

**Nesidioblastosis: hipoglucemia hiperinsulinémica persistente en la infancia**

**Nesidioblastosis: persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in the childhood**

**Dra. Kesia Granela Cortiñas, Dr. Antonio Gutierrez Macias, Dr.C. Frank Ernesto Medina Ali, Dra. Teresa Montesinos Estevez, Dr. Dimas Perón Rodríguez y Dr. Amado Campos Plasencia**

Hospital Provincial Pediátrico Docente "Eduardo Agramonte Piña", Camagüey, Cuba.

**RESUMEN**

Se presentan 2 casos clínicos de recién nacidas que, entre otros síntomas, presentaron cifras bajas de glucemia mantenidas (menores 2,2 mmol/L), por lo que fueron evaluadas en el Servicio de Endocrinología del Hospital Provincial Pediátrico Docente "Eduardo Agramonte Piña" de Camagüey, donde se les diagnosticó nesidioblastosis -- hipoglucemia neonatal persistente --. En una de las pacientes el tratamiento médico resultó favorable, pero en la otra fue necesario realizar la pancreatometomía subtotal. Actualmente ambas afectadas reciben esquemas terapéuticos adecuados a sus necesidades clínicas.

**Palabras clave:** nesidioblastosis, hipoglucemia hiperinsulinémica persistente, pancreatometomía subtotal, hospitales pediátricos.

**ABSTRACT**

Two case reports of female newborns are presented who, among other symptoms, presented with low concentrations of maintained glucemia (lower than 2,2 mmol/L), so they were evaluated in the Endocrinology Service of "Eduardo Agramonte Piña" Teaching Pediatric Provincial Hospital in Camagüey, where they were diagnosed nesidioblastosis-- persistent neonatal hypoglycemia --. In one of the patients the medical treatment was favorable, but in the other it was necessary to carry out a subtotal pancreatotomy. At present both patients receive therapeutic schedules adjusted to their clinical needs.

**Key words:** nesidioblastosis, persistent hyperinsulinemic hypoglycemia, subtotal pancreatotomy, pediatric hospitals.

**INTRODUCCIÓN**

El término nesidioblastosis fue acuñado por Laidlaw<sup>1</sup> en 1938; sin embargo, el síndrome hipoglucémico hiperinsulinémico del recién nacido fue descrito hace más de 40 años por McQuarrie,<sup>2</sup> como la proliferación celular diseminada y difusa de los islotes. Su nombre proviene del griego "nesidion" (islote) y "blasto" (germen), y su causa es desconocida.<sup>1</sup>

No obstante, el avance en el conocimiento de este síndrome ha llevado a cambiar las antiguas denominaciones "hipoglucemia idiopática de la infancia", "hipoglucemia leucina sensible", "insulinoma neonatal", "microadenomatosis pancreática" y "nesidioblastosis",

por las actuales "hiperinsulinismo congénito", "hipoglucemia hiperinsulinémica del recién nacido o de la infancia" o "hiperinsulinismo neonatal persistente".<sup>3</sup>

De igual manera, constituye la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en la infancia temprana, con una incidencia global de 1 por cada 30 000 a 50 000 nacidos vivos. En poblaciones de tradición endogámica llega a 1 por 2 500.<sup>4</sup>

Respecto a su fisiopatología, ya se han descrito 8 mutaciones genéticas de diferentes sitios (ABCC8, KCNJ11, HADH1, GCK, GLUD1, SLC16A1, UCP2 y HNF4a), y cada una de ellas genera una variada respuesta al tratamiento. Estas mutaciones afectan a los genes de diferentes enzimas que determinan un estado de despolarización permanente de la célula  $\beta$  y, consecuentemente, una secreción insulínica continua que no responde a la concentración de glucemia.<sup>4-6</sup>

Cabe señalar que el cuadro clínico es habitualmente característico: crisis hipoglucémicas agudas, intensas, prolongadas y rebeldes al tratamiento; "gran intranquilidad"; palidez; sudación; apatía; irritabilidad; rechazo al alimento; convulsiones y coma.<sup>7</sup>

Por otro lado, el síndrome de Beckwith-Wiedemann, el hipopituitarismo, la insuficiencia renal y los defectos congénitos del metabolismo forman parte del diagnóstico diferencial. Durante el proceso diagnóstico se deben medir los niveles de insulina, hormona del crecimiento, cortisol, lactato, ácidos grasos libres y cetonas; también se deben evaluar los gases arteriales.<sup>7</sup>

