

Hiperplasia insular funcionante *

Dr. LEON SAZBON, Br. N. REISSENWEBER,
Dres. J. C. PRIARIO y E. GRIÑO

INTRODUCCION

La incidencia poco frecuente del adenoma insular y sus variantes funcionales, y las dificultades para el diagnóstico diferencial con las hipoglicemias, bastan para justificar el presente trabajo.

Desde 1927, en que se describió el síndrome de hiperinsulinismo por Wilder y la primera extirpación con éxito en 1929 por Roscoe Graham, hasta el año 1958 en que Howard-Moss hace una revisión, sólo se describieron 398 casos, de los cuales 224 fueron operados [Ulin y col., 1960 (1)].

En nuestro país sólo conocemos la publicación de Miqueo Narancio y col., en 1953 (2), donde se relata un caso de adenoma insular con exéresis del adenoma cefálico y pancreatectomía caudal seguido de curación.

Los años transcurridos y el número de casos han posibilitado en el extranjero el mejor conocimiento del síndrome. De todo ello queremos verter aquí los avances en materia de diagnóstico paraclínico y desde este punto de vista las pruebas introducidas por Fajans y Conn (1959) (3) de la Tolbutamida intravenosa y el empleo por parte de Flanagan y col. (1961) (4) de la l-leucina oral son las más importantes, para hacer el diagnóstico diferencial entre hipoglicemias orgánica y funcional.

HISTORIA CLÍNICA.— Se trata de la paciente M. B. de D., de 70 años, que llama médico de urgencia a las 6 a.m. Consulta por epigastrias, languidez y sensación de vacío epigástrico, náuseas y dolor retroesternal bajo, con sensación de angustia sin irradiaciones. Sin sudores, vómitos ni diarrea. Al examen: importante depresión psicofísica, pulso 130 p.m., débil, presión arterial 15-10. No galope.

Abdomen, sin particularidades. El examen neurológico reveló una paresia facial izquierda con desviación de lengua.

Antecedentes personales: Colectomizada hace diez años. Epigastrias, sin dispepsia, sin horario fijo. Hipertensa con máxima de 20. No fumadora.

La paciente es sedada, no mejorando. Una hora después, vista por uno de nosotros, se evoca el infarto de miocardio, por el dolor retroesternal, náuseas, pulso taquicárdico fino, caída de la máxima y una paresia facial central por probable descompensación circulatoria.

Este diagnóstico primario es descartado por ECG de urgencia, que no muestra signos evidentes de un sufrimiento coronario agudo.

Reagrupando los síntomas: epigastria, languidez, vacío epigástrico, náuseas, depresión psicofísica y *hora de debut* (6 a.m.), se piensa en una hipoglicemia. Se pide glicemia de urgencia: 0,73 gr./lt. Se la trata con azúcar por boca, mejora el cuadro y a las 8 horas la glicemia es de 1,03 gr./lt. Durante un mes es tratada como corresponde a una hipoglicemia, con alimentación fraccionada, rica en hidratos de carbono. En alguna oportunidad aparecieron cuadros similares al del comienzo, en horas de la madrugada, que mejoraban rápidamente con azúcar oral. Las glicemias siempre oscilaron entre 0,73 y 1,03 gr./lt.

