

De trastorno neuropsiquiátrico a insulinoma, corrección diagnóstica y resolución mediante resección pancreática mayor

From a neuropsychiatric disorder to the correct diagnosis of insulinoma resolved by major pancreatic resection

Mateo Poupard¹ , Juan P. Beligoy² , Ruth A. Zamudio Parry³ , Enrique L. Icardo¹ , Gustavo E. Schmidt¹ 

1. Servicio de Cirugía General, sector Hepatobiliopancreática, Hospital Escuela Gral. José F. de San Martín, Corrientes, Argentina. Grupo Quirúrgico HPB NEA.
2. Servicio de Clínica Médica, Hospital Escuela Gral. José F. de San Martín, Corrientes, Argentina.
3. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Escuela Gral. José F. de San Martín, Corrientes, Argentina.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.
Conflicts of interest
None declared.

Correspondencia
Correspondence:
Mateo Poupard
E-mail:
mateopoupard@gmail.com

Recibido | *Received*
25-04-23

Aceptado | *Accepted*
22-06-23

RESUMEN

El insulinoma es un tumor pancreático poco frecuente con una incidencia del 0,4%, generalmente benigno. Se presenta más frecuentemente en mujeres con una relación 2:1. Es el tumor neuroendocrino funcionante más común del páncreas¹, responsable del 70 al 75% de hiperinsulinemia en la práctica clínica. El diagnóstico suele representar un desafío, y el retraso diagnóstico poner en riesgo la vida del paciente. El tratamiento quirúrgico es curativo en más del 90% de los casos; la táctica conservadora, siempre que sea posible, es la de elección. Informamos acerca de una duodenopancreatectomía cefálica (DPC) por insulinoma en un paciente de sexo masculino, con mala interpretación diagnóstica previa de enfermedad neuropsiquiátrica y tratado con anticonvulsivantes.

■ **Palabras clave:** *insulinoma, duodenopancreatectomía cefálica, retraso diagnóstico, hiperinsulinismo, anticonvulsivantes, error médico.*

ABSTRACT

Insulinomas are rare pancreatic tumors usually benign with an incidence of 0.4%. They are more common in women with a female-to-male ratio of 2:1. It is the most common functioning neuroendocrine tumor of the pancreas and is responsible for 70-75% of hyperinsulinemia in clinical practice¹. The diagnosis is often a challenge, and a delay in diagnosis can have serious consequences for the patient. Surgical treatment is curative in more than 90% of cases, and the conservative approach is the treatment of choice whenever possible. We report the case of a cephalic pancreaticoduodenectomy (CPD) due to an insulinoma in a male patient with a previous misdiagnosis of a neuropsychiatric disorder treated with anticonvulsants.

■ **Keywords:** *insulinoma, cephalic pancreaticoduodenectomy, hyperinsulinism, anticonvulsants, medical error,*

ID ORCID: Mateo Poupard, 0000-0002-9272-9792; Juan P. Beligoy, 0000-0002-3518-3121; Ruth A. Zamudio Parry, 0000-0002-4990-0283; Enrique L. Icardo, 0000-0003-0408-5163; Gustavo E. Schmidt, 0000-0002-7125-5495.

El insulinoma es un tumor de baja incidencia, aunque el más frecuente de los tumores funcionantes del páncreas. En su gran mayoría (90%) son de carácter benigno, únicos, y menores de 2 cm de diámetro. Se distribuyen uniformemente por toda la glándula. Este tumor puede ser parte del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1), en cuyo caso los tumores casi siempre son múltiples².

Los portadores pueden presentar síntomas adrenérgicos inespecíficos, que incluyen ansiedad, sudoración y palpitaciones, y, de forma más esporádica, manifestaciones de hiperinsulinismo endógeno orgánico verdadero, que se caracteriza por síntomas neuroglucopénicos que incluyen confusión, amnesia, alteraciones visuales, convulsiones y coma.

