

HIPERINSULINISMO POR ADENOMA DE LOS ISLOTES DE LANGERHANS (*)

Dres. Martín Miqueo Narancio. Alberto Martínez Visca y
Juan Francisco Cassinelli

Los síndromes de actividad exagerada o viciada de las células de los islotes pancreáticos de Langerhans, hiperinsulinismo y disinsulinismo, con hipoglicemias resultantes de tal gravedad que impongan la intervención quirúrgica, son extraordinariamente infrecuentes. El caso que tenemos el honor de exponer ante esta Asamblea es el primero que se publica en el Uruguay escapa a nuestro conocimiento si algún otro enfermo en estas condiciones ha sido operado sin merecer los honores de la publicación.

Según Whipple (¹), quien ha escrito el mejor trabajo sobre este tema, el síndrome clásico y característico consta de una tríada sintomática:

a) Crisis de hipoglicemia caracterizadas por trastornos gastro-intestinales y nerviosos que pueden llegar al coma y, "voire meme" a la muerte;

b) Una hipoglicemia por debajo de 50 mgs. % en ayunas;

c) La crisis es yugulada instantánea y espectacularmente por la ingestión de hidratos de carbono.

Según Parson (²) esta tríada sintomática es esencial para el diagnóstico y descarta toda otra condición que pueda estar asociada a una hipoglicemia.

Descartada pues, por la comprobación de la tríada y por los estudios necesarios que atestigüen la no existencia de enfermedades hipofisarias, tímicas, adrenales, etc., la hipoglicemia puede ser debida a dos causas pancreáticas:

a) una hiperactividad difusa de las células de todos los

(*) Trabajo presentado en la Sociedad de Cirugía el día 5 de noviembre de 1952.

islotes de Langerhans o sea el hiperinsulinismo propiamente dicho;

b) una actividad viciada de las células langerhianas de pequeños adenomas muy pequeñas en cantidad si se las compara con el número infinitamente mayor del resto del páncreas endocrino, o sea el disinsulinismo.

Dejando por ahora la sintomatología de la enfermedad, que será relatada al narrar el típico caso clínico que tuvimos la fortuna de intervenir; cabe decir que la terapéutica de esta enfermedad es primariamente médica. El régimen a que estos enfermos deben estar sometidos consiste en una dieta rica en prótidos y grasas, con muy pequeña cantidad de hidratos de carbono a fin de no excitar en demasía las células enfermas y provocar descargas mayores de insulina. En ciertos casos, como el nuestro, cuando ese régimen fracasa, el médico tratando se ve obligado a imponer un régimen con gran cantidad de hidratos de carbono; pero ese tipo de régimen debe ser considerado siempre con agravante y transitorio, sólo previo a la intervención. La terapia por el ACTH y la Cortisona ayuda a mantener niveles normales de azúcar en la sangre, pero desgraciadamente también es puramente transitorio. Muchos casos leves de hiperinsulinismo responden al tratamiento médico. Pero cuando la gravedad de la enfermedad es tal que pone en peligro el estado mental y la vida del enfermo, como ocurrió en nuestro caso, el único recurso es la intervención quirúrgica.

Una vez decidida la intervención quirúrgica, sólo puede prometerse al paciente una exploración cuidadosa del páncreas y obrar según los hallazgos del acto operatorio. El páncreas debe ser explorado minuciosamente por delante y por detrás, mediante los decolamientos necesarios, pues los adenomas son a menudo múltiples y pueden estar localizados en cualquier parte de la cabeza, cuello, cuerpo o cola; aunque de preferencia lo hacen en el cuerpo y cola, zona endocrina por excelencia.

Efectuada la exploración completa del páncreas, dos eventualidades pueden surgir:

a) que se encuentre uno o más adenomas. La exeresis de los mismos, exeresis completa y no enucleación, cura al enfermo en el 100 % de los casos;

b) que no se encuentre ningún adenoma; en tal sentido estaríamos frente a un caso de hiperinsulismo difuso de todos los islotes. La mayoría de los autores aconseja la exeresis del cuerpo y la cola, zona endocrina, frente a esta eventualidad; pero los resultados alejados son mucho menos brillantes.

