



FUCS

Reperitorio

de Medicina y Cirugía

Vol. **30**
N°1 . 2021

ISSN: 0121-7372 • ISSN electrónico: 2462-991X

Reporte de caso

Hipoglucemia tumoral dependiente y no dependiente de Células B - pancreáticas, un reto diagnóstico

Tumor and non-tumor mediated hypoglycemia by pancreatic beta cells, a diagnostic challenge

Henry Altamar Llanos MD^a
Pedro Sánchez-Márquez MD^b
Fernando Lizcano MD^a
Miguel Omeara MD^a
Alex Valenzuela MD^a
Rafael García MD^c
Freddy Martínez MD^d

^a Medicina Interna, Universidad El Bosque, Endocrinología Universidad del Rosario, Bogotá D.C., Colombia.

^b Endocrinología, Grupo COD2, Clínica de las Américas, Medellín, Colombia.

^c Medicina Interna, Universidad de La Sabana. Bogotá D.C., Colombia.

^d Medicina Interna, Universidad Libre. Bogotá D.C., Colombia.

RESUMEN

Introducción: la hipoglucemia es una urgencia médica frecuente que en la mayoría de los casos es secundaria al uso de fármacos hipoglucemiantes, orales o inyectados, indicados en pacientes con diabetes mellitus. No obstante, puede presentarse en forma espontánea y severa relacionándose con múltiples condiciones clínicas, incluyendo las neoplasias. Ante una hipoglucemia de origen paraneoplásico se deben reconocer los mecanismos fisiopatológicos que la generan y establecer el diagnóstico oportuno y preciso para disminuir las complicaciones propias de este síndrome clínico. **Presentación del caso:** presentamos dos pacientes con cuadro de hipoglucemia refractaria al manejo médico inicial, de aparición similar con patologías diferentes. El primer caso corresponde a un paciente con insulinoma y el segundo con un hemangiopericitoma.

Palabras clave: hipoglucemia, neoplasia, hiperinsulinemia endógena, hemangiopericitoma, insulinoma.

© 2021 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: agosto 13 de 2019
Fecha aceptado: junio 29 de 2020

Autor para correspondencia.
Dr. Henry Altamar
henryaltamar@hotmail.com

DOI
10.31260/ReperMedCir.01217372.1075

ABSTRACT

Hypoglycemia is a common medical emergency which is mostly secondary to the use of oral or injected hypoglycemic drugs indicated in patients with diabetes mellitus. However, it can present spontaneously and severely in relation to multiple clinical conditions, including neoplasms. When faced with hypoglycemia associated with paraneoplastic disorders, the pathophysiological mechanisms of hypoglycemia must be recognized and a timely and accurate diagnosis must be established in order to diminish complications inherent to this clinical syndrome. We herein present two patients with hypoglycemia refractory to initial medical management, sharing similar appearance with other pathologies. The first case corresponds to a patient with an insulinoma and the second to a patient with a hemangiopericytoma.

Key words: hipoglicemia, neoplasia, endogenous hyperinsulinemia, hemangiopericytoma, insulinoma.

© 2021 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La hipoglucemia es un motivo de consulta relativamente frecuente en los servicios de urgencias. Casi 95% de los casos se asocian con el uso de agentes hipoglucemiantes en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus.¹ No obstante la forma espontánea es poco común dada la gran efectividad de los mecanismos fisiológicos contrarreguladores², por lo cual su presentación es un marcador de vulnerabilidad y predictor de mortalidad.³

A continuación, se presentan dos casos de pacientes con hipoglucemia no farmacológica refractaria al manejo médico inicial como manifestación para-neoplásica, la cual es infrecuente requiriendo un ejercicio diagnóstico y terapéutico acucioso.⁴

Caso 1

Hombre en la quinta década de la vida, auxiliar contable, sin comorbilidades previas, quien consultó por cuadro clínico de 6 meses de evolución consistente en episodios intermitentes de sensación vertiginosa asociados con diaforesis profusa, de predominio nocturno y que se resuelve con la ingesta de alimentos. Además, presentó un episodio convulsivo caracterizado por movimientos tónico clónicos generalizados, por lo cual asistió al servicio de urgencias local donde se documentó glucemia central de 18 mg/dL, iniciándose como medida terapéutica infusión de dextrosa en agua destilada al 10% (DAD 10%) con mejoría parcial. No obstante, dada la recurrencia de hipoglucemia requirió en múltiples ocasiones esta infusión.