El reconocimiento de los síntomas neuroglucopénicos debería desencadenar la investigación sistemática; sin embargo, esto no suele ser la regla, ya

que habitualmente la presentación clínica es de forma tan dispar como diversa, desde convulsiones hasta un accidente automovilístico con amnesia episódica, por lo que el especialista debe tener un elevado índice de sospecha². Presentamos una DPC por insulinoma en un paciente de sexo masculino con diagnóstico previo de enfermedad neuropsiquiátrica a los 14 meses de iniciado el cuadro y medicado con fármacos anticonvulsivantes durante ocho meses antes de consultar en nuestra Institución.

Presentamos un varón de 49 años, sin antecedentes médicos conocidos, que refiere iniciar su cuadro en marzo del año 2021 con sudoración profusa de predominio nocturno y episodios sincopales de predominio matinal, con amnesia del episodio. Por tal motivo es trasladado al Servicio de Urgencias Médicas más cercano, e interpretado el cuadro como deshidratación. No obstante, persiste con sudoración, astenia, mareos

sobre todo matinales; el cuadro se agrava a los 6 meses con un nuevo episodio sincopal, y se constata hipoglucemia. El ecocardiograma y la ecografía Doppler de vasos del cuello evidencian aterosclerosis carotídea leve, sin signos de obstrucción hemodinámica significativa. El dosaje de insulina 29 uU/mL se encuentra dentro de rangos normales. Recibe diagnóstico de cuadro neuropsiquiátrico por Psiquiatría e inicia tratamiento con levitiracetam 1000 mg/día.

A los 14 meses presenta nuevo episodio sincopal durante la jornada laboral, y es trasladado al Departamento de Urgencias del Hospital José F. De San Martín con valores de glucemia de 27 mg/dL al momento del ingreso; se decide su internación en Servicio de Clínica Médica.

Los laboratorios evidencian hipoglucemias matinales (6 a.m. a 8 a.m.) de entre 35 y 51 mg/dL, que tienden a normalizarse luego de la ingesta y se mantienen en valores normales el resto del día.

Durante episodio de hipoglucemia de 37 mg/dL se solicita insulina basal: 59 uU/mL. Péptido C: 6,3 ng/dL (VR 1,1-5,0); ACTH: 35 pg/mL (VR 9-46); cortisol matutino: 16 µg /dL (VR 5-25).

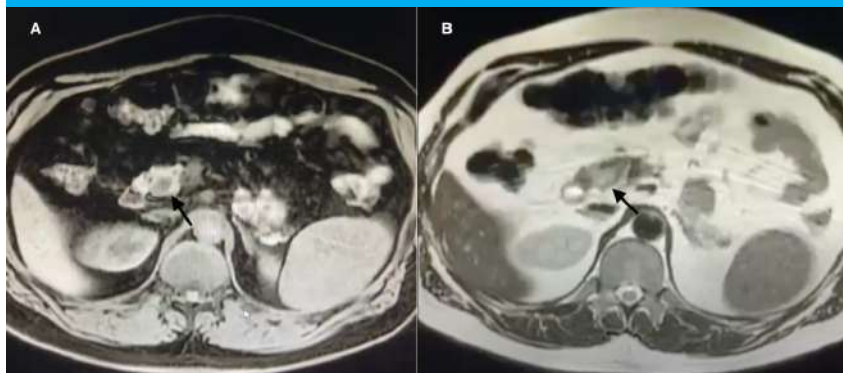
La tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen y pelvis no evidencian alteraciones de relevancia. y en la resonancia nuclear magnética (RNM) se distingue en la región cefálica de la glándula pancreática, una imagen redondeada que mide 15 mm, ligeramente heterogénea en secuencia T2 e hiperintensa en secuencia T1, que muestra realce homogéneo tras la administración de contraste intravenoso, compatible con insulinoma (Fig.1).

