

Utilidad de la arteriografía con inyección intraarterial selectiva de calcio en el diagnóstico del insulinoma

Rafael Palomares^a, Luis Zurera^b, M. Ángeles Gálvez^a, Santiago Tofé^a, Miguel Canis^b y Pedro Benito^a

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

^bServicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.



FUNDAMENTO: Las técnicas clásicas para el diagnóstico del insulinoma localizan menos del 40% de éstos. Presentamos nuestra experiencia con arteriografías con inyección intraarterial de calcio (AIIC).

MÉTODO: Estudio retrospectivo de las AIIC y otras técnicas en pacientes con hiperinsulinismo endógeno.

RESULTADOS: En 9 de 11 casos se localizó el tumor o condicionó la resección quirúrgica. Dos de 11 casos que eran hipoglucemias facticias, resultaron negativas. Otras técnicas sólo localizaron el tumor en 4 pacientes.

CONCLUSIONES: La AIIC es la técnica de elección para localización preoperatoria del insulinoma y ayuda al diagnóstico de otras causas de hipoglucemia.

Palabras clave: Insulinoma. Diagnóstico. Localización. Páncreas. Angiografía.

Utility of arteriography with selective arterial calcium injection for the diagnosis of insulinoma

BACKGROUND: Common preoperative imaging techniques for the diagnosis of insulinomas do not lead to an effective localization in 40% cases. We present here our experience with arteriography followed by selective arterial calcium injection (AACI).

METHOD: Retrospective review of AACIs and other techniques performed in patients with endogenous hyperinsulinism.

RESULTS: AACI either localized the tumor or at least conditional its surgical resection in nine out of 11 cases. In 2 out of 11 patients, the test yielded a negative result (factitious hypoglycemia). Only 4 tumors were identified by other techniques.

CONCLUSIONS: AACI is a first-choice technique for the preoperative localization of insulinomas. It may also help rule out other causes of hypoglycemia.

Key words: Insulinoma. Diagnosis. Localization. Pancreas. Angiography.

Correspondencia: Dr. R. Palomares Ortega. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía. Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba. España. Correo electrónico: rafapalomares@supercable.es

Recibido el 21-3-2002; aceptado para su publicación el 16-7-2002.

Los insulinomas constituyen el 30% de los tumores endocrinos pancreáticos, con una incidencia de 1-3 casos/1.000.000 habitantes/año. Predominan en el sexo femenino y la edad media de presentación es entre los 40 y los 60 años. El 90% de los casos son adenomas únicos, benignos y esporádicos, un 10% son múltiples, otro 10% familiares y menos de un 10% son malignos. Se localizan casi exclusivamente en el páncreas, con igual frecuencia en cabeza, cuerpo y cola, y el 80% son de menos de 2 cm. Desde el punto de vista clínico, se caracterizan por hipoglucemias de ayuno debidas a una secreción inadecuada de insulina^{1,2}.

Para su diagnóstico, el primer paso sería la demostración de la tríada de Whipple (síntomas de hipoglucemia, glucemia menor de 40 mg/dl y desaparición de los síntomas tras la administración de glucosa); el segundo paso consistiría en establecer el diagnóstico de hiperinsulinismo endógeno mediante la «prueba de ayuno», y por último, es necesario un diagnóstico de localización preoperatoria para realizar el tratamiento quirúrgico. Cuando esta localización no es posible debe realizarse durante la intervención por palpación y ecografía intraoperatoria (EIO)².

A pesar de los avances actuales, su diagnóstico es frecuentemente tardío y la localización preoperatoria resulta difícil. Las técnicas de imagen convencionales (ecografía, tomografía computarizada [TC], resonancia magnética [RM] y gammagrafía con ¹¹¹In pentetreótido -octreoscán-) localizan globalmente menos del 40% de estos tumores. La toma de muestras venosas selectiva portal tras punción transhepática percutánea (VPPT) es la prueba invasiva que clásicamente ha presentado mayor sensibilidad (75-100%)^{3,4}.

Recientemente Doppman et al^{5,6} han introducido la arteriografía con inyección intraarterial selectiva de calcio (AIIC) como método alternativo a la VPPT, con resultados similares y menor morbilidad. Presentamos nuestra experiencia con esta técnica, realizada en 11 pacientes con sospecha clínica y analítica inicial de hiperinsulinismo endógeno, y la comparamos con el resto de las pruebas de

imagen convencionales realizadas para la localización del insulinoma.

