

SOCIEDAD PERUANA DE ENDOCRINOLOGIA  
**HOSPITAL NACIONAL MARÍA AUXILIADORA**  
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA



**CASO CLÍNICO**

POR: YINA LOARTE URETA

---

MÉDICO RESIDENTE DE 2DO AÑO

20 DE ABRIL 2016

## ANAMNESIS

---

Nombre : A.B.P  
H.C : 1108333  
Edad : 73 años  
Lugar de Nac : Ayacucho  
Lugar de Proc : Ayacucho  
Estado civil : viuda  
Lengua de origen : quechua  
Fecha Ingreso : 04-05-2014

# ANTECEDENTES

---

## ➤ Personales:

HTA:(+) 2 años, tratamiento losartán 50mg c/12 hs y amlodipino 5 mg/d

Quirúrgico: (+) Catarata

## ➤ Familiares:

No contributorios

# ENFERMEDAD ACTUAL

---

- Tiempo de enfermedad: 2 años
- Inicio: insidioso
- Curso: progresivo
- Signos y síntomas: Desvanecimiento
  - Pérdida de conciencia
  - Sudoración
  - Habla incoherente matutino.

## RELATO CRONOLÓGICO

Hospitalización  
Huamanga  
Hipoglicemia  
severa (03/2014)

- Atendida por
- Atendida por consultorio externo (2)

19/04/14  
convulsión,  
GC:58mg/dl  
hospitalizada 2 d.

04/05/14  
Agitación psicomotriz  
Somnolencia GS:23mg/dl,  
Transferida al HNMA

2mai

Ingreso

PA 140/90  
FC 92x'  
FR 20x'  
GS:23

Piel: diaforética,  
Mucosas húmedas  
Cuello: no bocio

MEG, REH, REN  
somnolienta

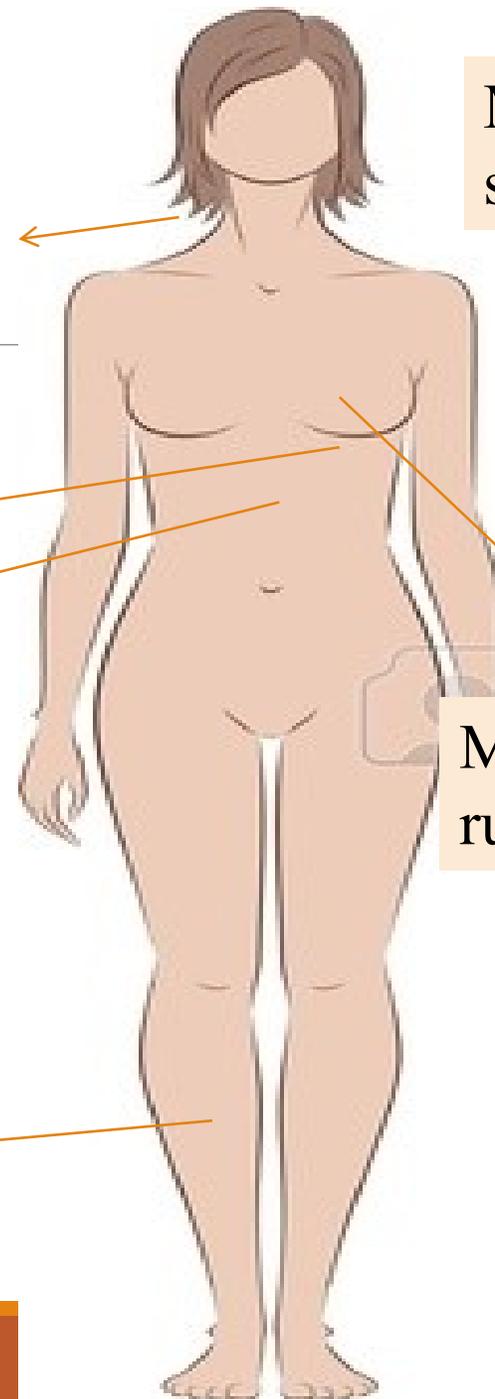
RC rítmicos regulares no soplos

Abdomen b/d no  
doloroso, RHA  
presentes

MV audible en AHT, no  
ruidos agregados

Neurológico:  
No signos meníngeos ni  
focales

No edema



# PLANTEAMIENTO DIAGNÓSTICO



# HIPOGLICEMIA EAD

---

- D/C Insulinoma
- D/C Neoplasia ( sd paraneoplásico)
- D/C Hipoglicemia facticia por insulina
- D/C Hipoglicemia facticia por sulfonilureas
- D/C Síndrome de hipoglicemia no insulinoma
- D/C Hipoglicemia autoinmune