Es evaluado por el Sector HPB del Servicio de Cirugía General, y se decide conducta quirúrgica; la conducta propuesta es la enucleación laparoscópica vs. DPC. Inicio del procedimiento con paciente en posición de Lloyd Davis, Trendelenburg invertida y rotación izquierda a 45 grados. Cirujano entre las piernas del paciente, primer ayudante a la derecha y segundo ayudante a la izquierda de este. Neumoperitoneo con técnica cerrada a 12 mm Hg, laparoscopia exploratoria por trocar umbilical, sin observar lesiones en peritoneo ni en otros órganos. Se colocan 2 trócares de 5 mm en

epigastrio e hipocondrio derecho, línea hemiclavicular, y un trocar de 10 mm en hipocondrio izquierdo, línea hemiclavicular. Se procede a realizar maniobra de Votrín-Kocher con LigaSure® y exploración de la retrocavidad de los epiplones. Se efectúa pequeña incisión subcostal por donde se realiza ecografía intraoperatoria de toda la glándula pancreática, observándose lesión única, intrapancreática, en región cefálica, en contacto con conducto pancreático principal, de aproximadamente 2 cm. Frente a la imposibilidad de enucleación se convierte a cirugía abierta con el objetivo de efectuar DPC. Se realiza incisión subcostal derecha ampliada, liberación del ligamento gastrocólico, identificación y sección de vasos gastro epiploicos derechos. Disección y reparo de vía biliar, individualización de arteria gastroduodenal (AGD). Identificación de vena mesentérica superior (VMS) y disección roma por cara posterior del istmo pancreático hasta el borde superior. Se procede a ligadura y sección de la AGD; se completa DPC con preservación del píloro, exéresis de pieza quirúrgica, reconstrucción en Y de Roux en un asa transmesocolónica, anastomosis pancreato-yeyunal ducto-mucosa con Prolene® 6-0, hepático-yeyuno anastomosis por Prolene® 5-0, gastro-entero anastomosis con Prolene® 3-0, y drenaje posterior y otro anterior a anastomosis biliar y pancreato-yeyunal.

En el período posoperatorio inmediato pasa a la Unidad de Terapia Intensiva, lúcido, extubado con catéter peridural de analgesia. Pasa a sala general a las 16 horas, recibe dieta vía oral a las 48 horas, al 3.º día posoperatorio se constata fístula biliar de bajo débito que se exterioriza completamente por drenaje ubicado posterior a anastomosis. El 4.º día presenta registro febril, disnea y desaturación; la TAC de tórax y abdomen evidencia únicamente neumonía bilateral. Se realizan hemocultivos e inicia tratamiento con tazonam 4,5 g cada 6 horas durante 14 días. El drenaje anterior se retira el día 10 del posoperatorio al no tener débito por más de 48 horas. Egreso hospitalario una vez cumplido el tratamiento antibiótico. El drenaje posterior, ya agotado, se retira al día 24 del posoperatorio y con ecografía donde no se constatan colecciones residuales. El Informe de Anatomía Patológica indica: insulinoma bien diferenciado

■ FIGURA 1



RNM de abdomen con gadolinio, flecha: insulinoma. A: Axial, T1 con supresión grasa; se observa imagen nodular hipointensa. B: Axial, T2; se observa imagen nodular hipertensa

do de 1,5 cm, margen quirúrgico más próximo de 2 cm (Fig. 2). Presentó resolución sintomatológica completa y normalización de los valores de laboratorio hasta el 4.º mes.

La presencia de la tríada de Whipple (hipoglucemia, síntomas neuroglucopénicos y alivio sintomático tras administración de glucosa) nos orienta en el diagnóstico de hiperinsulinismo endógeno. La evaluación bioquímica posterior, que incluye niveles bajos de glucemia, elevados de insulina, proinsulina y péptido C, ayudará a abordar el diagnóstico de insulinoma, y los métodos de imagen lo confirmarán y localizarán el tumor³.

