

Rev. Chil. Pediatr. 58 (4); 291-296, 1987

## Hipoglicemia neonatal por hipersinsulinismo y nesidioblastosis

Dr. Alfredo del Río M.<sup>1</sup>; Dra. María Dolores Tohá T.<sup>2</sup>; Dr. Jaime Cordero T.<sup>2</sup>;  
Dr. Juan José Latorre L.<sup>3</sup>

### Hyperinsulinism and severe neonatal hypoglycemia

Nine patients with hyperinsulinism, evidenced by severe, persistent, refractory hypoglycemia, abnormally high plasma insulin concentration ( $> 10 \mu\text{U} \times \text{ml}$ ) for actual blood glucose level ( $< 40 \text{mg} \times \text{dl}$ ), absence of cetonemia during hypoglycemia and hyperglycemic response to glucagon even in the presence of basal hypoglycemia, were seen from 1979 to 1986 in a metropolitan hospital of Santiago, Chile. In all them subtotal pancreatectomy (75 to 95% of pancreatic tissue) was performed and, at microscopic examination of their surgical specimens, hyperplasia of beta cells ( $n=5$ ), nesidioblastosis ( $n=3$ ) or normal tissue ( $n=1$ ) were seen. Two patients were reoperated because reappearance of hypoglycemia. Two infants died of septicemia after the operation and in the follow up period two children showed symptoms of severe psicomotor handicaps. The importance of early diagnosis and treatment of this condition is stressed.

(Key words: hyperinsulinism, hypoglycemia, neonatal, nesidioblastosis).

*(Ver trabajo relacionado en sección siguiente)*

El hiperinsulinismo, una de las múltiples causas de hipoglicemia en la infancia, reviste especial importancia por su gravedad, las dificultades en el manejo y su relación con secuelas neurológicas.

La incidencia de hipoglicemia en el período de RN varía entre 2 a 3 por cada 1.000 nacidos vivos y aumenta considerablemente en el grupo de RN de mayor riesgo,<sup>1</sup> sin embargo, en la gran mayoría de los casos es transitoria, y sólo en un pequeño porcentaje se hace refractaria a concentraciones elevadas de glucosa. Dentro de este último grupo, una de las etiologías más frecuentes es el hiperinsulinismo, siendo esta la causa principal de hipoglicemia sintomática persistente y refractaria a dosis elevadas de glucosa parenteral en el lactante menor de 1 año, asociándose en un porcentaje importante con secuelas neurológicas, especialmente en los lactantes menores de 6 meses.<sup>2</sup>

La hipoglicemia por hiperinsulinismo puede ser secundaria a alteraciones pancreáticas como: hiperplasia de células beta, adenomas únicos, múltiples o nesidioblastosis. Esta última lesión corresponde a un aumento del número de células Beta, que aparecen en relación al epitelio de los conductillos pancreáticos; para algunos, estos diferentes hallazgos histológicos formarían parte de

una sola entidad denominada nesidioblastosis o síndrome de dismaduración de células beta.

En los últimos años han sido publicados algunos casos clínicos aislados de RN con muerte súbita, en cuya anatomía patológica el único hallazgo ha sido alteraciones pancreáticas compatibles con nesidioblastosis<sup>4-6</sup>.

Los criterios para el diagnóstico de hiperinsulinismo son: hipoglicemia severa, persistente, a pesar de aportes de glucosa parenteral mayores de  $15 \text{mg} \times \text{kg} \times \text{min}$ ; recién nacido grande para la edad gestacional (RN GEG) con examen físico general normal; ausencia de antecedentes de diabetes materna; concentraciones de insulina inapropiadamente elevadas para las de glicemia (mayor de  $10 \mu\text{U} \times \text{ml}$ ) con glicemia inferior a  $0,4 \text{g} \times \text{l}$ ; ausencia de cetonemia durante la hipoglicemia; respuesta con hiperglicemia al suministro de glucagón, a pesar de la hipoglicemia<sup>2,3</sup>.

El propósito del presente trabajo es describir la experiencia de nuestro hospital, durante el período transcurrido entre los años 1979 y 1986, en lo que se refiere al diagnóstico, manejo y pronóstico de los pacientes con hipersinsulinismo.

