

## INSULINOAMELE PANCREATICE

E. Târcoveanu, C. Lupașcu, R. Moldovanu, G. Dimofte, Oana Epure,  
Voichița Mogoș\*, Luiza Mitocaru\*, C. Daniil\*\*, Niculina Florea\*\*\*  
Clinica I Chirurgie, Centrul de cercetare în chirurgie clasică și laparoscopică,  
\*Clinica de Endocrinologie,  
\*\* Clinica de Radiologie,  
\*\*\*Serviciul de Anatomie-patologică,  
Spitalul „Sf. Spiridon” Iași, Universitatea de Medicină și Farmacie Iași

**PANCREATIC INSULINOMA (Abstract):** The incidence of insulinomas is very low. Despite their usual small size they may induce serious complications. Once the clinical and biological diagnosis is established, the localization of the tumor can be a difficult task and a large number of diagnostic procedures has been used to substantiate such small lesions: selective arterial stimulation and hepatic venous sampling, arteriography, computed tomography, magnetic resonance imaging, laparoscopic ultrasonography. A total of four cases of insulinoma (all females) are presented in which the diagnosis was delayed by two to five years due to misinterpretation of neurological symptoms generated by hypoglycemia. The diagnosis of insulinoma was based on high plasma insulin levels associated with low plasma glucose levels, as well as the symptomatic relief after intravenous glucose injection. The surgical option was based on biological data, ultrasonography, computed tomography and arteriography. In one case the localization of the insulinoma was established only by intraoperative ultrasonography. All tumors were localized in the tail of pancreas. In three cases we decided for a distal pancreatic resection with splenectomy and in one case for hemipancreatectomy with spleen preservation. Postoperative course was uneventful and all the symptoms disappeared. The diagnosis was confirmed on pathological examination in all cases. Conclusions: Surgical removal of insulinomas is the best treatment. Open pancreatic surgery for endocrine tumors is associated with a high morbidity rate.

KEYWORDS: PANCREATIC INSULINOMA, PANCREATIC ENDOCRINE TUMORS

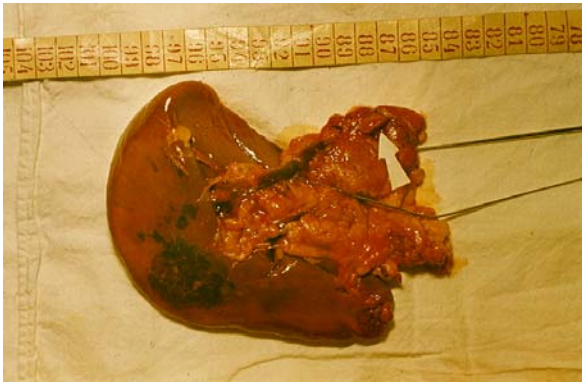
Correspondence: E. Târcoveanu, Clinica I Chirurgie „I. Tănăsescu – Vl. Buțureanu”, B-dul Independentei, 1, Iasi 700111

Insulinoamele sunt tumori pancreatice endocrine (TPE) rare, dezvoltate din celulele  $\beta$  insulare, caracterizate prin hipersecreție de insulină, autonom de sistemul de reglare a glicemiei. Tabloul clinic este dominat de simptomatologia neuro-psihică, care poate conduce la erori diagnostice.

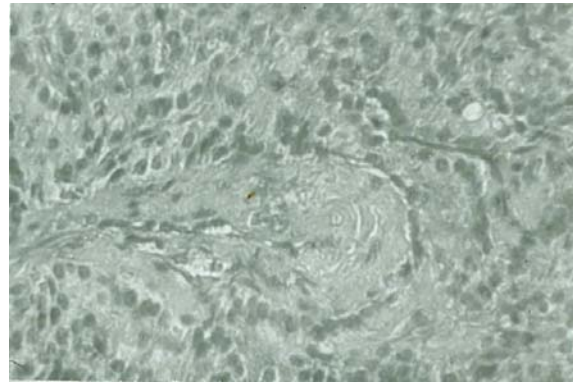
Au o incidență de aproximativ 1 caz la 1.000.000 persoane/an; astfel, mulți chirurghi au posibilitatea să trateze doar unul sau doi pacienți cu insulinoame de-a lungul întregii lor cariere.

Experiența Clinicii I Chirurgie din ultimii 20 ani se referă la doar 4 cazuri de insulinoame pancreatice, la care diagnosticul a fost tardiv, datorită simptomelor neuropsihice severe, cu internări repetate în servicii de neurologie și psihiatrie.

Obs. 1: C.I., 35 ani, se internează pentru stări confuzionale, cu pierderea conștienței, convulsii, tulburări de atenție și memorie, tulburări de vorbire, dureri epigastrice. Debutul a fost în urmă cu 5 ani cu fatigabilitate, tendință la lipotimie la efort și a jeun; sarcina ameliorează parțial simptomatologia. A fost internată de 5 ori pentru comițialitate la Spitalul de Psihiatrie, tratamentul cu antiepileptice fiind ineficace. Este internată în urgență la Neurochirurgie cu sindrom cerebelos și piramidal bilateral, ocazie cu care determinarea glicemiei arată o valoare de 27 mg%. Este transferată în Clinica I Medicală, apoi în serviciul nostru cu triada lui Whipple: a jeun bolnava este confuză, cu glicemie 40 mg%, iar după administrarea de glucoză 20% i.v. devine lucidă și orientată temporo-spațial. Dozarea repetată a glicemiei arată valori sub 50 mg%. Hiperglicemia provocată arată o curbă plată, ale cărei valori maxime abia ating 112 mg%. Nu exista posibilitatea dozării insulinemiei. Ecografia pancreatică este neconcludentă. Pentru suspiciunea de hipoglicemie organică de origine pancreatică, se practică laparotomie exploratorie sub anestezie generală cu IOT. La explorarea intraoperatorie s-a evidențiat o tumoră de 2 cm, pe fața posterioară a cozii pancreasului, aderentă la vasele splenice; s-a practicat spleno-pancreatectomie caudală (fig. 1). Examenul histo-patologic a evidențiat insulinom trabecular (fig. 2). Postoperator, curba glicemiei arată valori hiperglicemice, care se remit după 7 zile. Controalele repetate arată dispariția simptomatologiei și normalizarea glicemiei.

