

HIPERPLASIA INSULAR DIFUSA DEL PANCREAS: A PROPOSITO DE DOS CASOS

Dr. José A. Carena.

Jefe de Trabajos Prácticos de la II Cátedra de Clínica Médica, Facultad de Ciencias Médicas, U.N. Cuyo. Médico del Servicio de Clínica Médica del Policlínico Ferroviario Mendoza.

Dr. Carlos Cuello.

Jefe de Trabajos Prácticos de la I Cátedra de Clínica Médica. Médico endocrinólogo del Servicio de Clínica Médica del Policlínico Ferroviario Mendoza.

Abel Teran.

Médico Residente del Servicio de Clínica Médica del Policlínico Ferroviario Mendoza.

RESUMEN

Se comunican 2 casos de hiperplasia insular difusa del páncreas que se presentaron con hipoglucemia de ayuno. Se resalta lo prolongado de la sintomatología antes del diagnóstico y la presentación en 2 mujeres de una misma familia sin lazos de consanguinidad entre ambas. Resultaron de utilidad para el diagnóstico, el test del ayuno prolongado y la curva de tolerancia a la glucosa con determinación simultánea de insulina. Ambos permitieron sospechar un mecanismo autónomo en la secreción de insulina. La inespecificidad de los métodos de diagnósticos por imágenes obligó a efectuar, en ambos, laparatomía exploradora. La histología minuciosa no mostró tumor. Se efectuaron consideraciones fisiopatogénicas y se destaca lo inusual de esta patología como causa de hiperinsulinismo.

SUMMARY

Two cases with diffuse hiperplasia of the pancreatic islet and fasting hypoglycemia are presented. Both patients had a longstanding symptomatic period, before the diagnosis was done. They were members of the same family, but with no consanguinity each other. The fasting blood sugar test, glucose tolerance curve and simultaneous serum insulin determinations were found to be useful for diagnosis. In both cases, those determinations rose the suspicion of an autonomous insulin secretion mechanism. Ultrasound, computed tomographic and selective angiographic studies, were no specific and exploratory laparotomy was performed. By histological examination the presence of a tumor could not be demonstrated. Physiopathogenic considerations will be done. The unusual of this entity as a cause of hyperinsulinism is pointed out.

INTRODUCCION

La hipoglucemia puede ser manifestación de numerosas afecciones de difícil diagnóstico, planteando dificultades terapéuticas que no siempre se resuelven adecuadamente.

Las múltiples y variadas manifestaciones clínicas de la hipoglucemia simulan diversas enfermedades, en algunos casos de clara índole psiquiátrica. Entre las causas más comunes, se mencionan: tumores funcionantes del páncreas, secundarias a neoplasias, endocrinopatías, hepatopatías, tóxicos, drogas e hipoglucemias funcionales.^(1, 2, 3) En la literatura revisada^(1, 2, 3, 4, 5) no se menciona a la hiperplasia difusa primaria de los islotes como causa frecuente de hipoglucemia de ayuno.

El propósito de este trabajo es comunicar 2 casos de hiperplasia difusa de los islotes de Langerhans, confirmados por estudio histopatológico, que se presentaron con hipoglucemia de ayuno, como asimismo resaltar lo inusual de haberse presentado en dos miembros no consanguíneos de una misma familia y efectuar consideraciones acerca de la metodología de estudio.

CASOS CLINICOS

Caso Nº 1

D.L., mujer de 33 años de edad. Consulta por presentar desde hace 3 años episodios de sudoración, cefaleas, vahídos inicialmente ocasionales y luego diarios y sin clara relación con la ingesta alimentaria. Au-

mento de 18 kg de peso. El examen físico, excepto obesidad, no reveló anormalidades. Padre con diabetes tipo II.

Caso Nº 2

S.M., mujer de 20 años de edad. Consulta por pérdidas de conocimiento, de corta duración, desde su infancia. Cinco años antes del diagnóstico, los mismos se hacen más frecuentes, agregándose sudoración y palpitaciones, sin relación con las comidas. El examen físico fue normal. Abuelo paterno con diabetes tipo II.