La cetonemia es el parámetro más importante. Un estado no cetósico con ácidos grasos libres bajos, indica hiperinsulinismo. El diagnóstico de hiperinsulinismo se logra realizar a través de pruebas bioquímicas que evidencien hipoglucemia, como es el perfil glucémico, con valores elevados de insulinemias, péptido C, cortisol y hormona de crecimiento; así como la relación glucemia (mg/dL) – insulinemia (mU/mL) (IIG) patológica y el cociente corregido: insulina (mU/mL) x 100/ glucosa (mg/dL)-30 con cifras normales mayores de 50.<sup>7</sup>

Se refieren, además, la determinación seriada de insulina y glucosa mediante la canalización de la vena porta en el páncreas, tras estimulación con calcio intraarterial y, recientemente, la tomografía por emisión de positrones con F-fluoro L-dopa, que ha demostrado tener claras ventajas sobre la primera. Las técnicas de imagen convencionales (ecografía, tomografía axial y resonancia magnética) no aportan datos en este sentido ni en el diagnóstico de hiperinsulinismo congénito.<sup>8</sup>

El diazóxido, la hormona del crecimiento (HGH) y los esteroides (hidrocortisona), unidos a la administración de glucosa hipertónica y a la alimentación enteral, son drogas definidas en el tratamiento farmacológico. La hidroclorotiazida actúa sinérgicamente con el diazóxido en la apertura de los canales de potasio. El uso combinado con diazóxido disminuye la retención hidrosalina y potencia el efecto hiperglucemiante. Se han utilizado, además, análogos de la somatostatina (octreótido), con los cuales, hasta el momento, no se ha demostrado buena tolerancia, a pesar de ser un importante inhibidor de la secreción de la insulina. Recientemente se ha empleado también la nifedipina como agente bloqueador del canal de calcio.<sup>3,4</sup>

En los pacientes graves, si el tratamiento médico no resulta útil, se indica la intervención quirúrgica que consiste en una pancreatometomía subtotal (90-95 %), y se deja solo una pequeña porción de la cabeza del páncreas en el colédoco.<sup>3-10</sup>

Asimismo la recuperación posoperatoria debe transcurrir en la Unidad de Cuidados Intensivos con vigilancia estricta de la glucemia, pues se puede presentar una diabetes mellitus con cetoacidosis diabética o un coma hiperosmolar, o, por el contrario, puede persistir la hipoglucemia y entonces se requeriría el tratamiento con diazóxido o una reintervención quirúrgica. Durante la infancia se posee una tendencia muy grande a iniciar una diabetes juvenil insulino-dependiente.

Existen varios informes publicados desde 1935, a saber: 101 casos en Philadelphia, 24 pacientes en Bélgica, mientras que en Arabia Saudita y Finlandia se notifican incidencias de 1 cada 2 500 para el primero y 1 de 3 200 para el segundo. En igual forma, en Colombia, México, Chile, Uruguay, Honduras; en general, en América Latina, se han presentado series de casos o casos aislados, y ha llamado la atención que algunos de estos pacientes han fallecido por esta causa.<sup>3-10</sup>

En Cuba, por otra parte, en el año 1998 se publicó un estudio<sup>7</sup> sobre el comportamiento de las enfermedades endocrino-pancreáticas con requerimiento de tratamiento quirúrgico, que reveló la existencia de 4 pacientes en un periodo de 27 años; de igual modo, en el año 2012, en Santiago de Cuba se sumó a esta cifra el caso de un recién nacido.<sup>4</sup>

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Paciente de piel blanca, nacida por parto distócico debido a rotura prematura de las membranas a las 51 horas, en un tiempo gestacional de 38 semanas, con peso de 3 500 gramos e índice de Apgar 9/9. A las 16 horas del nacimiento presentó irritabilidad, sudoraciones, temblores, vómitos biliosos a repetición, glucemias mantenidas menores de 2,2 mmol/L.

Se inició tratamiento con flujos altos de dextrosa en 10-15 mg/kg/min y esteroides (hidrocortisona) en 5-10 mg/kg/día.

El examen físico indicó que la paciente era macrosómica, pero había perdido peso desde el nacimiento. Se supuso que la madre padecía diabetes mellitus.

Se sospecharon los diagnósticos siguientes:

- 1) Hipoglucemia sintomática controlada (transitoria-clásica).
- 2) Estenosis duodenal.
- 3) Sepsis probable, determinada por leucocitosis en el leucograma. Se indicaron los antimicrobianos amikacina más ceftriaxone, dados los riesgos y antecedentes.
- 4) Metabolopatías congénitas (se sospechaba una galactosemia).