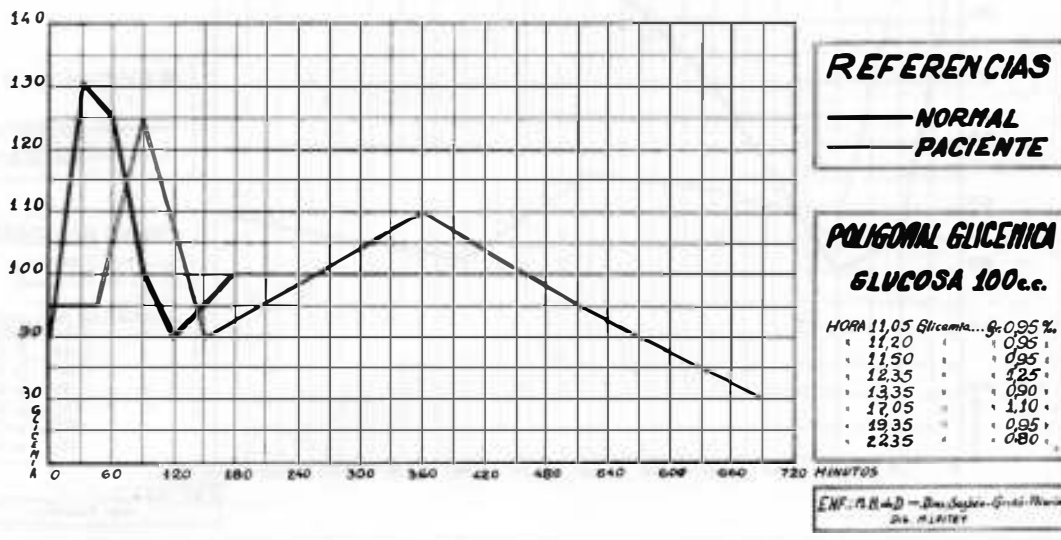
Hecho, pues, el diagnóstico de hiperinsulinismo, la presencia de signos objetivos neurológicos nos afirmó en la etiología orgánica, y en ese sentido la estudiamos exhaustivamente.

Exámenes: Orina: normal. Urea: 0,42 gr./lt. Funcional hepático: normal. Amilasemia: 0,76. Amilasuria: 0,20. Proteinogramas electroforéticos: hipoproteinemia con inversión de la relación A/G. Descenso de la seroalbúmina con aumento de la gammaglobulina. Lipidograma: hipolipemia e hipocolesterolemia con distribución normal de las fracciones de los lipoproteídeos. Hemograma: normal. Tiempo de coagulación y sangría: normal. V.E.S.: 1ª hora, 24; 2ª hora, 54. Fosfatemia: 2,37 mg., 1,38 mEq. Calcio: 8,80 mgr., 4,40 mEq; 17-cetosteroides: 5,60 en volumen de 320 c.c. 17-hidrocorticosteroides: 1,12 en 320 c.c. de orina. ECG: sufrimiento coronario incipiente de ventrículo izquierdo. Gastroduodeno: no hay signos evidentes de lesión gastroduodenal. Arco duodenal: normal. Colon por enema: buen relleno de marco cólico. En el borde superior del hemicolon transverso izquierdo se observa una

* Presentado a la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 1º de setiembre de 1965.

EVOLUCION DE LA GLICEMIA DESPUES DE LA ADMINISTRACION POR BOCA DE 100 GRAMOS DE GLUCOSA

HIPERPLASIA INSULAR FUNCIONANTE



GRÁFICA 1.

pequeña imagen lacunar, persistente tanto en la radiografía de relleno, como después de la evacuación del colon. ¿Pólipo? (Dr. Parada.) Tórax: normal. Placas de ateroma en el cayado. Cráneo: normal. Silla turca: normal.

Vistas las radiografías y el informe de esa imagen lacunar del colon transversal en la proyección frontal de la cola y cuerpo del páncreas, se planteó si se trataba de un tumor maligno o benigno de dicho órgano. La movilidad del colon con el paciente de pie y acostado, sugerían dos procesos independientes: colónico y pancreático.

Primer diapositivo. *Evolución de la glicemia después de 100 gr. V/O de glucosa.* Normalmente, en el adulto supuestamente sano, ocurre una elevación inmediata, que rápidamente, a los 30 minutos, alcanza el máximo y que alrededor de las dos horas llega al valor basal.

Paciente: La glicemia se mantiene en los valores basales aproximadamente una hora, asciende y alcanza el valor máximo recién a los 90 minutos y desciende a valores subbasales a los 150 minutos.

Comentarios: En nuestra paciente hay una "tolerancia" a la administración de glucosa, pero teniendo la curva un perfil semejante a la normal.

Esta prueba, pues, no sirve para diferenciar las hipoglicemias funcionales de las orgánicas.

Segundo dispositivo. *Evolución de la glicemia después de 0,2 U.I. kilo/peso de insulina cristalina.* Normalmente, al inyectar la insulina, se produce un descenso inmediato de la glicemia, que entre los 15 y 30 minutos alcanza a los valores más bajos. Posteriormente, a la media hora se produce una hiperglicemia reactiva que en general alcanza alrededor de la hora u hora y media valores superiores a los previos a la inyección de insulina.