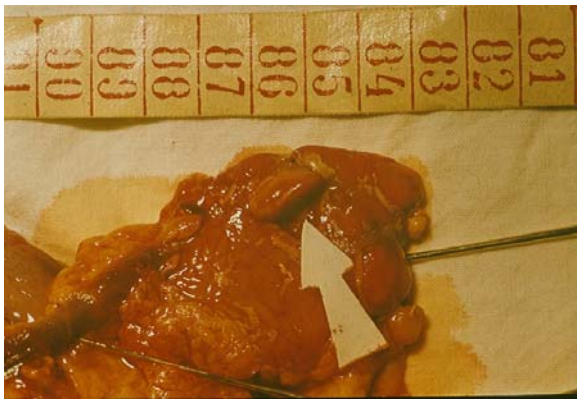


**Fig. 1: Piesă de spleno-pancreatectomie cu insulinom de 1,5 cm**



**Fig. 2: Insulinom trabecular**

Obs. 2: A.C., 44 ani, se internează pentru amețeli, pierderea echilibrului, cefalee, fenomene precedate de foame intensă, convulsii, tulburări psihice de tip maniaco-depresiv. Debutul a fost insidios, în urmă cu 2 ani, cu amețeli, transpirații profuze, pierderea echilibrului, fenomene ameliorate după ingestia de dulciuri. A fost spitalizată de 4 ori la Bârlad la Spitalul de Psihiatrie pentru tulburări psihice. Dozările repetate ale glicemiei arată valori de 40 mg%, iar curba hiperglicemiei provocate este plată. Insulinemia bazală a fost de 38,869  $\mu$ UI/ml. Ecografia abdominală suspectează o formațiune rotundă cu diametrul de 2,5 cm la limita dintre corp și coada pancreasului, iar arteriografia supraseductivă splenică menține suspiciunea și topografia tumorii menționate (fig. 3). La explorarea intraoperatorie se identifică formațiunea pe fața posterioară a glandei, realizându-se ablația sa prin splenopancreatectomie corporeo-caudală. Examenul histo-patologic precizează diagnosticul de „adenom cu dispoziție cordonală și insulară” (fig.4). Evoluția postoperatorie imediată și la distanță a fost bună.



**Fig. 3: Piesă de spleno-pancreatectomie cu insulinom de 1,5 cm**



**Fig. 4: Adenom cu dispoziție cordonală și insulară**

Obs. 3: C.A., de 67 ani, a fost internată în Clinica de Diabet și Boli de Nutriție Iași în ianuarie 2002 cu diagnosticul de „sindrom hipoglicemic”, prezentând crize de hipoglicemie, în special matinale și nocturne, traduse prin transpirații profuze, tremurături, pierderea conștiinței, convulsii. În mai 2000, fusese internată pentru simptome similare la Spitalul Județean din Piatra Neamț unde s-a efectuat o tomografie computerizată care a identificat atrofie corticală localizată la nivelul cortexului frontal și parietal și prezența de mici cavități de tip poroencefalie la nivelul punții mezencefalului și parieto-occipital. În urma explorărilor efectuate, bolnavei i s-a stabilit diagnosticul de „Epilepsie temporală de lob drept, atrofie corticală” și i s-a indicat tratament cu Depakine Chrono, 3 comprimate pe zi.

În septembrie 2002, bolnava a fost internată în Clinica de Diabet și Boli de Nutriție a Spitalului Universitar „Sf. Spiridon” Iași pentru evaluare. Explorările biologice au relevat valori crescute ale insulinei în timpul hiperglicemiei provocate: valoare bazală 24,869  $\mu$ UI/ml (normal

10,25  $\mu$ UI/ml), la 60 minute – 80,89  $\mu$ UI/ml (normal 70-85  $\mu$ UI/ml), la 120 minute – 70,76  $\mu$ UI/ml (normal maxim 45  $\mu$ UI/ml), la 180 minute – 49,23  $\mu$ UI/ml (normal maxim 20  $\mu$ UI/ml). Investigațiile imagistice, ecografia și tomografia computerizată a pancreasului nu au stabilit prezența unei leziuni la acest nivel. Pacienta a primit tratament cu Prednison 30 mg/zi, Carbamazepină 2 cp/zi cu ameliorarea parțială a hipoglicemiei. A fost externată cu diagnosticul „Hipoglicemie de etiologie neprecizată; crize comițiale de lob temporal (posibile în context hipoglicemic). La internarea în Clinica Endocrinologică Iași a fost suspectat diagnosticul de insulinom pe baza triadei: *hipoglicemie* – glicemii à jeun sub 50 mg%(în cursul crizelor glicemiile au oscilat între 20 – 41 mg%), *manifestări neuro-psihiice* – agitație, neliniște, somnolență, pierderea conștienței timp de 1-2 minute și convulsii, *disparația promptă a simptomelor la administrarea de glucoză intravenos*.

Valorile insulinei plasmaticice în timpul hiperglicemiei provocate au fost crescute: 16.45 mUI/L pentru o glicemie de 0,54 și 17,5 mUI/L pentru o glicemie de 0.54 (normal 6,9 – 9,2 mUI/L), dar nu suficient de mari pentru a realiza un raport evocator insulină/glucoză (0,28). Bolnava prezenta obezitate (IMC=36 kg/m<sup>2</sup>) și ulcer duodenal, ambele susceptibile de a se asocia cu insulinomul. Valorile normale ale calciului și fosforului și radiografia normală de șa turcească au exclus o neoplazie endocrină multiplă de tip 1 (MEN1). Examenul ecografic pancreatic a fost neconcludent. Examenul neurologic a înfirmat diagnosticul de epilepsie temporală și, în consecință, tratamentul cu anticonvulsivante a fost abandonat. În timpul spitalizării, deși se afla în continuare sub tratament cu prednison, bolnava a mai prezentat șase crize hipoglicemice severe cu pierderea conștienței, tremurături, transpirații profuze. Tratamentul cu verapamil 80 mg pe zi nu a ameliorat frecvența și gravitatea crizelor.