En el Servicio de Cirugía se descartó dicha malformación, una vez realizado el estudio del tracto digestivo mediante técnicas contrastadas, fluoroscopia y ecografía abdominal. Posteriormente, se solicitó la valoración de los especialistas del Servicio de Endocrinología, quienes plantearon que la paciente padecía la enfermedad conocida como nesidioblastosis.

### Criterios diagnósticos

- No hepatomegalia. Se descartaron trastornos del metabolismo hepático.
- No cetosis ni desequilibrio hidromineral.
- Pruebas funcionales hepáticas sin alteraciones.
- No dislipidemias. Se descartaron alteraciones del metabolismo de los ácidos grasos.
- No acidosis metabólica. Se descartaron trastornos del metabolismo de los aminoácidos.

- Hormonas

- Cortisol: 15 083 mmol/L      CN: 750 mmol/L
- GH: 594  $\mu$ m/L              CN: 14  $\mu$ m/L
- Péptido C: 10,66 ng/L        CN: 3,5 ng/L
- Insulinemia: 18,2 mmol/L    CN: 10 mmol/L

CN: cifra normal

- Pruebas de glucemia

0,1; 3,4; 1,3; 7,7; 1,3; 1,1; 1,9; 0,4; 0,7; 0,8; 1,3; 2,9; 0,2; 3,1; 2,3; 4,0; 2,2; 2,7; 1,5; 2,6

- Índices

- IIG: 1,4                              CN: 0,3
- Insulinemia/ péptido C: 1,7      CN: 0,5
- Péptido C / glucemia: 0,32        CN: 0,5

IIG: índice insulínogénico: glucemia (mg/dL)/ insulinemia (mU/mL)  $\geq$  3 (valor normal)

### Esquema terapéutico

- Aportes de glucosa intravenosa según fuese necesario, asociadas a alimentación frecuente (cada 2-3 h) o a nutrición enteral nocturna a débito continuo, o ambas, y soporte esteroideo con el uso de hidrocortisona.
- Administración de diazóxido, en dosis inicial de 5 mg/kg/día y máxima de 25 mg/kg/día, dividido en 3-4 dosis por vía oral; la dosis fue modificada según la respuesta de la glucemia. Cuando la dosis necesaria rebasaba los 15 mg/kg/día, se asoció hidroclorotiazida a 1-2 mg/kg/día para evitar la retención hidrosalina, tan frecuentemente descrita como efecto secundario de las altas dosis de diazóxido.

Actualmente se mantiene con tratamiento médico, y como reacciones adversas al diazóxido presenta un cuadro de hirsutismo.

### Caso 2

Paciente de piel blanca, producto de un parto distócico como consecuencia de oligohidramnios, con tiempo gestacional de 38 semanas, peso de 450 g e índice de Apgar 9/9. No se refirió antecedente patológico familiar alguno.

En las primeras 24 horas de nacida presentó dificultad de adaptación, lo que fue solucionado con medidas médicas. Se constataron cifras bajas de glucemia mantenidas ( $< 2,2$  mmol/L) en las pruebas de glucemia, y se logró el control con flujos altos de dextrosa a 10-15 mg/kg/min por vía endovenosa, además de esteroides (hidrocortizona) a 5-10 mg/kg/día.

Asimismo, se solicitó la valoración de los especialistas del Servicio de Endocrinología, quienes diagnosticaron una nesidioblastosis, porque se cumplían los criterios clínicos.

- Hormonas

- Cortisol: 12 789 mmol/L      CN: 750 mmol/L
- GH: 249  $\mu$ m/L              CN: 14  $\mu$ m/L
- Péptido C: 17,32 ng/l        CN: 3,5 ng/l
- Insulinemia: 20,2 mmol/L    CN: 10 mmol/L

- Índices

- Insulinemia / glucemia: 0,5617    CN: 0,4
- Insulinemia / péptido C: 1,7        CN: 0,5
- Péptido C / glucemia: 0,32        CN: 0,5

- Pruebas de glucemia

1,1; 0,4; 0,3; 0,7; 1,2; 2,1; 1,3; 0,4; 2,7; 0,4; 1,3; 1,9; 2,2; 3,1; 0,9; 2,0; 2,2; 2,7; 1,5; 3,5

- Índices

- IIG: 1,7                              CN: 0,3
- Insulinemia/ péptido C: 1,7        CN: 0,5
- Péptido C /glucemia: 0,49        CN: 0,5

### Esquema terapéutico

Se empleó el mismo tratamiento que fuera aplicado en la primera paciente, pero este fracasó. Consecuentemente, se decidió practicar la pancreatectomía subtotal, con extirpación de 85-95 % del páncreas. La afectada evolucionó favorablemente luego del tratamiento quirúrgico (figura).



