

HIPOGLUCÈMIA PER INSULINOMA

Revisió d'una sèrie en un hospital de tercer nivell

Andreu Simó Servat, Jordi Puig de la Bellacasa Suils, Manuel Pérez Maraver

Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL.

L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

LA HIPOGLUCÈMIA PER INSULINOMA, UN REPTE DIAGNÒSTIC

Triada de *Whipple*

1. Síntomes d'hipoglucèmia*
2. Hipoglucèmia: glucosa plasmàtica <3 mmol/L o 55 mg/dL
3. Recuperació dels símptomes després de l'administració de glucosa

*Síntomes:

- Adrenèrgics (sistema simpàtic): ansietat, debilitat, diaforesis o palpitations.
- Neuroglucopènia: cefalea, diplopia, visió borrosa, pèrdua de la consciència, convulsions.



Dr. Allen Oldfather Whipple (1935)

Service F.J.Hypoglycemic Disorders. N Engl J Med 1995; 332:1144-1152.

CONCEPTES GENERALS

- ❖ Tumor neuroendocrí funcionant més comú del pàncrees
- ❖ Primera causa d'hipoglucèmia per secreció endògena d'insulina
- ❖ Incidència d'1-4 casos/milió d'habitants/any
- ❖ Majoria esporàdics. 5-10% associats a MEN1
- ❖ Benignes (>90%)
- ❖ Malignes (10%) si metàstasis o irresecables
- ❖ Tractament d'elecció: cirurgia oberta o laparoscòpia
- ❖ Bon pronòstic (supervivència >60% als 10 anys)

Mehrabi a et al. A Systematic Review of Localization, Surgical Treatment: Options, and Outcome of Insulinoma. Pancreas July 2014 . Volum 43, Number 5: 675-686.

DIAGNÒSTIC BIOQUÍMIC

Diagnòstic bioquímic determinat per:



Test del dejuni de 72 hores

- ✓ Glucosa plasmàtica <3 mmol/L
- ✓ Insulina plasmàtica >18 pmol/L ($6 \mu\text{U/ml}$) o proinsulina >5 pmol/L ($0,72$ mIU/L)
- ✓ Augment del pèptid-C $>0,2$ nmol/L o $>0,6$ mg/dl
- ✓ Negativitat per sulfonilurees (SU) en orina
- ✓ Negativitat per anticossos antiinsulina en plasma

Patologia	Insulinoma	Insulina exògena	SU en orina	Autoimmune
Proinsulina plasma	↑	↓	NORMAL	↑↑
Insulinemia	↑	↑↑	↑	↑↑
Pèptid-C	↑	↓	↑	↑
Sulfonilurees	-	-	+	-
Anticossos antiinsulina	-	-	-	+

Ito T et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment: advances. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2012;26:737-53.

DIAGNÒSTIC DE LOCALITZACIÓ

✓ **Primera opció: TAC abdominal helicoidal (S 80%) o RMN (S 60%)**

✓ **Altres tècniques (S):**

- **Ultrasonografia endoscòpica (80-90%)**
- **Octreoscan (50%)**
- **Arteriografia amb injecció intraarterial selectiva de calci (90%)**
- **Ultrasonografia transabdominal peroperatòria (98-100%)**

Shah P et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in children and adults. Lancet Diabetes Endocrinol 2016. Published Online. November 30, 2016: 1-14.

TNM i ESTADIATGE

Factors	AJCC 2010 Staging Manual Definition—(Cases)	ENETS 2006 Staging System Definition—(Cases)
T1	Tumor limited to the pancreas, <2 cm in the greatest diameter—(84)	Tumor limited to the pancreas, <2 cm—(84)
T2	Tumor limited to the pancreas, >2 cm in the greatest diameter—(38)	Tumor limited to the pancreas, 2–4 cm—(19)
T3	Tumor extends beyond the pancreas but not involving the celiac axis or superior mesenteric artery—(12)	Tumor limited to the pancreas, >4 cm, or invading duodenum or common bile duct—(22)
T4	Tumor involves the celiac axis or superior mesenteric artery (unresectable tumor)—(11)	Tumor invades adjacent structures (stomach, spleen, colon adrenal gland, or the wall of large vessels including celiac axis or superior mesenteric artery)—(20)
N0	No regional LN metastasis—(127)	No regional LN metastasis—(127)
N1	Regional LN metastasis—(18)	Regional LN metastasis—(18)
M0	No distant metastasis—(132)	No distant metastasis—(132)
M1	Distant metastasis—(13)	Distant metastasis—(13)
Stage Ia	T1 N0 M0—(71)	NA
Stage Ib	T2 N0 M0—(25)	NA
Stage IIa	T3 N0 M0—(9)	NA
Stage IIb	T1–3 N1 M0—(18)	NA
Stage III	T4 N0–1 M0—(9)	NA
Stage IV	Any T M1—(13)	NA
Stage I	NA	T1 N0 M0—(71)
Stage IIA	NA	T2 N0 M0—(12)
Stage IIB	NA	T3 N0 M0—(18)
Stage IIIA	NA	T4 N0 M0—(13)
Stage IIIB	NA	Any T N1 M0—(18)
Stage IV	NA	Any T Any N M1—(13)

