la TC/IRM no demuestran una lesión el ultrasonido endoscópico (USE) ha demostrado ser útil. A continuación, se presenta un caso con datos clínicos de hipoglucemia con TC negativa, en la cual el USE demostró la presencia de múltiples insulinomas pancreáticos.

Caso clínico

Se trata de una paciente de 26 años de edad, con antecedente personal de síndrome convulsivo, sin etiología determinada, en tratamiento con valproato de magnesio fuera de nuestro instituto. La paciente ingresó a urgencias de nuestro hospital por primera vez por cuadro de episodios convulsivos tónico-clónicos con alteración del estado de consciencia. En la exploración física de urgencias, se encontraron somnolencia, bradilalia y bradipsiquia, sin evidencia de focalización neurológica. En los estudios de laboratorio se evidenció hipoglucemia de 40 mg/dl, con resto de estudios no relevantes. Se realizó prueba de ayuno, la cual fue positiva a las 12 h del primer día (glucosa 40 mg/dl; insulina: 8.93 con pico posterior de 60.4 μ UI/ml). Se realizó una tomografía de abdomen contrastada con cortes para páncreas, la cual se reportó como normal (fig. 1A-D).

Se sometió a la paciente a un USE, donde se observaron 3 lesiones en páncreas, hipoecoicas, homogéneas, la primera localizada en el cuello, de 8 $\times$ 5 mm, la segunda en el cuerpo, de 8 $\times$ 5 mm, y la tercera en la cola del páncreas de 20 $\times$ 10 mm de diámetro (fig. 2). Por los hallazgos en el USE, se solicitaron pruebas de función tiroidea y paratiroidea, con TSH normal (2.25 μ UI/ml), T4 baja, parathormona y prolactina elevadas (60.38 ng/ml), solicitando una RM cerebral con el fin de descartar lesiones de la hipófisis y una gammagrafía de tiroides.

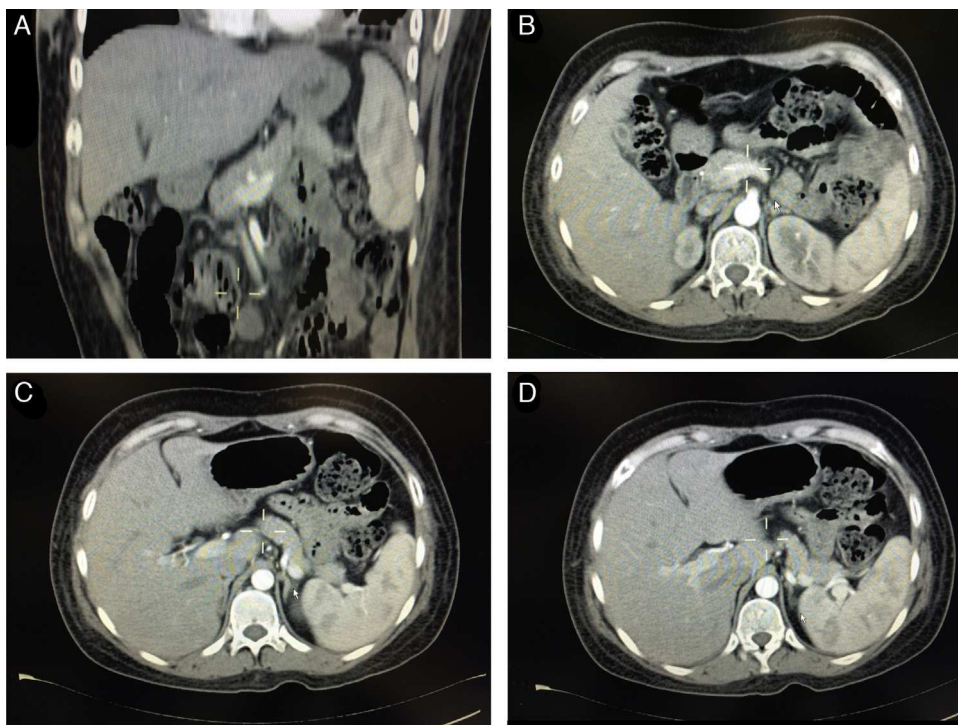


Figura 1 A) TAC observando cuerpo de páncreas sin lesiones. B) TAC observando porción de cabeza de páncreas sin lesión. C) TAC observando porción de cuerpo de páncreas sin lesión. D) TAC observando porción de cola de páncreas sin lesión.



Figura 2 USE lineal en visión transgástrica donde se observa una lesión hipoeoica compatible con insulilnoma.