Ante un paciente sin antecedente farmacológicos hipoglucemiantes, se consideró la posibilidad de hipoglucemia hiperinsulinémica endógena, por lo cual se realizaron estudios complementarios, incluyendo resonancia magnética de abdomen (RMA) (**figura 1**) que evidenció una masa pancreática sospecha de insulinoma. Se inició tratamiento con diazóxido y octreótido sin lograr mejoría.

Se continuó el estudio documentando hipersinsulinemia endógena (**tabla 1**) y ante la recurrencia de los síntomas y el manejo refractario se realizó ecografía endoscópica que evidenció lesión sólida en cuerpo del páncreas compatible con insulinoma (**figura 2**). Por medio de octreoscan se descartaron lesiones tumorales extra pancreáticas (**figura 3**). El paciente fue llevado a cirugía realizando resección de la lesión con resolución del cuadro clínico.

Caso 2

Paciente masculino de 43 años de edad con manifestaciones de un año de evolución caracterizadas por distensión abdominal, dificultad para el inicio de la micción y deposiciones en cintas. Asociado con este cuadro presentó desde hace 4 meses cambios en el comportamiento dados por desorientación en tiempo y persona en los periodos de ayuno, además de ginecomastia. La tomografía de abdomen evidenció una masa de 18 x 13 x 17 centímetros con múltiples estructuras vasculares y que generaba desplazamiento de órganos internos (**figura 2**). Dado lo anterior se decidió hospitalizarlo para realizar biopsia programada de masa pélvica. Durante el posoperatorio presentó en forma recurrente hipoglucemias sintomáticas severas que se corrigieron con el aporte de DAD 10%. Se solicitaron estudios para evaluar la actividad de la insulina (**tabla 1**). La histología con inmunohistoquímica reportó hemangiopericitoma, inmunoperoxidasa positiva para CD34, CD 99 y negatividad para CD117 y actina, con índice de proliferación Ki67 de 15%. Ante estos resultados se consideró como hipoglucemia paraneoplásica mediada por IGF 2. Asimismo, se conceptuó en junta médica que el tumor era irresecable por lo que se prescribió tratamiento quimioterapéutico con temozolamina y bevacizumab. Se inició prednisolona 30 mg/día con lo cual mejoraron los episodios de hipoglucemia.

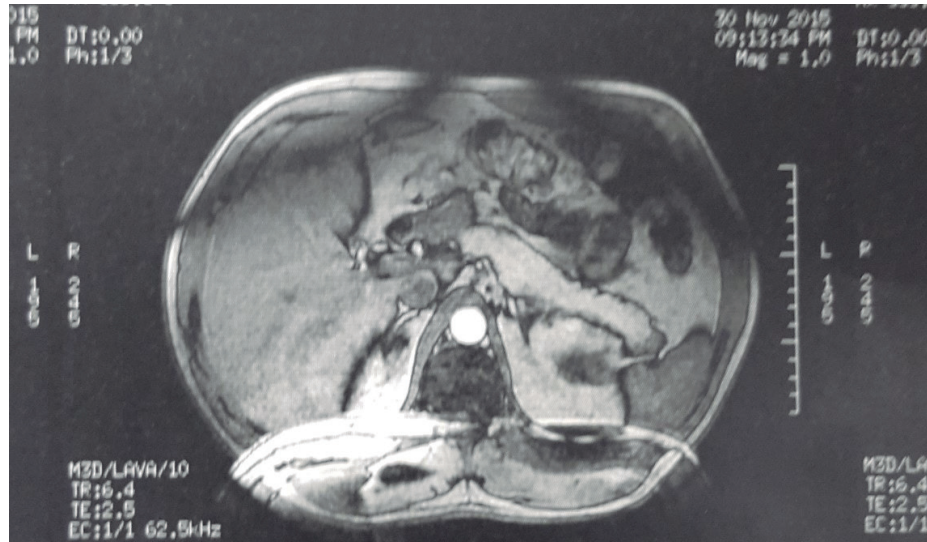


Figura 1. RM del abdomen con contraste: imagen en cola de páncreas que sugiere insulinoma, además de hígado, vesícula biliar y resto de estructuras intraabdominales sin alteraciones. Fuente: los autores.