# PLAN DE TRABAJO

---

- Hemograma
- Glucosa
- Urea
- Creatinina
- Perfil hepático
- Perfil de coagulación
- Péptido C
- Betahidroxibutirato
- Insulina
- TEM abdominal, pélvico, torácico
- ACTH
- T4L
- TSH
- RMN abdomen y pelvis

# EXÁMENES AUXILIARES



---

<b>HEMOGRAMA</b>	<b>04/05/14</b>		<b>04/05</b>
Leucocitos :	6.250	Glucosa :	23mg/dl
Hb :	13.7	Creatinina :	0.71
Plaquetas :	304.000		
Abastionados :	0%		
Segmentado :	76.8% (4800)		
Linfocitos :	20.4% (1280)		

<b>PERFIL HEPATICO</b>	<b>05/05/2014</b>
<b>BT : 09</b>	<b>VN: 0.3-1.2)</b>
<b>BD : 0.4</b>	<b>(VN: 0.1-0.4)</b>
<b>BI :05</b>	<b>(VN: 0.2-0.8)</b>
<b>FA :105</b>	<b>VN: &lt;250)</b>
<b>PT :6.4</b>	<b>(VN: 6-8.3)</b>
<b>Alb :4.0</b>	<b>(VN: 3.5-5.5)</b>
<b>Glob :2.4</b>	<b>(VN: 0.5-3)</b>
<b>TGO :28</b>	<b>(VN: &lt; 45)</b>
<b>TGP :36</b>	<b>(VN: &lt; 45)</b>

FECHA	05/05/2014	V.N
CORTISOL	9.7	5-25 ug/dl
ACTH	15.6	5-40 pg/ml
INSULINA BASAL	9	1.5-15.2 Uui/ml
TSH	1.65	0.4 – 4.0
T4L	2.85	08-2 ug/dl

# TEST DE AYUNO (72 HORAS)

08/05/14

---

HORA	GLICEMIA CAPILAR	PRESION ARTERIAL	PULSO	SINTOMAS
08:30 am	63 mg/ dl	140/80	80 X´	ninguno
09:00 am	42 mg/dl	140/80	80 X´	ninguno
09:15 am	38 mg/dl	140/80	80x´	ninguno
09:20 am	37 mg/ dl	140/80	80x´	Leve somnolencia
9: 30 am	34 mg/dl	130/ 80	80x´	Leve somnolencia