Si la intervención tiene éxito, se instala en el post-operatorio inmediato un síndrome de diabetes transitoria; bienvenido por el cirujano pues es la firma del éxito de su intervención. Esta diabetes post-operatoria es a menudo reaccional y transitoria, aunque pueda llegar a revestir gravedad. La insulina debe ser a veces empleada.

La enferma que motiva esta comunicación es una señora de 47 años de edad, casada, madre de 2 hijos normales de 23 y 20 años de edad respectivamente, natural de y vecindada en esta ciudad. Salvo esta enfermedad, no existen antecedentes personales o familiares de significación.

Comenzó su enfermedad actual hace 20 años y su evolución fué lentamente progresiva, con períodos de mejoría que últimamente habían desaparecido. Sus crisis de hipoglicemia estaban caracterizadas por vértigos, mareos, sudores profusos, arcadas y vómitos. Llegaba al pre-coma hipoglicémico casi todos los días, especialmente en la madrugada, y en ocasiones al coma. Sentía terror de estar en ayunas y llevaba consigo dosis de hidrato de carbono que ingería al sentir los síntomas que tan bien conocía, con el resultado de una recuperación instantánea y espectacular. Desde hacía un tiempo, debido sin duda a la falta de hidratos de carbono sanguíneos para la nutrición de sus células encefálicas, presentaba ligeros trastornos psíquicos caracterizados por lentitud de la ideación y expresión y verdaderas "ausencias". Debemos hacer notar que estos enfermos son a veces interpretados erróneamente como neurasténicos o epilépticos.

En el curso de estos 20 años, la enferma consultó a 17 médicos, todos los cuales comprobaron el diagnóstico e impusieron diversos regímenes médicos sin resultado efectivo y permanente. Estuvo internada varias veces en la clínica del Dr. Salomón de Buenos Aires, que fué el primero que planteó la posibilidad de una intervención quirúrgica. Actualmente la enferma estaba aterrizada ante la idea de caer en coma y nos manifestó que le era imposible seguir viviendo en aquellas condiciones. Como consecuencia del régimen hipercalórico, a que por fuerza debía estar sometida, aumentó mucho de peso en los últimos años; otra característica que todos los autores describen.

Finalmente la enferma se colocó bajo la asistencia médica de uno de nosotros (Dr. A. M. V.) quien la estudió minuciosamente según se verá a continuación, y, ante el fracaso del tratamiento médico y el empeoramiento progresivo de la enferma, indicó la intervención.

Nuestro examen físico nos reveló la presencia de una enferma obesa (altura: 1 mt. 60; peso: 89 kgs. 500), de buen estado general. Llamaba la atención una cierta lentitud en la ideación y en la expresión de las frases, entrecortada a veces por verdaderas ausencias. El examen fué enteramente negativo desde el punto de vista clínico; la obesidad es regularmente repartida aunque con discreta tendencia a localizarse en caderas y muslos; no existía hipertriosis.

La curva glicémica, efectuada el 26-VIII-52, mostró un empeoramiento con respecto a las numerosas efectuadas anteriormente y fué la siguiente:

En ayunas: Glicemia de 0 gr. 29 ‰. Después de ingerir 100 grs. de glucosa: A los 15': 0.38; a los 30': 0.80; a los 45': 1.23; a los 60': 0.84; a los 90': 0.42; a los 120': 0.29.

La curva lípica fué normal; también lo fué el MB si bien mostró una curva dinámica en platillo. Las radiografías de cráneo (silla turca) y tórax fueron normales. El hemograma mostró una anemia discreta de 3.840.000 con 80 % de Hb y VG. de I, sin otras particularidades dignas de mención. El resto de los exámenes complementarios fueron normales.

Con el diagnóstico de hiper o disinsulismo por posible adenoma de los islotes de Langerhans, y de acuerdo con el médico tratante, decidimos intervenir la enferma. La glicemia en ayunas, extraordinariamente baja, nos preocupaba. Whipple en su artículo aconseja intervenir con suero glucosado IV. a permanencia, instalado una hora antes de la intervención. El Dr. Fernando Herrera Ramos, quien vió a la enferma en consulta, aconsejó efectuar terapia con 30 mgs. de ACTH c/6 horas y 100 mgs. de Cortisona c/6 horas, el día antes de la intervención. Así se hizo y la enferma fué a la mesa de operaciones con una glicemia en ayunas de 1 gr. 43 ‰. No se hizo suero glucosado intra-operatorio.