S-a recomandat reevaluare imagistică a pancreasului prin imagistică prin rezonanță magnetică, computer tomografie sau angiografie, dar investigațiile nu s-au putut realiza. În aceste condiții, în baza datelor biologice, bolnava a fost transferată în Clinica I Chirurgie pentru explorare chirurgicală.

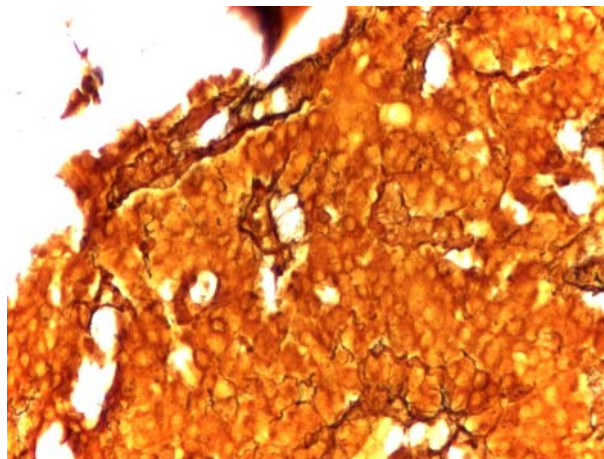


Fig. 5: Nesidioblastom cu zone Grimelius pozitive

La internare în serviciul nostru, bolnava, obeză, prezenta triada Whipple. Se intervine chirurgical pentru suspiciunea de hipoglicemie organică de cauză pancreatică și se practică laparotomie exploratorie cu explorarea palpatorie a pancreasului, dificilă datorită infiltrației grăsoase a lojei pancreatice. La examenul ecografic intraoperator al pancreasului s-a identificat însă o formațiune de 1,5 cm situată între corpul și coada pancreasului și noduli mici multipli la nivelul cozii acestuia. Palparea țintită confirmă o formațiune tumorală de consistență crescută. S-a practicat spleno-pancreatectomie corporeo-caudală. Evoluția postoperatorie a fost favorabilă. Examenul histopatologic a relevat „nesidioblastom cu zone Grimelius pozitive” (fig. 5).

Reevaluarea bolnavei în Clinica Endocrinologică a demonstrat dispariția crizelor hipoglicemice sub aspect clinic și de laborator. La trei luni de la intervenție, bolnava prezenta o stare excelentă sub aspect subiectiv și normalizarea profilului glicemic.

Obs. 4 Bolnava B.L., de 27 ani, se internează în februarie 1996 pentru transpirații difuze, amețeli, acroparestezii, polidipsie, dureri epigastrice cu iradiere în hipocondrul stâng. Pacienta avea ulcer duodenal diagnosticat de la 14 ani și a fost operată la vârsta de 20 de ani pentru ulcer duodenal dublu stenozant (gastrectomie 2/3 cu gastroduodenoanastomoză tip Pean-Billroth I). De un an de zile acuză dureri epigastrice, amețeli, transpirații profuze, senzația de foame, fenomene care cedează la ingestia de apă și dulciuri. Este internată în Clinica a II-a Medicală, unde ecografic se descoperă o formațiune hipocogenă de 36 mm situată la nivelul cozii pancreasului. Se suspectează un sindrom Zollinger-Ellison, pentru care se transferă în serviciul nostru. Examenul CT găsește o formațiune de 2,5 cm, hipodensă, la nivelul istmului pancreasului (fig. 6).

Glicemia este 48 mg%. Proba hiperglicemiei provocate arată o curbă plată, tipică pentru



Fig. 6: Examenul CT - formațiune de 2,5 cm, hipodensă, la nivelul istmului pancreasului

insulinom; cea mai mare valoare s-a înregistrat la 30 de minute – 117 mg%, iar la 90 de minute – 46 mg%. Insulinemia arată următoarele valori: T0 = 2,339  $\mu$ UI/ml, T 30 minute = 133,194  $\mu$ UI/ml, T 60 minute = 25,88  $\mu$ UI/ml, T 90 minute = 7,205  $\mu$ UI/ml, T 120 minute = 6,084  $\mu$ UI/ml (valori normale = 5-25  $\mu$ UI/ml). Se intervine chirurgical pentru diagnosticul de insulinom pancreatic. După visceroliză se identifică, pe fața posterioară a cozii pancreasului, spre marginea superioară, un nodul de 3 cm, încapsulat, de consistență dură, de culoare galben-cafeniu, care nu se poate enuclea. Se practică pancreatectomie caudală cu prezervarea splinei. Evoluția postoperatorie a fost prelungită, urmată de dispariția acuzelor subiective și normalizarea glicemiei. Examenul anatomo-patologic evidențiază adenomatoză - nesidioblastom al insulelor pancreatice (fig. 7).

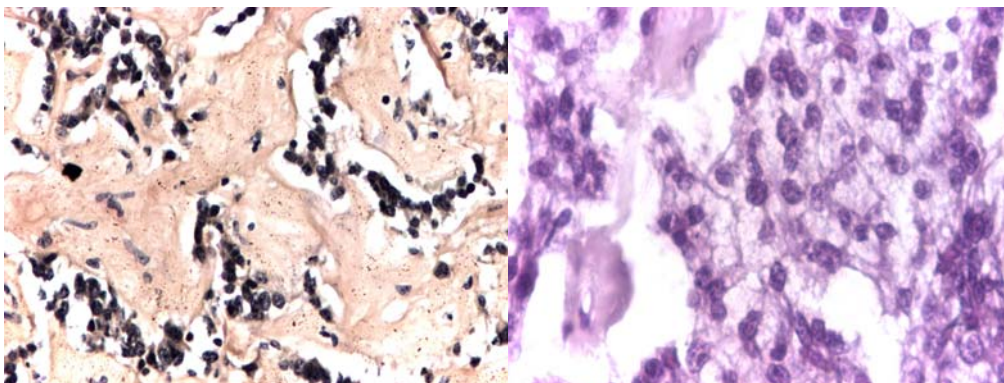


Fig. 7: Celule tumorale polimorfe, dispuse cordonal și „în rozetă” (van Gieson și HE)

## DISCUȚII

Primul caz de insulinom a fost descris în 1902 de Nicholls, iar doi ani mai târziu Sobolev a raportat hipertrofia insulelor Langerhans. În 1908, Lane diferențiază două tipuri de celule insulare ( $\alpha$  și  $\beta$ ). Hiperinsulinismul a fost introdus în 1924, iar Wilder, în 1927, la un bolnav cu hiperinsulinism găsește metastaze hepatice din care evidențiază cantități mari de insulină [1,2]. Incidența insulinoamelor este de 0,1 – 2 cazuri noi anual la 100.000 locuitori. Frecvența lor în studiile necropsice este de circa 0,08%.

