

# TRATAMENTO CIRÚRGICO DOS INSULINOMAS DO PÂNCREAS

## *Surgical treatment of pancreatic insulinomas*

Flávia Thaiana **BONATO**<sup>1</sup>, Júlio Cezar Uili **COELHO**<sup>1,2</sup>, Andrea **PETRUZZIELO**<sup>1</sup>,  
Jorge Eduardo Fouto **MATIAS**<sup>1</sup>, Gustavo Arantes **FERREIRA**<sup>1</sup>

Trabalho realizado no <sup>1</sup>Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR e <sup>2</sup>Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, PR, Brasil.

**RESUMO – Racional** - O insulinoma do pâncreas é neoplasia neuroendócrina proveniente das células beta das ilhotas pancreáticas. Apesar de rara, é a neoplasia endócrina pancreática mais comum, com cerca de quatro casos por milhão de pessoas. O tratamento preferencial dos insulinomas é cirúrgico. **Objetivo** - Analisar as características clínicas, epidemiológicas, cirúrgicas e anatomopatológicas dos pacientes tratados na última década em dois serviços. **Métodos** - Foram revisados retrospectivamente os prontuários dos pacientes submetidos à cirurgia para tratamento de insulinoma no período de 1999 a 2011. Dados demográficos, tipo e duração dos sintomas, associação ou não à síndrome endócrina e exames diagnósticos foram obtidos dos registros de prontuários. Analisaram-se, também, o método cirúrgico, achados intra-operatórios e complicações imediatas e tardias. **Resultados** - Dezesesseis pacientes com diagnóstico de insulinoma foram submetidos ao tratamento cirúrgico. Foram excluídos dois por falta de registros completos no prontuário. Do total, 68,7% eram mulheres. A idade variou de 20 a 60 anos, com média de 39 anos. Apenas um caso era associado à síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 1. Sintomas neuropsiquiátricos, principalmente a síncope, foram os mais comuns. A duração média das manifestações clínicas até o diagnóstico foi de um ano e meio. Exames de imagem foram utilizados em todos os pacientes com 68,7% de localização pré-operatória do tumor. Todas as operações foram realizadas de forma convencional (aberta), sem uso da laparoscopia. As lesões foram identificadas em todas as porções do pâncreas sendo a maioria na cabeça pancreática. O alívio dos sintomas só não foi obtido em um paciente. Não houve óbito entre os pacientes analisados. **Conclusão** - O diagnóstico de insulinoma é frequentemente estabelecido após vários meses do início das manifestações clínicas e o tratamento cirúrgico é curativo na quase totalidade dos pacientes.

**DESCRIPTORIOS** - Insulinoma. Neoplasias. Pâncreas.

### **Correspondência:**

Flávia Thaiana Bonato,  
e-mail: flatb\_@hotmail.com

Fonte de financiamento: não há  
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação:  
Aceito para publicação:

**ABSTRACT – Background** - Insulinoma is a pancreatic neuroendocrine tumor originated from pancreatic islet beta cells. Although rare, is the most common pancreatic endocrine tumor, with about four cases per million people. The preferential treatment of insulinoma is surgical. **Aim** - To analyze the epidemiological, pathological, clinical and surgical patients treated in the last decade in two surgical services. **Methods** - Were retrospectively reviewed the medical records of patients undergoing surgical treatment of insulinoma in the period of 1999 to 2011. Demographic data, type and duration of symptoms, associated or not with endocrine syndrome and diagnostic tests were obtained from medical records. Were analyzed the method of surgery, intraoperative findings and immediate and late complications. **Results** - Sixteen patients with insulinoma underwent surgical treatment, 68,7% were women. The age ranged from 20 to 60 years, with a mean age of 39 years. Only one case was associated with multiple endocrine neoplasia type 1. Neuropsychiatric manifestations, mainly syncope, were the most prevalent. The average duration of clinical manifestations until the diagnosis was one year and a half. Imaging tests were used in all patients with 68.7% of preoperative tumor localization. All operations were performed in a conventional (open) manner, without use of laparoscopy. The lesions were identified in all portions of the pancreas with the majority in the pancreatic head. Relief of symptoms was not obtained only in one patient. There were no deaths among the patients. **Conclusion** - The diagnosis of insulinoma is often established after several months of the onset of clinical manifestations and surgical treatment is curative in almost all patients.