Los estudios efectuados en ambas pacientes mostraron: hemograma, V.S.G., glucemia de 8 hs. de ayuno, uremia, creatininemia, lipidograma, amilase-mia, GPT, GOT, FAL, calcemia, T3 y T4 séricas normales. Rx de tórax, Rx de cráneo, EEG y fondo de ojo normales. Ecografía abdominal normal. La tomografía computada de abdomen efectuada en el caso Nº 1, no mostró anormalidades pancreáticas. En este mismo caso, la arteriografía del tronco celiaco fue inespecífica. El test del ayuno prolongado (72 hs.) mostró en el caso Nº 1 glucemias de 40 y 36 mg% a las 48 y 72 hs. respectivamente; en el caso Nº 2, cifras de glucemia de 30 y 28 mg% a las 48 y 72 hs. (Figura 1). La curva de tolerancia a la glucosa, con determinación simultánea de insulina por RIA, reveló, en ambos casos, curva plana con valores de insulinemia elevados. (Figuras 2 y 3).

El estudio histopatológico del cuerpo y cola del páncreas de ambas pacientes demostró: aumento en el número, tamaño e hiper celularidad de los islotes de

Servicio de Clínica Médica del Policlínico Ferroviario Mendoza, Hospital Ferroviario, Paso de los Andes s/n, Mendoza.

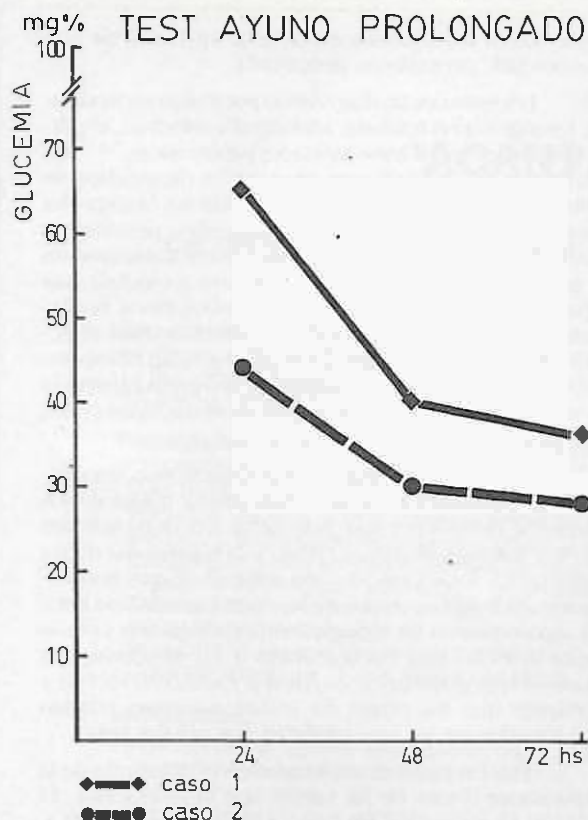


Figura 1: TEST AYUNO PROLONGADO. Revela hipoglucemia a las 48 y 72 hs. en ambos casos

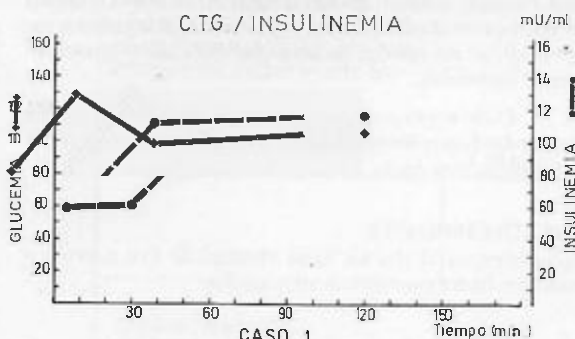


Figura 2: CURVA TOLERANCIA A LA GLUCOSA / INSULINEMIA-CASO 1. Muestra curva plana con insulinemia elevada