AJCC = American Joint Committee on Cancer, ENETS = European Neuroendocrine Tumor Society, LN = lymph node, NA = not applicable, TNM = tumor-node-metastasis.

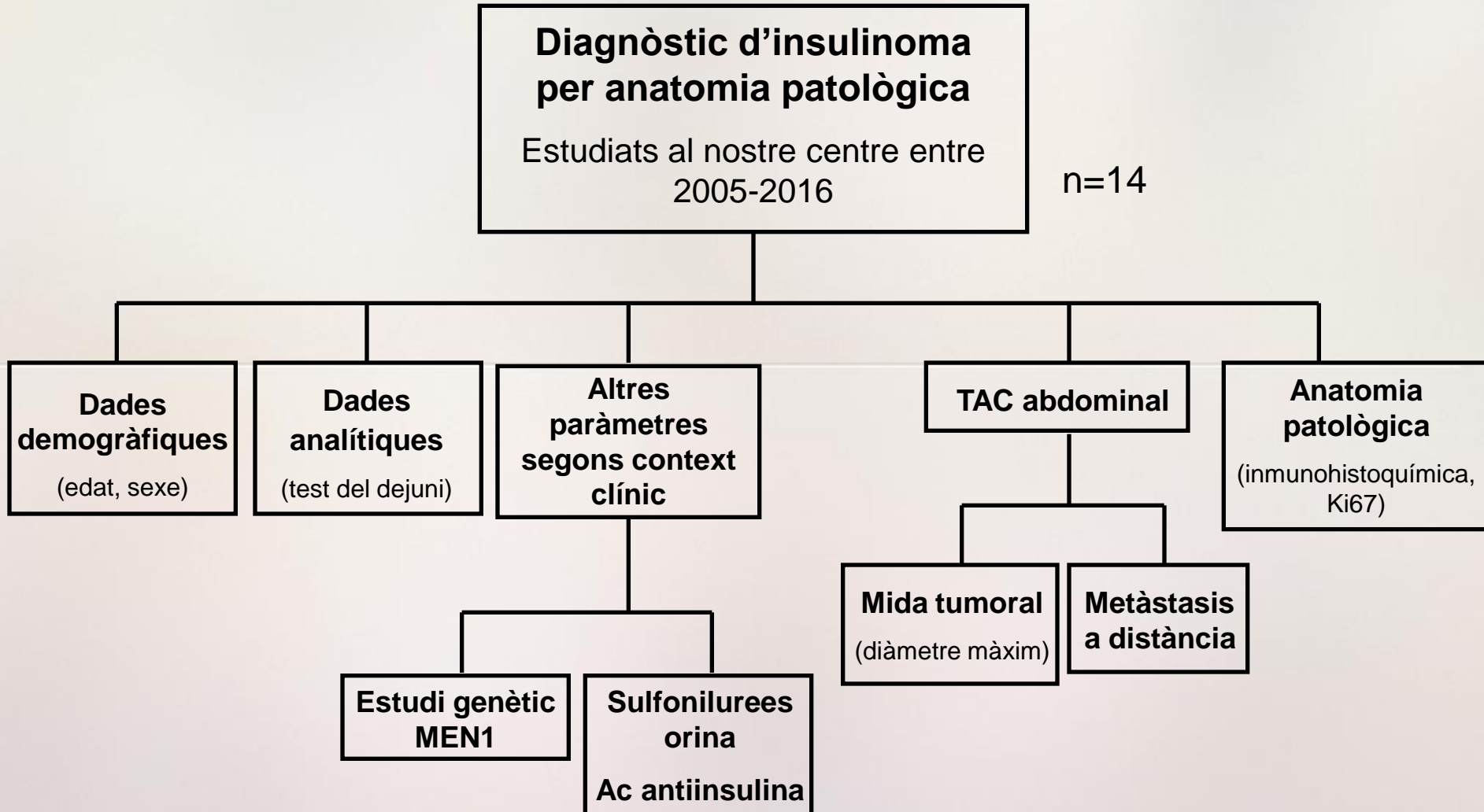
OBJECTIUS

Revisió retrospectiva dels casos d'hipoglucèmia per Insulinoma detectats a la població general i atesa al nostre centre.

