



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es



CASO CLÍNICO

Insulinoma y embarazo. Caso de Medicina Crítica en Ginecología y Obstetricia

José Antonio Viruez-Soto^{a,*}, Carla María Vallejo-Narváez^a, Froilán Tórrez-Morales^a, Carlos Gabriel Briones-Vega^b, Francisco Javier Ochoa-Carrillo^c y Jesús Carlos Briones-Garduño^d

^a Unidad de Terapia Intensiva de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México D.F., México

^b Jefatura de Atención Materno-Fetal, Instituto de Genética y Fertilidad, México D.F., México

^c Especialidad en Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

^d Jefatura de la Unidad de Terapia Intensiva de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Profesor Titular de la Subespecialidad de Medicina Crítica en Obstetricia EAEM y UNAM, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Embarazo;
Insulinoma; Muerte
materna indirecta;
México.

Resumen El insulinoma es el tumor neuroendocrino pancreático más frecuente, con incidencia estimada de 1-4 casos por millón de habitantes por año, ocurrencia mucho menor durante el embarazo habiéndose relatado no más de 30 casos en la literatura médica, a los que se agrega el presente caso. El objetivo es exponer un caso de insulinoma diagnosticado y tratado con éxito, en una paciente de 18 años con embarazo de 16.5 semanas.

Se presenta paciente de 31 años de edad, secundigesta, quien cursa con mareos hace 3 años llegando incluso hasta convulsiones tónico-clónicas, presenta amenorrea de 16 semanas, se confirma embarazo por prueba en sangre. Es transferida a la Unidad de Terapia Intensiva de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" para manejo correspondiente. Se confirma hiperinsulinismo endógeno. Se administra solución glucosada por vía parenteral, a su vez se realiza resonancia magnética, ultrasonografía endoscópica (USE) con posterior conducta quirúrgica con enucleación del insulinoma de 2.5 x 2 x 2 cm en cara posterior de cabeza y cuello de páncreas, se suspende de forma progresiva la infusión de solución glucosada con valores aceptables de glucemia. Es dada de alta con embarazo viable de 18.6 semanas. El reporte histopatológico así como la inmunohistoquímica confirman insulinoma

El presente caso demuestra la importancia de sospecha diagnóstica de insulinoma en paciente joven embarazada con datos de hipoglucemia, decidiéndose de forma multidisciplinaria y consensuada el manejo quirúrgico en el segundo trimestre, lo cual permite evitar un caso de muerte materna indirecta y morbi-mortalidad fetal.

* Autor para correspondencia: Dr. Lucio N° 240 Interior 6, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06720, México D.F., México. Teléfono: 1054 2143. Celular (55) 66289773. Correo electrónico: antonioviruez@hotmail.com (José Antonio Viruez-Soto).

KEYWORDS

Pregnancy;
Insulinoma; Indirect
maternal death;
Mexico.

Insulinoma and pregnancy. Critical Care Obstetrics case report

Abstract Insulinoma is the most frequent neuroendocrine pancreatic tumor with an estimated incidence of 1-4 cases per million of habitants by year, with a lower incidence during pregnancy with no more of 30 cases reported in the literature. The objective is to relate a case of insulinoma treated successfully in 18-year-old patient with 16.5-week pregnancy.

A 31-year-old patient, with dizziness 3 years ago associated to tonic-clonic seizures, pregnancy was confirmed and was transferred to the Critical Care Obstetrics Unit of the Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Endogenous hyperinsulinism was confirmed. She received glucose solution. Magnetic resonance and endoscopic ultrasound were performed. A therapeutic reunion including Biliopancreatic Surgery, Endocrinology, Perinatology and Critical Care Obstetrics was performed, with ulterior surgical treatment with enucleation of the 2.5 x 2 x 2 cm insulinoma located in the head of pancreas. The infusion of glucose solution was interrupted progressively with acceptable glycemic values. The patient was transferred to perinatology with viable pregnancy of 18.5-week. The histopathology as the immunohistochemical test confirmed insulinoma.

This case shows the importance of the insulinoma diagnosis in a young pregnant woman during the second trimester with clinical data of hypoglycemia and multidisciplinary consensus of surgical treatment at an oportune moment, avoiding this way an indirect maternal death and fetal morbi-mortality.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

El insulinoma es el tumor neuroendocrino pancreático más frecuente con incidencia de aproximadamente 1-4 casos por millón de habitantes por año, incidencia mucho menor durante el embarazo, habiéndose relatado no más de 30 casos en la literatura médica, a los que se agrega el presente caso. La mayoría de los insulinomas corresponde a tumores < 2 cm, únicos y benignos (90%), aunque pueden ser multifocales (5%-10%) o malignos (< 10%)¹.