La noi în țară cea mai mare statistică este cea a prof. I. Juvara, 55 observații până în 1984, la care se adaugă 16 cazuri publicate de Tr. Pătrașcu de la aceeași clinică, în perioada 1985 – 2002 [2,3]. Același autor [3] apreciază că în literatura mondială sunt publicate sub 3000 cazuri. În literatura românească au mai publicat cazuri A. Popovici (16 obs. în 16 ani) și Fl. Ticmeanu (18 cazuri în 20 ani) [4,5]. În literatura străină cea mai mare statistică de insulinoame benigne tratate chirurgical aparține lui M. Rothmund care adună 396 cazuri din 15 centre din lume, operate până în 1990 [6].

Repartiția pe sexe este egală, vârsta medie fiind de 50 ani. În statistica noastră toate au fost femei cu o vârstă medie de 43,2 ani (27, 35, 44 și 67 ani).

Majoritatea insulinoamelor au localizare pancreatică (98,2%); sunt descrise insulinoame ectopice (1 – 3%) cu diferite localizări: duoden, jejun, ileon, plămân [1]. De regulă sunt tumori mici (5% sub 0,5 cm, 34% între 0,5 – 1 cm, 53% între 1 – 5 cm și doar 8% depășesc 5cm), localizate mai ales la nivelul capului pancreasului (20 – 30%) sau la nivelul cozii (20%) [1,7]. În 3,5% [7] sunt tumori multifocale. Insulinoamele maligne sunt rare (5 – 16%); de regulă, în aceste cazuri tumorile depășesc 6 cm, iar 5% din pacienți au metastaze în momentul diagnosticului [1]. Metastazele sunt la nivelul ficatului (47%) sau în limfonoduli (circa 30%) [7]. Asocierea cu MEN (Multiple Endocrine Neoplasia) este rară, doar 4% din pacienții cu afectare poliglandulară având asociat un insulinom [1].

La cazurile noastre tumorile au fost de mici dimensiuni (2, 1,5, 1,5 cm), iar localizarea a fost corporeo-caudală; nu a fost nici o asociere cu MEN.

Pe o statistică de 432 cazuri, H.Y. Peiper găsește 85% leziuni benigne și numai 15% maligne, iar în privința localizării, același autor, pe 706 cazuri studiate, găsește 684 cu localizare pancreatică și 22 ectopice [8].

La pacienții cu hiperinsulinism autonom se constată mai multe leziuni histologice: proliferare benignă sau malignă (tumori pancreatice endocrine propriu-zise – nesidioblastoame), creșterea numărului insulelor Langerhans (hiperplazie) și modificarea raportului intrainsular între celulele  $\alpha$  și  $\beta$  [2]. Hiperinsulinismul datorat afectării celulelor insulare pancreatice este provocat în 86% din cazuri de insulinoame, în 5–15% de adenomatoză difuză (micro- și macroadenoame răspândite în tot pancreasul), 4% nesidioblastoză (multiple proliferări anarhice de celule endocrine) și 1% hiperplazie difuză. Adenomatoza este mai frecvent asociată cu MEN I, iar nesidioblastoza apare mai ales la copii și tineri. Pot exista asocieri între insulinoamele propriu-zise (tumori) și formele difuze menționate [1,2].

**Histologic**, insulinoamele sunt clasificate în adenoame (micro- și macroadenoame), tumori chistice, border-line și carcinoame.

*Adenoamele* sunt benigne, pot fi unice sau multiple, cu dimensiuni variabile (micro- și macroadenoame). Macroscopic apar ca tumori bine încapsulate, rotunde, roz-roșietice, gălbui sau violacee, de consistență asemănătoare cu parenchimul pancreatic normal. Pot fi superficiale sau localizate în profunzimea glandei, având raporturi variabile cu ductele excretorii pancreatice (importante pentru enucleeri). Pot coexista leziuni de pancreatită cronică, alte tumori endocrine pancreatice (TPE) (funcționale sau non-funcționale) sau leziuni difuze (adenomatoză, hiperplazie) [2].

*Carcinoamele* nu au caractere macroscopice care să permită diferențierea sigură de o leziune benignă. Dimensiunea tumorii peste 5 cm și prezența metastazelor sunt criteriile macroscopice de diagnostic a malignității. Consistența este mai fermă decât în cazul leziunilor benigne, iar pe

secțiune au culoare gri-roz cu necroză centrală și tendință la invazia țesutului pancreatic adiacent [2].

*Hiperplazia țesutului insular* se realizează prin: macronezie (creșterea dimensiunilor insulelor la peste 400 micrometri), polinezie (prezența a peste 50 insule/cm<sup>2</sup>) și asocierea celor două leziuni. Se pot asocia cu tumori benigne sau maligne.

*Modificarea raportului celulelor endocrine* – în mod normal raportul  $\alpha/\beta$  este 1/4-1/5. În unele forme de hiperinsulinemie poate ajunge la 1/15–1/20. Determinarea raportului celular este obligatorie pe piesa de exereză: hiperplazia pe seama celulelor  $\beta$  poate justifica reintervenția dacă simptomatologia nu se ameliorează; numărul crescut de celule  $\alpha$  se poate întâlni în adenom [2].

*Insulinoamele extrapancreatice* – se pot folosi diferite tehnici de localizare a acestora intraoperator: ecografia intraoperatorie, dozarea hormonală selectivă, transiluminarea (peretele duodenal), injectarea de albastru de toluidină i.v. [2] (are afinitate crescută pentru țesutul pancreatic).

