

Recidiva tardía de insulinoma. Asociación con otras patologías

DIEZ MUÑIZ-ALIQUE M.¹, LÓPEZ FERNÁNDEZ E.²

(1) Servicio Endocrinología Hospital Sierrallana. Torrelavega (Cantabria) España

(2) Servicio Digestivo Hospital Sierrallana. Torrelavega (Cantabria) España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de julio de 2018

Aceptado el 7 de enero de 2019

Palabras Clave:

insulinoma

hipoglucemia

MEN1

everolimus

Keywords:

insulinoma

hypoglycemia

MEN1

everolimus

RESUMEN

El insulinoma es un tumor neuroendocrino que se caracteriza por la producción de insulina. En individuos con MEN representa entre el 10 y el 30% de los tumores pancreáticos. Las metástasis son poco frecuentes. Presentamos el caso de una recidiva de un tumor productor de insulina después de varios años de la primera cirugía. La presencia de otras lesiones sugería un posible síndrome MEN1 aunque el estudio genético fue negativo. El hecho de que resultase negativo no descarta la posibilidad de que la paciente padezca el síndrome dado que hasta un 5-25% puede no tener mutación en dicho gen. El manejo del insulinoma a veces es complejo. Everolimus puede ser una opción de tratamiento en estos pacientes.

ABSTRACT

Insulinoma is a pancreatic neuroendocrine tumor characterized by the production of insulin and represents 10 to 30% of pancreatic tumors in individuals with MEN 1. The metastases are rare. We present a recurrent pancreatic neuroendocrine tumor producing insulin after several years of the first surgery. The presence of other lesions suggests the possibility of a MEN1 syndrome; even the genetic study was negative. This fact does not rule out that the patient suffers from the syndrome since up to 5-25% of the reported cases with MEN1 syndrome may not have mutations. Management of these tumors may be complex Everolimus is a treatment option in these patients.

Abreviaturas: MEN1: neoplasia endocrina múltiple; sDHEA: sulfato dehidroepiandrosterona; ARP: actividad renina plasmática; PAAF: punción aspiración con aguja fina; CEA: antígeno carcinoembrionario; ITU: infección tracto urinario

INTRODUCCIÓN

El insulinoma es un tumor neuroendocrino pancreático, frecuentemente de pequeño tamaño, caracterizado por la producción de insulina con el desarrollo consiguiente de hipoglucemia. La mayoría son esporádicos y solo el 10% familiares asociados a MEN1. Son más frecuentes en mujeres. La edad media de aparición es a los 40 o 50 años siendo aproximadamente el 10% malignos.¹

HISTORIA CLÍNICA

Se presenta el caso de una paciente de 57 años con antecedentes de hipertensión arterial y clínica de hipoglucemias severas asociada en alguna ocasión a convulsiones hacía 12 años. Estudiada en su país de origen, tras detectarse un tumor pancreático, se le realizó pancreatocoma corporocaudal con resultado anatomopatológico de carcinoma neuroendocrino; en seguimiento en las consultas de Cirugía fue derivada a Endocrinología por reaparición de hipoglucemias de ayuno.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Análiticamente se comprobaron glucemias plasmáticas basales menores de 45mg/dl asociadas a hiperinsulinismo (insulina >6 uU/ml) con niveles de péptido C >0.6 ng/ml.

La función tiroidea era normal así como el test de Synacthen (cortisol basal 9.7 mcgr/dl, a los 30 min. 24.5 mcgr/dl y a los 60 min. 26.9 mcgr/dl) La cromogranina A fue de 37.4ng/ml (Normal<100ng/ml).

En el TAC abdominal no se visualizó recidiva tumoral.

La gammagrafía con octeótrido IN-111 mostró un foco de captación en región teórica de la cabeza de páncreas sin observarse otras captaciones.

