Hiperinsulinismo en recién nacido

Dra. Sylvia Asenjo M.¹; Dra. Andrea Gleisner E.¹; Dra. Vera Wilhelm P.¹; Dr. Julio Salas C.²;
Dr. Sergio Treuer P.²; Dr. Sergio Rojas C.³; Dr. Francisco Mucientes F.⁴

Hyperinsulinism in the newborn

Two newborn infants with severe hypoglycemia secondary to hyperinsulinism are reported. The excessive insulin secretion was confirmed by radioimmunoassay. Resection of approximately 95% of the pancreatic tissue was performed in both patients, resulting in adequate control of their hypoglycemia. Preliminary histological studies of the pancreatic tissues showed nesidioblastosis with a small component of endocrine dysplasia in one of the cases, and endocrine dysplasia with a small component of nesidioblastosis in the other.

(Key words: Hypoglycemia, hyperinsulinism, nesidioblastosis, pancreatic endocrine dysplasia, newborn).

La hipoglicemia en el período neonatal, sintomática o no, es por lo general transitoria. La hipoglicemia recurrente o persistente es menos frecuente y se caracteriza por prolongarse después de la primera semana de vida y requerir aportes importantes de glucosa endovenosa para mantener la glicemia en rangos normales, constituye una urgencia médica y un problema diagnóstico y terapéutico. Sus causas pueden ser las anomalías hereditarias del metabolismo de los hidratos de carbono o de los aminoácidos, los déficit de hormonas de crecimiento, adrenocorticotrofin y cortisol o el hiperinsulinismo. Cualquiera sea la causa de este trastorno metabólico es indispensable su tratamiento adecuado para prevenir secuelas neurológicas.

Se describen dos casos de hipoglicemia persistente en recién nacidos, secundaria en ambos a hiperinsulinismo, que fueron tratados mediante resección subtotal del tejido pancreático con buenos resultados.

Casos Clínicos

1. Niña, nacida el 7 de junio de 1985, padres consanguíneos. Una hermana de sexo femenino y

peso de nacimiento de 5.500 g falleció a los 11 días de vida; otro de sexo masculino que pesó al nacer 5.000 g murió a los 23 días de vida, ambos en forma súbita, después de presentar decaimiento y cianosis. Dos hermanas vivas, una sana y otra en tratamiento por epilepsia. La madre había sufrido, además, un aborto espontáneo. La paciente fue producto del 6º embarazo, sin complicaciones, nació por cesárea electiva; peso al nacer: 3.700 g; talla: 56 cm; circunferencia craneana: 36 cm. Fue catalogada como recién nacida pretérmino, grande para la edad gestacional (Pr TGEG). 37 semanas, Apgar 9 (1 min) y 10 (10 min). A las 4 horas de vida sufrió crisis de cianosis, que coincidió con glicemia de 2 m mol x l (36 mg x dl) y se inició tratamiento con glucosa endovenosa, pero a las 18 horas de vida tuvo un episodio de apnea y rotación externa de las extremidades, con glicemia de 2,8 m mol x l (50 mg x dl) y a las 43 horas de vida estaba asintomática y la glicemia de control era de 1 m mol x l (18 mg x dl). A las 72 horas de vida fue trasladada a la unidad de recién nacidos del hospital Gmo. Grant Benavente de Concepción para su estudio, requiriendo aportes de glucosa superiores a 12 mg x kg x min para mantener la glicemia en los rangos normales. La proporción de hemoglobina glicosilada y las pruebas de tolerancia a la glucosa de la madre eran normales.

La ecotomografía abdominal fue normal y las mediciones de insulinemia y glicemia, correspondían a hiperinsulinismo (Tabla 1). A los 24 días de vida se le extirpó el 95% del tejido pancreático conservando el bazo. Presentó hipoglicemia durante la intervención pero ésta fue controlada mediante una dosis de insulina. Las insulinemias y glicemias realizadas 10 días des-

1. Endocrinología infantil, departamento de pediatría, Universidad de Concepción.
2. Residente becario, departamento de pediatría, Universidad de Concepción.
3. Cirujano infantil, Hospital Leonor Mascayano, Concepción.
4. Departamento de patología, Universidad de Concepción.

Tabla 1.

Paciente 1. Glicemia e insulinemia, antes y
después de la pancreatomectomía.

Glicemia* (m mol x l)	Insulinemia (μ U x ml)	Relación I/G** (μ U x ml / m mol x l)
Prepancreatomectomía		
3,5	12,0	3,3
2,5	34,0	13,6
3,1	26,0	8,4
Postpancreatomectomía		
4,0	8,8	2,2
6,5	7,4	1,1

m mol x l x 0,18 = g x l
(método de Somogy y Nelson)** Relación I/G normal: ≤ 6

pues de la intervención eran normales (Tabla 1).