Pe statistica noastră, examenul histopatologic a evidențiat: „insulinom trabecular”, „adenom cu dispoziție cordonală și insulară” și „nesidioblastom cu zone Grimelius pozitive”.

**Sinteza insulinei** în celulele  $\beta$  se realizează în reticulul endoplasmatic. La acest nivel, din pre-proinsulină se eliberează proinsulina care este transferată în aparatul Golgi. Proinsulina este formată dintr-un lanț  $\alpha$  și unul  $\beta$  legate de peptidul C. Sub acțiunea unei proteaze, această legătură este scindată și se eliberează echimolar peptid C și insulină. În curentul sanguin sunt eliberate insulină, peptid C și proinsulină, raportul dintre aceste substanțe fiind modificat în insulinom.

**Clinica** insulinoamelor este determinată de hipoglicemie și răspunsul adrenergic la hipoglicemie. Caracteristic, simptomatologia apare când unul din prânzuri a fost frugal sau a lipsit sau după un efort fizic susținut. Criza poate apare după somnul fiziologic, care uneori se poate continua cu o comă hipoglicemică.

Există trei categorii de semne clinice legate de scăderea glicemiei: manifestări neuropsihice, simptome adrenergice și digestive. Caracteristic insulinoamelor este preponderența manifestărilor neuropsihice. De regulă, debutul este tot printr-un sindrom neuropsihic, până la precizarea diagnosticului de insulinom trecând o perioadă variabilă, între 4 luni și 10 ani [2].

La cazurile noastre simptomatologia a fost predominant neuro-psihică, pacienții având internări repetate în servicii de neuro-psihistrie.

Simptomatologia de debut cuprinde atât semne neuropsihice și adrenergice la 49% din pacienți, 38% au numai manifestări neuropsihice, 12% numai manifestări adrenergice și 1% rămân asimptomatici [1].

Criza de hipoglicemie din insulinom evoluează gradat: inițial apar tulburări senzoriale și motorii, apoi îngustarea câmpului conștienței până la comă; pot apare convulsiile. După astfel de crize s-au constatat leziuni ireversibile – hemiplegie [2].

Unii pacienți recunosc începutul crizei glicopenice, putând preveni instalarea acesteia prin ingestia de glucide. Tabloul clinic este influențat de viteza de scădere a glicemiei și durata hipoglicemiei: scăderea rapidă se asociază cu predominanța tabloului clinic adrenergic, în timp ce scăderea lentă, dar prelungită se asociază cu manifestări în principal neuro-psihice. Asocierea celor două tipuri fiziopatologice determină un tablou clinic complex, pretabil la confuzie cu psihozele sau neuropatii severe. [2]

Se descriu două etape în evoluția simptomatologiei din criza hipoglicemică [2]:

- a) etapa conștientă (neuroglicopenică) – scade numai glicemia, fără perturbarea utilizării oxigenului la nivelul SNC – conștiența este păstrată, apar primele semne neuro-psihice și adrenergice;
- b) etapa comatoasă (neurooxiglicopenică) – scade utilizarea oxigenului, structurile nervoase fiind în hipoxie. Apar semne de suferință subcorticală și convulsii.

Evolutiv, crizele de hipoglicemie se agravează, devin mai complexe, în formele maligne crizele sunt subintrante, uneori cu comă cvasi-permanentă [2]. Nu există paralelism între severitatea hipoglicemiei și severitatea simptomatologiei, pragul de sensibilitate fiind caracteristic fiecărui pacient [2].

Manifestările neuropsihice domină clinica insulinoamelor: 82 – 92% din simptome sunt determinate de neuroglicopenie [1]. În timpul crizei hipoglicemice pot apare: tulburări de memorie, stare confuzională, modificări de comportament (irascibilitate, agitație, somnolență), astenie fizică și psihică, tulburări de percepție senzorială (hipoacuzie, tulburări de acomodare vizuală), parestezii, amnezie. Coma este inițial superficială, apoi, pe măsură ce hipoglicemia se accentuează, devine profundă; pot apare convulsiile [1,2,7].

A fost descris un automatism psihomotor [2] (pacientul, după un somn prelungit, desfășoară o activitate aparent normală, fără a fi însă conștient, iar după ingestia glucidelor redevine conștient, dar prezintă amnezie completă pentru perioada de hipoglicemie).

Manifestările neuroglicopeniei la debutul primei crize hipoglicemice sunt variabile: tulburări vizuale (diplopie, etc.) 59%, confuzie 51%, alterarea stării de conștiență 38%, slăbiciune 32%, defecte motorii tranzitorii 29%, fatigabilitate 27%, cefalee 27%, dificultăți de vorbire 24%, parestezii 17%, ataxie 4% etc. [2].

*Răspunsul adrenergic*, provocat de viteza de scădere a glicemiei, se caracterizează prin vasoconstricție periferică, paliditate, transpirații abundente etc. Se pare că transpirațiile sunt cel mai comun semn adrenergic (43%), urmat de tremurături (23%) și palpitații (10%) [1].

*Simptomatologia digestivă* este reprezentată de senzația de foame imperioasă și epigastralgie; unii pacienți ajung bulimici și obezi [1,2].

În cadrul **explorărilor paraclinice**, dozarea glicemiei nu este specifică; probele biologice trebuie recoltate în timpul crizelor hipoglicemice. Se poate realiza testul restricției glucidice (post de 72 ore urmat de dozarea glicemiei – glicemia scade sub 50mg% la 65 - 75% din bolnavi în primele 24 ore și la 95% din bolnavi după 48 ore)[1,2].

*Hiperglicemia provocată* – eliberarea de insulină din tumoare este autonomă, testul evidențiind o curbă de tip diabetic.

Hipoglicemia provocată – se administrează 1 mg tolbutamidă i.v.; la pacienții cu insulinom glicemia scade rapid în 30 – 60 minute (celulele  $\beta$  sunt stimulate să elibereze insulina), riscul unei crize hipoglicemice severe fiind foarte mare.