Aproximadamente, el 80% de los casos de hiperinsulinismo endógeno son causados por insulinoma². Algunos de los pacientes presentan aumento de peso entre 10-80 Kg desde el inicio de los síntomas. Muchos pacientes pueden ser diagnosticados de forma inicial como epilepsia o accidentes cerebrovasculares transitorios. La confirmación del diagnóstico generalmente se realiza mediante la demostración de hipoglucemia (glucemia en ayunas < 45 mg/dL), en presencia de niveles inadecuadamente elevados de insulina > 6 µU/mL por RIA o > 3 µU/mL por quimioluminiscencia, acompañados de péptido C > 0.2 nmol/L en la misma muestra de sangre venosa. Sin embargo, los criterios bioquímicos basados en la relación insulina sérica-glucemia ≥ 0.3 , presentan elevada tasa de falsos positivos, por lo que actualmente se prefiere utilizar el valor de insulina ≥ 3 µU/mL y si fuera necesario, demostrar la ausencia de sulfonilureas y determinación de cuerpos cetónicos < 2.7 mmol/L. De hecho, recientemente se describe sensibilidad y especificidad hasta del 100% de la concentración plasmática de beta-hidroxibutirato ≤ 2.7 mmol/L, sensibilidad del 91% y especificidad del 95% de glucagón plasmático > 25 mg/dL (1.4 mmol/L), así como una concentración de proinsulina > 5 pmol/L, todos asociados a insulinoma^{1,3}.

La localización de los tumores suele establecerse mediante estudios no invasivos (ecografía, tomografía computarizada y resonancia magnética) o invasivos (endoultrasonografía y arteriografía selectiva mediante inyección selectiva pancreática, con dosis bajas de calcio)^{4,5}.

La ultrasonografía endoscópica (USE) ha demostrado ser la técnica más precisa para el diagnóstico y localización de los tumores pancreáticos, alcanzando una sensibilidad y especificidad cercanas al 95%. La precisión diagnóstica puede incluso incrementarse si se asocia la punción de aspiración con aguja fina⁶.

La cirugía se considera el tratamiento de elección, la laparoscopia parece ser un buen método, pero se debe considerar que los pacientes con insulinomas cefálicos de localización posterior o paraduodenal, o en pacientes con sospecha de neoplasia endocrina múltiple (NEM) (antecedentes de patología hipofisaria o litiasis renal recidivante en el paciente o en familiares directos), no serían candidatos al tratamiento laparoscópico⁷⁻⁹. Se estima que en 5%-15%, el insulinoma puede presentar metástasis, más frecuentemente hepáticas¹⁰.

Particularmente durante el embarazo, el diagnóstico y el tratamiento presentan diversas dificultades. En el primer trimestre de un embarazo normal es común observar ligera hipoglucemia, debilidad y náusea que confunden la interpretación de los signos patológicos. Posteriormente, al transcurrir el embarazo se instala una insulinorresistencia fisiológica secundaria al incremento de las hormonas placentarias principalmente lactógeno placentario (LP), lo que permite explicar la disminución o ausencia de los síntomas típicos de hipoglucemia en el segundo trimestre de la gestación. El LP interferiría al igual que otros mediadores recientemente estudiados, como el TNF-alfa y la leptina¹¹, en la señalización intracelular de la insulina. Luego del

alumbramiento, tras la recuperación de la sensibilidad normal a la insulina, los síntomas suelen reaparecer¹².