Pacientes y método

Estudio retrospectivo que analiza todas las AIIC realizadas en el Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Reina Sofía de Córdoba en los últimos 4 años, en pacientes en los que se había demostrado previamente la tríada de Whipple y la presencia de un hiperinsulinismo espontáneo tras «prueba de ayuno» de 72 h.

Se realizaron, además, al menos dos técnicas de imagen convencionales previamente a la AIIC (tabla 1) y, cuando éstas eran equivocadas o no diagnósticas, se procedió a la AIIC según el protocolo propuesto por Doppman⁵.

Se analizaron los resultados de las pruebas de localización, tomando como diagnóstico de certeza la identificación del insulinoma en la pieza de resección quirúrgica mediante técnicas de inmunohistoquímica. Se presentan los resultados de forma descriptiva sin tratamiento estadístico, debido al reducido número de pacientes.

Técnica de la arteriografía con inyección intraarterial selectiva de calcio

La AIIC desarrollada por Doppman et al^{5,6} está basada en la técnica de Imamura et al⁷ de la estimulación con secretina para el diagnóstico de gastrinoma, utilizándose en este caso el calcio, que es un secretagogo de insulina.

En primer lugar, se realiza la punción de ambas venas femorales y se colocan de dos catéteres en las venas suprahepáticas derecha e izquierda. En segundo lugar, tras punción de la arteria femoral derecha, se cateterizan supraselectivamente las arterias gastroduodenal (GD), mesentérica superior (MS), hepática propia (H) y esplénica (E). Tras la extracción de una muestra de sangre basal en las venas suprahepáticas (5 ml), se inyecta en cada una de las arterias un bolo de gluconato cálcico (Calcium Sandoz al 10%, ampollas de 5 ml) a dosis de 0,025 mEqCa⁺⁺/kg. A continuación, se recogen simultáneamente las muestras de sangre en cada vena suprahepática a los 30, 60, 90 y 120 s de cada inyección intraarterial (con intervalos de al menos 10 min). Los tubos se marcan para su identificación y se envían al laboratorio a fin de determinar las concentraciones de insulina por enzimoimmunoanálisis de micropartículas (AxSYM® Insulina, Abbott, EE.U.).

Si las concentraciones de insulina plasmática se elevan por encima del doble de las basales a los 30-90 s del estímulo en alguna de las 4 arterias, la prueba se considera positiva y localiza el tumor en la zona irrigada por esa arteria^{5,6,8}. La arteria GD irriga la parte superior de la cabeza y cuello del páncreas, la arteria MS, la parte inferior de la cabeza y el proceso uncinado; la arteria esplénica, el cuerpo y cola del páncreas; y la arteria hepática propia detecta posibles metástasis hepáticas.

Resultados

Se realizaron 11 AIIC, 9 en mujeres (82%) y dos en varones (18%), con una edad media (extremos) de 39,6 años

TABLA 1

Pacientes con diagnóstico de certeza de insulinoma-nesidioblastosis

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9
Sexo	M	M	M	V	M	M	M	V	M
Edad (años)	42	26	41	32	56	68	15	19	45
TC (hel)	FN	FN	VP (hel)	VP (hel)	FP (hel)	FN	VN	VP (hel)	FN (hel)
Ecografía abdominal	FN	FN	FN	VP	FN	FN	VN	FN	FN
RM				VP					
Octreoscán	FN	FN		FN			VN		
Ecografía endoscópica	FN	FN							
Arteriografía		FN			FN	FP	VN	VP	
AIIC	GD	GD	MS	E	E	E	GD/E	MS/GD	MS/GD/E
EIO/palpación	VP	FN	VP	VP	VP	VP	VN	VP	FN
Localización	Cabeza	Cabeza	Uncinado	Cola	Cola	Cola		Cabeza	¿Cuerpo?
Tamaño (cm)	2,4	0,8	2,0	3,0	1,8	1,4	Neisidio	2,0	0,2
Cirugía	DPC	DPC	Enucleación	Enucleación	P. caudal	P. caudal	DPC	Enucleación	P. c-caudal

hel: helicoidal; VP: verdadero positivo; VN: verdadero negativo; FP: falso positivo; FN: falso negativo; GD: arteria gastroduodenal; MS: mesentérica superior; E: esplénica; M: mujer; V: varón; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; AIIC: arteriografía con inyección intraarterial selectiva de calcio; EIO: ecografía intraoperatoria; DPC: duodenopancreatectomía cefálica; P. caudal: pancreatectomía caudal; P. c.-caudal: pancreatectomía corporocaudal.