Estos tumores suelen manifestarse con síntomas neuroglucopénicos como confusión, amnesia, alteraciones visuales, convulsiones, que pueden interpretarse erróneamente como epilepsia, incluso sobre la base de las características electroencefalográficas e imagenológicas. El diagnóstico erróneo retrasa el tratamiento, aumentando el riesgo de déficit neurológico permanente y hasta coma seguido de muerte.

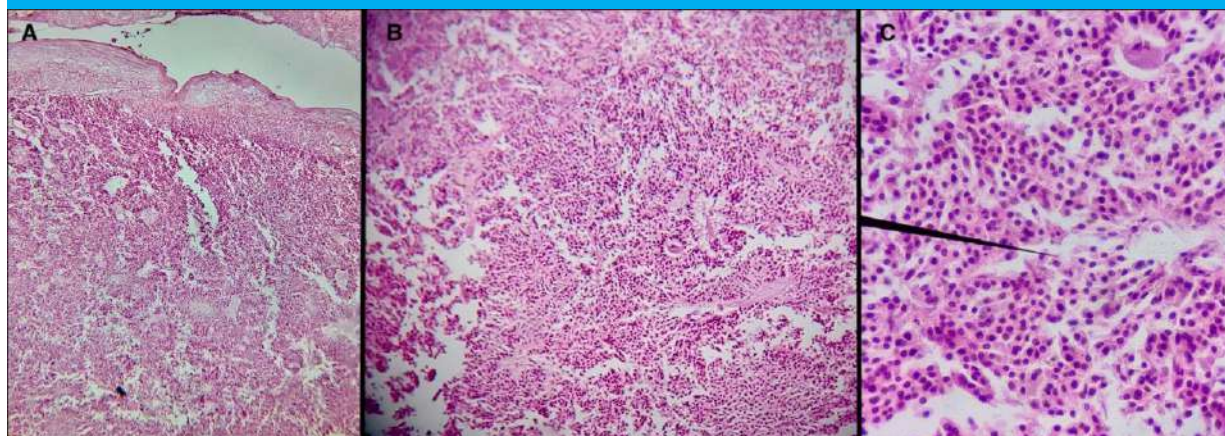
El insulinoma requiere una sospecha elevada,

y es habitual el retraso diagnóstico debido a la baja frecuencia de ataques sintomáticos, ya que usualmente estos son evitados con la ingesta frecuente. Boukhman y cols. informan que la duración de los síntomas antes del diagnóstico, en una serie de 60 pacientes, varió desde una hora en un recién nacido hasta 34 años (media de 3,8 años), de los cuales al menos 6 pacientes estaban recibiendo tratamiento psiquiátrico.

En 1929 se informa una resección quirúrgica pancreática mayor por Roscoe Graham, seguida de curación⁵. Progresivamente la cirugía conservadora se posicionó como el tratamiento de elección al reducir el riesgo de diabetes mellitus, fístulas complicadas y reoperaciones; a su vez reduce el tiempo de estadía hospitalaria y mortalidad^{2,6}.

Informamos acerca de un paciente con diagnóstico tardío de insulinoma, evidenciado por RNM, 14 meses después del inicio sintomático, tratado como enfermo neuropsiquiátrico, con resolución sintomática completa posterior a la interpretación diagnóstica acertada y consecuente resección pancreática mayor.

■ FIGURA 2



Insulinoma. Microscopia (Magnificación A: 4x; B: 10x; C: 40x). Tinción hematoxilina-eosina. Células de pequeño tamaño, con núcleos uniformes y cuboidales, citoplasma granular eosinófilo en patrón sólido y trabecular. Coexiste material amiloide

■ ENGLISH VERSION

Insulinomas, although rare, are by far the most common pancreatic endocrine tumors. Most insulinomas (90%) are benign and solitary tumors, with a diameter < 2 cm and uniform distribution throughout the gland. This tumor may be a part of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1) syndrome, in which case the tumors are almost always multiple.