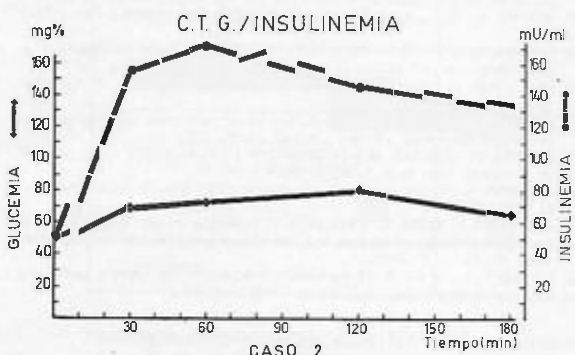


Figura 3: CURVA TOLERANCIA A LA GLUCOSA / INSULINEMIA-CASO 2. Demuestra pérdida de los mecanismos homeostasis normal entre glucemia-insulina.

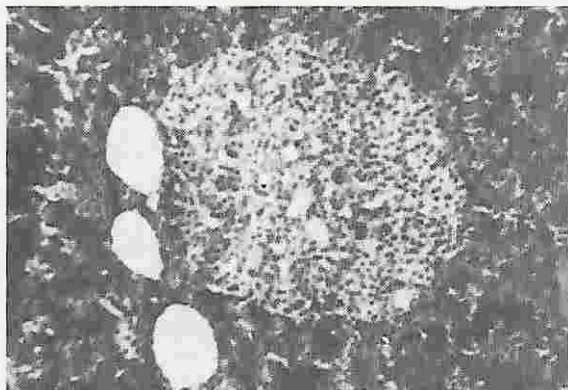


Figura 4: Caso 1. Islote de Langerhans hiperplásico, con vaso congestivo y tejido adiposo vecino. Técnica de inmunoperoxidasa específica para células beta positiva. H.E. $\times 10$

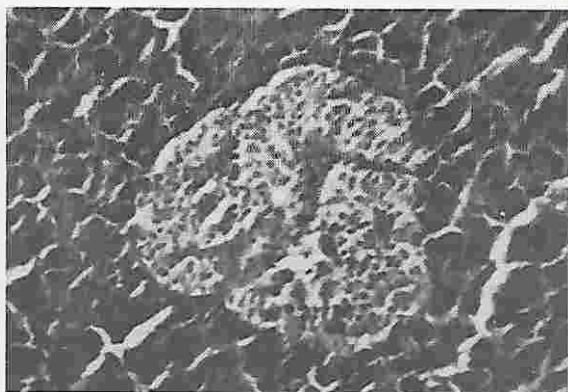


Figura 5: Caso 2. Islote de Langerhans hiperplásico, rodeado de parénquima exocrino con hiperplasia de tipo beta según técnica de inmunoperoxidasa específica. H.E. $\times 10$

Langerhans, algunos de los cuales tienen un tamaño tres veces mayor que el normal. Los cortes seriados no detectaron proliferación tumoral. (Figuras 4 y 5).

DISCUSION

El hiperinsulinismo producido por tumores funcionantes del páncreas o por hiperplasia difusa de los islotes, es una entidad clínico-patológica bien reconocida, que fue primero descrita por Wilder en 1927.⁽⁶⁾ Las variadas manifestaciones clínicas producidas por la hipoglucemia espontánea, conducen, frecuentemente, a errores diagnósticos y demora en la decisión terapéutica hasta en varios años.

