

# Hipoglicemia e Hiperplasia Insular

DR. ORLANDO QUESADA VARGAS \* DR. EDGAR CABEZAS SOLERA \*  
DR. JUAN JOSÉ SEGURA FONSECA \*\* MARIA DE LOS ANGELES YOCK RUIZ \*\*\*

## Introducción

La hipoglicemia por hiperinsulinismo de origen pancreático se debe en la mayoría de los casos a adenoma de célula beta o a carcinoma de estas células insulares. La hiperplasia insular, como causa de la hipoglicemia, es una entidad bien definida, motivo de recientes revisiones (1-2). A pesar de lo anterior, algunos autores no la toman en cuenta como causa de hipoglicemia orgánica; y no aparece en varias fuentes de consulta (3-4-5).

El propósito del presente trabajo es presentar un caso de esta entidad con el fin de llamar su atención en relación a su diagnóstico y tratamiento.

## Presentación del caso

Hospital San Juan de Dios. Expediente Clínico N° 39-83-82.

Paciente femenina de raza blanca, de 21 años, estudiante universitaria, con historia de cuatro años de evolución de episodios a repetición caracterizados por nerviosismo, sudoración profusa, cefalea, debilidad pronunciada, palpitaciones seguidas en numerosas ocasiones por pérdida de la conciencia de hasta dos horas de duración.

\* Sección de Medicina y Cirugía, Cátedras de Medicina Interna y Cirugía, Hospital San Juan de Dios y Facultad de Medicina Universidad de Costa Rica.

\*\* Departamento de Patología y Cátedra de Anatomía Patológica, Hospital San Juan de Dios y Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica.

\*\*\* Estudiante de Sexto Año, Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica.

Los episodios se presentaron principalmente después de ayuno prolongado o con el ejercicio. En los meses recientes, la paciente lograba aliviar sus molestias tomando agua con azúcar. Al aumentar la frecuencia de los episodios y al no ceder con azúcar oral, la paciente acudió al servicio de emergencia donde fue admitida. Aparentemente una glicemia seis meses antes, en otro hospital, había sido "baja". Estaba en control neurológico y psiquiátrico durante los dos últimos años.

Su abuela materna presentó episodios de hipoglicemia de etiología no precisada. No había historia familiar de diabetes mellitus. Sus antecedentes personales por lo demás, no eran contributivos.

Era estudiante de pre-medicina y no había antecedentes de exposición a licor, psicofármacos en semanas recientes, insulina u otras drogas potenciales de producir hipoglicemia.

El examen físico fue negativo, excepto por signos de simpaticotomía.

Una glicemia fue de 37 mg.% en emergencias. Con dextrosa hipertónica y solución de dextrosa i.v. continua, la glicemia subió a 191 mg.%. Sin embargo, la madrugada siguiente la paciente presentó cuadro convulsivo generalizado, sudoración profusa y pérdida de la conciencia. La glicemia fue de 34 mg.%. Su familia o las enfermeras permanecían constantemente con ella ante la posibilidad de automedicación de insulina u otra droga hipoglicemiante.

No se encontraron masas en abdomen, signos de hipocortisolismo o de hepatopatías y las pruebas de función adrenal, hepáticas y de función tiroidea, fueron normales.



Fig. N° 1.—Corte del pancreas en la porción del cuerpo que muestra varios islotes de Langerhans aumentados de tamaño. Abajo a la derecha se aprecia un islote de casi tres veces aumentado de tamaño. (H & E 40 X).