The clinical picture includes non-specific adrenergic symptoms such as anxiety, sweating, and palpitations. There are also sporadic manifestations of true organic endogenous hyperinsulinism, which are characterized by neuroglycopenic symptoms such as confusion, amnesia, visual disturbances, seizures, and coma.

It is recommended that the presence of neuroglycopenic symptoms prompt a systematic work-up. However, this is not always the case, as the clinical presentation can vary considerably, from a seizure to a car accident with episodic amnesia. Therefore, the diagnosis requires high level of suspicion². We report the case of a cephalic pancreaticoduodenectomy (CPD) due to an insulinoma in a male patient with a previous diagnosis of a neuropsychiatric disorder performed 14 months after the onset of symptoms and treated with anticonvulsants for eight months before consulting our institution.

In March 2021, a 49-year-old otherwise healthy male patient presented profuse sweating,

predominantly at night, and episodes of syncope, predominantly in the morning with amnesia of the episode. He was transferred to the nearest emergency department where a diagnosis of dehydration was made. However, he continued to experience sweating, asthenia, and dizziness, particularly in the morning. After six months, the condition worsened with a new episode of syncope associated with hypoglycemia. The patient underwent Doppler echocardiography and carotid artery ultrasound which showed mild, non-significant carotid artery stenosis. Insulin levels were within normal ranges (29 uU/mL). He was evaluated by psychiatrists who made the diagnosis of a neuropsychiatric disorder and was medicated with levetiracetam 1000 mg/day.

Fourteen months later, he presented a new episode of syncope while working and was transferred to the emergency department of Hospital José F. de San Martín. On admission, as his blood glucose level was 27 mg/dL, he was admitted to the internal medicine ward.

The laboratory tests showed hypoglycemia between 35 and 51 mg/dL in the morning (6 am to 8 am) with a trend toward normalization after meals and normal values during the rest of the day.

During an episode of hypoglycemia of 37 mg/dL, the baseline insulin level was 59 uU/mL. Other laboratory tests included C-peptide of 6.3 ng/dL (reference values 1.1-5.0), ACTH of 35 pg/mL (reference values 9-46), and morning cortisol levels of 16 µg/dL (reference values 5-25).

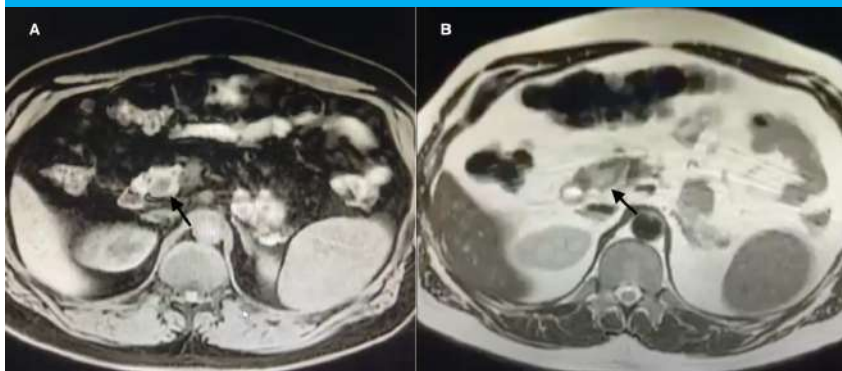
A computed tomography (CT) scan of the abdomen and pelvis did not show relevant abnormalities. The magnetic resonance imaging (MRI) revealed a rounded 15-mm image in the head of the pancreas, slightly heterogeneous on T2 sequence and hyperintense on T1 sequence with homogeneous enhancement after the administration of intravenous contrast agent, consistent with an insulinoma (Fig. 1).