**HEADINGS** - Insulinoma. Neoplasm. Pâncreas.

## INTRODUÇÃO

O insulinoma do pâncreas é neoplasia neuroendócrina proveniente das células beta das ilhotas pancreáticas. Foi primeiramente descrita por Nicholls em 1902<sup>7</sup> e Wilder em 1927<sup>15</sup>, porém houve melhor compreensão da doença a partir dos estudos de Whipple e Frantz em 1935<sup>14</sup>. Apesar de rara, é a neoplasia endócrina pancreática mais comum, com cerca de quatro casos por milhão de pessoas<sup>1</sup>.

O marco dela é a tríade de Whipple, que se caracteriza por sintomas de hipoglicemia, baixo nível de glicose no sangue (40 a 50 mg/dL) e alívio dos sintomas com a administração endovenosa de glicose. Apesar de clássica, a tríade não é por si só diagnóstica, podendo ser ocasionada por administração fictícia de hipoglicemiantes e por outras causas orgânicas de hiperinsulinismo. A dosagem de insulina sérica mostra-se útil para o diagnóstico, sendo importante a demonstração de insulina elevada (>5 microU/mL) durante episódio de hipoglicemia sintomática. A relação entre a insulina (microU/mL) e a glicose (mg/dL) > 0,4 é muito sugestiva, assim como níveis aumentados de peptídeo C (> 2 nmol/L)<sup>3,8</sup>. Níveis aumentados de peptídeo C também são de valia diagnóstica, pois excluem a possibilidade de doença factícia.

A maioria dos insulinomas é benigno (somente 5-10 % de malignidade), quase sempre são únicos (somente 10% múltiplos, e esses geralmente são associados à síndrome NEM 1), pequenos e têm distribuição uniforme pelo parênquima pancreático<sup>2,3</sup>.

O tratamento preferencial é cirúrgico realizado de forma convencional ou laparoscópica, e associado ou não a método adicional de localização da lesão no intra-operatório<sup>1,9,11</sup>.

O presente estudo tem como objetivo analisar as características clínicas, epidemiológicas, cirúrgicas e anatomopatológicas dos pacientes tratados na última década em dois serviços em Cirurgia do Aparelho Digestivo.

## MÉTODOS

Foram revisados retrospectivamente os prontuários dos pacientes submetidos à cirurgia para tratamento de insulinoma nos serviços de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e do Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital Nossa Senhora das Graças, em Curitiba, Paraná, Brasil, no período de 1999 a 2011. Foram excluídos dois pacientes por falta de registros completos no prontuário.

Dados demográficos, tipo e duração dos sintomas, associação ou não à síndrome endócrina e exames diagnósticos foram obtidos dos registros de prontuários.

Analisou-se também, o método cirúrgico, achados intra-operatórios e complicações. Considerou-se a qualidade da ressecção com base na classificação R, da International Union Against Cancer – UICC (Rx = a presença de tumor residual não pôde ser avaliada; R0 = sem doença residual; R1 = doença residual microscópica e R2 = doença residual macroscópica)<sup>12</sup>. Características das peças cirúrgicas em relação ao tamanho, histologia e invasão foram revistas.

Por fim, no pós-operatório, revisaram-se as complicações imediatas e tardias, assim como a resolutividade dos sintomas.

## RESULTADOS

Dezesseis pacientes com diagnóstico de insulinoma foram submetidos ao tratamento cirúrgico.

A Tabela 1 mostra as características demográficas da população estudada. Onze pacientes eram mulheres (68,7%) e a média de idade foi de 39 anos. O índice de massa corpórea (IMC) variou de 22,3 a 44,1. Apenas um paciente era pardo, o restante de raça branca. Apenas um caso era associado à síndrome de neoplasia endócrina múltipla 1 (NEM 1). Nenhum paciente apresentava história familiar de insulinomas.

TABELA 1 – Dados demográficos dos pacientes com insulinoma (n = 16)

Sexo (fem/masc em %)	68,7/35,5
Idade	39,6 (20-60)
IMC	26,4 (22,3-44,1)
Raça (branca em %)	93,7

Em relação aos hábitos de vida e comorbidades, 12% dos pacientes eram tabagistas e 25% etilistas. Como doenças associadas, foram observados dois casos de hipertensão arterial sistêmica, um de rim policístico, um de hipotireoidismo, um de febre reumática e um de dermatite atópica grave.