Presentación del caso

Mujer de 18 años de edad, residente de Guanajuato, secundigesta, antecedente de cesárea por falta de progresión de trabajo de parto 3 años antes, menarca a los 10 años, ciclo menstrual regular 28/8, inicio de vida sexual a los 15 años, 2 parejas sexuales. Cursa con cuadro de 3 años de evolución caracterizado por mareos frecuentes que llegan hasta convulsiones tónico-clónicas generalizadas, con periodos ictal y postictal prolongados, la paciente opta por consumir abundante alimento en base a carbohidratos para mitigar dichas crisis. Presenta amenorrea de 16 semanas, corroborándose embarazo por prueba de sangre, presentando durante un control prenatal hipoglucemia de 50 mg/dL, por lo que se decide su ingreso a Medicina Interna para protocolo de estudio correspondiente; obteniéndose por método colorimétrico péptido C 3.02 ng/dL, insulina sérica 7.9 mUI/mL, GH 0.06 ng/mL, cortisol 12.1 ug/dL, ausencia de anticuerpos anti-insulina, TSH 2.5, T4 total 10.4, T4 libre 0.9, T3 total 194, así como resonancia magnética (fig. 1) que muestra tumoración en cabeza del páncreas, por lo que es transferida a la Unidad de Cuidados Intensivos de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Al ingreso se encuentra paciente con evidente obesidad grado I (índice de masa corporal 31), acantosis *nigricans* grado 3 en cuello, así como en cicatriz umbilical, ultrasonido obstétrico con 16.5 semanas de gestación, peso fetal en 175 g, líquido amniótico 3.46 según Chamberlain. La monitorización hemodinámica mediante bioimpedancia torácica muestra índice cardíaco 2.6 L/min/m², gasto cardíaco 4.9 L/min, resistencia vascular sistémica 978 din/segundo/cm⁻⁵ y contenido de fluido torácico 37. Se administra solución parenteral de glucosa a 18 g/h, obteniéndose glucemias adecuadas, se ajusta dieta enteral y se complementa protocolo de estudio, realizándose USE (fig. 2) donde se evidencia en la cabeza de páncreas, una lesión redondeada con bordes bien definidos de 22 x 21 mm, discretamente hipocogénica,

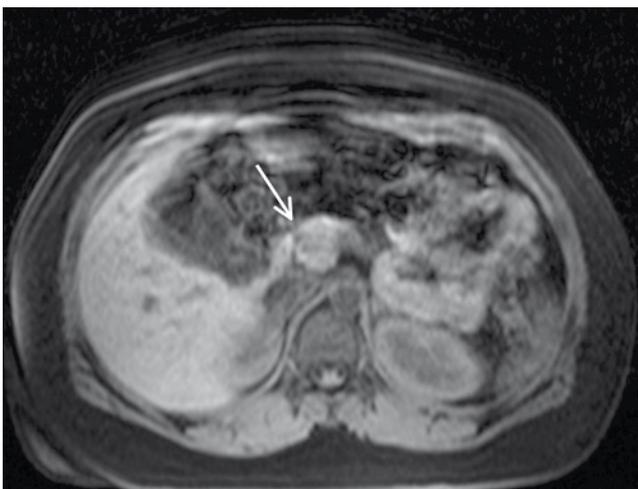


Figura 1 Resonancia magnética que muestra tumoración en cabeza del páncreas (flecha).

con microvasculatura en su interior en íntimo contacto sobre el confluente portomesentérico de predominio en porta distal, que no produce dilatación del conducto de Wirsung, sin ganglios locorreionales ni a distancia, realizándose biopsia por aspiración con aguja fina sin incidentes (BAAF), concluyendo en lesión tumoral en cabeza de páncreas T1N0MX.

Se realiza junta terapéutica entre los Servicios de Cirugía Biliopancreática, Endocrinología, Perinatología y Medicina Crítica en Obstetricia, decidiéndose intervención quirúrgica, bajo anestesia general combinada (balanceada y bloqueo peridural con colocación de catéter para manejo de dolor postoperatorio), se realiza laparotomía con enucleación del tumor y colocación de drenaje tubular, obteniéndose tumor de 2.5 x 2 x 2 cm de consistencia ahulada rojo vinoso, el cual se encontraba adherido a la cara posterior de cabeza y cuello pancreáticos junto a la vena porta sin infiltrar a ésta, sin contacto a conducto pancreático, además cabeza, proceso uncinado, cuerpo y cola pancreáticas de características macroscópicas normales, con vía biliar extrahepática de particulares macroscópicas normales (figs. 3 y 4). A partir del momento de la enucleación del tumor se disminuye de forma progresiva el goteo de solución glucosada bajo controles de glucemia, se suspende la misma 10 horas después de la cirugía, la paciente inicia dieta oral al día siguiente, siendo dada de alta en adecuadas condiciones con ultrasonografía obstétrica que reportaba embarazo de 18.6 semanas de gestación, con fetocardia de 149 latidos por minuto, placenta corporal posterior grado 0 de maduración y líquido amniótico 4.38 por Chamberlain. La paciente queda bajo controles seriados por Consulta Externa de Ginecoobstetricia y Endocrinología. El reporte histopatológico informa neoplasia neuroendocrina bien diferenciada de páncreas, así como la inmunohistoquímica informa anticuerpos anti-insulina y anti-E-cadherina positivos.