Intervinimos a la enferma el 30-VIII-52 ayudados por el Dr. Aguirre, actuando como instrumentadora la Sra. de Miqueo.

El protocolo quirúrgico de nuestra observación dice así (Hist. N° 992 B. Archivo personal):

Incisión transversa de abdomen superior, a dos traveses de dedo por encima del ombligo, desde la extremidad de la 12ª costilla de un lado a la del lado opuesto, con sección de ambos rectos y disociación de los restantes músculos de la pared.

Abierto el abdomen se explora rápidamente todos los órganos intra-abdominales en los pisos supra e infraesocólicos y ambos riñones, los cuales no presentan evidencia de lesión.

Se abre la retrocavidad de los epiplones por decolamiento gastro-cólico ligando los vasos gástricos de la arcada arterial, gran curvatura de duodeno y cara posterior del mismo. Una vez efectuada esta maniobra se comprueba la presencia de un típico adenoma de los islotes de Langerhans, situado en cara anterior de cabeza de páncreas, accolado a la segunda porción duodenal en el piso supra-mesocólico, lejos de vasos arteriales de importancia. El adenoma, fácil de diferenciar de un ganglio, tenía el tamaño de una avellana

chico, color azulado oscuro, duro y firme. Un amplísimo D.D.P. permite

comprobar la ausencia de otro adenoma en el resto de la cabeza del páncreas así como en el pequeño páncreas de Winslow. Sección de la fascia pre-pancreática al ras de su borde inferior en el cuerpo y cola; inspección cuidadosa del cuerpo y la cola y palpación entre dos dedos; no existe un adenoma definido pero la cola del páncreas es irregular y granulosa. Se palpan algunos "chumbitos".

Exeresis del adenoma cefálico por incisión del tejido pancreático que lo rodea; sangra poco y no viene jugo pancreático. Obliteración de la cavidad por suturas que la llevan contra la segunda porción duodenal. Peritonización perfecta. Ante la duda, efectuamos una resección de toda la cola del páncreas; reclinando hacia arriba los vasos esplénicos sin necesidad de efectuar esplenectomía. Sutura del parénquima pancreático con tres puntos en X de hilo de lino. Nada sangra ni hay pérdida de jugo pancreático; comprobamos que el bazo, normal al principio de la intervención, ha adquirido ahora un volumen tres o cuatro veces mayor que el normal, pero no existe ningún cambio de coloración que haga pensar en daño a su circulación. La arteria esplénica late ampliamente. Decidimos dejarlo "in situ".

Cierre del ligamento gastro-cólico dejando dos drenajes de mecha y celofán en la retrocavidad que salen por los extremos de la herida. Cierre de la pared por planos al catgut crónico. Algodón en piel.

La duración total de la intervención de piel a piel fué de 2 horas 30'. Se efectuó transfusión de 500 cc. seguida por suero fisiológico IV. La anestesia fué brillantemente efectuada por el Dr. Nin. No hubo shock en ningún momento.

La glicemia efectuada al terminar el tiempo visceral de la operación arrojó la cifra de 1 gr. 80 %.

La evolución post-operatoria inmediata fué perfecta desde el punto de vista abdominal, no estableciéndose en ningún momento la temida fístula pancreática. Desde el punto de vista de su glicemia, he aquí las cifras:

30-VIII-52. Glicemia en ayunas: 1 gr. 43 %; glicemia al terminar el tiempo visceral: 1 gr. 80 %. A las 14.00: 1.26; a las 16.00: 1.40; a las 18.00: 1.83; a las 20.00: 1.44; a las 22.00: 1.92.

31-VIII-52: a las 8.00: 2.67 %. Glucosuria: 25 grs. % Acetona: No. A las 11.00: 1 gr. 95 %. A las 18.00: 1.70 % Glucosuria: 17 grs. % Acetona: no.

1-IX-52. Sigue bien, aunque aparece una atelectasia de base D y la temperatura axilar es de 38°. Mueve el vientre espontáneamente; toma muy poco líquido, está nauseada y la diuresis es escasa. Instituímos antibióticos.