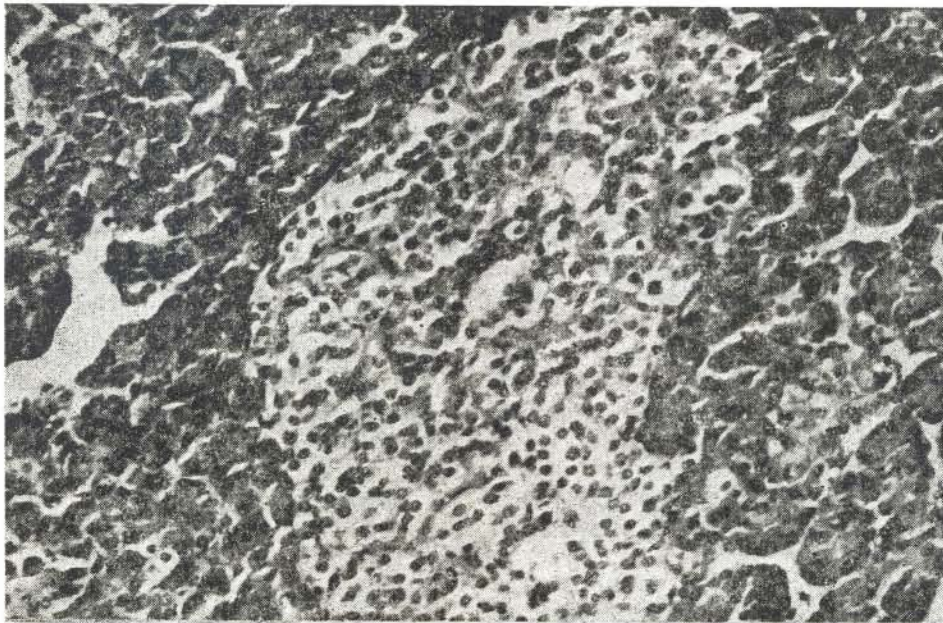


Fig. N° 2.—Islote de Langerhans que muestra marcada hiperplasia con numerosas células de citoplasma claro y arreglo pseudoglandular. (H & E 100 X).



A pesar de lo anterior y continuando con soluciones de dextrosa al 10%, se obtuvieron glicemias tan bajas como de 28 mg.% al tercer día de estancia. Una prueba de tolerancia a tolbutamida, intravenosa, al sexto día de internamiento reveló: (Tabla N° 1).

Una arteriografía del tronco celíaco no mostró zonas de hipervascularidad ni sospechosas de tumor pancreático, aunque por motivos técnicos, el estudio no fue óptimo.

Dos semanas después de su ingreso se le sometió a Laparatomía con exploración minuciosa y disección retroperitoneal sin encontrarse lesiones tumorales. Se le efectuó pancreatectomía corpocaudal de 70-80% aproximadamente. El segmento de páncreas pesó 30 grs. y en múltiples cortes transversales de aproximadamente 2 mms. de grosor no se encontró tumor. En el examen microscópico los hechos que llamaron la atención fueron la presencia de numerosos islotes de Langerhans, así como aumento en el diámetro de los mismos. Figs. 1 y 2).

En el post-operatorio las glicemias oscilaron entre 80-125 mg.%. Una serie gastroduodenal al 7° día mostró dilatación gástrica y marco duodenal con tránsito lento. El cuadro sub-oclusivo se resolvió y la paciente fue dada de alta, asintomática.

Al cabo de seis meses de su intervención quirúrgica, la paciente prosigue asintomática con glicemias que han oscilado entre 82-111 mg.% (ayunas).

#### Discusión:

El hipersinsulinismo de origen pancreático es parte de un número grande de condiciones que provocan hipoglicemia, principalmente durante el ayuno. De acuerdo a un estudio reciente (6), se puede aceptar la hipoglicemia de ayuno cuando el nivel de glucosa en sangre total es menos de 40 mg.% en la mujer o menos de 55 mg.% en el hombre. Esta diferencia en relación al sexo no cuenta con una explicación clara. Sin embargo, de acuerdo a estos criterios es obvio que el número de casos de hipoglicemia se tendrán que restringir significativamente. Es importante señalar, que de las pacientes con hipoglicemia en general es un porcentaje muy bajo los que tienen hiperin-

TABLA N° 1

Hora Minutos	Glicemia mgr %	Insulina Inmuno Reactiva* mU/ml
basal	70	—
basal	58	12.4
basal	62	11.4
15'		—
30'	34	62
45'	43	22.1
60'	52	16.5
90'	56	—
120'	54	—
180'	64	—

\* Las determinaciones de insulina fueron gentilmente realizadas por el Laboratorio de Endocrinología en The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, U.S.A.

sulinismo orgánico. De 700 casos sólo 7 tenían este padecimiento según un estudio reciente (2).

Si se circunscribe a estos últimos, es decir, a las pacientes con hiperinsulinismo en base de enfermedad pancreática orgánica, se observa que la gran mayoría de las mismas corresponden a insulinomas, 93.8% de 1.137 casos de acuerdo a Stefanini y colaboradores(1).