S'avaluen:

- **Dades clíniques i diagnòstic bioquímic**
- **Diagnòstic per imatge**
- **Dades histològiques**
- **Resposta al tractament quirúrgic i farmacològic**

MATERIAL I MÈTODES



MATERIAL I MÈTODES: test del dejuni

- 1) Ingrés hospitalari i inici a qualsevol hora. Durada màxima fins a 72 hores.
- 2) Durant el test únicament es pot prendre aigua.
- 3) S'extrau sang basal quan comença el dejuni per determinar glucèmia, insulinèmia i pèptid-C, realitzant-se noves extraccions a intervals de 12 hores.
- 4) Quan es presenta hipoglucèmia, s'extrau mostra per glucèmia, insulinèmia i pèptid C, posteriorment es recupera la hipoglucèmia i es finalitza el test.

Es defineix positiu quan:

Hipoglucèmia <3 mmol/L + Insulinèmia >18 pmol/L

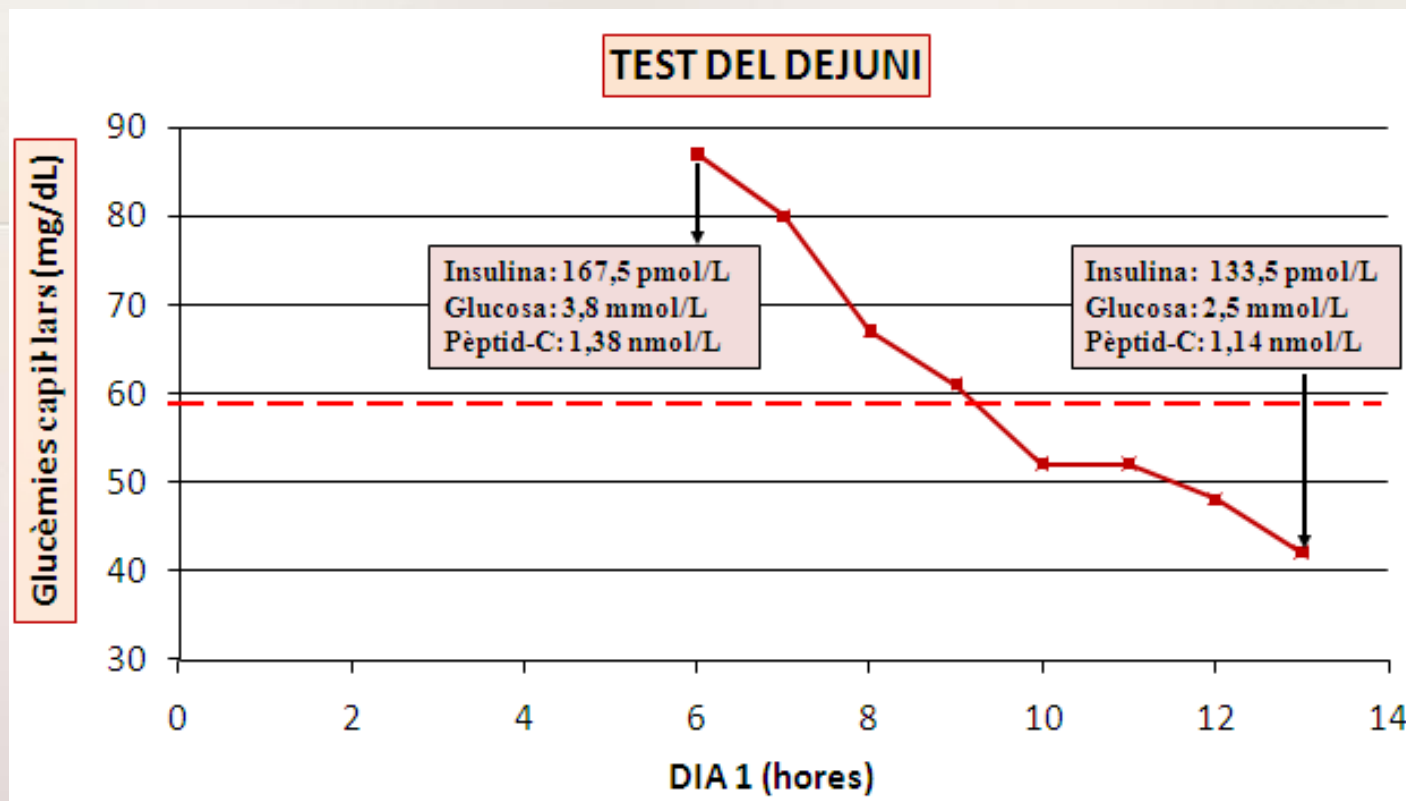
RESULTATS

Dades generals (n=14)	
Sexe (Dona / Home)	8/6
Edat (anys)	49,5 [23-83]
Test del dejuni (%) Positiu (%)	13/14 (92%) 12/13 (92,3%)
Ac antiinsulina (n=4) Sulfonilurees en orina (n=3)	Negatiu Negatives
Estudi genètic MEN 1 (n=3)	2/3 mutació +
Diàmetre màxim per TC (cm)	1,9 [0,6-11]
Insulinomes malignes (%)	2 (14,2%)

RESULTATS: test del dejuni

Exemple cas 14.

Test del dejuni positiu a les 13 hores del seu inici.



RESULTATS: TAC abdominal

- ❖ El diàmetre màxim mesurat per TAC abdominal:
 - Mitjana → 1,9 cm (rang de 0,6 a 11 cm)
- ❖ Diàmetre màxim inferior o igual a 2 cm, a excepció de 4 casos:
 - Cas 9 de 11 cm
 - Cas 13 de 4,8 cm
 - Cas 14 de 3,2 cm
 - Cas 2 de 2,7 cm
- ❖ Dos casos (14,2% del total), presentaven metàstasis al diagnòstic:
 - Cas 9 → pulmonars
 - Cas 12 → hepàtiques