Discusión

El caso presenta varias características interesantes tales como la edad temprana de la paciente, el aumento típico en la ingesta de dieta rica en carbohidratos buscando mitigar las crisis



Figura 2 Ultrasonografía endoscópica que muestra la relación del insulinoma (I) con la vena porta (VP), así como dimensiones de 22 x 21 mm.

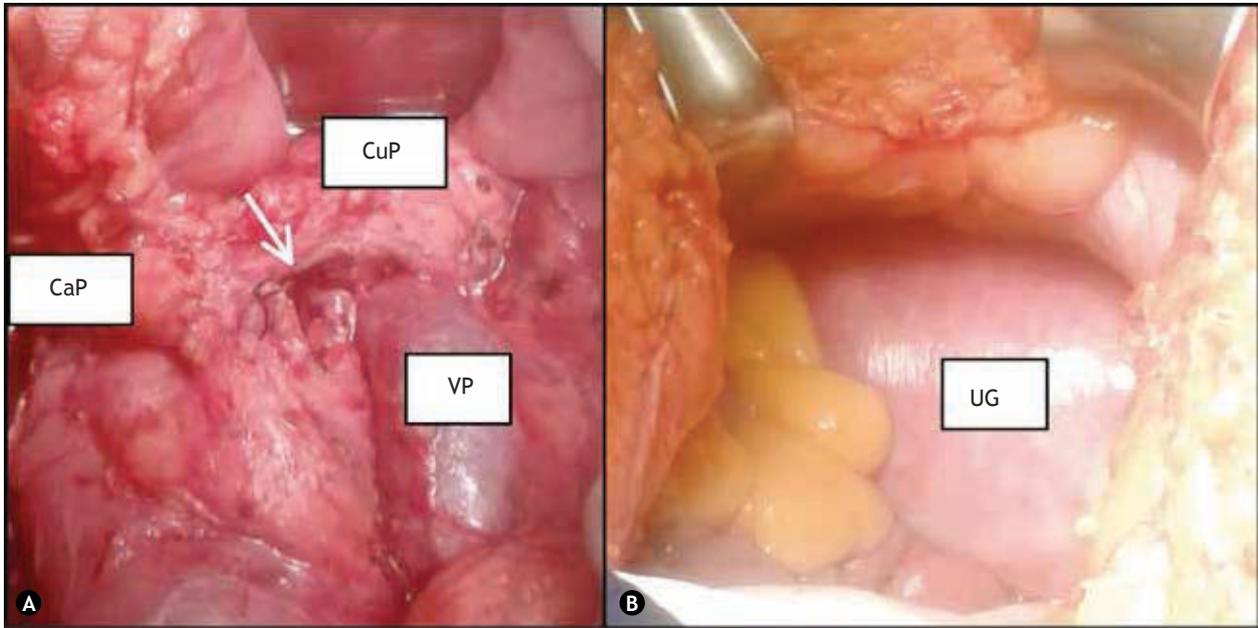


Figura 3 A) Sitio donde se encontraba el insulinoma (flecha) y relación con vena porta (VP), cabeza (CaP) y cuerpo de páncreas (CuP). B) Útero gestante (UG) de 18.4 semanas.

de hipoglucemia con el subsecuente aumento de peso, la hipoglucemia manifestada por convulsiones durante el segundo trimestre del embarazo a pesar de la insulinorresistencia propia de este estado relacionada a dicha edad gestacional. Cabe mencionar la aplicación limitada de la prueba de ayuno durante el embarazo, por el riesgo de aborto que conlleva. Se resalta la gran utilidad del USE en identificar las características de localización del tumor. Finalmente, se deben tomar en cuenta las contraindicaciones médicas para la administración de fármacos empleados en el tratamiento de pacientes portadoras

de insulinoma no embarazadas, tales como diasóxido, verapamilo o el importante costo, que resulta una limitante en la administración por largo plazo de octreótido o glucagón, por lo que la cirugía constituye el tratamiento de elección durante el segundo trimestre del embarazo.