## Glicemia capilar 34

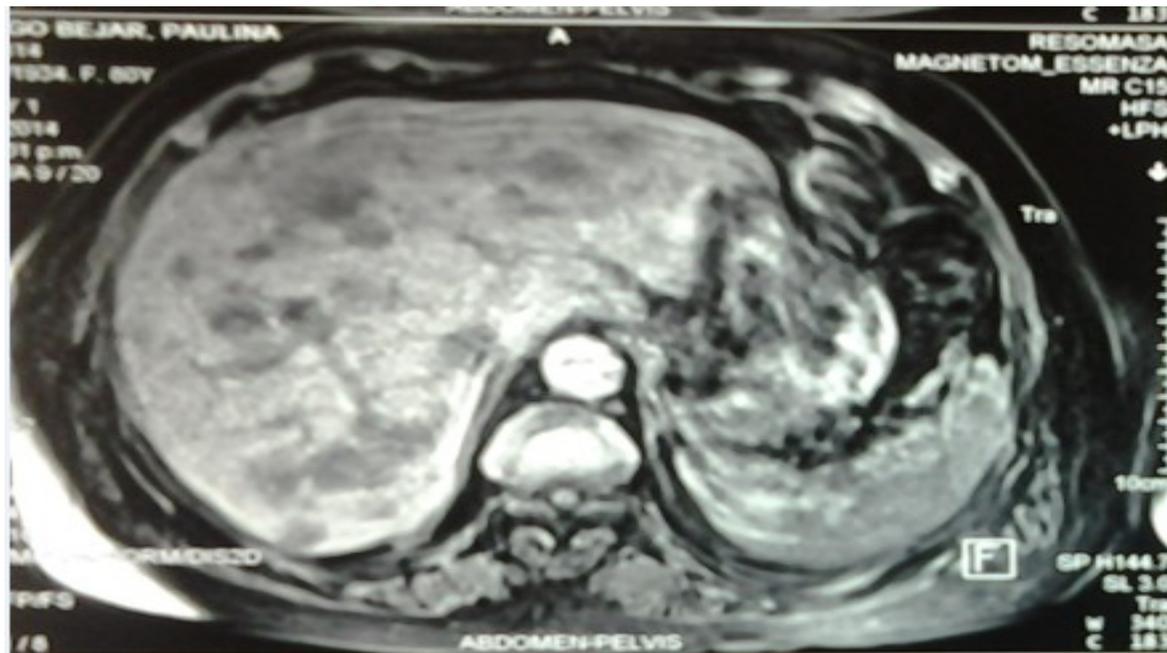
---

ANÁLISIS	VALORES	RANGOS
Glicemia sérica	27 mg/ dl	
Insulina basal	40 uU/ml	2,5 - 25
Péptido C	4,1 ng / ml	0,9 – 4,4