Entre las causas capaces de producir hiperinsulinismo orgánico, la hiperplasia difusa de células beta del páncreas representa una de las menos frecuentes.^(3, 4, 5) Inicialmente se puso en tela de juicio hasta qué grado esta patología podría ser responsable de hipoglucemia espontánea.^(4, 5, 7) Estudios posteriores demostraron la interrelación patogénica de ambas.^(4, 8, 9) Se ha descrito hiperplasia insular en el recién nacido de madre diabética⁽¹⁾ en la galactosemia,⁽²⁾ coexistiendo con adenoma insular⁽³⁾ y como anomalía solitaria o hiperplasia esencial.^(3, 8, 9, 10)

Kavlie y White⁽⁴⁾ encontraron sólo 20 pacientes con hiperinsulinismo orgánico en un estudio de 21

años; de éstos, 15 correspondieron a adenomas, 3 a carcinomas, 1 a hiperplasia difusa y el restante a una hiperplasia cuestionable de páncreas. Similares datos obtuvieron Scholz y col.⁽⁵⁾ en una recopilación de 26 años en 95 pacientes con hiperinsulinismo, de los cuales 89,5 % correspondían a adenomas y 10,5 % a carcinomas, no encontrando ningún caso de hiperplasia difusa como causa de hiperinsulinismo.

En las 2 pacientes aquí descritas, el diagnóstico de hiperinsulinismo se efectuó 3 y 5 años luego del comienzo de la sintomatología, la cual en razón del componente depresivo, fue considerada de índole psiquiátrica. Asimismo, es destacable que ambos casos corresponden a 2 mujeres jóvenes pertenecientes a una misma familia pero sin lazos de consanguinidad. Esto podría presumir la existencia de algún factor ambiental en la génesis de esta patología.

Si bien sólo el 25-30 % de los casos con hiperinsulinismo por tumor funcionante del páncreas tienen antecedentes familiares de diabetes mellitus,⁽²⁾ el mismo estaba presente en las 2 pacientes.

Como ha sido descrito^(4, 11) la tríada de Wipple, aunque inespecífica, es frecuentemente encontrada en estos pacientes. La misma se presentó en ambos casos luego del ayuno prolongado.

Encontramos de utilidad en la metodología de estudio el test del ayuno prolongado^(11, 12) que en ambas pacientes a las 48 y 72 hs. permitió detectar glucemias iguales o inferiores a 40 mg%. En el caso N° 1 la determinación simultánea de insulina por RIA mostró valores de 16,6 mUI/ml en presencia de franca hipoglucemia. Este hecho corrobora la existencia de pérdida de los mecanismos de homeostasis normal entre glucemia e insulina. Este fenómeno, aun en ausencia de insulínemia elevada, constituye evidencia adecuada para sospechar la existencia de tejido autónomo productor de insulina.⁽¹²⁾ Similares conclusiones pueden extraerse del análisis de la curva de tolerancia a la glucosa con insulínemia simultánea, que en ambas pacientes mostró insulínemia anormalmente elevada ante glucemias normales o bajas.

La hiperplasia insular difusa ha sido descrita en la adenomatosis endócrina múltiple.^(13, 14) En los 2 casos

presentados los estudios efectuados en busca de esta posibilidad, permitieron descartarla.

Los estudios de diagnóstico por imágenes (ecografía, tomografía computada, arteriografía selectiva), importantes para detectar anomalías pancreáticas,^(12, 15) no resultaron de utilidad para efectuar un diagnóstico de certeza prequirúrgico. En estas dos pacientes la sospecha clínica, unida a los hallazgos humorales, permitieron sospechar la existencia de un mecanismo autónomo en la secreción de insulina. Esto condujo a efectuar una laparotomía exploradora, que en ambos casos no detectó tumor pancreático palpable, efectuándose resección de cuerpo y cola de páncreas. El estudio histopatológico de ambas piezas quirúrgicas no reveló existencia de tumor microscópico, aun después de múltiples cortes seriados.

Las entidades anatomopatológicas más frecuentemente relacionadas con la hiperplasia difusa de los islotes de Langerhans son: adenomas únicos o múltiples (80 %), tumores malignos (10 %) y la hiperplasia difusa esencial de los islotes.^(16, 17) Se señala^(9, 18) que normalmente 70 % de las células de los islotes son de tipo beta. En algunos casos de hipoglucemia endógena la cifra se eleva a 95 %. Este hecho, unido a los resultados del examen histopatológico en los dos casos, nos inclina a presumir que los islotes en ambas pacientes estaban constituidos en su casi totalidad por células beta.