As manifestações clínicas apresentadas são mostradas na Tabela 2, com média de duração de cerca de um ano e meio (19,5 meses), porém com três casos de quatro anos de duração. A clínica prevalente foi de sintomas neuropsiquiátricos. O sintoma mais comum foi a síncope, ocorrendo em mais de 40% dos pacientes. Houve sintomas extremos, como uma paciente que era oligossintomática, sentindo apenas mal estar indefinido durante as crises e outro, que teve seu diagnóstico após quadro de coma hipoglicêmico. Nenhum paciente apresentou perda ponderal, cinco não tiveram alterações e o restante teve ganho de peso considerável, com média de 8,6 kg. Todos os pacientes obtinham alívio imediato dos seus sintomas com administração de glicose.

Os métodos diagnósticos foram os laboratoriais e de imagem. A glicemia de jejum evidenciou níveis inferiores a 50 mg/dL em todos os pacientes. Houve

**TABELA 2** – Manifestações clínicas dos pacientes com insulinoma (n= 16)

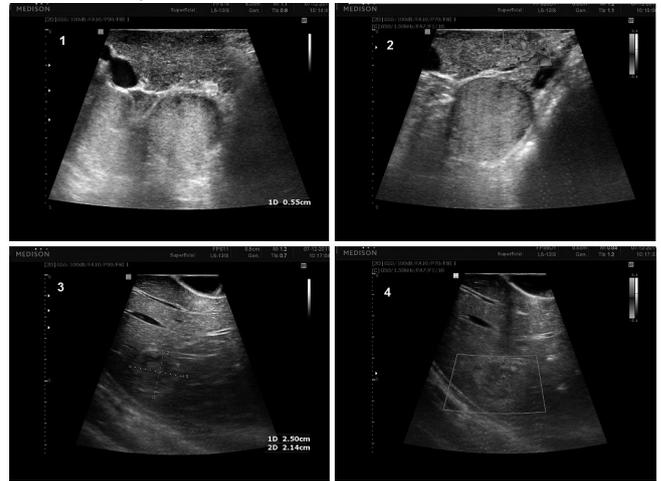
Duração (meses)	19,5 (3-48)
Síncope (%)	43,7%
Convulsões (%)	37,5%
Vertigem (%)	37,5%
Confusão (%)	31,2%
Sudorese (%)	31,2%
Tremores (%)	18,7%
Exacerbação com exercício (%)	31,2%
Ganho ponderal (kg)	8,68 (2-20)

variação de 18 a 46 mg/dL, com média de 35 mg/dL. O teste do jejum prolongado foi realizado em 93,7% dos pacientes, com positividade em todos eles. A dosagem da insulina sérica em jejum foi realizada em todos os doentes e a relação insulina/glicemia foi obtida com valores acima de 0,4 em 75% deles. O peptídeo C foi dosado em 10 pacientes, com seu valor máximo em 4,9 nmol/L. Em alguns pacientes a investigação laboratorial incluiu dosagens de outros hormônios para exclusão de outras causas de hipoglicemia.

Os exames de imagem foram utilizados em todos os pacientes com 68,7% de localização pré-operatória do tumor. Ultrassonografia foi utilizada em nove pacientes e conseguiu detectar alguma lesão (como por exemplo, massa hipoecóica) somente em três pacientes. A tomografia computadorizada teve sucesso em detectar a lesão em quatro dos 16 pacientes em que foi realizada (25%). Todas as lesões detectadas pela tomografia tinham mais de 1,5 cm (a maior com 11 cm). Treze pacientes necessitaram de um segundo método de imagem, cinco de um terceiro e quatro de um quarto para correta identificação da lesão. De oito ressonâncias magnéticas realizadas somente duas foram positivas para identificação do tumor (25%). A ultrassonografia endoscópica foi utilizado em quatro pacientes pré-operatoriamente com sucesso na localização da lesão em todos eles. Arteriografia seletiva do tronco celíaco foi utilizada em um doente, sem sucesso em localizar a lesão.

Todas as operações foram realizadas de forma convencional, sem uso da laparoscopia. Foram realizadas sete enucleações simples, cinco pancreatectomias distais, duas pancreatectomias subtotais, duas pancreatectomias corpo caudais associadas à enucleação (sendo uma delas associada também à remoção das paratireoides no mesmo ato cirúrgico – paciente com NEM1). Em cinco procedimentos houve associação de esplenectomia (todos procedimentos realizados antes de 2005, pancreatectomias distais com ou sem enucleação associada, com envolvimento esplênico visto em dois casos). O tempo cirúrgico variou entre 150 minutos a seis horas. Em um dos casos a lesão não era palpável pelo cirurgião. Ultrassonografia intra-operatória foi utilizada como método auxiliar à palpação em 14 casos, com positividade para localização da lesão em todos eles. A Figura 1 mostra as imagens do processo de identificação de uma

lesão por ultrassonografia intra-operatória, verificação da vascularização da mesma e relação com o ducto pancreático em um dos pacientes da série. O exame não foi realizado em um caso onde a lesão tinha 12 cm e envolvia o baço e em outro caso de lesão de 2 cm na cabeça do pâncreas.