*Insulinemia*, dozată RIA, evidențiază niveluri crescute; valoarea normală a insulinei este de 10–30 microunități/ml, iar în insulinoame valorile pot crește de până la 10 ori. *Măsurarea concomitentă a glicemiei și a insulinemiei* va evidenția o neconcordanță între cele două valori. Raportul insulinemie (microU/mL)/glicemie (mg%) este de peste 0,3 la pacienții cu insulinom [2].

*Dozarea proinsulinei, a peptidului C, a anticorpilor anti-insulină și a nivelurilor de sulfonil-uree* sunt utilizate pentru diferențierea insulinomului de alte cauze de hipoglicemie. Proinsulina plasmatică depășește 22% din valoarea insulinemiei la 80 – 90% din pacienții cu insulinom. Peptidul-C are valori ridicate la pacienții cu insulinom, iar valorile au fluctuații mai mici decât insulinemia [1].

*Dozarea intraoperatorie a glicemiei și a insulinei* este utilă pentru a verifica dacă insulinomul a fost rezecat. De asemenea, *dozările hormonale selective din sângele portal* (cateterismul selectiv transparietohepatic al venei splenice cu dozajul hormonilor locali) permit precizarea localizării insulinomului.

*PTH-RP (Parathyroid Hormone-Related Protein)* este produs de majoritatea TPE; sinteza sa se realizează prin clivarea unui precursor, pro-PTH-RP. Clivarea este controlată de *furină*. Sawada și colab. [15] au raportat expresia furinei și a PTH-RP în insulinoame.

*Electroencefalograma* efectuată în paralel cu dozarea glicemiei permite diferențierea manifestărilor neuropsihice de alte afecțiuni neurologice [1].

**Diagnosticul topografic** preoperator se realizează prin tehnici imagistice și de medicină nucleară (ecografie abdominală, eco-endoscopie, CT, IRM, arteriografia selectivă sau supraseductivă, PET, octreoscan etc.). Sensibilitatea diferitelor metode variază în raport cu tipul de tumoră endocrină (Tabelul I). Miraille și colab. [9] consideră sensibilitatea eco-endoscopiei de 85% în diagnosticul insulinoamelor, iar a octreoscanului de numai 47%. Asocierea celor două tehnici dă rezultatele cele mai bune și trebuie considerată ca metoda standard pentru localizarea insulinoamelor.

**Tabelul I: Sensibilitatea metodelor imagistice în insulinom și gastrinom**  
(după Orbuch, 1995, cit. Pospai [7])

	Insulinom	Gastrinom
<b>Tumoră primitivă</b>		
echo abdominală	0 – 66%	21 – 28%
CT	11 – 50%	35 – 59%
RMN	20%	20 – 25%
angiografie	15 – 100%	35 – 68%
echo-EDS	60 – 95%	75 – 95%
dozaj hormonal selectiv	75 – 95%	46 – 94%
Octreoscan	< 50%	70 – 100%
<b>Metastaze hepatice</b>		
echo abdominală		14 – 63%
CT		35 – 72%
RMN		43 – 83%
angiografie		33 – 86%
Octreoscan		98%

Tumorile peste 2 cm se identifică prin ultrasonografie, tomografie computerizată și rezonanță magnetică în 70-80% dintre cazuri. Pentru tumori de 2 cm, este necesară ultrasonografia endoscopică cu o acuratețe de 93%, tomografia spirală, SPECT cu 111-In Octreocan. Angiografia și prelevarea de probe pentru obiectivarea gradientului insulinei între vena portă și circulația generală permite identificarea leziunilor în 92% dintre cazuri.

Diagnosticul intraoperator este facilitat de ecografia intraoperatorie atât în chirurgia deschisă, cât și în cea laparoscopică. Aceste explorări ce pot identifica insulinoame de mici dimensiuni, bine încapsulate permit enuclearea, considerată tratamentul chirurgical standard în insulinoamele benigne izolate, cu morbiditate și mortalitate redusă [10].

**Diagnosticul pozitiv** este sugerat de manifestările clinice. În 1938, Whipple descrie o triadă cu o specificitate înaltă: 1) crize neuropsihice care apar pe nemâncate sau după efort fizic, 2) scăderea glicemiei în timpul crizei sub 50 mg%, 3) dispariția tulburărilor neuropsihice după administrarea de glucoză p.o. sau i.v. [1,2].

În cazurile noastre, diagnosticul pozitiv a fost sugerat de triada Whipple. Testele biologice au fost, de asemenea, pozitive; întârzierea diagnosticului a fost de 2–5 ani (simptome neuro-psihice severe). Diagnosticul topografic a fost precizat prin CT, arteriografie și ecografie abdominală în 3 cazuri. Într-un singur caz, localizarea insulinomului nu s-a putut realiza preoperator prin CT și ecografie abdominală, ci doar prin ecografie intraoperatorie.

**Diagnosticul diferențial** se face cu alte cauze de hipoglicemie; acestea pot fi sistematizate astfel [2]:

- aprovizionare inadecvată cu glucoză (inaniție, febră, neoplazii etc),
- tulburări hepatice (disfuncții generale – ciroză hepatică, deficit circulator, defecte enzimatice – intoleranță la fructoză, galactozuria etc.),
- creșterea secreției de insulină (hiperinsulinism alimentar, DZ cu hipoglicemie reactivă, hipoglicemia nou-născuților din mame diabetice etc.),
- deficiențe hormonale (ACTH, somatotrop, corticoizi, catecolamine, glucagon etc.),
- medicamentoase (insulină, sulfoniluree, etanol etc.),
- cauze cu mecanism nedeterminat (hipoglicemia funcțională, cancere voluminoase etc.).

În toate cazurile noastre confuzia s-a făcut cu afecțiuni neurologice, în special comițialitate, fapt ce a întârziat diagnosticul cu până la 5 ani. Afecțiunile neurologice (64%), în particular comițialitatea (39%) pot preceda cu mai mulți ani stabilirea diagnosticului de insulinom și traduc necroza acută a neuronilor din straturile corticale superficiale, modificări de tip spongiform a girusului dental al hipocampului, identificate atât în hipoglicemia spontană, cât și în cea



experimentală. Unii bolnavi sunt tratați cu medicație anticonvulsivantă. Recent s-a acreditat noțiunea de neuropatie hipoglicemică pentru a defini axopatia distală asociată hipoglicemiei, cu modificări degenerative și regenerative afectând, în special, neuronii motori, distrugerii ale mielinei și modificări gliale.