He was evaluated by the department of hepatobiliary and pancreatic surgery, who decided surgical management, either laparoscopic enucleation vs. CPD. The procedure started with the patient placed in the Lloyd Davies position, in reverse Trendelenburg

at a 45-degree tilt in left semi-lateral decubitus. The surgeon stood between both patient's legs, the first assistant on the surgeon's right and the second assistant on his/her left. The closed technique was used for creating pneumoperitoneum set at a pressure of 12 mm Hg. Laparoscopic exploration was performed through an umbilical trocar. The peritoneum and the other organs had no lesions. Two 5-mm trocars were inserted in the epigastric and right hypochondriac region in the mid-clavicular line, and one 10-mm trocar was inserted in the left hypochondriac region and mid-clavicular line. After performing the Vautrin-Kocher maneuver, the omentum was divided using LigaSure™ sealing device and the omental bursa was explored. An intraoperative ultrasound of the entire pancreas was performed through a small subcostal incision. The examination revealed a single 2-cm lesion in the head of the pancreas in contact with the main pancreatic duct. As enucleation was not possible, conversion to open surgery was decided to perform CPD. Laparotomy was performed with an extended right subcostal incision. The gastrocolic ligament was released and the right gastroepiploic vessels were identified and dissected. The bile duct was dissected, a tape was placed as hallmark, and the gastroduodenal artery (GAD) was identified. After the superior mesenteric vein (SMV) was identified, blunt dissection of the pancreatic neck was performed from the posterior surface to the superior edge. Then, the GDA was ligated and sectioned; CPD was completed with pylorus preservation, resection of the surgical specimen, Roux-en-Y reconstruction in a trans-mesocolonic loop, pancreaticojejunostomy with duct-to-mucosa anastomosis using Prolene® 6-0, hepaticojejunostomy with Prolene® 5-0 and gastrojejunostomy with Prolene® 3-0. Two drains were placed, one posteriorly and another anteriorly at the biliary anastomosis and pancreatic anastomosis.

The patient was admitted to the intensive care unit alert and extubated, with an epidural catheter for analgesia control. Sixteen hours later he was transferred to the general ward. Oral feeding was started at 48 hours. On postoperative day 3, a small biliary fistula was noted, which was completely drained by the tube placed

■ FIGURE 1



Magnetic resonance imaging with gadolinium-based contrast agent. Arrow: insulinoma. A: Axial section. Hypointense nodular image on T1-weighted fat suppressed images. B: Axial section. Hyperintense nodular image on T2 sequence.

posterior to the anastomosis. On postoperative day 4 the patient presented fever, dyspnea and desaturation. A CT scan of the thorax and abdomen only revealed bilateral pneumonia. Blood cultures were collected and treatment with piperacillin-tazobactam 4.5 g every 6 hours was indicated for 14 days. The anterior drain tube was removed on postoperative day 10 after 48 hours without drainage output. The patient was discharged once antibiotic treatment ended. The posterior drain was removed on postoperative day 24 due to absence of drainage output. The pathology examination reported the presence of a well-differentiated insulinoma of 1.5 cm in size with a minimal resection margin of 2 cm (Fig. 2). The symptoms disappeared completely, and the results of the laboratory tests remained normal for 4 months after surgery.

The presence of the Whipple triad (hypoglycemia, neuroglycopenic symptoms, and symptomatic relief after glucose administration) leads to the diagnosis of endogenous hyperinsulinism. The results of laboratory tests including low blood glucose, elevated levels of insulin, proinsulin, and C-peptide will help to approach the diagnosis of insulinoma, and imaging methods will confirm the diagnosis and localization of the tumor³.