**FIGURA 1-** Localização intra-operatória da lesão com o uso da ultrassonografia associada à palpação, numerada de acordo com a sequência de obtenção das imagens, com análise da lesão, da vascularização e relação com o ducto pancreático

As lesões foram identificadas em todas as porções do pâncreas sendo a maioria, 31%, na cabeça pancreática. Houve fragmento enviado para biópsia de congelamento intra-operatória em 11 casos, com seis laudos sugestivos de neoplasia endócrina, quatro de neoplasia de provável comportamento benigno e um sugestivo de adenocarcinoma. Todos os pacientes tinham sua glicemia monitorizada intra-operatoriamente e não houve complicação imediata em nenhum caso.

O alívio dos sintomas só não foi obtido em uma paciente. Todos tiveram hiperglicemia nos primeiros pós-operatórios, exceto a paciente que não obteve melhora dos sintomas. A média de internamento foi de 18 dias.

Sete pacientes evoluíram com fístula pancreática, quatro com infecção de ferida operatória e quatro com coleções intra-abdominais. Um paciente apresentou fibrilação atrial com instabilidade no 5º dia do pós-operatório e foi cardiovertido. Houve um caso de pseudocisto pancreático de 20 mm diagnosticado cinco meses após o procedimento cirúrgico. Um paciente evoluiu com hérnia incisional e diabetes tardiamente. Não houve óbito entre os pacientes.

Na análise da peça, as dimensões das lesões variaram de 0,68 cm a 12 cm, com a grande maioria com dimensões ao redor de 1,5 cm em seu maior eixo. A localização foi em toda a extensão pancreática, com cinco achados na cabeça, três no corpo, três na transição corpocaudal, três na cauda e dois no processo uncinado. O diagnóstico histológico mais prevalente foi de tumor neuroendócrino bem diferenciado de comportamento incerto. Em apenas um dos casos a análise mostrou tumor

invasor (lesão de 12 cm, com envolvimento esplênico). As margens foram R0 em nove pacientes, R1 em dois e não relatada nos outros casos. Os linfonodos foram livres de doença em todos os casos, exceto naquele em que já havia invasão documentada.

## DISCUSSÃO

Devido à baixa incidência dos insulinomas, a maioria dos estudos é de poucos casos ou multi-institucionais. Recomendações sobre a investigação pré-operatória, melhor técnica cirúrgica e fatores prognósticos ainda são motivo de discussões<sup>5</sup>. Dos tumores neuroendócrinos pancreáticos o insulinoma é o mais comum, representando 70% deles<sup>1,3,8</sup>.

Na presente série, houve prevalência maior no sexo feminino (68%), em conformidade com os dados de grandes casuísticas<sup>1,6,8</sup>. A idade dos pacientes situou-se ao redor dos 40 anos, com 81% dos pacientes com idade inferior aos 50 anos. A maioria dos pacientes com esta neoplasia situa-se entre 30 e 60 anos, embora existam relatos de ocorrência da doença nos extremos de idade<sup>1,4</sup>.

O diagnóstico pode ser difícil em alguns casos devido à predominância dos sintomas neuropsiquiátricos que têm múltiplos diagnósticos diferenciais. O maior atraso foi de quatro anos, com média de um ano e meio para obtenção do diagnóstico.

Por se tratarem de hospitais com programa de residência médica os pacientes foram extensivamente investigados com exames laboratoriais, sendo importante principalmente a dosagem de peptídeo C para exclusão de doença factícia em alguns casos. O teste da hipoglicemia com jejum prolongado é amplamente aceito para obtenção do diagnóstico com grande positividade, assim como demonstrado na presente casuística<sup>5,11</sup>.