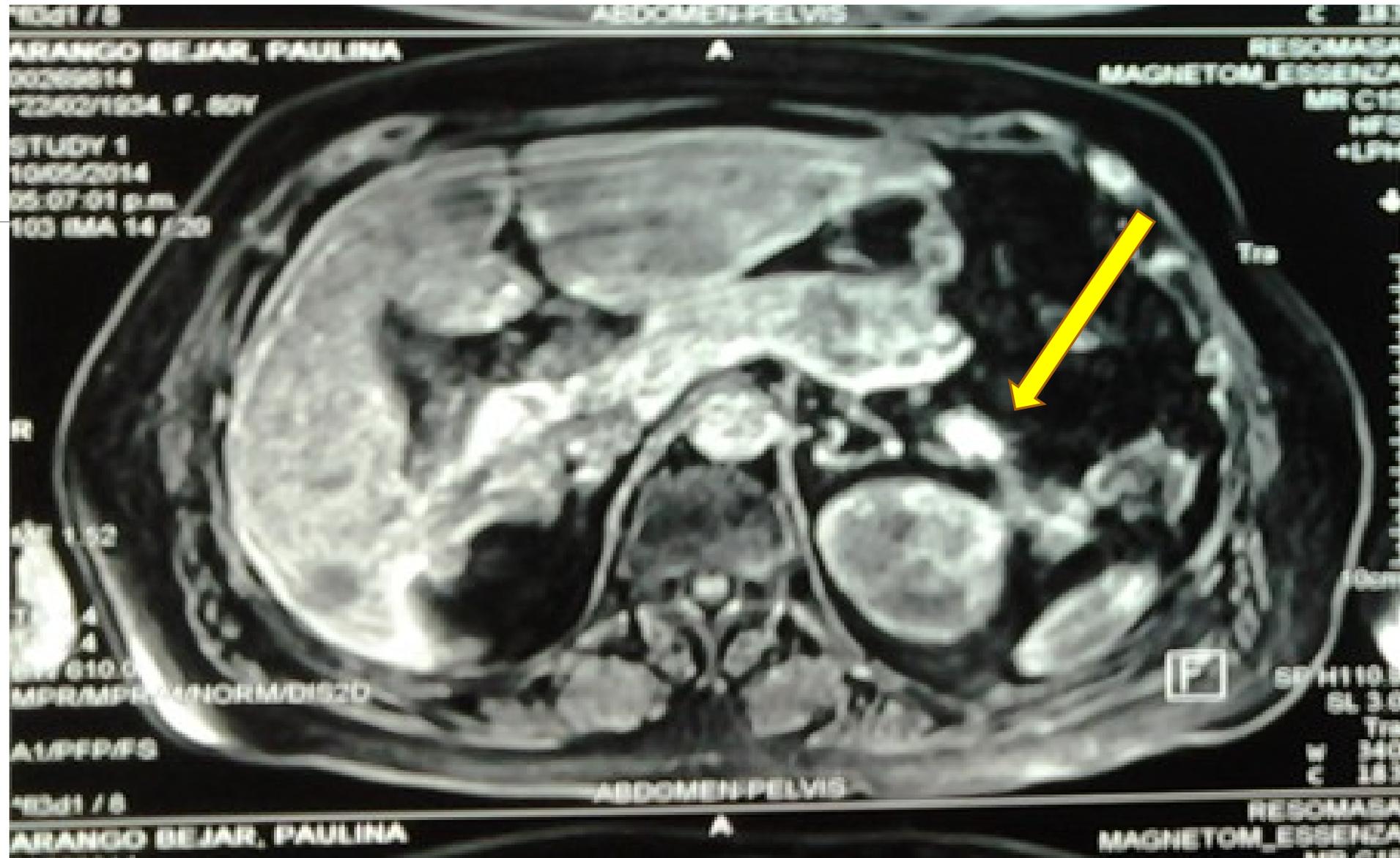
# IMÁGENES











DIAGNÓSTICO

**INSULINOMA MALIGNO  
CON  
METÁSTASIS HEPÁTICA**

# IMÁGENES



# Evolución

Alta e inicio de quimioterapia  
Diazoxido 50 mg c/8hs

09/6

Carcinoma neuroendocrino de alto índice  
mitótico, metastasico hepatico

Octreotide  
75mgc/8hs

26/5

Laparoscopia diagnostica + biopsi:  
metastasis hepática

nódulos metást múltiples (2cm) no  
se evalua páncreas( eco intraop)

24/5

10/5

RMN:NM cola páncreas metástasis hepática

Dieta hipercalorica, dextrosa infusión ,  
octreotide

4/5

Hipoglicemia severa

Test de ayuno  
RMN abdomen y pelvis

14/05

# Reporte operatorio (24/5/14)

---

“Laparatomia exploratoria y biopsia de metástasis hepática reportando múltiples nódulos metastásicos en todos los segmentos hepáticos a predominio izquierdo de hasta 2 cm de diámetro de color blanquesino; resto de órganos intraabdominales normales.

No se evalúa páncreas por falta de ecografía intraoperatoria”

# **Informe anatomopatológico** (04/06/2014)

---

- Carcinoma neuroendocrino de alto índice mitótico metastásico hepático.
- Hepatitis crónica con degeneración hidrópica
- MARCADORES:

Sinaptofisina : positivo

Cromogranina A : positivo

Insulina :negativo

# Informe anatomico patologico - INEN (25/06/2014)

---

Panqueratina : positivo “ Dot like “

Sinaptofisina: positivo

Cromogranina : positivo

Ki-67: índice proliferativo 25%

Receptor de progesterona : positivo

CD 10: negativo

CD56: positivo focal

Vimentina : negativo

## CONCLUSION:

Metástasis de carcinoma neuroendocrino de células grandes.

# Re- Planteamiento Diagnóstico ?

- **TUMOR PANCREATICO NEUROENDOCRINO EC IV CON METASTASIS HEPATICA**
  - **INSULINOMA MALIGNO**
- 
- **HIPERTENSION ARTERIAL**



**DIAGNÓSTICO**

**INSULINOMA  
MALIGNO  
CON  
METÁSTASIS  
HEPÁTICA**

# TRATAMIENTO

---

- 12/06/2014 ingresa al programa de quimioterapia recibiendo hasta la fecha 6 sesiones de carboplatino 300mg y etoposido 180 mg
- El paciente en la actualidad es evaluado por oncología habiéndose indicado ultima sesión el 20/07/2015.

.

---

TEM Abdomen 29/11/14 :

signos de metástasis hepática

lesión expansiva solida en cola de páncreas considerar  
NM.