Hora 8: Glicemia: 2.22 %; Glucosuria: 8 gr. 86 %; acetona: no; urea en orina: 35 grs. %; cloruros: 3 grs. 27 %. Hora 14.00: Glicemia: 2.10 %; glucosuria: 6 grs.; acetona: no. Hora 20.00: glicemia: 1.86 %; glucosuria: 4.27; acetona: no.

2-IX-52. Estado general estacionario; algo obnubilada. Diuresis baja:

600 cc. Hora 8: glicemia, 1 gr. 68 ‰; glucosuria: 4.70; acetona, no. Hora 20: glicemia: 1 gr. 44 ‰; glucosa y acetona, no.

3-IX-52. Estado general estacionario, Nada abdominal. Diuresis muy baja: 400 c.c. Hora 8. Glicemia: 1 gr. 41 ‰; glucosa y acetona: no. Hora 20: glicemia: 1 gr. 50 ‰; glucosa y acetona: no.

Interpretando este cuadro como una diabetes, pues aunque la cifra glicémica ha bajado mucho y está cercana a la normal, es sin embargo una cifra enorme para una enferma hipoglicémica desde hace 20 años; instituímos hidratos de carbono "per os".

El 4-IX-52 no hay variación. El 5-IX-52 está peor; obnubilada y anorexia absoluta. Deseo de estar a oscuras y no ver gente. Ideación y expresión muy enlentecidas.

Hora 8: Glicemia, 1.59 ‰; glucosa, no; acetona: Reacción positiva débil. Hora 20: glicemia, 1.32 ‰; glucosuria, no; acetonuria, reacción positiva intensa.

Ante este cuadro buscamos un posible foco infeccioso que haya descompensado su diabetes reaccional; encontramos y abrimos un voluminoso absceso parietal profundo que drena una gran cantidad de pus bien ligado. La mejoría es espectacular; la enferma vuelve a su normalidad psíquica, recupera el apetito, aumenta la diuresis; sigue bajando la glicemia, desaparecen glucosuria y acetonuria; se le da el alta el 12-IX-52 con glicemia de 1 gr. 10 ‰ y orina normal.

Quince días después la curva glicémica era absolutamente normal. El absceso cerró, aunque con cierta lentitud que nos alarmó un poco; comprobando a Rayos X que no existía un absceso sub-frénico. La enferma se encuentra hoy transformada desde un punto de vista psíquico, animosa y emprendora y afirma que está radicalmente curada.

Anatomía Patológica

Material constituido por:

a) Un nódulo, aproximadamente ovoideo, de 20 mm. en su eje mayor, y de 5 gramos de peso; está rodeado de tejido pancreático en algunas partes de la periferia, y también de algunos lobulillos de tejido adiposo. Al corte, tiene una estructura sólida, compacta, más bien homogénea, aunque se perciben tractos fibrosos recortando la masa tumoral; color gris rojizo; consistencia bastante firme; aparentemente es un nódulo circunscripto en la

mayor extensión de su periferia, pero no hay una clara encapsulación.

b) Una porción de tejido pancreático que pesa 12 gramos, de color gris rosado (más claro que la masa del nódulo tumoral),

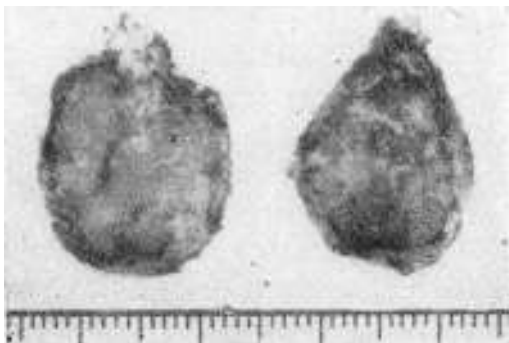


FIG. 1. — Superficies de sección del tumor insular.