### MATERIAL Y METODO

Se analizaron 9 pacientes atendidos entre octubre de 1979 y febrero de 1986, que reunían los criterios señalados para el diagnóstico de hiperinsulinismo, en los cuales se realizó pancreatectomía subtotal mediante el siguiente procedimiento:

1. Servicio de cirugía.
2. Servicio de pediatría.
3. Servicio de anatomía patológica, Hospital Luis Calvo Mackenna.

Después de abordar el páncreas a través del epiplón gástrico, se realizó revisión y palpación cuidadosa liberándolo por su borde inferior a partir de la cola. Disección, sección y ligadura de las ramas de la vena esplénica y vasos pancreáticos. Liberación del duodeno para visualizar la cabeza del páncreas, identificando el colédoco en su desembocadura duodenal. No se dejaron drenajes ni se realizó gastrotomía.

En todos los pacientes se practicó estudio histológico del tejido pancreático y biopsia hepática en 7 de ellos.

## RESULTADOS

De los 9 pacientes, 5 provenían de diferentes puntos del país y 4 de distintas áreas de la Región Metropolitana. No hubo diferencias con respecto al sexo; 7 de los 9 tenían antecedentes de ser RN GEG; uno de los RN adecuados para la edad (AEG) tenía 2 hermanos fallecidos de causa no precisada, a las 24 horas y a los 4 meses de edad, habiendo este último sufrido daño neurológico y convulsiones.

Los síntomas se iniciaron entre las 3 y 48 horas de vida en 7 casos, siendo los más frecuentes: cianosis, temblores, convulsiones e hipotonía. Un caso se manifestó como hipertermia, pesquisándose la hipoglicemia por hipoglucoorraquia, y el restante inició un cuadro convulsivo al tercer mes de edad (tabla 1).

Además del aporte de glucosa parenteral entre 8 y 15 mg x kg x minuto 2 pacientes habían recibido corticoides con respuestas aparentemente satisfactorias, permitiendo su alta con alimentación fraccionada, sin embargo ambos reingresaron 48 horas después con hipoglicemia y convulsiones.

Al examen físico destacaba sólo la presencia de hepatomegalia (7/9) entre 2,5 y 3,5 cm bajo el reborde costal, de consistencia normal (las biopsias hepáticas fueron normales).

Las cifras de glicemia en el momento del diagnóstico fueron inferiores a 0,1 g x l en 5 pacientes. Se realizaron determinaciones de insulínea en forma simultánea con las glicemias, encontrando en todos cifras mayores de 10  $\mu$  U x ml para glicemias inferiores a 0,4 g x l (tabla 2).

En 3 pacientes se utilizó diazóxido oral, en dosis entre 5 y 20 mg x kg x día, obteniendo normalización de la glicemia sólo en el caso en que usó la dosis más elevada.

Debido a la imposibilidad de controlar la glicemia con los aportes elevados de la glucosa y a las dificultades para mantener un tratamiento prolongado con diazóxido oral, se practicó en los 9 pacientes tratamiento quirúrgico con pancreatometomía subtotal entre 75 y 95% (tabla 3).

En la evolución post operatoria las glicemias fueron elevadas (4 a 6 g x l) en las primeras horas, las que fueron controladas con la disminución del aporte de glucosa entre las 24 h y el cuarto día.

Después de transcurrir una semana, desde la operación, reaparecieron cifras bajas de glicemia

Tabla 2.  
Laboratorio

Pre - Operatorio		Post - Operatorio	
Glicemia g/l	Insulinemia $\mu$ U/ml	Glicemia g/l	Insulinemia $\mu$ U/ml
0,30	44	0,45	14 (24 horas)
0,33	11	0,80	---
0,20	20	0,75	---
0,14	19	0,60	---
0,15	17	0,30	25 (60 días)
0,30	26	0,85	---
0,13	15	0,25	15 (28 días)
0,27	32	0,54	14 (15 días)
		0,49	6 (7 meses)
0,25	10	0,90	-