TEM torax: aspecto normal

# TUMORES NEUROENDOCRINOS

---

# TUMORES NEUROENDOCRINOS

---

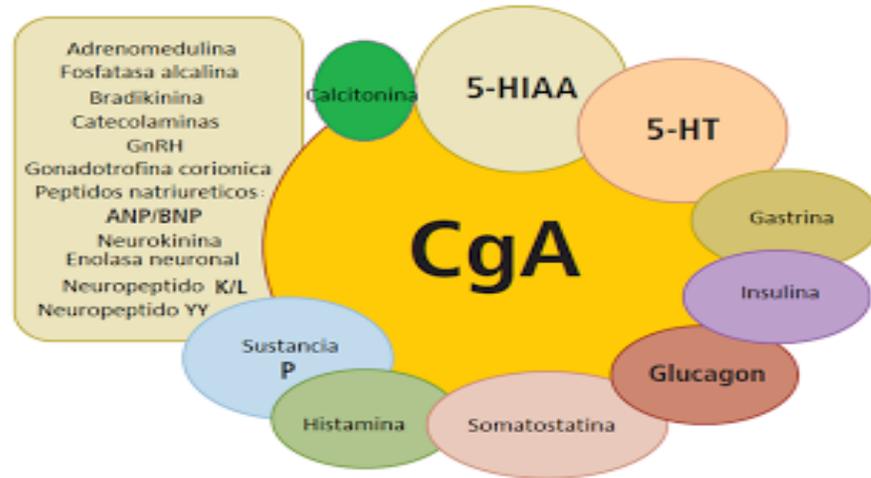
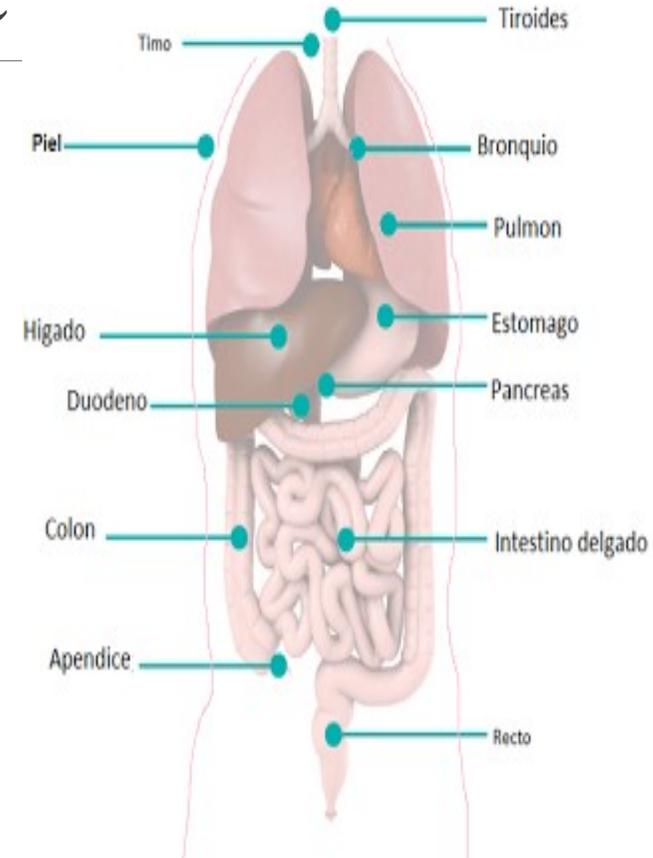
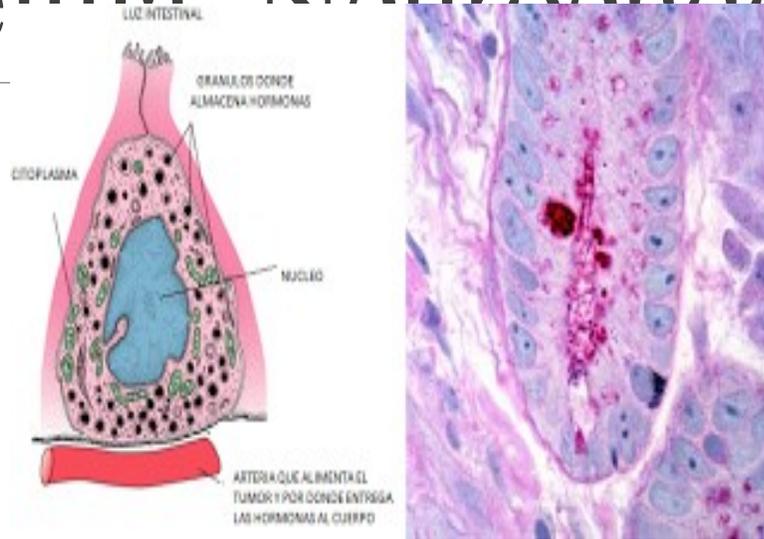
## DEFINICION

Neoplasias que se origina en las células neuroendocrinas las cuales estan distribuidas ampliamente en todo el organismo.

provocando que las células Neuroendocrinas incrementen la producción de neuropeptidos.

las características clínicas dependerán del lugar de origen.