(15-68). Los pacientes se dividieron en tres grupos, según el número de arterias en las que la prueba fue positiva.

Prueba positiva para una única arteria

En 6 de los 11 casos estudiados, la AIIC fue positiva para una arteria. Dos de ellos, localizaban el insulinoma en la parte superior de la cabeza pancreática (GD); uno, en la parte inferior de la cabeza o proceso uncinado (MS), y tres en cuerpo-cola (E).

De los dos localizados en la parte superior de la cabeza, uno fue posteriormente evidenciado mediante EIO y confirmación histológica. En el otro caso se realizó duodenopancreatectomía cefálica (DPC); la pieza quirúrgica presentó un adenoma de 0,8 cm en la zona teórica regionalizada por la AIIC. En ambos las técnicas de imagen preoperatorias realizadas no habían localizado dichos tumores.

La AIIC positiva para la arteria MS fue concordante con la TC helicoidal y la exploración intraoperatoria.

Los tres localizados por la AIIC en cuerpo-cola coincidieron con la exploración intraoperatoria y la histología, y resultaron ser tres insulinomas de 1,4, 1,8 y 3 cm de diámetro. Sólo la RM y la TC helicoidal del último caso localizaron el tumor.

Prueba positiva para más de una arteria

Se presentó en tres casos de los 11 realizados. En el primero de ellos, la AIIC fue positiva para las arterias GD y E, aunque con un gradiente mucho mayor para la primera y unos valores basales muy altos para MS. Dado que se trataba de una mujer de 15 años con crisis hipoglucémicas de repetición desde la infancia y que los estudios de localización pre e intraoperatorios fueron negativos, se realizó una DPC sobre la base del mayor gradiente evidenciado en la AIIC en la cabeza pancreática. En la pieza quirúrgica no se detectó tumor, y con técnicas neuro-específicas de enolasa se apreció una

TABLA 2

Técnicas de imagen para la identificación del insulinoma

	TC (con/hel)	Ecografía abdominal	RM	Octreoscán	Ecografía endoscópica	Arteriografía
N.º de pruebas	4/5	5	3	4	2	5
VP	0/3	0	1	0	0	1
VN	1/0	1	0	1	0	1
FP	0/1	0	0	0	0	1
FN	3/1	4	2	3	2	2
S (VPP), %	0/75 (75)	0	33 (100)	0	0	33 (50)

con: tomografía computarizada convencional; hel: helicoidal; VP: verdadero positivo; VN: verdadero negativo; FP: falso positivo; FN: falso negativo; S: sensibilidad; VPP: valor predictivo positivo; RM: resonancia magnética.

distribución anómala de células neuroendocrinas que fue catalogada como nesidioblastosis.

El segundo caso corresponde a una AIIC positiva para las arterias GD y MS (parte superior e inferior de la cabeza del páncreas) coincidente con la TC helicoidal y la exploración intraoperatoria. La pieza quirúrgica contenía un insulinoma de 2 cm.

En el tercer caso la prueba fue positiva para las arterias GD, MS y E. Tanto la TC helicoidal como el estudio intraoperatorio resultaron negativos. Tras la cirugía, en la pieza quirúrgica se encontró un insulinoma de 0,2 cm, sin que se pudiera precisar a qué localización pancreática correspondía. Tras un año de la intervención, la paciente presenta diabetes que precisa insulina para su control. Este caso puede interpretarse como un falso positivo para una o dos arterias en la AIIC, o bien se puede suponer la presencia de más de un insulinoma microscópico que no se pudo localizar en la pieza quirúrgica debido a su pequeño tamaño.