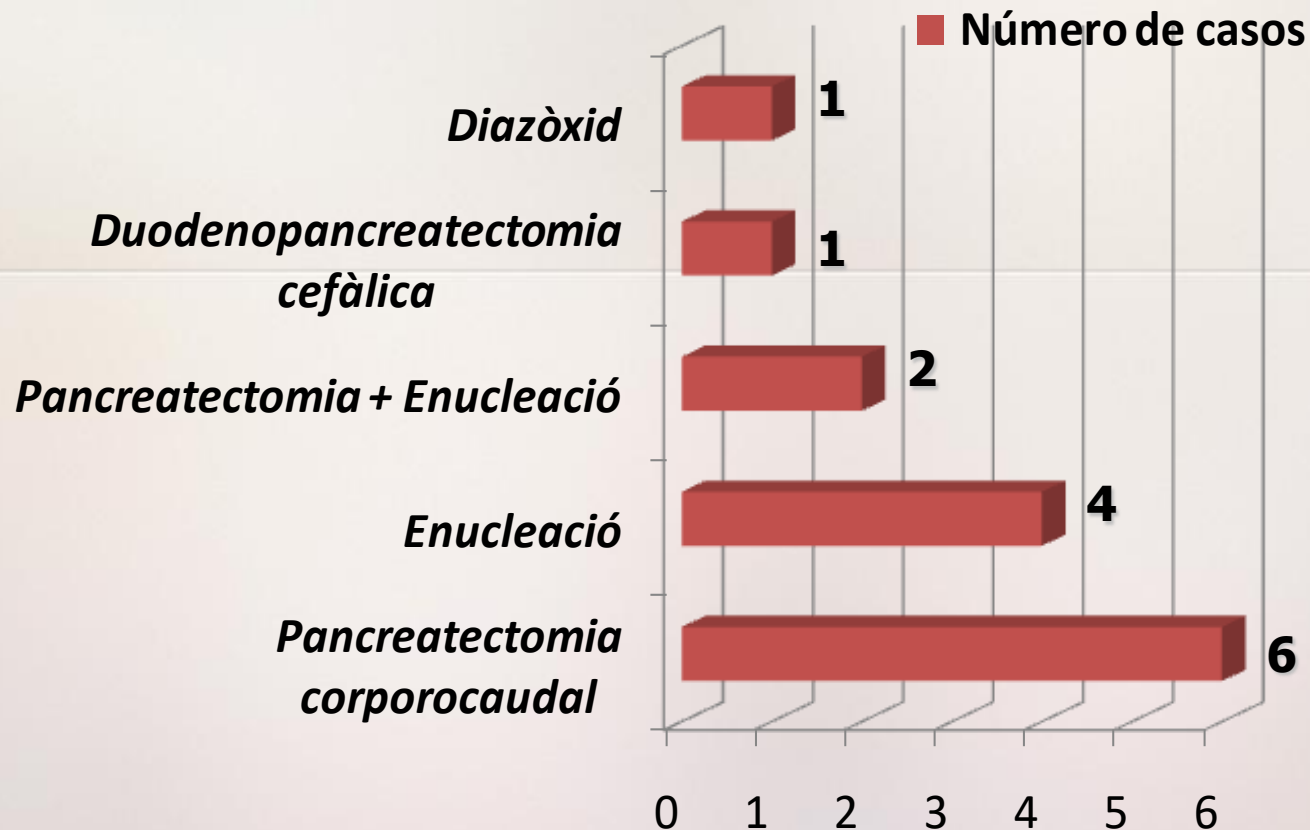
RESULTATS: altres proves d'imatge

Cas	RMN	Ecoendoscòpia	Octreoscan	Arteriografia	Eco peroperatòria
1	Si	-	-	-	-
2	Si	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-
4	Si	-	Positiu	-	-
5	-	Si	-	-	-
6	-	-	Negatiu	-	-
7	No	Si	-	Positiva	-
8	-	-	Negatiu	-	-
9	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-
11	-	Si	Positiu	-	-
12	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-
14	-	-	Positiu	-	-

RESULTATS: tractament

En 13 pacients (92,8%) el tractament va ser quirúrgic

Un pacient va rebre tractament mèdic amb diazòxid



RESULTATS: anatomia patològica

❖ Estadi (AJCC/ENETS): Ia/I → 9 Ib/IIA → 3 IV → 2

❖ En 12 casos (85,7%) disposem de la immunohistoquímica, el 100% positius per insulina

❖ S'obté la determinació del ki67 en 11 pacients (78,5%):

 ≤ 2% → 8 (73%)

 > 2% → 3 (27%)

RESULTATS: evolució i seguiment

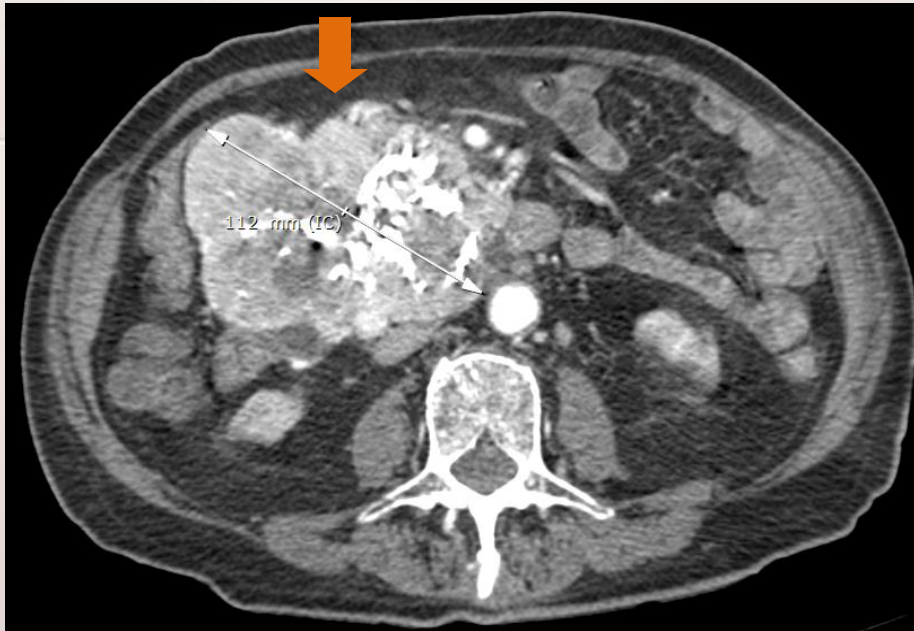
NO METÀSTASIS = CURACIÓ

Evolució dels casos amb metàstasis:

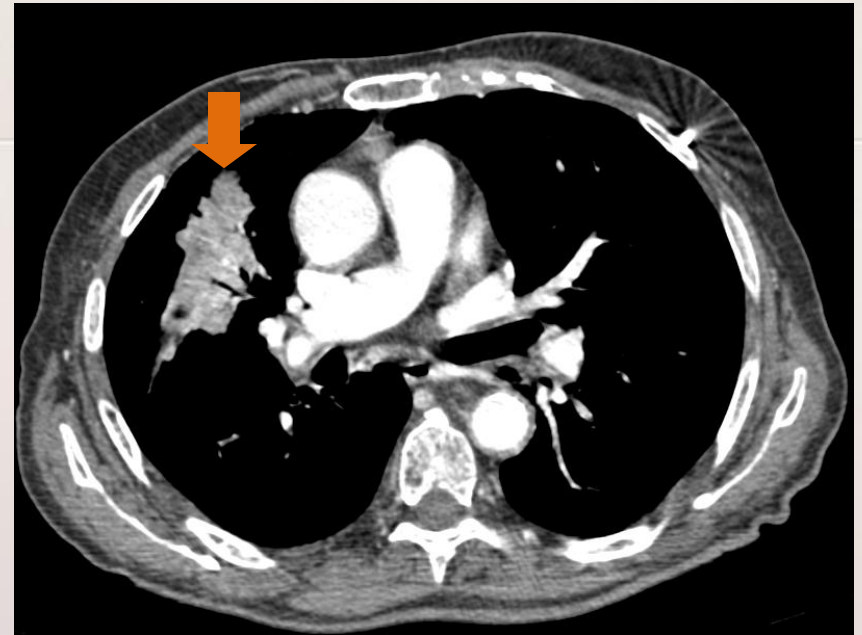
- El cas 9 va ser èxitus als 12 anys del diagnòstic
- El cas 12 va requerir de THO post cirurgia del pàncrees. Actualment en tractament amb everolimus sense episodis d'hipoglucèmia

CAS EXCEPCIONAL: insulinoma gegant amb metàstasis pulmonars

- ❖ Diàmetre màxim d'11 cm
- ❖ Metàstasis pulmonars al diagnòstic
- ❖ Tractament amb diazòxid per pal·liar la simptomatologia