# Célula Neuroendocrina



**Table 1**  
Established pancreatic neuroendocrine tumor subtypes and syndromes (pNETs)(most frequent).

pNET	Syndrome name	Primary location(s)	Incidence (# new/100,000/yr)	Malignancy (%)	Hormone causing syndrome
<b>Functional pNETs</b>					
Gastrinoma	Zollinger-Ellison syndrome	Pancreas (30%) Duodenum (60–70%) Other (5–10%)	0.5–1.5	60–90%	Gastrin
Insulinoma	Insulinoma	Pancreas (100%)	1–3	5–15%	Insulin
VIPoma	Verner-Morrison Pancreatic cholera WDHA	Pancreas 85–95% Other (neural, periganglionic, adrenal)(10%)	0.05–0.2	70–90%	Vasoactive intestinal peptide
Glucagonoma	Glucagonoma	Pancreas (100%)	0.01–0.1	60–75%	Glucagon
Somatostatinoma	Somatostatinoma	Pancreas (50–60%) Duodenal/jejunal (40–50%)	<0.1%. uncommon	40–60%	Somatostatin
GRFoma	GRFoma	Pancreas (30%) Lung (54%) Jejunal (75%) Other [adrenal, foregut, retroperitoneal](13%)	Unknown	30–50%	Growth hormone releasing factor
ACTHoma	ACTHoma	4–25% of all ectopic Cushing's syndrome	<0.1%, uncommon	95%	ACTH
PET causing carcinoid syndrome	PET causing carcinoid syndrome	Pancreas (100%)(<1% of all carcinoid syndrome)	Uncommon (<50 cases)	60–90%	Serotonin Tachykinins
PET causing hypercalcaemia	PTHrPoma	Pancreas (100%)	<0.1%. Uncommon	>85%	PTHrP, other unknown
<b>Nonfunctional (NF) pNET</b>	PPomas NF-PET	Pancreas (100%)	1–3	60–90%	None. Secrete pancreatic polypeptide (PP) (60–85%), chromogranin A but cause no symptoms,

Abbreviations: PP, pancreatic polypeptide; ACTH, adrenocorticotrophic hormone; GRF, growth hormone releasing factor, PPoma-pNET secreting pancreatic polypeptide; PTHrP, parathyroid hormone related peptide. WDHA, watery diarrhoea, hypokalemia, and achlorhydria.

# EPIDEMIOLOGIA

---

La incidencia de tumores neuroendocrinos en EEUU es 3.65 casos por 100,000 habitantes por año.

Mas frecuentes en africanos que en caucasicos 6,46 vs. 4,6 por 100,000 /año.

La incidencia es mayor en varones que en mujeres 4,9 vs, 4,49 por 100,000/año.

Edad media de 63 años. ( 18-89 años de edad)

Endocrinol Metab Clin North Am. 2011;40(1):1. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States.

Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DBJ Clin Oncol. 2008;26(18):3063.

## Evolution in WHO terminology for neuroendocrine tumors of the digestive tract

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
I. Carcinoid	1. Well-differentiated endocrine tumor (WDET)*	1. Neuroendocrine tumor grade 1 (G1) (carcinoid) <sup>¶</sup>
	2. Well-differentiated endocrine carcinoma (WDEC)*	2. Neuroendocrine tumor grade 2 (G2) <sup>¶</sup>
	3. Poorly differentiated endocrine carcinoma/small cell carcinoma (PDEC)	3. Neuroendocrine carcinoma (large cell or small cell type) <sup>¶Δ</sup>
II. Mucocarcinoid	4. Mixed exocrine-endocrine carcinoma (MEEC)	4. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)
III. Mixed forms carcinoid adenocarcinoma		
IV. Pseudotumor lesions	5. Tumor-like lesions (TLL)	5. Hyperplastic and preneoplastic lesions

\* The difference between WDET and WDEC was defined according to staging features in the WHO 2000 classification. G2 NET does not necessarily translate into WDEC of the WHO 2000 classification.

¶ Definition in parentheses for the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) coding.