**Aprecierea malignității insulinoamelor.** Se face după criteriile descrise în Tabelul II [11,12]. Alte explorări biologice care pledează pentru malignitate sunt: insulinemia la valori înalte, proinsulină în proporție foarte mare (90%), niveluri crescute de peptid C, secreție asociată de PP. Indexul Ki67 este, de asemenea, un factor predictiv pentru malignitate [1,2].

**Tabelul II: criteriile de malignitate în TPE [11,12]**

Macroscopic	metastaze invazia organelor vecine și a vaselor
Dimensiunea	> 3cm, de obicei maligne > 6 cm, aproape întotdeauna maligne
Criterii histologice	index mitotic crescut 12 – 4 / hpf necroză tumorală invazia țesutului pancreatic înconjurător, a limfaticelor sau spațiilor perinervoase
TPE non-secretantă [11]	89% din TPE ≤ 20 mm = benigne 71% din TPE > 20 mm = maligne

**Tratamentul** insulinoamelor are două obiective importante: *controlul crizelor de hipoglicemie* și, după identificarea tumorii, *intervenția chirurgicală* [16,17].

*Tratamentul medical* se adresează pacienților care refuză intervenția chirurgicală, în stadiul metastatic al insulinomului malign sau când la intervenția chirurgicală nu s-a descoperit insulinomul.

Controlul crizelor de hipoglicemie se realizează mai ales cu regim dietetic. Astfel, este recomandat un prânz în jurul orei 3:00 AM. Trebuie evitate dulciurile concentrate și se preferă alimentele cu glucide lent resorbabile (pâine, paste făinoase, cartofi, orez). La declanșarea crizei hipoglicemice se recomandă sucuri de fructe concentrate [1]. În unele cazuri este necesară asocierea administrării intravenoase de glucoză.

Pentru controlul hiperinsulinismului se pot administra unele medicamente:

- *diazoxidul* (150 – 200 mg/zi până la 600 – 800 mg/zi) inhibă eliberarea de insulină prin stimularea receptorilor alfa adrenergici și stimulează și glicogenoliza, având efect hiperglicemiant; efectele secundare cele mai frecvente sunt grețurile, hirsutismul și retenția de sodiu (47%) cu edeme [1];
- *octreotidul* poate controla hipoglicemia la 40 – 60% din pacienții cu insulinom; de asemenea, insulinemia scade la 65% din pacienți; eficacitatea terapiei cu octreotide poate fi evaluată prin octreoscan [1];
- *streptozocina* are efecte toxice asupra celulelor β insulare și poate controla hipoglicemiile [1];
- *verapamilul, propranololul, fenitoinul, glucocorticoizii, ACTH* au fost citate în controlul hipoglicemiei, dar eficacitatea lor nu a fost clar demonstrată [1,2].

**Tratamentul chirurgical** este recomandat în toate cazurile. Diagnosticul topografic al leziunii este obligatoriu pentru un tratament chirurgical de succes. Dacă tumora nu a putut fi diagnosticată preoperator, explorarea intraoperatorie asociată cu ecografia peroperatorie și cu dozarea hormonală selectivă din sângele portal permit aprecierea localizării leziunii. Ecografia intraoperatorie poate fi realizată laparoscopic, când vom continua intervenția pe cale minim invazivă [18-20].

Explorarea completă a pancreasului impune deschiderea micului epiploon și a ligamentului gastro-colic; de asemenea, este necesar abordul feței posterioare prin decolare duodeno-pancreatică.

Descoperirea unei tumori de aspect macroscopic benign permite efectuarea unei intervenții limitate – enucleere sau enucleorezecție, urmată de examen extemporaneu. În funcție de rezultatul histologic, intervenția va rămâne limitată sau se va practica rezecția. Juvara și colab. [2] recomandă

pentru localizările cefalice enucleerea sau enucleorezecția, iar pentru cele corporeo-caudale, pancreatectomia corporeo-caudală. Prezervarea splinei este de preferat în acest tip de intervenții. Operațiile se pot efectua și pe cale laparoscopică (enucleere și pancreatectomie corporeo-caudală cu sau fără prezervarea splinei) [13,20].

Existența unei leziuni maligne impune intervenții cu viză radicală: duodenopancreatectomie cefalică (DPC), splenopancreatectomie corporeo-caudală. Rolul DPC cu prezervare de pilor în astfel de cazuri nu a fost studiat pe loturi mari; având în vedere malignitatea mai redusă a TPE, unii autori consideră intervenția licită în proporție mai mare decât pentru adenocarcinomul pancreatic [14].

Dacă intraoperator, cu toate tehnicile descrise, nu se poate aprecia sediul leziunii, este recomandată pancreatectomia corporeo-caudală „orbă” [2]. Pe 14 astfel de cazuri, Juvara și colab. [2] au evidențiat adenomul pe piesa de exereză. Dacă după rezecție tabloul clinic nu se ameliorează, se poate reintervenii chirurgical totalizându-se pancreatectomia. În unele cazuri pancreasul restant postoperator se hiperplaziază, iar tumora poate crește permițând rezecția într-o intervenție ulterioară. Există și posibilitatea de a renunța la rezecția „orbă”, menținând pacientul sub supraveghere și controlând medicamentos crizele de hipoglicemie, în paralel continuând investigațiile imagistice. În acest interval de timp tumora pancreatică poate crește în dimensiuni și poate permite diagnosticul topografic și rezecția curativă [2].

Prezența metastazelor contraindică, în principiu, rezecția. Actualmente există diferite tehnici de ablație a metastazelor hepatice: termonecroza, radiofrecvența. Metastaza unică poate fi rezecată. Chimioembolizarea poate fi, de asemenea, utilă.

În *insulinoamele maligne* se poate practica monochimioterapia (5-fluorouracil, streptozocină, clorozotocină) sau polichimioterapie (5-FU+streptozocină, 5-FU+streptozocină+adriamicină). Asocierea interferonului cu octreotide este în curs de evaluare [1].