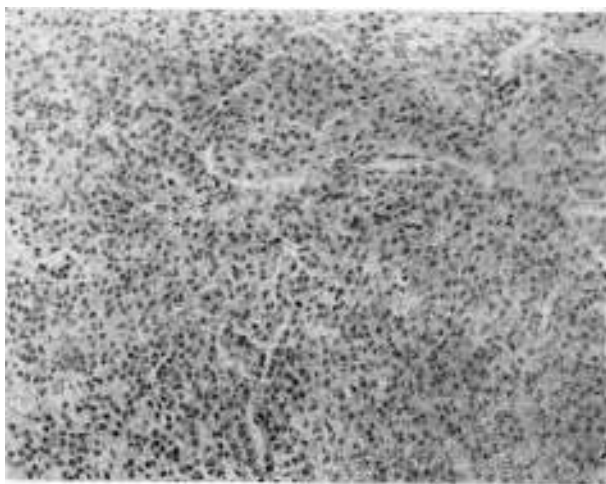


FIG. 2. Fotomicro. Aspecto estructural predominante del tumor.

de estructura claramente granulosa (lobulillada); consistencia prácticamente normal, y no se perciben zonas induradas al tacto, ni bandas de fibrosis exagerada.

El material se fijó en formol al 10 % y trocitos del tumor y del tejido pancreático (caudal) en Zenker-formol.

Microscópicamente se observa:

A) Fragmentos del nódulo tumoral. Se trata de un tumor sólido, compacto, constituido por células de morfología prácticamente uniforme; son células poliédricas o esferoidales, aunque en general los contornos citoplásmicos son borrosos; citoplasma

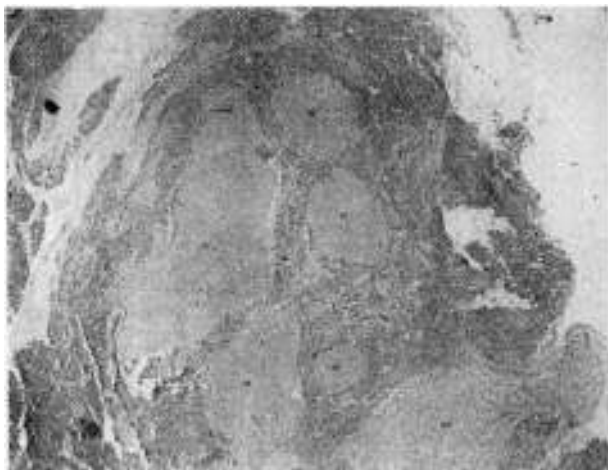


FIG. 3. — Fotomicro. Vista topográfica de una zona periférica del nódulo tumoral, demostrando la aparición infiltrante de sus masas celulares (señaladas con una x) ubicadas entre las porciones de glándula pancreática adyacente.

FIG. 4. — Fotomicro. Una de las zonas donde existe cápsula rodeando al tumor; obsérvese como en su espesor hay islotes de células tumorales insulares, y como en la glándula pancreática vecina se individualizan dos islotes que parecen próximos a incluirse en el espesor capsular.



débilmente acidófilo, con núcleos en general esferoidales (aunque en algunas zonas las células y los núcleos son más bien ovoides), de mediana densidad cromatinica, con uno o más nucléolos.

Las células del tumor se agrupan en masas grandes y pe-

queñas, verdaderos “racimos” celulares; raramente se alcanza a percibir una vaga ordenación cordonal o trabecular en las vecindades de los vasos sanguíneos; las masas celulares están sepa-

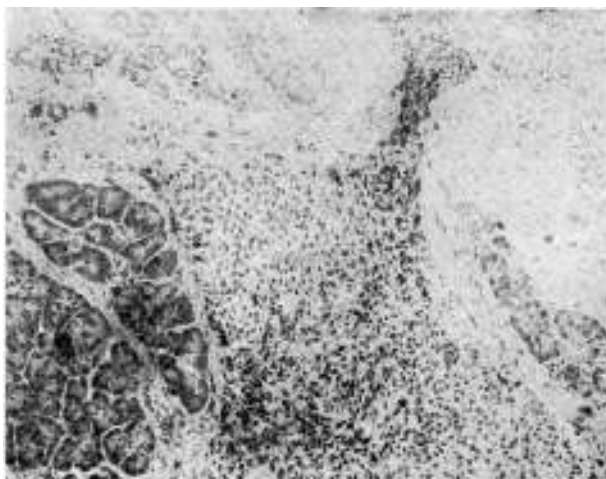


FIG. 5. — Fotomicro. Detalle a mayor aumento de una zona de aparente crecimiento infiltrante tumoral en el espesor capsular.