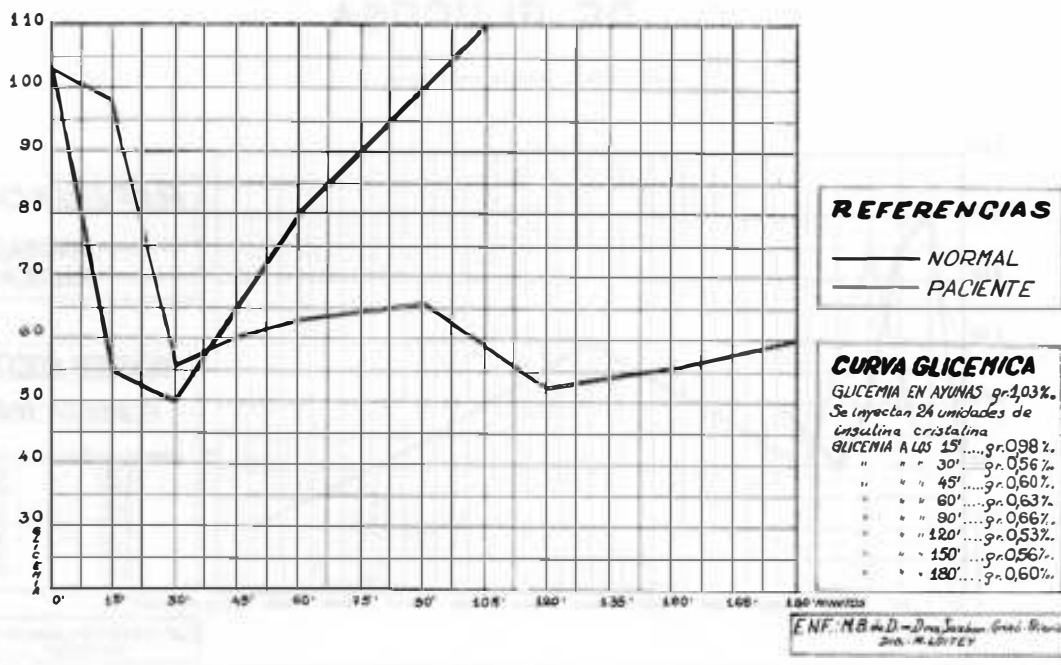
Paciente: En nuestra enferma se produce una caída no tan rápida en los primeros 15 minutos de la glicemia, alcanzando sí a los 30 minutos valores bajos con un perfil hasta ese momento semejante a la curva normal. Posteriormente no comprobamos la hiperglicemia reactiva.

Comentarios: La segunda parte de la gráfica, si bien nos sirve para el diagnóstico de hipoglicemia, no nos diferencia la funcional de la orgánica, pues en ambos casos falta la hiperglicemia reactiva a la hipoglicemia provocada por la inyección de insulina.

Tercer diapositivo. *Evolución de la glicemia después de la inyección de 1 gr. de Rastinon (Tolbutamida) intravenosa.* Normalmente

EVOLUCION DE LA GLICEMIA DESPUES DE LA INYECCION DE 0.2 U. KILO PESO (1/2) DE INSULINA CRISTALINA ..

HIPERPLASIA INSULAR FUNCIONANTE



GRÁFICA 2.

se produce un descenso que alcanza el máximo a los 30 minutos y posteriormente una elevación de la curva de los valores preinyección como se ve en la gráfica.

Paciente: En esta enferma se hicieron dos pruebas: sin ayuno y potencializada con ayuno previo de 48 horas. En ambas condiciones la respuesta cualitativa a la sulfodroga no nos hace la diferencia entre hipersinsulinismo funcional y orgánico, pero sí la respuesta cuantitativa, ya que en las funcionales la recuperación del efecto hipoglicemiente del Rastinon es un poco más tardía que el normal; en cambio, en el hiperinsulinismo orgánico, la recuperación puede ser muy tardía, a veces hasta las tres horas de la inyección de la Tolbutamida, como se ve en la gráfica.

No se efectuó por falta de l'leucina la prueba oral de Flanagan con dicha sustancia, pero sí se realizó la prueba de la l'lisina que Hecker y col. (5) encontraron poseía un efecto beta-citotrópico en un caso de adenoma comprobado quirúrgicamente. En nuestra paciente la prueba de la l'lisina (150 mg./kg.) V/O, no mostró hipoglicemia ni tampoco modificaciones EEG.