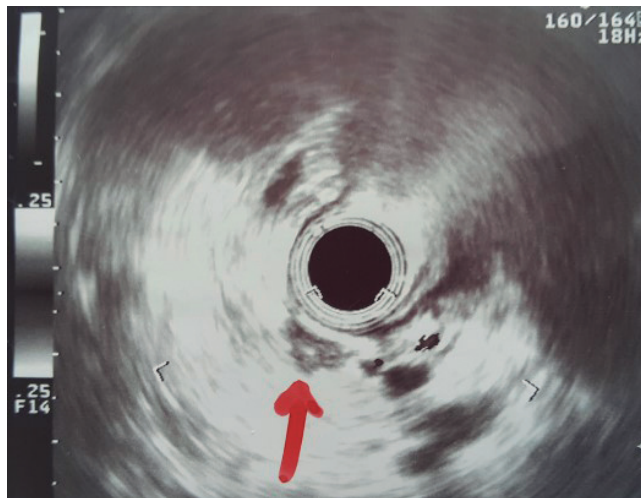


Figura 2. Ultrasonografía endoscópica de páncreas y vía biliar: a nivel del cuerpo del páncreas se ve una lesión hipocóica de aspecto sólido, bordes mal definidos, de 7.3 x 5.0 mm, sin relación con el ducto pancreático. En la zona de la cabeza del páncreas hay gran hipocogenicidad posiblemente secundaria a inflamación residual pos operatoria que no permite ver con claridad conductos distales ni parénquima pancreático a este nivel. Vesícula biliar distendida con ecos móviles múltiples. Fuente: los autores.

Tabla 1. Comparación paraclínica entre tumor solitario e insulinoma

Estudio	Hemangiopericitoma	Insulinoma	Valor de referencia
Glucemia	19	18	80-110 mg/dL
Insulina	2,1	58,7	2,6-24,9 mcU/mL
Proinsulina	5.56	107,8	< 18.9 pmol/L
Péptido C	0.07	9,01	1.1 - 4.4 ng/mL
GH	1	2,8	1-9 ng/mL
IGF 1	<25	251	101 - 267 ng/mL
IGF 2	746	-	55-240 ng/mL
IGFB-3	1880	2500	3300-6600 ng/mL
Cortisol	12,5	10,4	6-23 mcg/dL

Fuente: los autores.

DISCUSIÓN

Aunque en la gran mayoría de los casos la hipoglucemia se presenta como un efecto adverso de la terapia hipoglucemiante⁵, se debe recordar que su enfoque diagnóstico es más amplio, constituyendo incluso una manifestación paraneoplásica de tumores benignos y

malignos.⁶ Se presentan dos casos de hipoglucemias de origen tumoral, el primero corresponde a hipoglucemia hiperinsulinémica endógena secundaria a insulinoma localizado en el cuerpo del páncreas y el segundo, a un hemangiopericitoma pélvico.

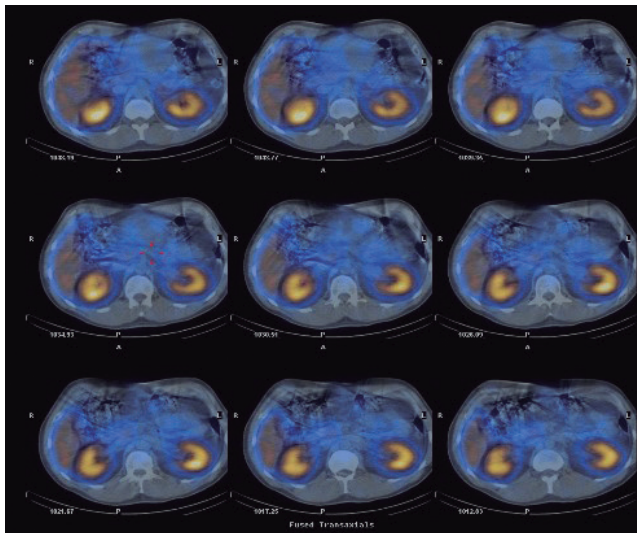


Figura 3. Octreoscan a nivel abdominal sin evidencia de lesiones hipercaptantes extrapancreáticas. Fuente: los autores.