Tabla 1.  
Cuadro Clínico

P.N.	Antecedentes	Edad Ieros. Síntomas	Manifestaciones Clínicas	Glicemia Inicial g/l	Edad Diagnóstico	Edad Operación
3.860	RNPr37sGEG	3 Hrs.	Cianosis, hipotonía	0	10 días	47 días
4.300	RNTGEG	48 Hrs.	Cianosis, apneas	0,06	45 días	5 1/2 meses
3.180	RNTAEG	3 meses	Convulsión	* ---	4 1/2 meses	5 1/2 meses
4.050	RNTGEG	48 Hrs.	Cianosis, convulsión	0,14	2 meses	3 meses
4.030	RNTGEG	24 Hrs.	Temblo, hipotonía	0,25	20 días	28 días
4.040	RNTGEG	24 Hrs.	Convulsión	0,30	1 mes	2 1/2 meses
	RNTAEG					
3.300	2 hermanos fallecidos RNTGEG	2 Hrs.	Cianosis, temblor	0	20 días	31 días
3.970	2 hermanos Macrosómicos	36 Hrs.	Cianosis, temblor	0,06	1 mes	3 1/2 meses
3.910	RNTGEG	5 Hrs.	** Fiebre	0,08	13 días	23 días

\* Glicemia al 4 1/2 mes; \*\* Hipoglucoorraquia

**Tabla 3.**  
Tratamiento quirúrgico

Edad Operación	Pancreatectomía (Proporción extirpada)	Evolución Glicemia	Complicaciones Post - Operatorias
47 días	75 %	Hipoglicemia	* Evisceración Septicemia IRA - CID
5 1/2 meses	85 %	Normal (4º Día)	--
5 1/2 meses	85 %	Normal (24 horas)	--
3 meses	85 %	Normal (24 horas)	Diarrea aguda E.C.E.P.
28 días	85 %	Hipoglicemia (Rep. 75 días)	--
2 1/2 meses	95 %	Normal (24 horas)	Evisceración Septicemia
31 días	90 %	Hipoglicemia (Rep. 60 días)	Dehiscencia Hda. OP
3 1/2 meses	95 %	Hipoglicemia fluctuante	Diarrea aguda E.C.E.P.
23 días	90 - 95 %	Normal (72 horas)	* BRN Septicemia ECN

\* Fallece

en 4 pacientes, con insulinemias mayores de  $15 \mu U \times ml$  y glicemias menores de  $0,3 g \times l$  en dos de ellos; estos últimos fueron reintervenidos extrayéndose el remanente de tejido pancreático; en uno de ellos fue necesario usar insulina una semana después de la segunda operación, por un período de 4 días, y en el otro enzimas pancreáticas, por aparición de esteatorrea y caroteno bajo, durante 4 semanas.

De los otros 2 pacientes que mantuvieron cifras bajas de glicemia después de la primera intervención, uno falleció por complicación séptica y la otra paciente mantuvo hipoglicemias fluctuantes a pesar de aportes orales fraccionados y ocasionalmente parenterales de glucosa. No se logró comprobar hiperinsulinismo en las determinaciones realizadas a los 15 días y 7 meses del post operatorio.

Las complicaciones post operatorias más frecuentes fueron septicemia y dehiscencia de herida operatoria. Fallecieron 2 pacientes, destacando el último de los casos, en el cual la hipoglicemia se asoció con hipocalcemia persistente e infecciones severas, encontrándose en el estudio anátomo patológico ausencia de timo y glándulas paratiroides.

Los hallazgos histológicos del páncreas fue-

ron: hiperplasia difusa de células beta ( $n = 3$ ), nesidioblastosis ( $n = 5$ ) entre los que se incluyen las 2 biopsias de los reintervenidos, y en una paciente la biopsia fue normal, destacando que sólo se realizó biopsias rápida.

Al analizar la evolución neurológica en un período entre los 9 meses y 5 años de seguimiento, encontramos 2 pacientes con retraso sicomotor (RDSM) severo y los 5 restantes normales o con RDSM leve, siendo la paciente con mayor daño neurológico aquella cuyo diagnóstico se realizó a los 4,5 meses de edad, después de 1 mes con un síndrome convulsivo severo (tabla 4).

Otro hallazgo que cabe destacar, es la presencia en el momento del diagnóstico, de microcefalia en 2 pacientes, ambas con tomografía axial computada normal, de las cuales una presenta RSDM severo y la otra moderado.