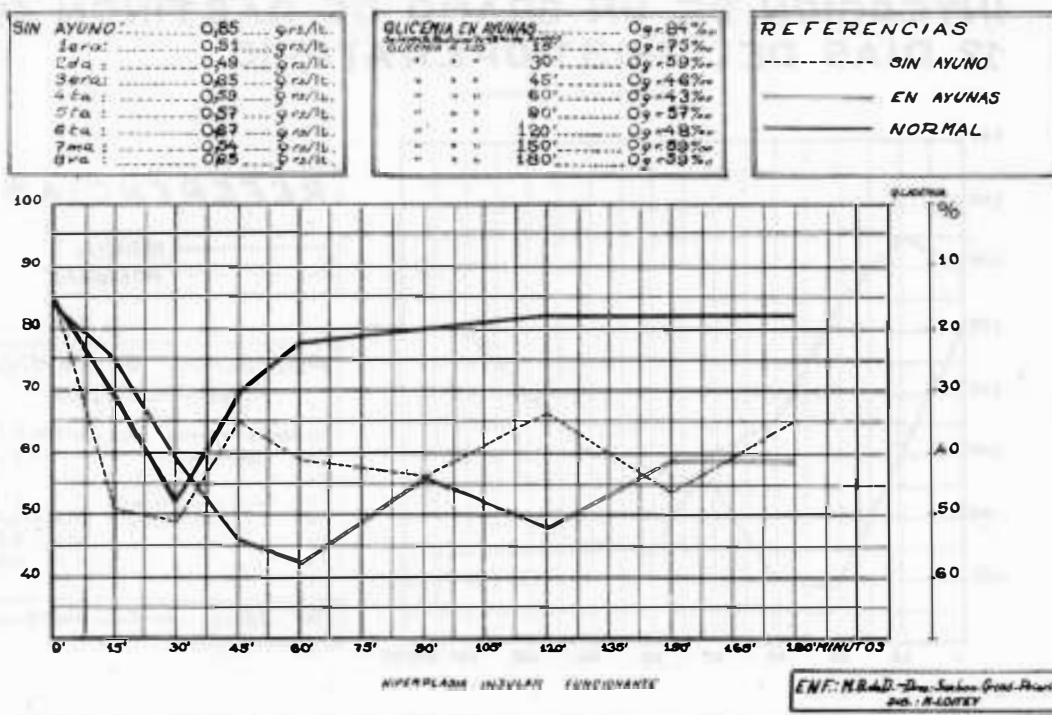
Con estas pruebas surgió la evidencia de estar frente a un hiperinsulinismo orgánico.

Preoperatorio: Suero glucosado isotónico desde 4 horas antes de la operación a permanencia hasta 48 del postoperatorio.

ACTH gel 40 U. diarias dos días previos, el día de la intervención y el siguiente.

Operación (18-XII-1964): Anestesia general. Incisión bitransversa subcostal. La exploración quirúrgica muestra adherencias a la cicatriz de colecistectomía. Peritoneo, normal. Colon ascendente y descendente, normales. Colon transverso con pólipo adenomatoso implantado en su tercio medio. Estómago con tumoración blanquecina subserosa, pequeña, en su cara anterior. Se abre la retrocavidad de los epiplones y se explora el páncreas. A la inspección se muestra éste normal, se libera el borde inferior del páncreas del mesocolon y se hace la palpación bimanual, encontrándose en la unión del tercio medio, con el tercio distal, una zona redondeada, más indurada que el resto de la glándula. Luego se hace el decolamiento retroduodenopancreático y en la cabeza no se encuentra nada anormal. Creyendo que estamos frente a un adenoma de la unión corpocaudal, se practica pancreatectomía de cuerpo y cola con esplenectomía, seccionándose a dos centímetros de los vasos mesentéricos. Se reseca la tumoración subse-

EVOLUCION DE LA GLICEMIA DESPUES DE LA INYECCION DE UN GRAMO DE RASTINON (1/4)..



GRÁFICA 3.

rosa del estómago y se hace colostomía longitudinal para extirpar el pólipo adenomatoso antes mencionado.