Los insulinomas son tumores neuroendocrinos derivados de células beta pancreáticas con una incidencia de 1-4 casos por 1.000.000 personas/año y una edad media de presentación de 47 años.⁷ Son las neoplasias pancreáticas funcionales más comunes.⁸ La mayoría se manifiestan en ayuno por síntomas neuroglucopénicos, precedidos o no de síntomas autonómicos, con una duración variable de meses a años y cerca de 20% de los casos se confunden con trastornos neurológicos o psiquiátricos. Suelen ser lesiones únicas y benignas, en menos de 10% de naturaleza múltiple o maligna, las cuales están relacionadas con neoplasias endocrinas múltiples tipo 1.⁹ Dado que a menudo el tamaño es menor de 1 centímetro, el diagnóstico constituye un reto en la práctica clínica, siendo de vital importancia realizar un adecuado enfoque clínico y utilizar distintos métodos paraclínicos, incluyendo técnicas no invasivas como la ultrasonografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética, y métodos invasivos con mejor sensibilidad como la ultrasonografía y la tomografía endoscópica. En algunos casos es necesaria la estimulación selectiva intraarterial con calcio y la ecografía intra operatoria.¹⁰ El tratamiento de elección sigue siendo la resección del tumor primario, con una remisión temprana libre de síntomas a 6 meses de 94%.

Los hemangiopericitomas son tumores vasculares originados en los pericitos.¹¹ Pueden presentarse a cualquier edad, siendo más frecuentes en adultos entre 20 y 70 años, sin preferencia de género.¹² Su localización es variable encontrándose en el sistema nervioso central, abdomen y tejidos blandos con predominio en miembros inferiores.¹³ El comportamiento es incierto, pero se han descrito características sugestivas de malignidad como tamaño mayor de 5 centímetros, índice mitótico alto (> 4 mitosis por 10 campos de gran aumento), marcada hiperplasia celular, células pleomórficas y focos de hemorragia y necrosis.¹⁴

Tanto los insulinomas como los hemangiopericitomas pueden conllevar a hipoglucemias severas como una manifestación paraneoplásica. Sin embargo, los mecanismos son diferentes. La hipoglucemia en el hemangiopericitoma está relacionada con la interacción entre la hormona del crecimiento (GH), factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) con predominio del factor tipo 2 y las proteínas fijadoras de factores de crecimiento similares a la insulina (IGFBP)¹⁵, las cuales son muy afines con los IGF limitando así la fracción libre de estos y por ende reduciendo en condiciones normales su acción en los receptores de insulina.¹⁶ Al igual que los hemangiopericitomas, otros tumores en especial de origen mesenquimal pueden generar hipoglucemias no dependientes de células betas debido a sobreproducción de IGF2, ejerciendo una retroalimentación negativa a nivel hipofisario suprimiendo así la secreción de GH, lo que disminuye el efecto necesario que ésta genera en la producción hepática de IGFBP3. Así que, con menor producción de IGFBP3, hay más IGF2 libre capaz de actuar en el receptor de insulina causando hipoglucemia.¹⁷

Por su parte, en los insulinomas la hipoglucemia es generada por una mayor producción de insulina por las células betas y no mediada por factores de crecimiento similares a la insulina.¹⁸

CONCLUSIÓN

La hipoglucemia que se presenta en forma espontánea en adultos aparentemente sanos es un hallazgo poco frecuente en la práctica clínica y requiere investigar su origen. Durante el estudio debe tenerse presente que existen causas de hipoglucemia mediadas por altos niveles de insulina como el insulinoma e independientes como las mediadas por factores de crecimiento similares a la insulina. De tal modo que la hipoglucemia dentro del contexto paraneoplásico puede tener mecanismos distintos. El ejercicio diagnóstico ayuda a reconocer causas poco frecuentes de hipoglucemia, como sucedió en los casos presentados en este artículo.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

DECLARACIÓN DE FUENTES DE FINANCIACIÓN

Se declara que no se obtuvo ninguna financiación.