Depois de firmado o diagnóstico, outro desafio é a localização do tumor, uma vez que em sua grande maioria trata-se de tumores pequenos, assim como os da presente série, que em sua maioria tinham menos de 1,5 cm em seu maior eixo<sup>9,10</sup>. Existem diversos métodos de imagem disponíveis, sendo necessário geralmente mais de um deles para localização da lesão. A tomografia mostrou positividade de 25%, similar a de outras séries, porém abaixo da sensibilidade descrita de 63% para tomografia helicoidal<sup>5,13</sup>. A ultrassonografia mostrou positividade de 33%, bem acima do descrito, o que pode ser explicado pelo tamanho e localização das três lesões encontradas por meio do ultrassom nesta casuística. O exame pré-operatório de maior acurácia foi a ultrassonografia endoscópica, que teve 100% de positividade. Em 31% dos casos os pacientes foram levados à cirurgia sem localização pré-operatória do tumor. Nesses, houve resolução do problema com a ultrassonografia intra-operatória associada à palpação, método já bem descrito como de alta sensibilidade na literatura e que conseguiu sucesso em 100 % dos casos neste estudo.

Nesta casuística, o tumor foi discretamente mais prevalente na cabeça pancreática, sendo que a literatura mostra distribuição igual no parênquima pancreático<sup>2,3,8</sup>.

Não houve óbitos. A morbidade pós-operatória foi de 43,7%, sendo a fistula pancreática a principal causa. Destas, porém, houve resolutividade espontânea em todas, com o maior tempo de internamento de 40 dias.

Quase todos os pacientes apresentaram resolutividade imediata dos seus sintomas apresentando hiperglicemia já nos primeiros dias de pós-operatório, exceto uma paciente. Essa teve lesão identificada e enucleada no intra-operatório, persistiu com níveis mais baixos de glicemia nos dias subsequentes à operação, melhores que os prévios, mas ainda baixos. Recebeu alta com octreotide de longa duração com controle satisfatório dos sintomas em regime ambulatorial.

## CONCLUSÃO

O diagnóstico de insulinoma é frequentemente estabelecido após vários meses do início das manifestações clínicas e o tratamento cirúrgico é curativo na quase totalidade dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Apodaca-Torrez FR, et al. Insulinoma do Pâncreas – Diagnóstico e tratamento. *Arq Gastroenterol.* 2003;40(2):73-79.
2. Ellison EC, Wise SR, Johnson JA. Endocrine tumors of the pancreas. In: Moody FG, editor. *Surgical treatment of digestive disease.* 2nd ed. Chicago: Year Book Med Publ;1990. p. 545-598.
3. Finlayson E, Clark OH. Surgical treatment of insulinomas. *Surg Clin North Am.* 2004;84(3):775-85.
4. Grosfeld JL, Vane DW, Rescorla FJ, McGuire W, West KW. Pancreatic tumors in childhood: analysis of 13 cases. *J Pediatr Surg.* 1990;25:1057-62.
5. Kuzin NM, et al. Preoperative and intraoperative topographic diagnosis of insulinomas. *World J Surg.* 1998;22(6):593-7.
6. Machado MCC, et al. Tratamento cirúrgico dos insulinomas-estudo de 59 casos. *Rev Ass Medica Bras.* 1998;44(2):159-166.
7. Nicholls AG. Simple adenoma of the pancreas arising from an island of Langerhans. *J Med Res.* 1902;8:385-95.
8. Nikfarjam M, et al. Improved Contemporary Surgical Management of Insulinomas – A 25-year experience at Massachusetts General Hospital. *Annals of Surgery.* 2008;247(1):165-172.
9. Rosa ACF et al. *Radiol Bras.* 2006;39(5):361-365.
10. Stark DD, Moss AA, Goldberg HI, Deveney CW, Way L. Computed tomography and nuclear magnetic resonance imaging of pancreatic islet cell tumors. *Surgery* 1983; 94:1024-7.
11. Stefanini P, Carboni M, Patrassi N et al. Beta-islet cell tumor of the pancreas. Results of a study of 1,067 cases. *Surgery.* 1974;75:597-609.
12. *TNM Classification of Malignant Tumors.* 6th ed. Sobin LH, Wittekind CH, editor. John Wiley & Sons; 2002.
13. Valente TON, Bertevello PL, Waitzberg DL, Gama-Rodrigues J. Tratamento cirúrgico videolaparoscópico de insulinomas utilizando ultra-sonografia intra-operatória. *Arq Gastroenterol.* 2007;44(1).
14. Whipple AO, Frantz VK. Adenoma of islet cells with hyperinsulinism. *Ann Surg.* 1935;101:1299-1335.
15. Wilder RM, Allan FN, Power MH, Robertson HE. Carcinoma of the islands of the pancreas. *JAMA.* 1927;89:348-55.