Postoperatorio: Supuración de la herida operatoria a bacilo piocianico tratado con colistina y una fistula pancreática que mejoró con aspiración y vagoinhibidores.

Pruebas de laboratorio postoperatorias: Cuarto diapositivo. *Evolución de la glicemia después de 10 días de postoperatorio. Prueba del Rastinon intravenoso.* Corresponde a una curva de una paciente con una diabetes transitoria por pancreatomecía. La estimulación se hace sobre las células insulares del cuerpo. Por tanto, el descenso de la glicemia es relativamente lento.

Quinto diapositivo. Evolución de la glicemia después de la inyección de 0,20 U./Kg. de insulina cristalina 8 días del postoperatorio. Corresponde a una curva de una paciente con una diabetes transitoria por pancreatomecía parcial.

Sexto diapositivo. Evolución de la glicemia durante toda la evolución. 1) Valores subnormales en ayunas al inicio de la afección. En una dosificación espontánea se verificó 0,70. 2) Valores normales bajos durante el preoperatorio (alimentación fraccionada: protidos, lípidos y glúcidos). 3) Descenso provocado por

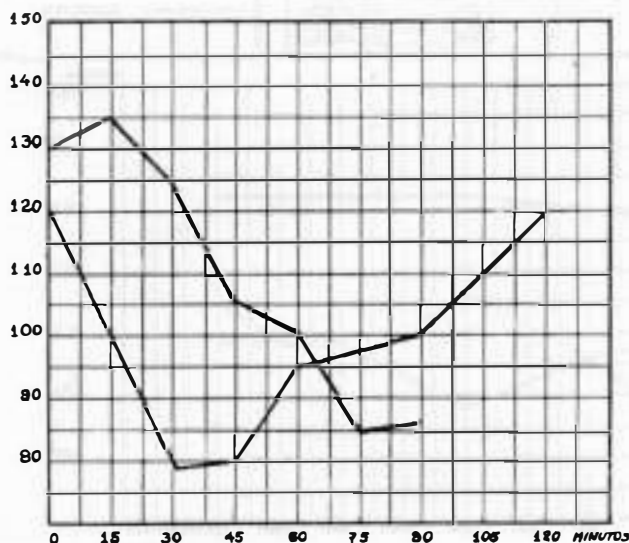
las pruebas de Rastinon e insulina. 4) Postoperatorio inmediato (suero glucosado, esteroides). 5) Prueba de insulina y Rastinon intravenoso, y 6) finalmente, curva con algunos valores (no diarios) de la glicemia en ayunas.

ANATOMIA PATOLOGICA

El corte de la pieza de pancreatomecía parcial mostró un nódulo superficial de 2 cm. de diámetro en la cola, más pálido y brillante que el resto del parénquima, del cual estaba bien limitado macroscópicamente. Se fijó parte del tejido en Bouin, en líquido de Bowie [Gray, 1953 (6)] y en el fijador de Elftman, 1957 (7), para ser incluido en parafina. El resto fue fijado 24 horas a 4° C. en el líquido de Holt [Holt e Hicks, 1951 (8)] para ser cortado a congelación con el fin de estudiar la adenosintrifosfatasa [Wachstein y Meisel, 1957 (9)], la tiaminopirofosfatasa [Novikoff y Gold-

EVOLUCION DE LA GLICEMIA DESPUES DE LA INYECCION DE UN GRAMO DE RASTINON ($\frac{3}{4}$) 12 DIAS DEL POST-OPERATORIO

HIPERPLASIA INSULAR FUNCIONANTE



REFERENCIAS

— NORMAL
- - - PACIENTE

POLIGONAL GLICEMICA POST-RASTINON

1a. Muestra en Ayunas		Glicemia por lt. Grs	1.30
2a. " Después de Rastinon	" " "	" " "	1.35
3a. " " " " " "	" " "	" " "	1.25
4a. " " " " " "	" " "	" " "	1.06
5a. " " " " " "	" " "	" " "	1.02
6a. " " " " " "	" " "	" " "	0.85
7a. " " " " " "	" " "	" " "	0.87

ENF.: M.B. de D. - Dres. Sazbon-Grisó-Prieto
Dib.: M. LOITEY

GRÁFICA 4.