REFERENCIAS

1. Edridge CL, Dunkley AJ, Bodicoat DH, Rose TC, Gray LJ, Davies MJ, et al. Prevalence and Incidence of Hypoglycaemia in 532,542 People with Type 2 Diabetes on Oral Therapies and Insulin:

- A Systematic Review and Meta-Analysis of Population Based Studies. *PLoS One*. 2015;10(6):e0126427. doi: 10.1371/journal.pone.0126427
2. Kandaswamy L, Raghavan R, Pappachan JM. Spontaneous hypoglycemia: diagnostic evaluation and management. *Endocrine*. 2016;53(1):47-57. doi: 10.1007/s12020-016-0902-0.
 3. Takeishi S, Mori A, Hachiya H, Yumura T, Ito S, Shibuya T, et al. Hypoglycemia and glycemic variability are associated with mortality in non-intensive care unit hospitalized infectious disease patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2016;7(3):429-35. doi: 10.1111/jdi.12436
 4. Martens P, Tits J. Approach to the patient with spontaneous hypoglycemia. *Eur J Intern Med*. 2014;25(5):415-21. doi: 10.1016/j.ejim.2014.02.011
 5. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(3):313-24. doi: 10.1001/jama.2016.9400
 6. Iglesias P, Díez JJ. Management of endocrine disease: a clinical update on tumor-induced hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(4):R147-57. doi: 10.1530/EJE-13-1012
 7. Service FJ, McMahan MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma—incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc*. 1991;66(7):711-9. doi: 10.1016/s0025-6196(12)62083-7
 8. Vaidakis D, Karoubalis J, Pappa T, Piaditis G, Zografos GN. Pancreatic insulinoma: current issues and trends. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010;9(3):234-41.
 9. Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB, Grant CS, Petersen GM. Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15(2):409-27. doi: 10.1677/ERC-07-0221
 10. Mathur A, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma. *Surg Clin North Am*. 2009;89(5):1105-21. doi: 10.1016/j.suc.2009.06.009
 11. Garcia-Molina FJ, Franco Osorio JD, Medina Díez J. Retroperitoneal pelvic hemangiopericytoma. Combined abdominoperineal resection. *Rev Esp Enferm Dig*. 2002;94(9):558-63.
 12. Essola B, Rimmelink M, Kessler R, Scillia P, Rocmans P. [Primary pulmonary hemangiopericytoma: 2 new cases]. *Rev Med Brux*. 2003;24(5):408-15.
 13. Rosenblatt GS, Walsh CJ, Basile JJ. Pelvic hemangiopericytoma in a patient with mixed germ cell tumor of the testis. *J Urol*. 1966;98(5):1824-5.
 14. Khowaja A, Johnson-Rabbett B, Bantle J, Moheet A. Hypoglycemia mediated by paraneoplastic production of Insulin like growth factor-2 from a malignant renal solitary fibrous tumor - clinical case and literature review. *BMC Endocr Disord*. 2014;14:49. doi: 10.1186/1472-6823-14-49
 15. Livingstone C. IGF2 and cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2013;20(6):R321-39. doi: 10.1530/ERC-13-0231.
 16. Fama F, Le Bouc Y, Barrande G, Villeneuve A, Berry MG, Pidoto RR, et al. Solitary fibrous tumour of the liver with IGF-II-related hypoglycaemia. A case report. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393(4):611-6.
 17. Rikhof B, van Doorn J, Suurmeijer AJ, Rautenberg MW, Groenen PJ, Verdijk MA, et al. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor-binding proteins in relation to disease status and incidence of hypoglycaemia in patients with a gastrointestinal stromal tumour. *Ann Oncol*. 2009;20(9):1582-1588. doi: 10.1093/annonc/mdp038
 18. Rosenbaum JN, Lloyd RV. Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Surg Pathol Clin*. 2014;7(4):559-75. doi: 10.1016/j.path.2014.08.005