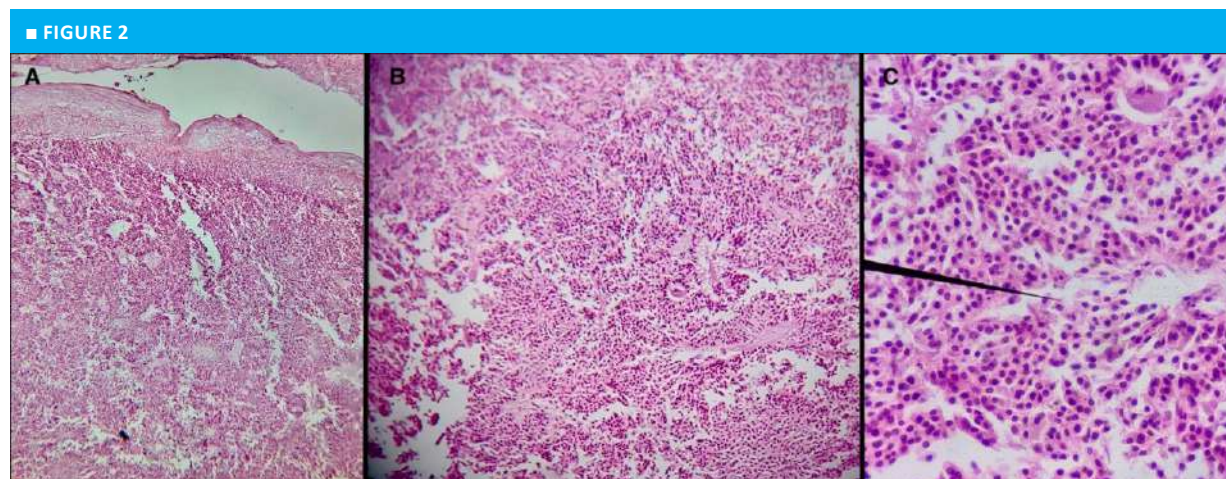
These tumors usually present with neuroglycopenic symptoms such as confusion,

amnesia, visual impairment and seizures that may be misdiagnosed as epilepsy, even on the basis of electroencephalographic and imaging features. Misdiagnosis delays treatment and increases the risk of permanent neurological deficits and even coma followed by death.

The diagnosis of insulinoma requires a high level of suspicion and is usually delayed because symptoms are usually avoided with frequent ingestion. Boukhanan et al. reported that the duration of symptoms before diagnosis in a series of 60 patients ranged from one hour in a newborn to 34 years (mean 3.8 years). During this period, at least six patients had been under psychiatric treatment⁴.

In 1929, Roscoe Graham reported a major pancreatic surgery with subsequent cure⁵. Conservative surgery has gradually become the treatment of choice by reducing the risk of diabetes mellitus, complicated fistulas and reoperation, as well as length of hospital stay and mortality^{2,6}.

We report the case of a patient with a delayed diagnosis of insulinoma, confirmed by MRI, 14 months after the onset of symptoms, which was treated as a neuropsychiatric disorder. After the correct diagnosis was made, the patient underwent major pancreatic resection with complete resolution of symptoms.



Insulinoma. Microscopic examination (Magnification A: 4x; B: 10x; C: 40x). Section stained with hematoxylin and eosin. Small cells with uniform and cuboidal nuclei, granular eosinophilic cytoplasm in a solid and trabecular pattern and deposits of amyloid.

Referencias bibliográficas /References

1. Rostambeigi N, Thompson GB. What should be done in an operating room when an insulinoma cannot be found? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(4):512-5.
2. Grant CS. Insulinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(5):783-98.
3. Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, Dirlwanger A, Grenacher L, Diener MK, et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas*. 2014;43(5):675-86.
4. Boukhanan MP, Karam JH, Shaver J, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Insulinoma--experience from 1950 to 1995. *West J Med*. 1998;169(2):98-104.
5. Howland G, Compbell WR, Maltby EJ, Robinson WL. Dysinsulinism: Convulsions and, due to islet cell tumor of the pancreas, with operation and cure. *JAMA*. 1929; 93:674.
6. Hackert T, Hinz U, Fritz S, Strobel O, Schneider L, Hartwig W, et al. Enucleation in pancreatic surgery: indications, technique, and outcome compared to standard pancreatic resections. *Langenbecks Arch Surg*. 2011; 396:1197-203.