El o los factores implicados en el desarrollo de la hiperplasia difusa de los islotes son desconocidos. Es posible la necesidad de una predisposición genética, unido a una pérdida de los mecanismos de control de la liberación de insulina o de un mecanismo de desregulación celular, similar al que ocurre en la adenomatosis endócrina múltiple.⁽¹⁴⁾ Esto explicaría que las alteraciones ocurran en células de aspecto histológico aparentemente normales.

Es de esperar que investigaciones futuras puedan revelar las bases fisiopatogénicas implicadas en la génesis de esta patología.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos al doctor Juan Manuel de Rosas por los estudios histopatológicos efectuados.

BIBLIOGRAFIA

1. FAJANS, S.: Differential diagnosis of spontaneous hypoglycemia. Cap. 44. En: L. J. Kryston y R. A. Shaw. (Eds.), *Endocrinology and diabetes*. New York: Grune & Stratton, p. 453, 1975.
2. HARRISON, R.: Hiperinsulinismo, hipoglucemia y secreción de glucagón. Principios de Medicina Interna, 5ª ed. Prensa Médica Mexicana, México, p. 684-692, 1979.
3. MARKS, V. y ROSE, F.: Hiperplasia insular. Hipoglucemia. 1ª ed. Toray S.A., España, p. 132-138, 1967.
4. KAVLIE, H. y WHITE, T.: Pancreatic islet beta cell tumors and hyperplasia. *Ann Surg* 175:326-335, 1972.
5. SCHOLZ, D.; REMING, W. y PRIESTLEY, J.: Hyperinsulinism: Review of 95 cases of functioning pancreatic islet cell tumors. *Mayo Clin Proc* 35:545-550, 1960.
6. WILDER, R.; ALLAN, F. y POWER, M.: Carcinoma of the islands of the pancreas: Hyperinsulinism and hypoglycemia. *JAMA* 89:348, 1927.
7. HOWARD, J.: Differential diagnosis and therapy of spontaneous hypoglycemia. *Vet. Admin Tech Bull* 10:1, 1955.
8. FISH, G.; ISHAM, W. y TUCKER, F.: Hyperinsulinism due to hyperplasia of the islets of Langerhans. *Illinois Med J* 120:290, 1961.
9. HILL, R.: Hyperplasia of the islets of Langerhans associated with spontaneous hypoglycemia. *J. R. Coll Surg Edin* 6:126, 1961.
10. NUÑEZ, E. y JOFRE, J.: Hiperplasia beta insular e hipoglucemia de ayuno: A propósito de una observación. *Rev. Esp. Ent. Ap. Digest* 50:48-57, 1977.
11. WIPPLE, A.: The surgical therapy of hyperinsulinism. *J. Internat Chir* 3:237, 1938.
12. HARRISON, T.; CHILD, Ch. y FRY, W.: Current surgical management of functioning islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* 178:4, 1973.
13. NEWSOME, H.: Multiple endocrine adenomatosis. *Surg. Clin N. Am* 385-389, 1974.
14. BROWN, J. y STEINER, A.: Medullary thyroid carcinoma and the multiple endocrine adenomas. *Disease a Month* 28:20, 1982.
15. EPSTEIN, H.; ABRANS, R. y BERANBAUN, E.: Angiographic localization of insulinomas. *Ann Surg* 169:351, 1969.
16. ROBBINS, S.: Patología estructural y funcional. Ed. Interamericana, México, p. 1035, 1975.
17. HOWARD, J.; MOSS, N. y RHOADS, J.: Collective review: hyperinsulinism and islet cell tumors of the pancreas with 398 recorded tumors. *Surg. Gynecol. Obst* 60:417-455, 1950.
18. LAZARUS, S. y VOLK, B.: Histochemical and electron microscopic studies of a functioning insulinoma. *Lab. Invest* 11:1279, 1962.