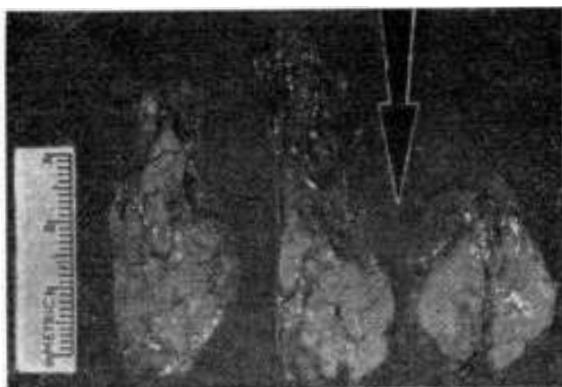


FIG. 1.— Aspecto del nódulo. Se aprecia el aspecto externo y un corte del mismo.

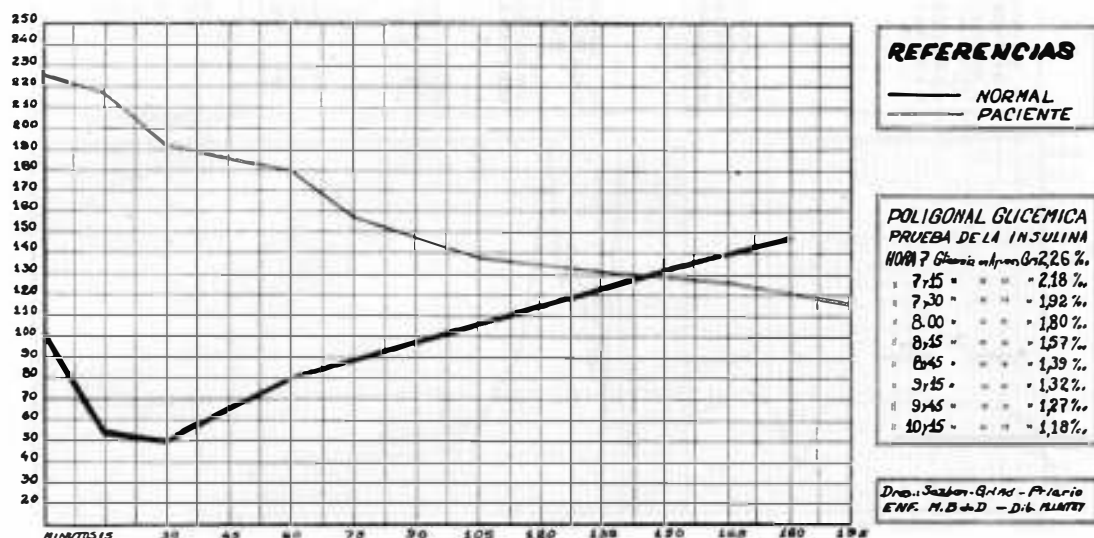
fischer, 1961 (10)], las fosfatasas ácidas y alcalinas [Gomori, 1952 (11)] y la esterasa simple [Burstone, 1957 (12)].

El estudio microscópico del nódulo muestra casi exclusivamente tejido insular,

con excepción de algunos raros ácinos exocrinos. Existe una abundante ramificación de conductos excretores, de donde parecen originarse los islotes ("nesidioblastosis"). El tejido endocrino aparece en forma de múltiples islotes rodeados de bandas de tejido conjuntivo fibroso. Si bien algunos de ellos son de tamaño netamente superior al normal, ninguno llega a la categoría de "islotes gigantes". Los límites microscópicos del nódulo son más o menos circunscritos pero sin una cápsula periférica que separe netamente este tejido del resto del páncreas, que no muestra signos de compresión. La citología no difiere del tejido normal, salvo en un discreto aumento de células beta, en tinciones específicas para gránulos [aldehído-fucsina, Gomori, 1950 (13)]. La zona nodular no presenta signos de invasión endovascular, ni mitosis, ni infiltrados inflamatorios.

EVOLUCION DE LA GLICEMIA DESPUES DE LA INYECCION DE 0,2 U. KILO PESO (1/2) DE INSULINA CRISTALINA 8 DIAS DEL POST-OPERATORIO .-

HIPERPLASIA INSULAR FUNCIONANTE



GRÁFICA 5.