Era un hecho frecuente en el pasado que cuando se encontraba únicamente hiperplasia insular como causa de la hipoglicemia, los autores se resistían a aceptar a ésta como la causa única de la hipoglicemia y la tendencia era a pensar que un insulinoma se había escapado a las meticulosas exploraciones de los cirujanos y de los patólogos. Sin embargo, varios autores informaron la curación de los episodios de hipoglicemia, después de resecciones pancreáticas en las que no se había encontrado tumor de células beta (2-7). Aceptamos pues, la existencia de esta entidad, Schlik y Berghar (8) han informado que normalmente el 70% de las células de los islotes y el 1-2% del volumen total del páncreas son células de tipo beta. En ciertos casos de hiperplasia, el porcentaje sube hasta el 95%. La inci-

dencia de esta entidad de acuerdo a Stefanini y colaboradores, fue de 6.12% de casos de hipoglicemia orgánica en una encuesta dirigida a varios centros universitarios y revisando la literatura mundial (1). Únicamente 0.6% de los casos tenían una combinación de hiperplasia con insulinoma. En el estudio de Kavlic y White, la incidencia fue de 3 de 21 casos (2). En ninguno de estos estudios se define claramente el criterio diagnóstico excepto Kouters y White que siguieron el criterio de Schlik ya mencionado (9).

Lo primero que llama la atención en nuestro caso es el tiempo *transcurrido* entre el inicio de los síntomas y el establecimiento de un diagnóstico definitivo.

Esto, desafortunadamente, también ha ocurrido en otros informes, con un promedio de cuatro y medio años transcurridos hasta un diagnóstico confirmatorio (1). No era infrecuente que estos pacientes recibieran atención por epilepsia o porque erróneamente eran considerados casos psiquiátricos como también sucedió con nuestra paciente. La naturaleza neuropsiquiátrica de los síntomas de estos pacientes no sorprenden ni recordamos que los efectos de la hipoglicemia son casi idénticos a los de la hipoxia. El encéfalo es el primer órgano en sufrir en caso de privación ya que su cociente respiratorio es de 0.98, pues su energía se deriva exclusivamente de la utilización de carbonhidratos. Se sabe que el encéfalo consume aproximadamente 75 mg, de glucosa por minuto o sea unos 100 gramos diarios (2). Se sabe que hay una disminución de la función cerebral con cifras menores de 50 mg, una respuesta simpática con cifras menores de 35 mg y el coma sobreviene con o sin convulsiones con cifras menores de 20 mg. (11). Sin embargo, los mismos autores hacen ver que en esto hay una gran variabilidad, de acuerdo a la edad, velocidad de la caída de la glicemia, enfermedad neurológica previa, etc.

Antes de considerar algunos aspectos del cuadro clínico creemos conveniente recalcar, que para el diagnóstico del hiperinsulinismo orgánico el cumplir con los elementos de la tríada de Whipple sigue siendo útil (10). Los síntomas deben ser provocados por ayuno, comprobarse la hipoglicemia en el momento de los síntomas y que éstos cedan con la administración de glucosa. Como lo

señala Marx (5), se debería agregar a estos criterios, que los síntomas no cedan con la administración de solución salina, previo a la administración de dextrosa, con el fin de excluir aún más los simuladores. Los síntomas que presentan estos pacientes y que se describieron en nuestro caso son prácticamente los mismos que los que presentan los pacientes con insulinomas. La confusión mental, la debilidad, la sudoración y el estado de coma, son los más frecuentes (12). En los pacientes con hiperplasia insular, los episodios de hipoglicemia son menos frecuentes. Como es lógico los síntomas que motivan la consulta médica son los debidos a neuroglicopenia y no los debidos a la simpaticotonía.