**Fig.** Paciente con buena evolución luego de pancreatectomía subtotal

### **Estudio inmunohistoquímico**

- Hiperplasia difusa insular con presencia de células secretoras de insulina

### **Seguimiento clínico en ambos casos**

A las 2 pacientes se les realiza periódicamente:

- Evaluación clínica del crecimiento por antropometría, edad ósea y evaluación neurológica.
- Evaluación del metabolismo de hidratos de carbono mediante la determinación anual de péptido C, hemoglobina glucosilada (HbA1C) e insulina y glucosa a través de las pruebas de glucemia (basal y luego del desayuno), o de una sobrecarga oral de glucosa si se sospecha alguna intolerancia.

### **COMENTARIOS**

La persistencia de hiperinsulinismo a largo plazo pudiera conducir a una segunda o tercera reintervención y, más tardíamente, a la diabetes mellitus y los trastornos de absorción intestinal, mayormente en los pacientes con fracaso de la medicación. El objetivo primordial del esquema terapéutico es mantener una glucemia normal para prevenir el daño neurológico. En general, aunque estos pacientes poseen una supervivencia muy corta, se puede aspirar a obtener buenos resultados evolutivos, si se logra un rápido diagnóstico y un tratamiento adecuado, para lo cual se necesita un equipo multidisciplinario unido y con criterios bien definidos.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Laidlaw GF. Nesidioblastoma, the islet tumor of the pancreas. *Am J Path.* 1938; 14(2): 125-34.
2. Raffel A, Krausch MM, Anlauf M, Wieben D, Braunstein S, Klöppel G, et al. Diffuse nesidioblastosis as a cause of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults: a diagnostic and therapeutic challenge. *Surgery.* 2007; 141(2): 179-84.
3. Speranza N, Telechea H, Giachetto G, Pérez MC. Hiperinsulinismo congénito: revisión de aspectos diagnósticos y terapéuticos a propósito de un caso clínico. *Arch Pediatr Urug.* 2008 [citado 6 Mar 2013]; 79(3).
4. Zaldívar Ochoa JR, Rodríguez Carballo A, Quesada Cortés M, Martínez Álvarez M, Santiago Oconnor A, Menéndez Rodríguez M. Nesidioblastosis: hipoglucemia hiperinsulínica persistente en un recién nacido. *MEDISAN.* 2012 [citado 6 Mar 2013]; 16(12).
5. Arnoux JB, de Lonlay P, Ribeiro MJ, Hussain K, Blankenstein O, Mohnike K, et al. Congenital hyperinsulinism. *Early Hum Dev.* 2010; 86(5): 287-94.
6. Flanagan SE, Kapoor RR, Banerjee I, Hall C, Smith W, Hussain K, et al. Dominantly acting ABCC8 mutations in patients with medically unresponsive hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Clin Genet.* 2011; 79(6): 582-7.

7. Carvajal Martínez F, Montesino Estévez T, Pérez Gesen C, Perón Rodríguez D, Rodríguez Gómez O, Soto Agüero L, et al. Enfermedad endocrino-quirúrgica pancreática en la infancia: presentación de 4 pacientes. *Rev Cubana Endocrinol.* 1998; 9(3): 221-8.
8. Nasir AM, Jurayyan A. Spectrum of endocrine disorders at the Paediatric Endocrine Clinic, King Khalid University Hospital, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. *Journal of Taibah University Medical Sciences.* 2012; 7(2): 99-103.
9. García Domínguez AM, Ramírez Mora JC. Manejo anestésico de hipoglucemia hiperinsulinémica persistente en niños del Hospital Infantil de México "Federico Gómez". Serie de casos. *Rev Mex Anest.* 2009; 32(3): 196-200.
10. Kapoor RR, Flanagan SE, James C, Shield J, Ellard S, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child.* 2009; 94(6): 450-7.

Recibido: 15 de marzo de 2013.

Aprobado: 20 de junio de 2013.

*Kesia Granela Cortiñas.* Hospital Provincial Pediátrico Docente "Eduardo Agramonte Piña", calle Dolores Betancourt, nr. 2 entre Domingo Puentes y Carretera de Santa Cruz del Sur, Camagüey, Cuba. Correo electrónico: [kgc@hpc.cmw.sld.cu](mailto:kgc@hpc.cmw.sld.cu)