La paciente se sometió a pancreatectomía distal, encontrando 3 insulinos localizados en el cuello, el cuerpo y la cola de páncreas, sin lesiones en la cabeza (fig. 3). El resultado final de patología confirmó el diagnóstico de tumor neuroendocrino multifocal tipo insulina, con invasión linfocascular, actividad mitótica 0 mitosis por 10 campos de alto poder. Cromogranina, sinaptosina e insulina, positivos; glucagón y serotonina, negativos. KI 67 < 1% (fig. 4A-E).

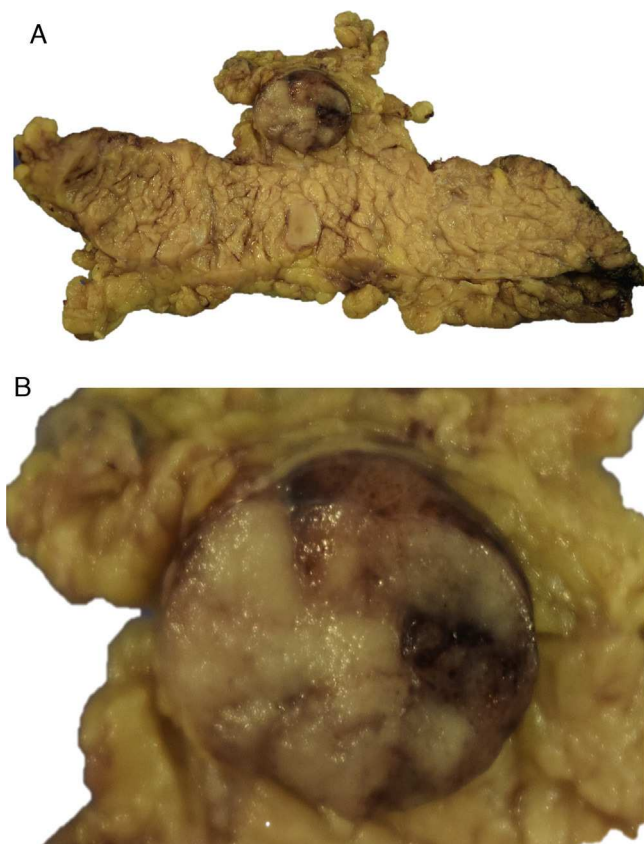


Figura 3 A) Espécimen de pancreatectomía total con lesión de mayor tamaño. B) Acercamiento de lesión sólida de páncreas.

Se realizó una gammagrafía de tiroides, donde se observó una lesión hipercaptante compatible con adenoma paratiroides. En la RM cerebral se identificó una lesión paramedial derecha, hipertintensa en las secuencias T2, y la cual presenta reforzamiento con el medio de contraste, compatible con microadenoma hipofisario. Con estos hallazgos, se hace el diagnóstico de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM1).

Discusión

El USE es el método diagnóstico más sensible para la detección de tumores neuroendocrinos comparado con otros estudios de imagen. El USE es especialmente útil en la detección de TNEP pequeños (< 2 cm) que no son visibles por otros estudios.

Los insulinos son los tumores neuroendocrinos funcionales más frecuentes; son benignos en 90-95% de los casos. La relación hombre:mujer es 2:3; la edad promedio de diagnóstico más frecuente es 40 años. Se encuentran localizados el 57% en la cola del páncreas². Se presentan de manera unifocal en el 95% de los casos, pero cuando se asocian a NEM1 son multifocales en el 90%². En el momento del diagnóstico, más del 80% tiene un tamaño menor a 2 cm de diámetro, lo que dificulta su detección. La prevalencia de NEM1 en pacientes con insulinos es aproximadamente del 16% y en pacientes con NEM1 el 40-80% tiene tumores neuroendocrinos². Los síntomas están relacionados principalmente con neuroglucopenia (90%) y sobreestimulación simpática (60-70%); en algunos casos (17%), se puede manifestar con convulsiones. Típicamente estos síntomas se presentan durante estados de ayuno³. La prueba estándar para su diagnóstico es la realización del test de ayuno de 72 h, caracterizado por la presencia de hipoglucemia (< 45 mg/dl) con niveles de insulina plasmática > 6 μ U/ml⁴.

Las diferentes series publicadas hasta la fecha que comparan USE con otras modalidades diagnósticas en promedio han reportado una sensibilidad del USE para la detección de TNEP del 77 al 94% (tabla 1)⁵. En una reciente serie retrospectiva de 217 pacientes publicada por Khashab et al., se reportó una sensibilidad del USE de 91% comparado con el 63% de TC para la detección de insulinos⁶. El estudio más reciente es un metaanálisis publicado por Puli et al.⁷ que incluyó 13 estudios con 456 pacientes y evaluó el rendimiento del USE en la diagnóstico del TNEP; este demostró una alta sensibilidad y especificidad en la detección de TNEP y en el análisis del subgrupo de insulinos se confirmó una alta sensibilidad y especificidad. Este trabajo concluyó que el USE tiene un alto rendimiento en la exclusión, la correcta localización del TNEP e igualmente para insulinos (tabla 2).