La eco-endoscopia visualizó una imagen adyacente a unión esplenoportal de 31x34 mm inespecífica (figura 1) que se biopsió siendo el resultado anatomopatológico compatible con tumor neuroendocrino con índice de proliferación Ki 67<2%.

La RMN abdominal reveló un hígado esteatósico con al menos 8 lesiones ocupantes de espacio, todas localizadas en el lóbulo derecho y compatible con metástasis hipervasculares. A nivel

del páncreas se observaban cambios secundarios a la cirugía previa con remanente pancreático (cabeza, cuello y proceso uncinado) sin dilatación del conducto pancreático principal. Se identificaba la lesión sólida homogénea bien definida de 32mm hiperintensa en T2 e hipointensa en T1, con restricción en la difusión con marcado realce arterial compatible con recidiva de tumor neuroendocrino. Se localizaba en cuello de páncreas en contacto con la confluencia porto-espleno-mesentérica sin infiltración ni trombosis de la misma. Se observaban adenopatías en el hilio hepático. También reflejaba en glándula suprarrenal izquierda nódulo sólido de 11mm con características típicas de adenoma. Por otro lado, en hemisferio vertebral T9 se detalla lesión con escaso realce en fase arterial y mayor en las fases portal y tardía sugerente de metástasis ósea.

Se realizó estudio de funcionalidad del nódulo suprarrenal: frenación con 1mg de dexametasona, sDHEA, ARP y aldosterona dentro de la normalidad. Los niveles de catecolaminas en orina ligeramente elevados en el contexto de hipoglucemia: Adrenalina 15.4µg/24h (0-18) y Noradrenalina 118.8 µg/24h (15-80); solicitadas metanefrinas plasmáticas fueron normales y radiológicamente no se objetivaron cambios respecto al TAC previo.

La RMN cerebral no identificó lesiones ocupantes de espacio y la glándula hipofisaria era de tamaño y morfología normal con captación homogénea de contraste.

El estudio hormonal hipofisario presentaba resultados normales.

Por otro lado presentaba cifras de hipercalcemia 10.65mg/dl (8.4-10.2) con PTH elevada 258 pg/mL (5-65), función renal normal y densitometría en rango de osteopenia.

En la ecografía cervical destacaba un nódulo tiroideo izquierdo bien definido con degeneración quística interior y vascularización periférica de 10x13x14mm sobre el que se realizó PAAF pero sin obtener material suficiente para el diagnóstico. No se identificaban adenopatías patológicas. La calcitonina y CEA fueron normales.

A nivel de la piel presentaba varias lesiones compatibles con fibromas.

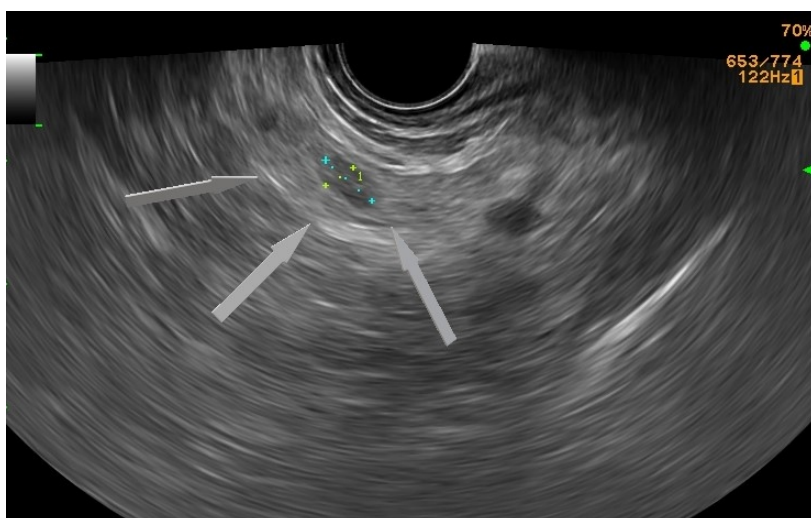


Figura 1.
Imagen de 31x34mm visible en eco-endoscopia

EVOLUCIÓN

Ante los hallazgos de tumor pancreático, adenoma suprarrenal, hiperparatiroidismo primario y fibromas se solicitó estudio genético de posible síndrome MEN 1 pero no se encontraron hallazgos compatibles.