El hecho de que la hipoglicemia en nuestro caso fuese severa en ayuno, nos eliminaba por definición, las hipoglicemias postprandiales, funcionales o alimentarias. No encontrábamos entonces ante un hipoglicemia de ayuno y con la ausencia de evidencias que orientaran a enfermedad pituitaria o adrenal se tuvo especial cuidado en descartar la posibilidad de hipoglicemia exógena o ficticia por drogas orales o insulina. Estas condiciones se informaron con mayor frecuencia especialmente en personal de enfermería o diversos grupos de personas con acceso a medicamentos (13), y debido a que estos pacientes pueden tener niveles altos de insulina en el suero concomitantes con la hipoglicemia, la confusión puede ser aún mayor. La presencia de anticuerpos contra la insulina puede en ocasiones ayudar a solucionar esta duda. No habían datos en nuestro caso que orientaran hacia una hipoglicemia por hepatopatía o provocada por el alcohol. El buen estado general y la ausencia palpable de masas en el abdomen, descartaban la posibilidad de un tumor extrapancreático asociado a hipoglicemia. La evolución de su enfermedad intrahospitalaria bajo una vigilancia estricta descarta la posibilidad de la hipoglicemia ficticia y dirige nuestro interés hacia la documentación de hiperinsulinismo orgánico de origen pancreático como causa de su enfermedad. Las pruebas diagnósticas son numerosas pero ninguna tiene valor absoluto. La curva de tolerancia oral a la glucosa no contribuye a precisar estas entidades diagnósticas (3). Las pruebas que quizá mayor utilidad tienen, son: la prueba de ayuno prolongado hasta 72 horas y la prueba de la tolerancia a la tolbutamida. La severidad del pro-



ceso en nuestra paciente, una vez admitida, nos impedía lógicamente, someterla a la prueba de ayuno y en los episodios iniciales de la hipoglicemia severa recién ingresada no se tomaron muestras para cuantificar la insulina en el suero como es lo recomendable. La asociación de la hipoglicemia y el aumento de la insulina inmunorreactiva (IRI), en el suero, es patognomónica de hiperinsulinismo pancreático, una vez que se descartan la hipoglicemia ficticia y los tumores extrapancreáticos. En condiciones normales la IRI se encuentra en concentraciones bajísimas durante el ayuno (normal 5-20 mU/ml) (14-15). Los pacientes con insulinomas generalmente tienen cifras en ayunas mayor de 15 mU/ml. Es llamativo que en nuestra paciente, las dos cifras en ayuno fueron superiores a 10 mU/ml con glicemias oscilantes entre 58-62 mg.% (Tabla N° 1). Es decir que, aunque sus cifras normales en ayunas, se acercan a los límites altos sin llegar a los niveles frecuentes asociados a insulinomas. Desde luego, estos niveles son fluctuantes y para que tengan valor se requieren mediciones seriadas. Para muchos autores, la prueba tolerancia a la tolbutamida es el mejor procedimiento diagnóstico (2-16-17). En condiciones normales la elevación máxima de insulina es hasta de 150 mU/ml y los niveles de glicemia vuelven a lo normal a las dos horas. Los insulinomas son muy sensibles a esta droga, mucho más que a la misma glucosa para liberar la insulina y pueden ocasionar síntomas tan severas por lo que no infrecuentemente hay que suspender la prueba. Los niveles de insulina alcanzan hasta mU/ml o más cuando la prueba es tolerada y la hipoglicemia persiste por más de tres horas. El comportamiento de nuestra paciente fue normal pero nosotros desconocíamos en el momento de su operación los niveles de insulina. Si hubiéramos conocido estos habríamos dudado muchísimo sobre el diagnóstico preoperatorio de insulinoma. La serie de mayor número de casos informados concluye que los hallazgos clínicos y de laboratorio no muestran diferencias entre casos de insulinomas e hiperplasia (1).

De acuerdo a Epstein y colaboradores (18) cerca del 70% de los insulinomas pueden localizarse por arteriografía preoperatoria. Estos tumores son por regla general muy vascularizados, pero a veces son muy pequeños, incluso menores de 5 mm. La hiperplasia insular puede dar falsas positi-

vas (2). En retrospecto, la prueba de tolerancia a la tolbutamida normal sin insulinas elevadas, con insulina normal en ayunas y angiografía no demostrativa, pudieron haber sido elementos que alejaban el diagnóstico de insulinoma y sugerían al diagnóstico de hiperplasia como revelaron los hallazgos histológicos (Figs. 1 y 2).

Tanto el insulinoma como la hiperplasia insular son padecimientos tributarios de cirugía. A este respecto se recomienda resección progresiva del páncreas, guiada por los niveles de glicemia transoperatorios y por examen histológico de los especímenes removidos en lugar de la resección distal ciega. Este procedimiento se aplica exitosamente en los casos de hiperplasia insular. Por lo tanto, desde un punto de vista práctico, ante la ausencia de tumor, debe hacerse una resección y ésta será beneficiosa en la mayoría de los casos, como lo demuestra el trabajo de Stefanini y colaboradores (1). Cinco de sus seis casos personales estaban curados en un plazo de seis meses, aunque dos de los cinco tenían diabetes mellitus química. De 110 casos revisados en el artículo de Stefanini (1), el 70% fueron tratados con pancreatectomía corpocaudal o subtotal y tenían resultados buenos a largo plazo, sin especificarse cual fue el plazo mínimo en que se siguieron estos pacientes postoperatoriamente.