Cas 9. TC abdominal

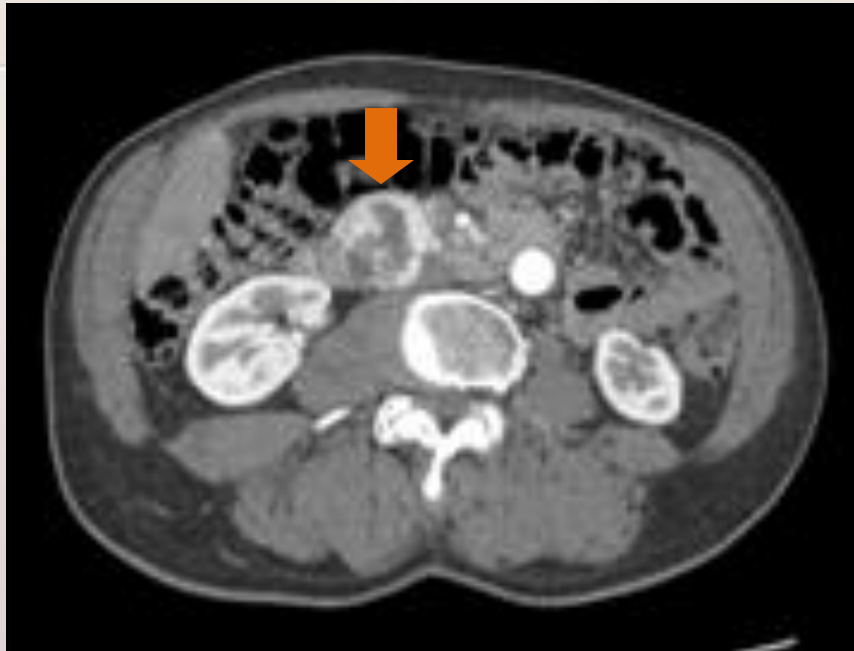


Cas 9. TC de tòrax

CAS EXCEPCIONAL: hipoglucèmies postpandrials i test del dejú negatiu

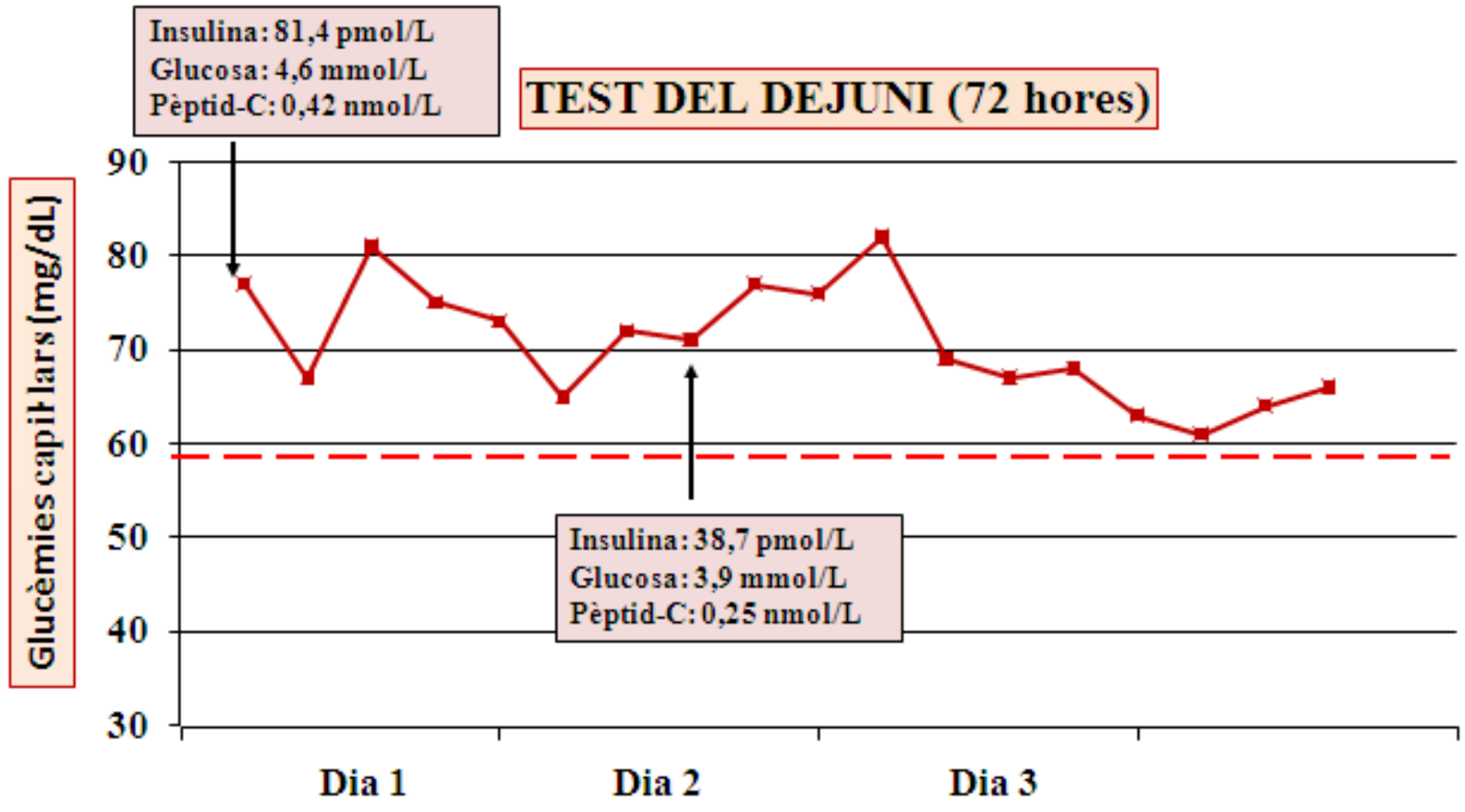
HIPOGLUCEMIAS	1r Episodi	2n Episodi	3r Episodi
Glucèmia (mmol/L)	1,9	1	2,1
Insulinèmia (pmol/L)	653	2061	548
Pèptid-C (nmol/L)	2,37	6,02	2,3

Cas 13. Valors analítics en 3 episodis postpandrials



Cas 13. TC abdominal: 43x32x48 mm

CAS EXCEPCIONAL: hipoglucèmies postpandrials i test del dejú negatiu



Cas 13: Test del dejuni negatiu

CAS EXCEPCIONAL: hipoglucèmies postprandials i test del dejú negatiu

- Fals negatiu: 1% dels insulinomes en diferents series
 - En una sèrie de 214 pacients, 13 (6%) van presentar hipoglucèmies postprandials però únicament en 3 d'ells el test del dejuni fou negatiu
 - 7 casos documentats que reuneixin aquestes característiques
- ❖ No existeix una clara explicació a aquest comportament: presència de receptors de GLP-1 a les cèl·lules tumorals? ⁹
- ❖ Nivell d'insulinèmia summament elevada...relació amb la mida tumoral?

-Kimberly A. Placzkowski, Adrian Vella, Geoffrey B. Thompson, Clive S. Grant, Carl C. Reading, J. William Charboneau et al. Secular Trends in the Presentation and Management of Functioning Insulinoma at the Mayo Clinic, 1987–2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(4):1069–1073.

- Keiji Iida, Takeshi Ohara, Yasuhisa Hino, Masahide Nobuhara, Jun Ishida and Kazuo Chihara. Glucose-Responsive Insulinoma in a Patient with Postprandial Hypoglycemia in the Morning. *Internal medicine* 2010; 49: 2123-2127.

- Aditya V. Shreenivas. A Rare Case of Insulinoma Presenting with Postprandial Hypoglycemia. *Am J Case Rep.* 2014; 15: 488-491.