Prueba negativa

Dos de las pruebas realizadas en nuestra serie resultaron negativas. En el primer paciente, en la TC se apreciaba una imagen hipodensa en cabeza-proceso uncinado con valores de proinsulina normales. Ante esta imagen y la reiteración de las hipoglucemias se realizó la arteriografía, donde se evidenció que se correspondía con un bucle de una arteria. El resultado de la AIIC fue negativo. La de-

tección de glicacida en sangre (1,1 µg/ml) llevó al diagnóstico de hipoglucemia facticia por antidiabéticos orales. Por tanto, se trataba de un falso positivo de la TC y un verdadero negativo de la AIIC.

El segundo caso correspondía a una paciente estudiada y trasladada desde otro centro para completar el estudio con AIIC ante la sospecha de hiperinsulinismo endógeno y pruebas de imagen negativas. Debido a la negatividad de la AIIC y la persistencia de hipoglucemias graves, se practicó laparotomía exploradora, también negativa, y pancreatectomía corporocaudal sin evidencias de lesión histológica. En un nuevo ingreso hospitalario se descubrió la autoinyección de insulina exógena por parte de la paciente, y fue catalogada de hipoglucemia facticia por insulina.

En conclusión, de las 11 pruebas realizadas destacamos que en 7 casos la AIIC localiza el insulinoma; en un caso no localiza tumor, pero «regionaliza» un área de mayor gradiente que condiciona la resección quirúrgica, resultando ser una nesidioblastosis; en los dos casos de hipoglucemia facticia la prueba fue negativa y el último podría interpretarse como un falso positivo parcial o tratarse de insulinomas múltiples de muy pequeño tamaño no localizados en la pieza quirúrgica.

Otros resultados

En nuestra serie, el 37,5% de los insulinomas se localizó en la cabeza, el 25% en el cuerpo y el 37,5% en la cola pan-

creática. Salvo el caso de nesidioblastosis, todos fueron adenomas únicos benignos con un tamaño medio (DE) de 1,7 (1,5) cm.

En relación con las otras pruebas de imagen, la TC abdominal evidenció el insulino- ma en tres de 9 exploraciones realiza- das (las tres con TC helicoidal); la RM abdominal, en uno de tres; la ecografía abdominal y endoscópica y el octreoscán, en ningún caso, y la arteriografía selectiva en una de las 5 realizadas (tablas 1 y 2).

El diagnóstico intraoperatorio (EIO y pal- pación) resultó positivo en 6 de los 8 insulino- mas explorados e intervenidos, con una sensibilidad del 75%.

Discusión

Los insulino- mas son los tumores endocri- nos pancreáticos más frecuentes. El tra- tamiento definitivo es la cirugía, pero falla hasta en un 4-20% cuando son adeno- mas muy pequeños, múltiples o bien cuando la lesión es difusa, como en la nesidioblastosis o hiperplasia de células beta¹. La localización diagnóstica preope- ratoria segura puede ser importante para garantizar el éxito de la cirugía, aunque a menudo resulta difícil, y depende de la experiencia de cada centro, requiere la combinación de muchas técnicas y la sensibilidad general no es superior al 35-63%^{3,8}.

La TC abdominal tiene una sensibilidad global del 56-60% para detectar insulino- mas, superior al 80% si es con la TC heli- coidal tras reconstrucción multiplanar de la fase arterial, que además es capaz de identificar tumores de hasta 0,8 cm^{3,4}. La ecografía endoscópica tiene un excelente rendimiento cuando el tumor se encuen- tra en la cabeza (70-80%), aunque en nuestra experiencia las dos realizadas re- sultaron negativas a pesar de localizarse en dicho territorio. Para la RM se han descrito sensibilidades del 25-90% de- pendiendo del tamaño y localización del tumor. La gammagrafía con ¹¹¹In pente- treótido tiene una sensibilidad del 33-

84%, y es especialmente útil para detec- tar metástasis de insulino- mas malignos y para predecir la respuesta al tratamiento con análogos de la somatostatina^{8,10}.

En nuestra serie, la técnica de imagen convencional con mayor sensibilidad ha sido la TC (43%), en relación directa con el tamaño del insulino- ma. Sin embargo, considerando de forma individual la TC helicoidal, su sensibilidad asciende al 75%.