En un estudio retrospectivo, realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, por Tellez-Avila et al.⁸, donde se evaluaron la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y negativo, y la precisión diagnóstica del USE y de la TC con contraste de 64 detectores, el estándar de oro fue la pieza quirúrgica. En este estudio se observó que el USE tiene una mayor sensibilidad y una mayor precisión que TC para la detección de insulinos. Además, se observó que la TC tiene un valor predictivo negativo bajo (tabla 3). Al comparar los

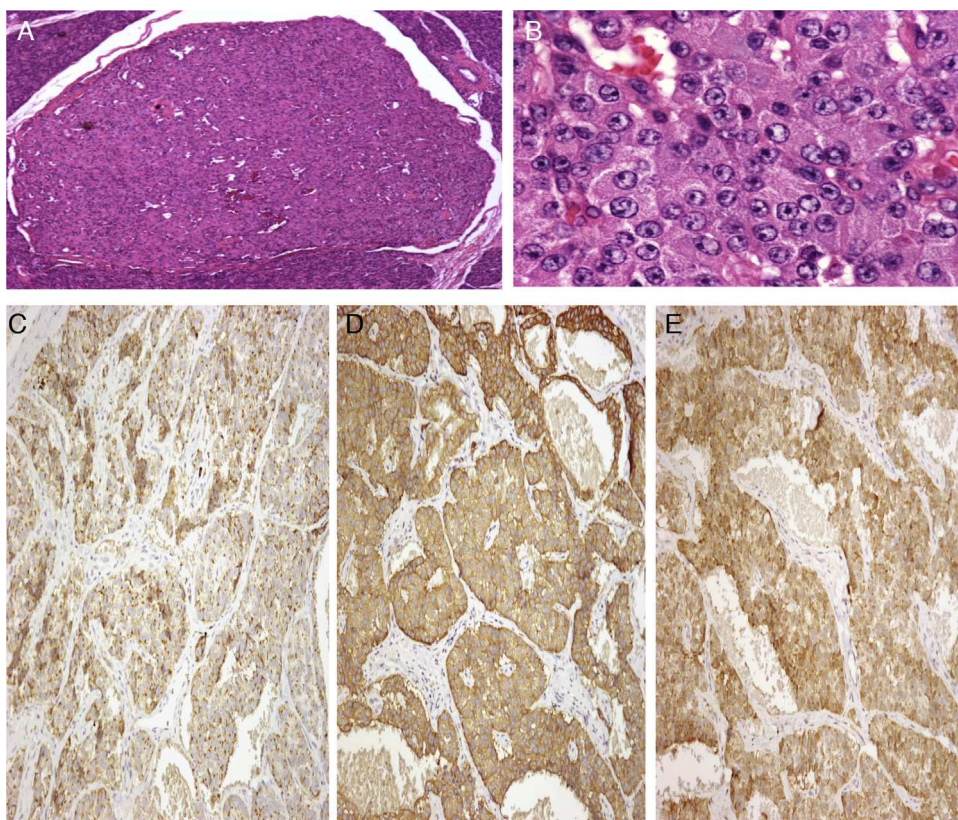


Figura 4 A) Corte histológico confirmando diagnóstico de tumor. B) Corte histológico confirmando diagnóstico de tumor. C) Cromogranina positivo. D) Sinaptofisina positivo. E) Insulina positivo.

Tabla 1 Comparación de USE y TAC en la detección de insulinomas

Autor (año)	n	Tumor	Imagen	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	Precisión (%)
Rösch et al. ⁹ (1992)	37	Insulinoma	USE	82	95	-	-	-
Palazzo et al. ¹⁰ (1993)	30	Insulinoma	USE	79	-	-	-	-
			TAC	14	-	-	-	-
Zimmer et al. ¹¹ (1996)	20	Insulinoma	USE	93	-	-	-	-
			TAC	21	-	-	-	-
			IRM	7	-	-	-	-
			US	7	-	-	-	-
Proye et al. ¹² (1998)	41	Insulinoma	USE	89	-	-	-	-
De Angelis et al. ¹³ (1999)	23	Insulinoma	USE	87	-	-	-	-
			TAC	30	-	-	-	-
			IRM	25	-	-	-	-
			US	17	-	-	-	-
Ardengh et al. ¹⁴ (2000)	12	Insulinoma	USE	85	-	-	-	-
			TAC	17	-	-	-	-
Anderson et al. ¹⁵ (2000)	14	Insulinoma	USE	88	100	100	43	89
Gouya et al. ¹⁶ (2003)	38	Insulinoma	USE	94	-	-	-	-
			TAC	29-94	-	-	-	-
Khashab et al. ⁶ (2011)	217	Insulinoma	USE	84.2	-	-	-	-
			TAC	31.6	-	-	-	-