## RESUMEN

La hiperplasia insular pancreática es una entidad definida que puede ser causa de hipoglicemia. Un caso de esta entidad se presenta y discute. La enfermedad es rara y la regla es que no se asocie a ninguna otra enfermedad capaz de producir hipoglicemia. Los síntomas más frecuentes son neuropsiquiátricos y no difieren de los producidos por insulinomas. La prueba de tolerancia a la tolbutamida puede ser normal y su diagnóstico debe considerarse cuando una angiografía no es demostrativa para tumor, cuando los niveles de insulina no alcanzan las cifras basales durante la prueba de tolerancia a la tolbutamida que se ven en los insulinomas. Su tratamiento es quirúrgico con resultados satisfactorios en aproximadamente 70% de los casos tratados con pancreatectomía corpocaudal.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.—ARKY, R.A.:  
Pathophysiology and Therapy of the fasting Hypoglycemia. D.M. February, 1968.
- 2.—BARNES, H.V., AND SPIVACK, J.:  
Manual of Clinical Problems in Internal Medicine. Annotated with key references, Little Brown Company, 1974. Boston.
- 3.—CRAIN, E. L., AND THORN, G.W.:  
Functioning pancreatic islet cell adenomas. A review of the literature and presentation of two new differential tests. *Medicine* 28: 427, 1949.
- 4.—DE PEYSLER, F.A.:  
Planning the appropriate operations for islet cell tumours of the pancreas. *Surg. Clin. No. Amer* 50: 133, 1970.
- 5.—EPSTEIN, H.Y., ABRAMS, R.M., AND BERAKAUM, E.R.:  
Angiographic localization of insulinomas. High reports success rate and two additional cases. *Ann. Surg* 169: 346, 1969.
- 6.—KAVLIC, H., AND WHITE, T.T.:  
Pancreatic Islet Beta cell Tumours and Hyperplasia. Experience in 14 Seattle Hospital. *Ann Surg* 175: 326, 1972.
- 7.—KOUTRAS, P., AND WHITE, R.R.:  
Insulin Secreting tumors of the pancreas. A diagnostic and therapeutic challenge. *Surg. Clin N. Amer.* 52: 295, 1972.
- 8.—LAWRENCE, A.M.:  
Immunoassay in the diagnosis of endocrine disorders. *Surg Clin North Amer.* 49: 3, 1969.
- 9.—LEGER, L., MAGDELEINE, M., AND GILLOT, R.:  
Morphologie des islot Langerh dans les hypoglycemies non tumorales. *Presse Med.* 70: 313, 1962.
- 10.—MARKS, V.:  
Spontaneous Hypoglycemia. *Clinical Endocrinology. Brit. Med. J.* 5797: 430, 1972.
- 11.—MERIMME, T.J., AND TYSON, J.E.:  
Stabilization of plasma glucose during fasting. *New England J. Med.* 291: 1275, 1974.
- 12.—SAMOLS, E., AND MARKS, V.:  
Insulin assay in insulinomas. *Brit Med. J.* 1: 507, 1963.
- 13.—SELTZER, H.S.:  
Drug induced hypoglycemia, a review based on 473 cases. *Diabetes* 21: 65, 1972.
- 14.—SCHLICK, C.P., AND BERBHAN, R.:  
Hypoglycemia due to islet cell tumors of the pancreas. *Amer Surg.* 36: 646, 1970.
- 15.—STEFANINI, P., CARBONI, M., PATRASSI, N., AND BASOLI, A.:  
Hypoglycemia and Insular Hyperplasia. *Ann. Surg.* 180: 130, 1974.
- 16.—TOMKINS, R.L., ET AL.:  
Definite diagnosis of insulin secretory tumors of the pancreas. *Surg. Gyn Obst.* 125: 1069, 1967.
- 17.—WILLIAMS, R.H. Ed.:  
Textbook of Endocrinology, W. B. Saunders, New York 1968.
- 18.—WHIPPLE, A.O.:  
Surgical Therapy of hyperinsulinism. *J. Internal Chiv* 3: 327, 1938.