## DISCUSION

Para hacer el diagnóstico de hiperinsulinismo, es fundamental la sospecha clínica con los criterios señalados, existiendo elementos de ayuda relativamente simples y a nuestro alcance. Las cifras de insulinemia en relación con las de glicemia, son uno de los pilares fundamentales

para el diagnóstico. En la literatura parece haber acuerdo en que niveles de insulinemia mayores de  $10 \mu U \times ml$  con cifras de glicemia inferiores a  $0,4 g \times l$  tendrían valor como apoyo en el diagnóstico<sup>2,7</sup> teniendo presente que el hiperinsulinismo orgánico no siempre se manifiesta con hiperinsulinemia,<sup>8</sup> pudiendo ser de ayuda la medición del péptido C<sup>9</sup>, cuando no se logra confirmar el diagnóstico. Existen otros elementos como la cetonemia negativa, la respuesta hiperglicémica al glucagón, los niveles de  $\beta$  hidroxibutirato menores de  $1,1 mM$  y las concentraciones de ácidos grasos libres menores de  $0,46 mM$ <sup>2</sup>. En todos nuestros casos solamente contamos con las mediciones de insulinemia que correspondieron a los valores ya mencionados y en la paciente que persistió con hipoglicemia después de la cirugía, con cifras de insulinemia no concluyentes, pensamos que habría sido importante contar con la determinación del péptido C.

En lo que se refiere al manejo, el principal objetivo debe ser evitar el daño neurológico, controlando en forma adecuada y estricta las cifras de glicemia. Se han ensayado diversos tratamientos, sin que aun exista acuerdo respecto a cuál es el mejor, o de primera elección.

Pensamos que inicialmente debe intentarse el manejo médico, con el paciente hospitalizado y vigilancia estricta de las cifras de glicemia (dos de nuestros pacientes reingresaron con cuadros convulsivos secundarios a hipoglicemia). Hay que destacar que si bien el uso de corticoides logra normalizar las cifras de glicemia,<sup>10</sup> al suspenderlos el problema reaparece de inmediato, y además, con las dosis elevadas que se requieren, se hace imposible un manejo a largo plazo sin tener efectos colaterales importantes.<sup>2</sup>

El diazóxido oral,<sup>11</sup> parece ser útil en dosis que van entre  $10$  a  $20 mg \times kg \times día$ ; no está exento de efectos colaterales, tiene un costo elevado y no es siempre efectivo, aunque hay casos descritos en los cuales después de un tratamiento prolongado con esta droga, se produce remisión de la enfermedad de base.<sup>2</sup> Otras

alternativas en estudio, que podrían ser promisorias, son las infusiones de somatostatina<sup>12</sup> y de hormona del crecimiento.<sup>13</sup>

Una vez fracasado el tratamiento médico, creemos que para evitar las secuelas neurológicas debe irse rápidamente al tratamiento quirúrgico, con la remoción de aproximadamente el 95% del tejido pancreático.<sup>14</sup> En nuestro medio, en que no es posible contar con los elementos adecuados para el manejo médico y control de los pacientes, debe ser por ahora, el tratamiento de elección, ya que si bien no está exento de riesgos y complicaciones, en manos expertas permite lograr el control de las cifras de glicemia.

A diferencia de otras series publicadas<sup>3,14</sup>, nuestros pacientes presentaron hiperglicemia e insuficiencia pancreática sólo en forma transitoria, sin representar mayores problemas de manejo. Las complicaciones más frecuentes correspondieron a cuadros sépticos que llevaron a la muerte a 2 pacientes.

Finalmente, en los casos en que fracasa el tratamiento quirúrgico y reaparece la hipoglicemia con hiperinsulinismo después de la pancreatectomía, existe nuevamente la posibilidad de elegir entre tratamiento médico y quirúrgico.<sup>15,16</sup>