Δ The term "Neuroendocrine tumor grade 3 (G3)" has been used for this category but is not advised, since neuroendocrine tumors are by definition well-differentiated.

*Reproduced with permission from: WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 4th edition, Bosman FT, Hruban RH, Theise ND (Eds), IARC Press, Lyon 2010. Copyright © 2010 IARC Press.*

# INSULINOMA

---

# INSULINOMA

---

primer caso reportado fue en 1929, producción incrementada de insulina la manifestación clínica mas común

**Es la hipoglicemia en ayuno con discretos episodios neuroglucopenicos que se intensifican en el tiempo**

En una serie de casos 237 pacientes (clinica mayo/ 1987-2007) reportaron 21% hipoglicemias ayuno y post prandial.

Pathogenesis of hypoglycemia in insulinoma patients: suppression of hepatic glucose production by insulin.  
Rizza RA, Haymond MW, Verdonk CA, Mandarin LJ, Miles JM, Service FJ, Gerich JE  
Diabetes. 1981;30(5):377.

Insulinomas and expression of an insulin splice variant.  
Minn AH, Kayton M, Lorang D, Hoffmann SC, Harlan DM, Libutti SK, Shalev A  
Lancet. 2004;363(9406):363.

# DISTRIBUCION

serie de casos de la clínica mayo,(224 pacientes)

---

87% (194) tumores benignos solitarios

7% (16) tumores benignos múltiples

6% (13) insulinomas malignos (metástasis)

un caso hiperplasia de células islotes

Functioning insulinoma--incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study.

Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ

Mayo Clin Proc. 1991;66(7):711.

# DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

---

HIPOGLICEMIA AUTOINMUNE

Ac anti insulina / receptor

HIPERINSULINEMIA PERSISTENTE  
HIPOGLICEMICA DE LA INFANCIA

NESIDIOBLASTOSIS

SINDROME HIPOGLICEMICO NO  
INSULINOMA PANCREATOGENICO  
(NIPHS)

HIPOGLICEMIA INDUCIDA POR  
SULFONILUREA

# SINTOMAS

---

síntomas neuroglucopénicos:

confusión, cambios visuales, trastornos neurológicos se reportaron con mas frecuencia

síntomas simpatoadrenales :

palpitaciones, diaforesis tremor debilidad e hiperfagia.

tríada de whipple: sx, glicemia  $< 40$  mg/dl y que mejora con la ingesta de glucosa

# Laboratorio para Insulinoma

---

Glicemia < 45 mg/dl.

Insulina en plasma > 6 uU/ml (43 pmol/L) por RIA.

Péptido C > 200 pmol / L.

Prueba de Sulfonilurea negativo.

# Ayuno de 72 horas

---

La mayoría de los pacientes con insulinoma muestran una respuesta positiva a las 48 h

33% tiene síntomas de hipoglucemia a las 12 h

80% a las 24 h

90% a las 48 h

> 98% a las 72 h

Glicemia < 55 mg / dl

Insulina > 3,0 uU/ml

Péptido C > 0,6 ng / ml (0,2 nmol / L)

Proinsulina > 5 p

Test negativa para hipoglucemiantes orales.

# DIAGNÓSTICO

## TRIADA DE WHIPLE

---

### HIPERINSULINEMIA ENDOGENA :

#### CRITERIOS:

<b>GLUCOSA AYUNAS</b>	<b>55mg/dl.</b>
Insulina Serica	> 3 uU/ml.
Peptido C	> 0.6 uU/ml.
Proinsulina	>5 pmol/L
B hidroxibutirato	< 2.7 mmol/L

# LOCALIZACION

## No invasivos

- TC ESPIRAL (TRIPLE FASE) , RMN,  
ULTRASONOGRAFIA  
TRANSABDOMINAL, TOMOGRAFIA CON  
EMISION DE POSITRONES ( 18F-DOPA PET)

## INVASIVOS

- ULTRASONOGRAFIA ENDOSCOPICA
- ESTIMULACION CON CALCIO – SELECTIVO  
ARTERIAL

<b>NO INVASIVOS</b>	<b>S</b>
Eco transabdominal	<b>9-67%</b>
TEM	<b>16-73%</b>
RMN	<b>7-45%</b>