La arteriografía selectiva ha sido clásica- mente propuesta por muchos autores como la prueba de localización de elec- ción, pues su sensibilidad alcanza el 40-90%³. Sin embargo, nuestra experiencia es desalentadora, ya que en sólo un caso detectó la lesión. Hasta fechas recientes, la VPPT ha sido la prueba más sensible para «regionalizar» el insulino- ma y así condicionar su resección quirúrgica. Tie- ne la ventaja de no estar condicionada por la localización y el tamaño tumoral, pero presenta muchos inconvenientes, como que es una técnica invasiva y te- diosa, sujeta a la frecuente variabilidad anatómica, y precisa de altas dosis de contraste y radioexposición del radiólogo⁹. Por todo lo anterior, de acuerdo con nuestros resultados y los publicados por otros autores, la AIIC es la prueba invasi- va preoperatoria de elección para locali- zar un posible adenoma. Tiene una sen- sibilidad similar a la de la VPPT sin sus inconvenientes, añade poco tiempo a la arteriografía selectiva y no supone un gran reto técnico⁵⁻⁹.

Aunque hay series retrospectivas que han señalado que todas estas técnicas no son clínica ni económicamente eficientes, ya que con la EIO y la palpación bimanual del páncreas por un cirujano experto se localiza la mayoría de los insu- linomas ocultos (95-100%)³, un diagnós- tico de localización preoperatorio correcto aporta claras ventajas, ya que, como de- muestra nuestra serie, un porcentaje de insulino- mas no son palpables, y la locali- zación prequirúrgica en estos casos evita intervenciones prolongadas e incrementa

la certeza de la palpación; además, los re- sultados de la AIIC pueden influir en el tipo de técnica quirúrgica a realizar y evitar pancreatectomías a ciegas, y en caso de adenomatosis múltiple, la distribución del hiperinsulinismo ayuda a determinar la cantidad de glándula a extirpar; en tercer lugar, esta técnica es esencial en pacien- tes previamente intervenidos por la mis- ma enfermedad y no curados, al ser me- nos eficaces la palpación y la EIO, y por último, la AIIC no es sólo una técnica de localización, sino también una prueba diagnóstica de hiperinsulinismo endóge- no y, por tanto, evitaría intervenciones in- necesarias en los casos en los que fuera negativa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Olmo ML, González P, Arranz MT. Tumores endocri- nos del páncreas. *Medicine* 2000;8:404-14.
2. Marks V, Teale JD. Investigation of hypoglyce- mia. *Clin Endocrinol* 1996;44:133-6.
3. Kuzin NM, Egorov AV, Kondrashin SA, Lotov AN, Kuznetsov NS, Majorova JB. Preoperative and intraoperative topographic diagnosis of insulino- mas. *World J Surg* 1998;22:593-8.
4. King AD, Ko GT, Yeung VT, Chow CC, Griffith J, Cockram CS. Dual phase spiral CT in the detec- tion of small insulino- mas of the pancreas. *Br J Radiol* 1998;71:20-3.
5. Doppman JL, Miller DL, Chang R, Shawker TH, Gorden F, Norton JA. Insulino- mas: Location with selective intraarterial injection of calcium. *Ra- diology* 1991;178:237-41.
6. Doppman JL. Questions and answers. *Am J Ro- entgenol* 1997;168:1376-7.
7. Imamura M, Takahashi K, Adachi H. Usefulness of selective arterial secretin injection test for lo- cation of gastrinoma in the Zollinger-Ellison syn- drome. *Ann Surg* 1987;205:230-9.
8. Pereira PL, Roche AJ, Maier GW, Huppert PE, Dammann F, Farnsworth CT, et al. Insulino- ma and islet cell hyperplasia: value of the calcium intraarterial stimulation test when findings of other preoperative studies are negative. *Radiology* 1998;206:703-9.
9. Brändle M, Pfammatter T, Spinass GA, Lehmann R, Schmid C. Assessment of selective arterial calcium stimulation and hepatic venous sam- pling to localize insulin-secreting tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:357-62.
10. Botella JI, Valeo MA, Lahera M, Aréchaga S, De Juan A, Varela C, et al. Diagnóstico de localiza- ción en el insulino- ma y valor pronóstico de la monitorización de la glucemia posquirúrgica. *Med Clin (Barc)* 2002;118:201-4.