Si analizamos las alteraciones histopatológicas pancreáticas encontradas en nuestros pacientes, hay algunos puntos que comentar. En 8 de los casos se encontraron alteraciones difusas, tal como se describe en la literatura para los RN<sup>2,3,14</sup>, ya que los adenomas se ven de preferencia en niños mayores o en adultos. En el caso de la paciente cuya biopsia fue informada como normal, cabe plantearse 2 posibilidades: que el estudio haya sido incompleto, ya que sólo se efectuó una biopsia rápida, o que se trate de un fenómeno funcional de hipersecreción de insulina o disminución de la producción de somatostatina<sup>17</sup>, para lo cual podrían haber sido de ayuda las tinciones histoquímicas específicas o inmunofluorescencia. Hay que hacer presente que el concepto de nesidioblastosis, como lesión estruc-

Tabla 4.  
Evolución neurológica

Hipoglicemia (Meses)	1 1/2	5 1/2	2 1/2	3	1	2 1/2	1	3 1/2	1
Convulsiones*	+	+	+++	++	++	+		++	
Tratamiento Anticonvulsivante		SI	SI		SI		SI		
EKG	-	Alterado	Alterado		Alterado	Normal	Normal	Alterado	..
Evaluación Neurológica	*	Retraso Lingual Epilepsia Hiperkinesia (5 años)	RDSM global Espasticidad Espasmos Músculos (2 años)	Normal (12 años)	RPSM leve sin convulsiones (1a. 5 meses)	RDSM** Moderado (3 años)	Normal (9 meses)	RDSM global convulsiones ** (1 año)	+

\* Fallo  
\*\* Microcefalia

tural de base en la hipoglicemia neonatal persistente con hiperinsulinismo, ha sido cuestionado por algunos autores, considerando otras etiología como: una disminución de las células productoras de somatostatina y la existencia de pequeños grupos de células endocrinas en el tejido exocrino, asociado a una hiperplasia de células beta. Finalmente, se ha planteado la posibilidad de que el espectro de alteraciones morfológicas que se encuentra en los pacientes con hiperinsulinismo (nesidioblastosis, hipertrofia e hiperplasia de los islotes, adenomatosis focal hiperplásica y adenoma) podrían ser la expresión de un mismo defecto de base, que ha sido llamado síndrome de dismaduración de las células de los islotes, o nesidodisplasia.<sup>18,19,20</sup>

Un aspecto fundamental de destacar, es la evolución neurológica de los casos analizados, la que como en otras series, se ve alterada en distintos grados, desde pacientes que en un período de seguimiento de 2 años tienen un desarrollo psicomotor normal, hasta secuelas neurológicas severas e irreversibles. En 2 de los casos, existió además, asociación con microcefalia, también descrita en otra serie.<sup>14</sup> desconociéndose la relación con la patología de base.

Finalmente, creemos que si bien el grupo de pacientes analizado es pequeño, nos permite reafirmar algunos conceptos que consideramos de importancia. El hiperinsulinismo es una afección muy poco frecuente, pero ante la sospecha, es fundamental realizar un diagnóstico precoz y un manejo adecuado, ya sea médico o quirúrgico, teniendo como primer objetivo el control de las cifras de glicemia, para evitar las desastrosas consecuencias neurológicas que hemos visto.

## RESUMEN

Se analizan 9 casos de hiperinsulinismo. Los síntomas se iniciaron entre 3 y 48 horas de vida, siendo los más frecuentes: cianosis, temblores y convulsiones. En los 9 pacientes se efectuó pancreatectomía subtotal entre 75 y 95%, debido a la imposibilidad de controlar las cifras de glicemia con aportes elevados de glucosa. Dos fueron reintervenidos, extrayéndose el remanente de tejido pancreático. Sólo uno de éstos requirió insulina por 4 días, y el otro enzimas pancreáticas por un mes. Los hallazgos histológicos mostraron hiperplasia de células beta y nesidioblastosis. Fallecieron 2 pacientes por complicaciones sépticas. La evolución neurológica muestra RDSM severo en 2 casos, y en los restantes RDSM leve o normal. Se señala la importancia de un diagnóstico precoz, tratamiento adecuado y oportuno para evitar las secuelas neurológicas.

No debe postergarse el tratamiento quirúrgico si persiste la hipoglicemia con el manejo médico.