En el estudio histológico del páncreas se encontró distribución difusa de células alfa y beta en los acinos y mezcla de estas células con las exocrinas; islotes septales muy aislados; hipertrofia celular en islotes bien formados; nesidioblastosis en conductos intralobulares e interlobulares, con leve predominio de las células alfa sobre las beta en dichas regiones. Se concluyó que había nesidioblastosis con leve componente de displasia endocrina.

La paciente fue controlada a los 3 meses de vida, mostraba buen desarrollo pondoestatural y sicomotor y en la ecotomografía no fue posible identificar el tejido pancreático.

2. Niña, nacida el 14 de julio de 1985, 5º hijo de padres sanos no consanguíneos. Una hermana falleció en el período de recién nacido, de causa no precisada, había pesado al nacer 4.000 g. Otras tres hermanas sanas. La paciente fue producto de un embarazo sin complicaciones, nació por parto vaginal en el hospital Gmo. Grant Benavente de Concepción. Sufrió asfixia neonatal

por extracción difícil de hombros, Apgar 2 (1 min) y 9 (10 min). Peso 4.550 g, talla 56 cm, circunferencia craneo 36 cm. Fue catalogada como RNTGEG, 39 semanas. A las 3 horas de vida se comprobó hipoglicemia y se trató de acuerdo con el esquema de Cornblath, requiriendo aportes de glucosa superiores a 20 mg x kg x min para mantener la glicemia en rangos aceptables. Se descartó diabetes materna (hemoglobina glicosada normal). La ecotomografía abdominal fue normal. Las mediciones de insulinemia y glicemia confirmaron el diagnóstico de hiperinsulinismo (Tabla 2). A los 25 días de vida se realizó tratamiento quirúrgico: el páncreas era de tamaño mayor que lo habitual y había tejido pancreático aberrante en la cara anterior de la tercera porción del duodeno. Se realizó la extirpación del 95% del páncreas y del páncreas aberrante. Durante la intervención presentó hiperglicemia que cedió espontáneamente. La insulinemia y la glicemia medidas diez días después de la operación fueron normales (Tabla 2).

El examen histológico de los tejidos resecados

Tabla 2.

Paciente 2: Glicemia e insulinemia,
pre y post pancreatomectomía.

Glicemia* (m mol x l)	Insulinemia (μ U x ml)	Relación I/G** (μ U x ml / m mol x l)
Prepancreatomectomía		
2,55	56,0	21,9
1,05	100,0	95,2
3,72	76,0	20,4
Postpancreatomectomía		
5,2	6,8	1,3

* m mol x l x 0,18 = g x l
(método de Somogy y Nelson)** Relación I/G normal: ± 6

reveló mala distribución del componente endocrino, con células alfa y beta entremezcladas con células acinares, islotes mal formados, islotes septales hipertróficos, hipertrofia leve de células endocrinas, leve componente de nesidioblastosis con células alfa y beta en estrecha relación con conductos intralobulares. Conclusión: displasia endocrina con leve componente de nesidioblastosis.

A los tres meses de vida estaba asintomática y tenía buen desarrollo pondoestatural y sicomotor.

DISCUSIÓN

La hipersecreción de insulina es una causa frecuente de hipoglicemia persistente en recién nacidos. El aspecto de estos pacientes se asemeja al de hijos de madres diabéticas y en ciertas ocasiones el diagnóstico no ofrece mayores dificultades, como en el caso del síndrome de Beckwith-Wiedemann. En otras oportunidades su reconocimiento no es fácil, pudiendo tratarse de hiperinsulinismos secundarios a hiperplasia de las células beta, adenomas pancreáticos únicos o múltiples, nesidioblastosis o displasia endocrina. En la actualidad no existe una clasificación histológica uniforme en estas afecciones pancreáticas¹. Laidlaw fue el primero en emplear el término nesidioblastosis en 1938 para referirse a la proliferación de islotes de células beta a partir del sistema canalicular pancreático². Estudios recientes han puesto en duda el significado de la nesidioblastosis en recién nacidos y la consideran como una etapa normal del proceso de maduración del tejido pancreático, ya que ha sido encontrada en recién nacidos normoglicémicos³.