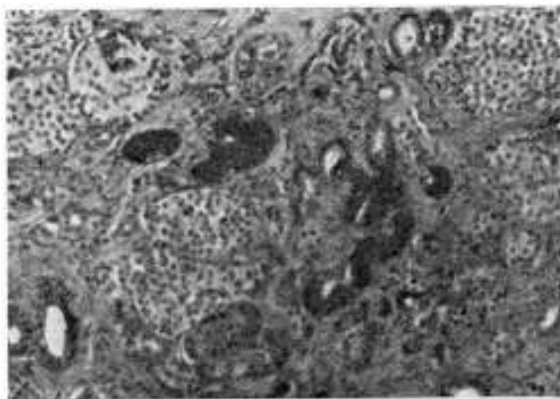


FIG. 2.— Pequeño aumento de la zona nodular (PAS-H). Se observan los numerosos islotes rodeados de tejido fibroso. Algunos tubos excretores dan una fuerte PAS positividad por sus células mucosas.

La detección de la actividad en esterase simple del nódulo, gracias al carácter fuertemente positivo de los conductos ex-

cretorios, permitió poner mejor en evidencia la extensa ramificación de los mismos.

La fosfatasa ácida, la tiaminopirofosfatasa y la adenosintrifosfatasa mostraron, tanto en los islotes "normales" del resto del órgano como en los del nódulo, gránulos gruesos de probable naturaleza golgiana. Dicho tipo de gránulo no pudo ser detectado en páncreas de pacientes de la misma edad y sexo, muertos por causas bruscas de tipo cardiovascular, utilizados como testigos.

El examen del resto del páncreas no mostró ninguna característica llamativa. El tejido insular era abundante, como corresponde a la cola del órgano, y si bien había algunos islotes de tamaño apreciable, ninguno de ellos iba más allá de los límites considerados normales.

En resumen, la microscopia del nódulo pancreático reveló tejido insular muy rico en células beta muy granuladas, tal como

corresponde al parénquima secretor de insulina. Esa formación nodular no encuadra dentro del concepto clásico de adenoma insular, pues está constituida por verdaderos islotes, sin cápsula periférica o signos de crecimiento compresivo "conviviendo" con el parénquima normal. Tampoco corresponde a las hiperplasias insulares, tal como corrientemente se describen en la literatura. La revisión de la patología tumoral del páncreas (Kneeland Frantz, 1959) no da cuenta de un caso semejante. Creemos que el nombre más adecuado para esta formación nodular aparentemente benigna, transicional entre la hiperplasia simple y el adenoma, sea el de *hiperplasia insular localizada*.

RESUMEN

Se describe un caso de hiperplasia insular localizada, destacándose el carácter funcionante de la misma, que contrasta con los casos más frecuentes sin repercusión funcional. El estudio anatomopatológico permitió descartar la existencia de un verdadero adenoma insular pancreático, secretor de insulina.

El test de la Tolbutamida intravenosa demostró el carácter funcionante de esta hiperplasia.

La organicidad de un hiperinsulinismo puede ser afirmada únicamente por el test mencionado y el de la l-leucina oral.

Se realizó pancreatectomía corpocaudal, con buena tolerancia de la paciente y evolución favorable del síndrome.

La anatomía patológica muestra una forma transicional entre la hiperplasia simple y el adenoma insular, a la cual proponemos denominar "*hiperplasia insular localizada*".

RÉSUMÉ

On présente un cas d'hyperplasie insulaire localisée fonctionnante. On met en relief le caractère fonctionnant d'une hyperplasie insulaire ce qui, habituellement ne se passe pas, et le manque d'éléments anatomo-pathologiques qui caractérisent l'adénome insulaire pancréatique, lesquels oui (et il est bien connu), sont sécréteurs d'insuline.

Le caractère fonctionnant de l'hyperplasie se démontre au laboratoire par le test de la Tolbutamide intra-veineuse.

Celui-ci et celui de la l-leucine orale sont les seuls qui assurent l'origine organique d'un hyper-insulinisme.

On réalisa la pancréatectomie corpocaudale, laquelle fut bien tolérée par la malade et le syndrome guérit.