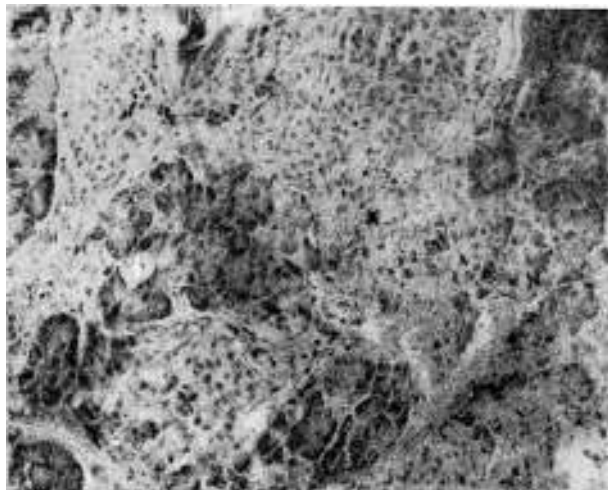


FIG. 6. — Fotomicro. Vista a gran aumento de una zona de entremezclamiento de tejido glandular pancreático exócrino, tejido tumoral, y lo que aparece como un islote residual (marcado con x) próximo a incorporarse a la masa del tumor.

radas entre sí por tenues bandas fibrosas y por vasos sanguíneos capilares.

En distintas zonas de la masa tumoral se encuentran áreas donde las células aparecen separadas entre sí, con una configu-

ración ovoide o poliédrica alargada; el citoplasma se hace más homogéneo, con cierto aspecto hialino; los núcleos son picnóticos; otras células de estas mismas áreas tienen caracteres más definidos de necrobiosis, con cuerpo celular borroso y núcleos picnóticos esferoidales. Se trata de focos de necrobiosis de las células del tumor, a veces integrados por glóbulos rojos. Ocasionalmente hay cúmulos de células linfoides en la vecindad de las áreas necrosadas.

En algunos de los fragmentos examinados del tumor, se individualizan pequeños grupos de células vacuolizadas, tumefactas, hidrópicas, constituyendo colonias celulares que se destacan nítidamente en la configuración general de la masa tumoral circundante. No hay figuras llamativas de atipismo citológico; el tipo celular es uniforme, monótono (excepto las áreas con alteraciones regresivas y necrobiosis). No se reconocen mitosis. Los caracteres citológicos de las células tumorales son sensiblemente similares a las de los islotes de Langerhans del resto del tejido pancreático.

El rasgo más interesante que se deduce de la observación microscópica, es la falta de circunscripción de la masa tumoral, y por consiguiente la ausencia de fenómenos de compresión del tej. pancreático periférico. Si bien en ciertos sectores la separación del tej. pancreático adyacente (que constituye una banda muy delgada alrededor del tumor) se efectúa por gruesas trabéculas conjuntivas fibrosas, en otras partes hay una íntima vinculación del tejido que constituye el tumor con el parénquima glandular, sin interposición de una definida trabeculación fibrosa; restos de lobulillos (exócrinos) pancreáticos quedan incluidos en la parte periférica del tumor. Nódulos de células insulares, que parecen islotes hipertróficos, se ubican entre el tumor y la parte xócrina de la glándula, resultando difícil decidir si se trata realmente de islotes hipertróficos que progresivamente se integran a la masa del tumor, o si realmente son prolongamientos de este último que se insinúan, infiltrativamente, en el tejido glandular vecino.

En el seno del tejido tumoral se reconocen algunos conductos excretores rodeados de una vaina fibrosa gruesa, que parecen elementos pertenecientes a la glándula exócrina incluidos en el

tumor. También hay (y estos elementos son más abundantes) grupos de pequeños y aparentemente cortos conductos revestidos por células cúbicas, de caracteres citoplásmicos y nucleares bastante semejantes a los de las células que constituyen el tumor, que se reúnen en pequeños grupos, a veces esbozando una transición con las células tumorales vecinas.

Se intentó individualizar el tipo celular insular del tumor, por las técnicas de Mallory-azan y de Masson, pero los resultados no fueron convincentes, ya que si bien aparentemente se trataba de células de tipo uniforme, parecidas al tipo B, las mismas técnicas demostraron un tipo celular similar y único en los islotes del tejido glandular caudal y del que rodeaba al tumor, sin lograr la separación de otros tipos celulares que constituyen los islotes normales.