Los dos pacientes relatados tienen en común el presentar hipoglicemia desde los primeros días de vida la que se prolongó más allá de la primera semana. En ambos las determinaciones plasmáticas de insulina revelan valores elevados tanto absolutos como en relación a la glicemia, siendo la relación $\text{insulinemia } \mu\text{U x ml} / \text{glicemia m mol x l}$ superior a seis en todos los casos^{4,5}. Ante la imposibilidad de instaurar un tratamiento médico con diazóxido por no disponer de este medicamento se procedió a tratamiento quirúrgico precoz, practicándose extirpación de aproximadamente 95% del páncreas. La extensión de la resección pancreática necesaria para controlar el hiperinsulinismo es motivo de controversias, pero la mayoría de las últimas publicaciones aconsejan resecciones casi totales del páncreas con conservación del bazo, cuando no se logra detectar un insulinoma en el acto quirúrgico^{1,6,7,8}. Ambos pacientes presentaron hiperglicemias transitorias

en las primeras 24 horas después de la cirugía: Moazan y cols relatan que uno de cuatro pacientes desarrolló diabetes insulín dependiente y malabsorción con posterioridad a una pancreatectomía de 99%⁶; Kramer y cols dicen que aproximadamente la mitad de los pacientes requieren insulina en algún momento de su evolución en forma transitoria¹. Martín y cols en un seguimiento de 4 meses a 22 años relatan que ningún paciente necesitó insulina ni enzimas pancreáticas. Esto probablemente se debe a la proliferación de los islotes celulares remanentes⁸.

En el primer caso podría haber un factor genético causal ya que existe el antecedente de consanguinidad en los padres y de dos hermanos macrosómicos fallecidos en el período de recién nacido de causa no identificada pero compatible con hipoglicemia. La primera publicación de nesidioblastosis familiar fue hecha por Woo y cols en 1976, posteriormente han sido descritos otros casos^{9,10}. En el segundo paciente no se advierte un componente familiar evidente.

RESUMEN

Se describen 2 pacientes, recién nacidos, con hipoglicemia secundaria a hiperinsulinemia. Se confirmó la hipersecreción de la hormona mediante radioinmunoanálisis en el plasma. Se extirpó 95% del tejido pancreático en ambos casos, lográndose el control de la hipoglicemia. Los dos pacientes tuvieron hiperglicemia transitoria en las primeras horas después de la operación, pero diez días más tarde sus insulinemias y glicemias eran normales y tres meses después mostraban desarrollos pondoestaturales y psicomotrices adecuados. El estudio histológico preliminar reveló nesidioblastosis y leve componente de displasia endocrina en uno de los casos y displasia endocrina con leve componente de nesidioblastosis en el otro.

REFERENCIAS

1. Kramer, J.L., Bell, M.J., De Schryver, K., Bower, R.J., Ternberg, J.L., White, N.H.: Clinical and histologic indications for Extensive Pancreatic Resection in Nesidioblastosis. *Am. J. Surg.* 143: 116, 1982.
2. Laidlaw, G.F.: Nesidioblastoma, the islet tumor of the pancreas. *Am. J. Pathol.* 14 (2): 125, 1938.
3. Ternberg, J.L.: Surgical treatment of idiopathic hyperinsulinemic hypoglycemia in children. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 88: 898, 1984.
4. Linhart, N., Strauch, Mouhep Leger, L.: Le rapport insulinémie/glycémie. Son intérêt diagnostique dans les tumeurs langerhausiennes hypoglycémiques. *Nouvelle Presse Méd.* 3: 1238, 1974.
5. Evrard, A., Berlier, A., Ruillon, A., Francois, R.: Le rapport insulinémie/glycémie. *Pediatric.* 1: 31, 1981.

6. Moazam, F., Rodgers, B.M., Talbert, J.L., Rosenbloom, A.L.: Near-Total Pancreatectomy in Persistent Infantile Hypoglycemia. Arch. Surg. 117: 1151, 1982.
7. Gruppuso, P.A., de Luca, F., O'Shea, P.A., Schwartz, R.: Near-Total Pancreatectomy for Hyperinsulinism. Spontaneous remission of resultant diabetes. Acta Paediatr. Scand. 74: 311, 1985.
8. Martin, L., Ryckman, F.C., Sheldon, C.A.: Experience with 95% pancreatectomy and splenic saavage for neonatal nesidioblastosis. Am. Surg. 200: 355, 1984.
9. Woo, D., Scopes, J.W., Polak, J.M.: Idiopathic Hypoglycaemia in sibs with morphological evidence of nesidioblastosis of the pancreas. Arch. Dis. Child. 51: 528, 1976.
10. Stanley Schwartz et cols.: Familial Nesidioblastosis: Severe Neonatal hypoglycemia in two families. J. Pediatr. 95: 44, 1979.