<b>INVASIVOS</b>	<b>S</b>
Angiografía selectiva del páncreas	<b>29-60%</b>
Muestreo transhepático portal venoso	<b>64-100%</b>
Estimulación intrarterial de calcio	<b>77-100%</b>
Ultrasonografía endoscópica	<b>37-94%</b>
Eco intraop combinación palpación intraop	<b>75-100%</b>

# TRATAMIENTO

---

## 1.- Tratamiento Quirúrgico

Resección del tumor primario

Riesgo de recurrencia :

6% en 10 años

8% en 20 años

2.- Cirugía Laparoscopia

3.- Ablación con etanol

4.- Radioterapia

# TRATAMIENTO

---

5.- Embolización de la Arteria Hepática

6.- Radiofrecuencia y Crioablación

7.- Radioembolización

8.- Trasplante de hígado

9.- Quimioterapia

Streptozocina

Doxorubicina

Etoposido

carboplatino

# MARCADORES TUMORALES

---

CROMOGRANINA

SINAPTOFISINA

### AJCC criteria for histologic grade of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract

Grade	Mitotic count (per 10 HPF)*	Ki-67 index (percent) †
G1	<2	≤2
G2	2 to 20	3 to 20
G3	>20	>20

Cellular pleomorphism is not a useful feature for grading carcinoid tumors. High proliferative index has been linked with more aggressive behavior. The above grading scheme has been proposed for neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract.

\* HPF: high power field; 10 HPF = 2 mm<sup>2</sup>, at least 40 fields (at 400x magnification) evaluated in areas of highest mitotic density.

† MIB1 antibody; percent of 2000 tumor cells in areas of highest nuclear labeling.

Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer New York, Inc.

Table 52740 Version 14.0



## Histologic grading for neuroendocrine tumors based on mitotic count and Ki67 labeling index, by classification and year

		WHO <sup>[1]</sup> (2004)	Moran <sup>[2]</sup> (2000)	WHO <sup>[3]</sup> (2000)	Hochwald <sup>[4]</sup> (2002) AFIP <sup>[5]</sup> (2007)	WHO <sup>[6]</sup> (2004)	ENETS <sup>[7,8]</sup> (2006) AJCC <sup>[9]</sup> (2009) WHO <sup>[10]</sup> (2010)
<b>Organ system</b>		Lung, thymus	Thymus	GI	Pancreas	Pancreas	GI, pancreas
<b>Mitotic rate</b>	G1	<2/2 mm <sup>2</sup>	<3/10 hpf	NA	<2/50 hpf	<2/2 mm <sup>2</sup>	<2/2 mm <sup>2</sup>
	G2	2-10/2 mm <sup>2</sup>	4-9/10 hpf	NA	2-10/50 hpf	2-10/2 mm <sup>2</sup>	2-20/2 mm <sup>2</sup>
<b>Ki67</b>	G1	NA	NA	NA	NA	<2 percent	≤2 percent (<3 percent)
	G2	NA	NA	NA	NA	>2 percent	3-20 percent
<b>Other parameters</b>		Necrosis	Necrosis	Size, invasion, metastasis	Necrosis	Size, invasion, metastasis	None

NA: not applicable; G1: low grade, benign behavior, or typical carcinoid (lung); G2: intermediate grade, uncertain behavior, or atypical carcinoid (lung).

### References:

1. Travis WD. The concept of pulmonary neuroendocrine tumours. In: *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*, Travis WD, et al, Editors. IARC Press, Lyon, France, 2004, p.19.
2. Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid tumor) of the thymus. A clinicopathologic analysis of 80 cases. *Am J Clin Pathol* 2000; 114:100.
3. Brown DC, Gatter KC. Ki67 protein: the immaculate deception? *Histopathology* 2002; 40:2.
4. Hochwald SN, Zee S, Conlon KC, et al. Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups. *J Clin Oncol* 2002; 20:2633.
5. Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. *Tumors of the pancreas*. ARP/AFIP, Washington DC, 2007, p.422.
6. Kloppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014:13.
7. Rindi G, Kloppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449:395.
8. Rindi G, Kloppel G, Couvelard A, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451:757.

# SEGUIMIENTO

---

## 1.- Corto Plazo

De 3 a 6 meses post resección:

marcadores tumorales

Tomografía computarizada

Resonancia Magnética

## 2.- Largo Plazo

De 6 a 12 meses

Marcadores Tumorales

GRACIAS

---