Conclusión

El presente caso demuestra la importancia de sospecha diagnóstica de insulinoma en paciente joven embarazada

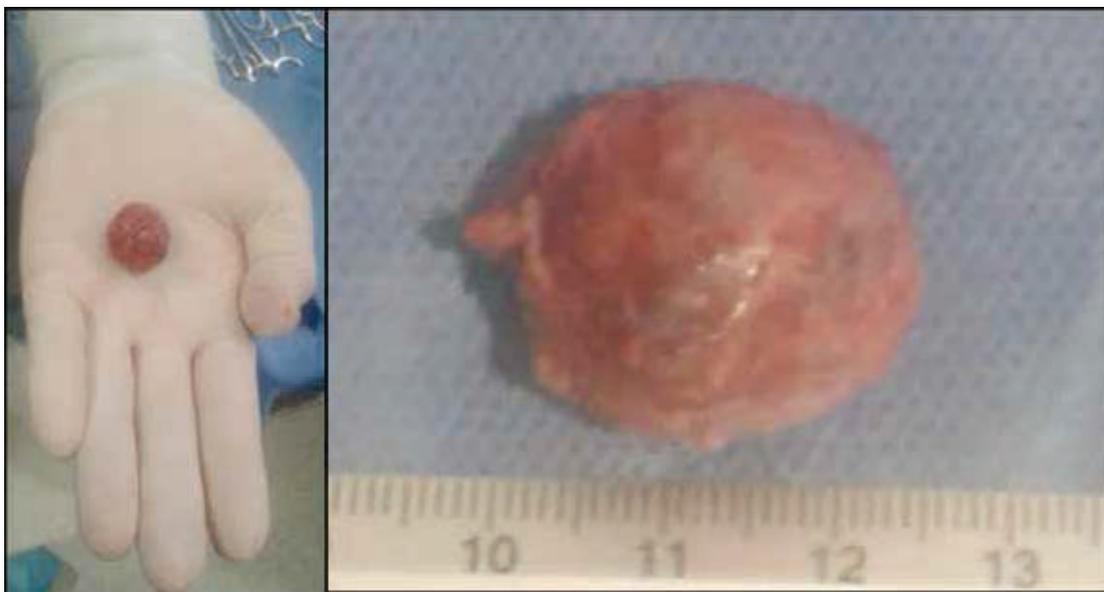


Figura 4 Relación de tamaño y aspecto del insulinoma.

con datos de hipoglucemia, decidiéndose de forma multidisciplinaria consensuada el manejo quirúrgico en el segundo trimestre, lo cual permite iniciar el tratamiento de forma oportuna evitando un caso de muerte materna indirecta y morbi-mortalidad fetal relacionadas a la hipoglucemia propia del cuadro de hiperinsulinismo, así como complicaciones crónicas en la madre y el feto por hiperglucemia durante el control de la patología.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

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

Referencias

- Díaz A, Lucas S, Ferraina P, et al. Experiencia clínica sobre 37 casos de insulinoma. *Medicina (Buenos Aires)* 2006;66:499-504.
- Restrepo K, Garavito G, Rojas L, et al. Nesidioblastosis del adulto coexistente con insulinoma. *Rev Colomb Cancerol* 2009;13(1):49-60.
- De León DD, Stanley CA. Determination of insulin for the diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013;27:763-769.
- Varas M, Gornals J, Prieto JL, et al. Protocolo diagnóstico de los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP). *Rev Esp Enferm Dig* 2012;104:29-32.
- Braatvedt G, Jennison E, Holdaway IM. Comparison of two low-dose calcium infusion schedules for localization of insulinomas by selective pancreatic arterial injection with hepatic venous sampling for insulin. *Clinical Endocrinology* 2014;80:80-84.
- Díaz-Roca AB, Iglesias-García J, Jose Lariño-Noia J, et al. Qué aporta la ultrasonografía endoscópica en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos de páncreas. *Gastroenterol Hepatol* 2011;34(1):29-34.
- Priego P, Sanjuanbenito A, Martínez-Molina E, et al. Manejo diagnóstico y terapéutico del insulinoma pancreático. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99(4):218-222.
- De Santibaños M, Cristiano A, Mazza O, et al. Síndrome de hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno: tratamiento quirúrgico. *Cir Española*. En prensa 2013.
- Hiramoto J, Feldstein V, LaBerge JM, et al. Intraoperative ultrasound and preoperative localization detects all occult insulinomas. *Arch Surg* 2001;136:1020-1026.
- Mannelli L, Yeh MM, Wang CL. A Pregnant Patient With Hypoglycemia. *Gastroenterology* 2012;143:e3-e4.
- Vadillo-Buenfil M, Vela-Ojeda J, Galindo-Rodríguez G, et al. Leptina y su influencia en los principales padecimientos gineco-obstétricos. *Ginecol Obstet Mex* 2005;73:99-104.
- Díaz A, Herrera J, López M, et al. Insulinoma en el embarazo y periodo posparto: Presentación de 3 casos. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo* 2005;42.