Inicialmente se trató con octeótride subcutáneo con escaso resultado, manteniendo hipoglucemias durante todo el día con importante aumento de peso por la necesidad de comer continuamente. Por ello se pasó a terapia con diazóxido oral (100mg cada 8h) manteniendo niveles aceptables pero con importantes edemas.

Valorada por Oncología se decidió, dada la extensión de la enfermedad, iniciar everolimus 10mg diarios. Tras 6 meses se observó una clara disminución del número de hipoglucemias y secundariamente de peso, con estabilidad de la enfermedad en el TAC, por lo que se disminuyó la dosis a 5mg. Como efectos secundarios presentó: fragilidad ungueal, estomatitis, ITU, hiperglucemias, prurito y anemia.

COMENTARIO FINAL

Se presenta el caso de una paciente con una recidiva de un tumor neuroendocrino pancreático productor de insulina después de varios años de la primera cirugía. En el estudio completo se aprecian además otras lesiones sugerentes de un posible síndrome MEN1 por lo que se solicita el estudio genético. El hecho de que resultase negativo no descarta la posibilidad de que la paciente padezca el síndrome dado que hasta un 5-25% puede no tener mutación en dicho gen.²

Según las Guías³ se puede diagnosticar a un individuo como portador de MEN 1 en base a un criterio clínico (si el paciente presenta dos o más de las patologías clásicas asociadas: hiperparatiroidismo, tumor neuroendocrino pancreático o hipofisario), genético (identifica individuos portadores de mutación MEN 1 aunque estén asintomáticos) o familiar (individuos que han desarrollado un tumor asociado a MEN 1 y son familiares de primer grado de un paciente ya diagnosticado).

El insulinoma representa entre el 10 y el 30% de los tumores pancreáticos en individuos con MEN 1 y son la primera manifestación en el 10% de los casos.⁴ Suele ser únicos pero pueden estar asociados con otros tumores pancreáticos a la vez, o desarrollarse en distintos tiempos. Las metástasis, que generalmente se producen en hígado, hueso y ganglios linfáticos, son poco frecuentes.⁵

El manejo a veces es complejo por la frecuencia y severidad de las hipoglucemias. Everolimus es un inhibidor de la vía mTOR que puede provocar hiperglucemia por inhibición de la función de la célula beta e insulinoresistencia⁶ por lo que es una opción de tratamiento dado que además ha demostrado incrementar la supervivencia libre de progresión en estos pacientes.⁷

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica y está realizada de forma cooperativa

Conflictos de intereses: ninguno

BIBLIOGRAFÍA

1. **Aljadir S.** Insulinoma: Literature's Review. *Endocrinol Metab Int J* 2015; 2: 1-10.
2. **Thakker RV.** Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; 24:355-70.
3. **Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al;** Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 2990-3011.
4. **Goudet P, Murat A, Binquet C, Cardot-Bauters C, Costa A, Ruszniewski P, et al.** Risk factors and causes of death in MEN 1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. *World J Surg.* 2010; 34: 249-55.
5. **Sadowski SM, Triponez F.** Management of pancreatic neuroendocrine tumors in patients with MEN 1. *Gland Surgery.* 2015; 4: 63-8.
6. **Fraenkel M, Ketzinil-Gilad M, Ariav Y, Pappo O, Karoka M.** mTOR inhibition by rapamycin prevents beta-cell adaptation to hyperglycemia and exacerbates the metabolic state in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2008; 57: 945-57.
7. **Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E et al.** Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2011; 364:514-23