L'anatomie pathologique montra une forme transitionnelle entre l'hyperplasie simple et l'adénome que nous proposons désigner sous le nom "*d'hyperplasie insulaire localisée*".

SUMMARY

A case of localized insular hyperphasia is described. Its functioning nature —contrasting with the more frequent non-functioning cases— is emphasized.

Pathological examination eliminated a true insuline-secreting pancreatic insular adenoma.

The functioning nature of this hyperplasia is proved with the intravenous Tolbutamide test, which is —together with that of L-leucine— the only way of proving the organic nature of hyperinsulinism.

A well-toldrated corpocaudal pancreatectomy was performed. The syndrome had a favourable evolution.

Pathological examination showed a transition form between a simple hyperplasia and an insular adenoma. We suggest to call it a "localized insular hyperplasia".

BIBLIOGRAFIA

1. ULIN, A. W., MARTÍNEZ, P. and GREENSTEIN, R. *Arch. of Surg.*, 81: 50, 1960.
2. MIQUEO NARANCIO, M., MARTÍNEZ-VISCA, A. y CASSINELLI, J. F. *Bol. Soc. Cirug. Urug.*, 24: 172, 1953.
3. FAJANS, S. S. and CONN, J. W. *J. Lab. Clin. Med.*, 54: 811, 1959.
4. FLANAGAN, G., SCHWARTZ, J. and RYAN, W. *J. Clin. Endocr.*, 21: 401, 1961.
5. HECKER, E., FROM, G. A., NAJENSON, H. y FARAONI, H. *Rev. Argent. Endocr. y Met.*, 10: 75, 1964.
6. GRAY, P. *The microtome's formulary and guide*. The Shakleton Inc. New York, 1954.
7. ELFTMAN, H. *Stain Technol.*, 32: 25, 1957.
8. HOLT, J. J. and HICKS, R. M. *J. Biophys. Biochim. Cytol.*, 11: 31, 1961.

9. WACHSTEIN and MEISEL, E. *Amer. J. Clin. Path.*, 27: 13, 1957.
10. NOVIKOFF, A. B. and GOLDFISCHER. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 47: 802, 1961.
11. GOMORI, G. *Microscopic Histochemistry*. U. P. Chicago, 1952.
12. BURSTONE, M. J. *J. Nat. Cancer Inst.*, 8: 167, 1957.
13. GOMORI, G. *Amer. J. Clin. Path.*, 20: 665, 1950.
14. KNEELAND FRANTZ, V. *Atlas of Tumor Pathology*. Section 7, Fasc. 27 and 28. Tumors of the pancreas. Washington, 1957.
15. MCINTOSH, Hamish, ROBERTSON, H., ROCKE, Walters, WALTMAN and RANDALL, Raymond V. *Arch. of Surg.*, 80: 1021, 1960.
16. JOHNSTON, Robin, GOETZ, Frederik C. and ZIMMERMAN, Bernard. *Insulin. N. E. J. M.*, 236: 1345, 1960.
17. PARSONS, W. B. *Diseases of the pancreas. Surgical Treatment of the Abdomen*. J. B. Lippincot Co. Philadelphia, London, Montreal, 1947.
18. MILLER, D. *Arch. Surg.*, 90: 509, 1965.
19. WHIPPLE, A. O. *J. Internat. de Chir.*, 3: 3, 1938.
20. BOSCHELL, Buris R., KIRSCHENFELD, J. J. and SOTERES, Pete S. *Chew E. G. of Med.*, 270: 338, 1964.
21. DREILING, D. A., JANOWITZ, H. D. and ROBLIN, H. N. *E. J. Med.*, 258: 603, 1958.

DISCUSION

Dr. Mañana: Quiero felicitar a los comunicantes y aprovechar la oportunidad para hacerles una pregunta. Ellos dijeron que tenía un gastroduodeno normal y creo que en el protocolo operatorio dice que se aprecia en la cara anterior del estómago, una tumoración blanquecina. Me interesaba saber qué era esa tumoración blanquecina y si esta enferma tiene un quimismo gástrico preoperatorio.

Dr. Priario: Debo contestar al Dr. Mañana diciéndole que la pequeña tumoración subserosa de la pared gástrica era un fibroma. A la vez le informaré que la tumefacción del colon era un pólipo adenomatoso.