B) Fragmentos de tejido pancreático caudal. — Aquí, la glándula aparece con una constitución histológica prácticamente normal, y no hay exageración del número ni del volumen de los islotes de Langerhans. En algunos tabiques interlobulillares, recorridos por conductos excretores de la porción exócrina, revestidos por células mucosas altas y claras, ocasionalmente se reconocen pequeños cúmulos de células inflamatorias linfoides, pero es una manifestación inflamatoria que no adquiere mayor significación.

En otros tabiques conectivos interlobulillares y en la vecindad de los grandes conductos, hay zonas formadas por grupos de acinos dispersos y pequeños islotes de Langerhans, junto con tenues canales de células cúbicas; probablemente se trata de focos de neoformación glandular (porción exócrina y porción endocrina) a partir de conductos de epitelios indiferenciados.

En resumen: Tumor de las células de los islotes de Langerhans, de estructura fundamentalmente sólida, sin caracteres citológicos de atipismo significativo que sugieran malignidad, sin figuras de embolización vascular, y sin mitosis en las partes examinadas. Focos de desintegración necrobiótica y alteraciones degenerativas, con algunos grupos de células hidrópicas. El tumor carece de circunscripción capsular en la mayor parte de su contorno, y porciones del tejido blastomatoso se prolongan en el

seno del tejido glandular pancreático circundante. No hay caracteres histológicos sospechosos de actividad hiperplásica-neoplásica de los islotes de la porción caudal (biópsica) del páncreas.

Comentario. — El criterio morfológico parece suficiente, en nuestro caso, para individualizar la neoformación estudiada como un tumor de las células de los islotes de Langerhans. El criterio biológico que complementaría el diagnóstico, estableciendo el carácter “funcionante” o no, del tumor, puede considerarse también satisfactoriamente demostrado por la evolución del tumor.

El criterio de benignidad o de malignidad, fundamentado únicamente en los datos de la observación morfológica, plantea dudas en nuestro caso, como parece suceder en muchas observaciones similares que registra la literatura sobre el tema. No se hallaron caracteres significativos de atipismo citológico, ni mitosis, ni figuras de embolizaciones vasculares en los cortes examinados. Desde este punto de vista, pues, no hay base sólida para plantear el diagnóstico de malignidad.

Pero el tumor carece de encapsulación y muchas porciones de su periferia sugieren un crecimiento infiltrante en la glándula adyacente. Dejando de lado la hipótesis de que dichas imágenes traduzcan, realmente, la progresiva integración de islotes hipertróficos-hiperplásicos a la masa del tumor, debe tomarse en consideración la experiencia adquirida y registrada en la bibliografía acerca del valor de este detalle (falta de cápsula completa, aparente invasión capsular) como elementos de juicio para sostener la naturaleza maligna de estos tumores.

En efecto, parece haber coincidencia de opiniones en el sentido de quitar valor, como criterio de malignidad, a esta aparente transgresión capsular en los tumores insulares, y actualmente se tiende a eliminar el grupo intermedio de estos supuestos “carcinomas de bajo grado de malignidad” o “carcinomas de lento crecimiento”. Es por estas razones, es decir, por la experiencia adquirida y comunicada por otros autores, en observaciones similares, que en nuestro caso nos inclinamos a no conceder excesiva significación a la carencia de cápsula y al aparente crecimiento infiltrante del tumor, y a considerarlo como un “adenoma insular”.

J. F. Cassinelli.

Vista la enferma un año después de la intervención, manifiesta encontrarse radicalmente curada; por lo cual creemos pueda afirmarse el carácter benigno del tumor. (Los AA.).

Creemos que el pronóstico de nuestra enferma es inmejorable. De acuerdo con las características del acto operatorio, nuestra absoluta seguridad de no haber dejado ningún otro adenoma, la precaución extra que tomamos de extirpar la cola del páncreas, la diabetes post-operatoria reaccional que hemos detallado y el resultado del examen anatómo-patológico, cabe vaticinar un 100 % de probabilidades de curación definitiva. No creemos que puedan desarrollarse metástasis por lo expuesto anteriormente y porque no se desarrollaron al cabo de 20 años, tiempo más que suficiente.

En resumen: Describimos un caso de hipoglicemia grave, producida por la secreción anormal de los islotes de Langerhans de un adenoma pancreático, curado por la intervención quirúrgica.