E: especificidad; IRM: imagen de resonancia magnética; S: sensibilidad; TAC: tomografía de abdomen computarizada; USE: ultrasonido endoscópico; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Tabla 2 Sensibilidad y especificidad del ultrasonido endoscópico para el diagnóstico de TNEP e insulinomas

Pacientes (n)	Tumor	S (%) (IC del 95%)	E (%) (IC del 95%)
456	TNEP	87.1 (82.2-91.2)	98 (94.3-99.6)
	Insulinoma	87.5 (81.2-92.3)	97.4 (90.8-99.7)

E: especificidad; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; S: sensibilidad; TNEP: tumores neuroendocrinos pancreáticos.

Tabla 3 Resultados en el INCMNSZ sobre la comparación de USE vs TAC para diagnóstico de insulinomas

Estudio	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	Precisión (%)
USE	100	-	95.4	-	95.4
TAC	60	100	100	7 - 14	68

USE: Ultrasonido endoscópico, TAC: tomografía de abdomen computada, S: sensibilidad, E: especificidad, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.

Tabla 4 Comparación de USE y TAC con hallazgos en pancreatectomía

Estudio	Espécimen quirúrgico +	Espécimen quirúrgico -	Total
USE +	21	1	22
USE -	0	0	0 (22 total)
TAC +	9	0	9
TAC -	6 (38%)	1	7 (16 total)

USE: Ultrasonido endoscópico, TAC: tomografía de abdomen computada.

resultados de ambos estudios con el estándar de oro, se observó que el USE no presentó falsos negativos, en comparación a la tomografía de abdomen, la cual no detectó el 38% de los insulinomas (tabla 4).

En conclusión, el USE es una herramienta diagnóstica con una alta sensibilidad y precisión diagnóstica y alto valor predictivo positivo para el diagnóstico de insulinomas. El USE debe considerarse como parte de las estrategias diagnósticas en pacientes con sospecha de TNEP.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Bibliografía

- Karakaxas D, Gazouli M, Liakakos T, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: Current opinions on a rare, but potentially curable neoplasm. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26:826-35.
- Alexakis N, Neoptolemos JP. Pancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22:183-205.
- Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Pancreatic neuroendocrine tumors: Clinical features, diagnosis and medical treatment: advances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26:737-53.
- Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology.* 2008;135:1469-92.
- Patel KK, Kim MK. Neuroendocrine tumors of the pancreas: Endoscopic diagnosis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008;24:638-42.
- Khashab MA, Yong E, Lennon AM, et al. EUS is still superior to multidetector computerized tomography for detection of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastrointest Endosc.* 2011;73:691-6.
- Puli SR, Kalva N, Bechtold ML, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound in pancreatic neuroendocrine tumors: A systematic review and meta analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19:3678-84.
- Tellez-Avila F, Acosta-Villavicencio G, Chan C, et al. Diagnostic yield of endoscopic ultrasound in patients with hypoglycemia and insulinoma suspected. *Endoscopic Ultrasound.* 2015;3:XXX.
- Rösch T, Lightdale CJ, Botet JF, et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med.* 1992;326:1721-6.
- Palazzo L, Roseau G, Chaussade S, et al. Pancreatic endocrine tumors: contribution of ultrasound endoscopy in the diagnosis of localization. *Ann Chir.* 1993;47:419-24.

11. Zimmer T, Stölzel U, Bäder M, et al. Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localisation of insulinomas and gastrinomas. *Gut*. 1996;39:562–8.
12. Proye C, Malvaux P, Pattou F, et al. Noninvasive imaging of insulinomas and gastrinomas with endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy. *Surgery*. 1998;124:1134–43.
13. De Angelis C, Carucci P, Repici A, et al. Endosonography in decision making and management of gastrointestinal endocrine tumors. *Eur J Ultrasound*. 1999;10:139–50.
14. Ardengh JC, Rosenbaum P, Ganc AJ, et al. Role of EUS in the preoperative localization of insulinomas compared with spiral CT. *Gastrointest Endosc*. 2000;51:552–5.
15. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, et al. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2271–7.
16. Gouya H, Vignaux O, Augui J, et al. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;181:987–92.