- Partha Kar, Paul Price, Stewart Sawers, Satya Bhattacharya, Rodney H. Reznick, and Ashley B. Grossman. Insulinomas May Present with Normoglycemia after Prolonged Fasting but Glucose-Stimulated Hypoglycemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2006; 91(12):4733–4736.

- Melek Eda Ertorer, Filiz Eksi Haydardedeoglu, Aysenur Izol Torun, Cagtay Andic, Okan S, Bakier, Emre Bozkirli et al. Postprandial Hypoglycemia: An Unusual Presentation for Insulinoma. *Turk J Endocrinol Metab.* 2016; 20:22-25.

CONCLUSIONS

- ❖ Són benignes més del 80%, solitaris (excepte en context de MEN1) i majoritàriament de menys de 2 cm de diàmetre
- ❖ El test del dejú no sempre és definitiu. En aquests casos és important reproduir la situació en la que el pacient desenvolupa la clínica
- ❖ El TAC abdominal és la prova d'elecció no invasiva per a la seva localització
- ❖ Bon pronòstic els casos sense metàstasis amb curació

Gràcies per la seva atenció



Cas	Edad al diagnòstic (anys)	Sexe	Diàmetre màxim per TC (cm)	Multicèntric	AP* Ki67%	Test dejuni	IQ*	Ac*	SUL*	MEN 1
1	47	D	1	NO	SI Ki67 <2%	Positiu	PC*	-	-	Si
2	83	D	2,7	SI	SI Ki67 <2%	Positiu	Enucleació	-	-	-
3	57	H	1	NO	SI Ki67 =5%	Positiu	Exèresis completa	-	-	-
4	60	D	1,9	SI	SI Ki67 =3%	Positiu	PC	-	-	Si
5	41	H	2	NO	NO	Positiu	PC	-	-	-
6	43	H	0,6	NO	SI Ki67 <2%	Positiu	Enucleació	-	-	-
7	41	D	1,5	NO	SI Ki67 <2%	Positiu	PC robòtica	Negatiu	Negatives	-

AP: anatomia patològica; IQ: intervenció quirúrgica; Ac: anticossos antiinsulina en sang; SUL: sulfonilurees en orina; H: home; D: dona; PC: Pancreatectomia corporocaudal; DPC: duodenopancreatectomia cefàlica

Cas	Edad al diagnòstic (anys)	Sexe	Diàmetre màxim per TC (cm)	Multicèntric	AP* Ki67%	Test dejuni	IQ*	Ac*	SUL*	MEN 1
8	40	D	1,9	SI	SI Ki67 =2%	Positiu	Enucleació + PC	-	-	Si
9	82	H	11	NO	NO (M1 pulmó)	Positiu	NO	-	-	-
10	45	H	1,6	NO	SI Ki67 5%	Positiu	PC	-	-	-
11	65	D	1,5	NO	SI Ki-67 <2%	Positiu	Enucleació	Negatiu	Negatives	-
12	23	D	2	NO	SI (M1 hepàtiques) -	-	Enucleació	-	-	-
13	63	H	4,8	NO	SI Ki67 <1%	Negatiu	DPC*	Negatiu	Negatives	-
14	52	D	3,2	NO	SI Ki-67 <2%	Positiu	PC	Negatiu	-	-

AP: anatomia patològica; IQ: intervenció quirúrgica; Ac: anticossos antiinsulina en sang; SUL: sulfonilurees en orina; H: home; D: dona; PC: Pancreatectomia corporocaudal; DPC: duodenopancreatectomia cefàlica

RESULTATS: insulinoma i MEN1

❖ Es descriuen 3 insulinomes (21,4%) en context de MEN1:

- **Cas 1** → s'observa mutació coneguda E195X a l'exó 3.
- **Cas 4** → no s'observen mutacions a estudi genètic del 2008.
- **Cas 8** → s'observa canvi genètic c.500C>T (p.Ala167Val) en heterozigosis, a l'exó 3. Nomenclatura segons isoforma 2. No descrit a la literatura.

***Cas 1:** hiperparatiroidisme + microadenoma hipòfisis + adenoma adrenal dret

***Cas 4:** hiperparatiroidisme

***Cas 8:** estudi genètic indicat pel resultat de l'AP (multifocal)

❖ Tres múltiples, presentaven varis nòduls amb masses polilobulades:

- **Cas 1** → 9 nòduls corporocaudals + 3 nòduls a cap i coll
- **Cas 4** → 6 focus corporocaudals
- **Cas 8** → 14 nòduls de entre 0,3-1,5 cm