Recidivele postoperatorii ale insulinoamelor sunt rare – 4,3 % (Breihal).

În cazurile noastre am practicat spleno-pancreatectomie corporeo-caudală în 3 cazuri și pancreatectomie caudală cu prezervarea splinei într-un caz, cu evoluție postoperatorie simplă și remisiunea simptomatologiei.

Explorarea diagnostică completă pentru insulinom cuprinde, pe lângă testele cunoscute, dozajul radioimunologic al insulinei.

## CONCLUZII

1. Insulinoamele sunt tumori pancreatice endocrine foarte rare, în general benigne și solitare.
2. Există încă dificultățile mari ale unui diagnostic pozitiv și topografic corect. Progresele în ceea ce privește diagnosticul pre și intraoperator (IRM, ecografie intraoperatorie) permit localizarea și exereza insulinomului, evitând rezecțiile pancreatice oarbe.
3. Cazurile prezentate atrag atenția asupra necesității de a se recurge fără ezitare la toate explorările posibile în vederea identificării unui insulinom, în prezența sindromului clinic evocator, chiar atunci când datele biologice nu sunt complet relevante; ultima resursă diagnostică este laparoscopia sau laparotomia exploratorie cu ecografie peroperatorie. Aceasta sporește șansele de diagnostic topografic și permite intervenții conservatoare, eventual efectuate pe cale laparoscopică.
4. În tratamentul insulinomului se recomandă intervenția chirurgicală precoce pentru a preveni sechelele de encefalopatie hipoglicemică.

## BIBLIOGRAFIE

1. Jensen T.R., Norton A.J.: Pancreatic endocrine tumors în Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease, 7-th edition, Saunders Elsevier Science 2002, 988-1016
2. Juvara I., Dragomirescu C.: Insulinoamele în Cancerul și alte tumori ale sistemului endocrin, s. red. I. Chiricuță, Colecția Enciclopedia Oncologică, Vol. 14, 1984, Cluj-Napoca, 262-283
3. Pătrașcu Tr., Doran H., Belușică L., Prunaiche M., Goanță A., Vereanu I.: Hipoglicemiile organice de cauză pancreatică, Chirurgia București, 2003, 98(6): 509-514
4. Popovici A., Petca Anca, Grigoriu Mădălina, Nica Alina Insulinoamele – Nesidioblastoamele ; o experiență clinică, Chirurgia, 1997, 92(6): 387-397
5. Ticmeanu Fl., Simion S., Croitoru Al., Mastalier B. et al. Insulinoamele pancreatice, Chirurgia, 2001, 96(3) :227 – 280
6. Rothmund M., Angelini L., Brunt M. et al.: Surgery for Benign Insulinoma: An International Review, World J. Surg. 1990, 14(3), 393-399,
7. Pospai D. Tumorile pancreasului endocrin în Tratat de hepatogastroenterologie, vol. 2, s. red. L. Buligescu, Ed. Medicală Amaltea, București 1999, 971-987
8. Peiper H.J.: Pankretische Apudome. Chirurg 51:380, 1988
9. Mirallie E., Pattou F., Malvaux P., Filoche B., Gochaux J.M. Value of endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localization of insulinomas and gastrinomas. Experience of 54 cases, Gastroenterol Clin Biol 2002 Apr;26(4):360-6
10. Van Nieuwenhove Y., Vandaele S., Op. de Beeck B., Delvaux G. Neuroendocrine tumors of the pancreas; benefits of new technologies, Surg Endosc 2003, 17(10) : 1658-1662
11. Schindl M., KKaczirek K., Kaserer K. et al. Is the new classification of neuroendocrine pancreatic tumours of clinical help ?, World J. Surg. 2000 ;24(11):1312-1318
12. The Doctor's Doctor 2004: Henry JB. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Twentieth Edition. WB Saunders. 2001. Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology. Ninth Edition. Mosby 2004. Sternberg S. Diagnostic Surgical Pathology. Fourth Edition. Lipincott Williams and Wilkins 2004. Robbins Pathologic Basis of Disease. Sixth Edition. WB Saunders 1999. DeMay RM. The Art and Science of Cytopathology. Volume 1 and 2. ASCP Press. 1996. Weedon D. Weedon's Skin Pathology Second Edition. Churchill Livingstone. 2002 Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5th Edition. McGraw-Hill. 1999. Weiss SW and Goldblum JR. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. Fourth Edition. Mosby 2001.
13. Fernandez-Cruz L., Saenz A., Astudillo E. et al. Outcome of laparoscopic pancreatic surgery: endocrine and nonendocrine tumors. World J Surg 2002; 26(8) :1057-1065
14. Hellman P., Andersson Maria, Rastad J., Jublin C.: Surgical strategy for large and malignant endocrine pancreatic tumours, World J. Surg 2000, 24(11) :1353-1360
15. Sawada Y., Kameya T., Aizama T., Izumi T., Takeuchi T. Proprotein-Processing Endoprotease Furin and its Substrate Parathyroid Hormone-Related Protein are Coexpressed in insulinoma Cell, Endocr Pathol 2000 Sprig;11(1):31-39
16. Chifan M., Strat V., Târcoveanu E., Niculescu D., Georgescu Șt., Dobrescu Gioconda, Florea Niculina, Stanciu C.: Considerații clinice și terapeutice privind unele forme rare de tumori ale pancreasului, Chirurgia București, 1989, 1:19-26
17. Dragomirescu C., Lițescu M., Iorgulescu R. Tumorile pancreasului în Tratat de patologie chirurgicală, sub red. N. Angelescu, Ed. Medicală, București, 2001, 2025-43
18. Finlayson E, Clark OH. Surgical treatment of insulinomas. Surg Clin North Am. 2004 Jun;84(3):775-85
19. Iihara M, Kanbe M, Okamoto T, Ito Y, Obara T: Laparoscopic ultrasonography for resection of insulinomas, Surgery 2001, v. 130, nr. 6:1086-91
20. Tagaya N, Ishikawa K, Kubota K: Spleen-preserving laparoscopic distal pancreatectomy with conservation of the splenic artery and vein for a large insulinoma. Surg Endosc 2002, v. 16, nr. 1, 217-8