## REFERENCIAS

1. Cornblath, M., Wybregter, S.H., Baens, G.S., Klein, R.I.: Symptomatic Neonatal hypoglycemia: Studies of carbohydrate metabolism in the newborn infant, VIII. Pediatrics 33: 338, 1964.
2. Stanley, Ch., Baker, L.: Hyperinsulinism in infants and children: Diagnosis and therapy. Adv Pediatr 23: 315, 1976.
3. Aynsley-Green, A., Polak, J.M., Bloom, S.R., Gough, M.H., Keeling, J., Ashcroft, J.H., Turner, R.C., Baum, J.D.: Nesidioblastosis of the pancreas: definition of the syndrome and the management of the severe neonatal hyperinsulinaemic hypoglycaemia. Arch Dis Child 56: 496, 1981.
4. Polak, J.M., Wigglesworth, J.S.: Islet-Cell hyperplasia and Sudden Infant Death. Lancet ii: 570, 1976.
5. Cox, J.N., Guelpa, G., Terrapon, M.: Islet-Cell hyperplasia and Sudden Infant Death. Lancet 2: 739, 1976.
6. Aynsley-Green, A., Polak, J.M., Keeling, J., Gough, M.H., Baum, J.D.: Averted sudden neonatal death due to pancreatic nesidioblastosis. Lancet 1: 550, 1978.
7. Pagliara, A.S., Karl, I.E., Haymond, M., Kipnis, D.M.: Hypoglycemia in infancy and childhood. Part II, J Pediatr 85: 558, 1973.
8. Wolfsdorf, J.I., Senior, R.: The diagnosis of insulinoma in a child in the absence of fasting hyperinsulinemia. Pediatrics 64: 496, 1979.
9. Bommen, M., Stanhope, R., Kurtz, A.B., Brook, C.G.: Plasma C peptide in hyperinsulinaemic hypoglycaemia. Arch Dis Child 59: 1096, 1984.
10. McQuarrie, I.: Idiopathic spontaneously occurring hypoglycemia in infants. Clinical significance of problem and treatment. Am J Dis Child 87: 399, 1954.
11. Fajans, S.S., Floyd, T.C., Thiffault, C.A., Knopff, R.F., Harrison, T.S., Conn, J.W.: Further studies on diazoxide suppression of insulin release from abnormal and normal islet tissue in man, Ann NY Acad Sci 150: 261, 1968.
12. Bougneres, P.F., Landier, F., Garnier, Ph., Job, J.C., Chaussain, J.L.: Treatment of insulin excess by continuous subcutaneous infusion of somatostatin and glucagon in an infant. J Pediatr 106: 792, 1985.
13. Hocking, M.D., Newell, S.J., Rayner, W.: Use of human growth hormone in treatment of nesidioblastosis in a neonate. Arch Dis Child 61: 706, 1976.
14. Simmons, P., Talender, R.L., Carney, J.A., Wold, L., Haymond, M.W.: Surgical management of hyperinsulinemic hypoglycemia in children. Arch Surg 119: 520, 1984.
15. Zuniga, O., Golden, M., Sargeant, D.T., Graham, M.J., Bradvica, C., Santiago, J., White, M.H.: Persistent leucine sensitivity following partial pancreatectomy and diazoxide treatment. Am J Dis Child 137: 393, 1983.
16. Rose, S.R., Chrousos, G., Cornblath, M., Sidbury, J.: Management of post-operative nesidioblastosis with zinc protamine glucagon and oral starch. J Pediatr 108: 97, 1986.
17. Bishop, A.E., Polak, J.M., Garin Chesá, P., Timson, C.M., Bryant, M.G., Bloom, S.R.: Decrease of Pancreatic somatostatin in neonatal nesidioblastosis. Diabetes 30: 122, 1981.

18. *Shermeta, D.W., Meldelsohn, G., Haller, J.A.:* Hyperinsulinemic hypoglycemia of the neonate associated with persistent fetal histology and function of the pancreas. *Ann Surg* 191: 182, 1980.
19. *Rahier, J., Wallon, J., Henquin, J.C.:* Cell populations in the endocrine pancreas of human neonates and infants. *Diabetologia* 20: 540, 1981.
20. *Rahier, J., Falt, K., Müntefering, H., Becker, K., Gepts, W., Falkmer, S.:* The basic structural lesion of persistent neonatal hypoglycaemia with hyperinsulinism: deficiency of pancreatic D cells or hyperactivity of B cells? *Diabetologia* 26: 282, 1984.