

Nesidioblastosis con hipoglicemia neonatal persistente

Dra. María Pozo M.;¹ Dra. Rosa Morales N.;² Dra. Raquel Burrows A.;¹
Dra. Heidi Ehremberg P.;³ Dr. Santiago Muzzo B.¹

A male infant with persistent hypoglycemia and high plasma insulin levels, both clinically evident from the neonatal period, was treated without results with high oral loads of glucose and diazoxide. At the age of six months partial pancreatectomy (85% of his pancreatic tissue) was performed with partial remission of his hypoglycemic episodes. Microscopic studies confirmed the existence of β cell hyperplasia in the removed tissues. (Key words: nesidioblastosis, hypoglycemia, hyperinsulinism).

(Ver trabajo relacionado en sección anterior)

La hipoglicemia del período neonatal es una emergencia que requiere de un diagnóstico precoz y de un tratamiento oportuno para evitar el daño neurológico irreversible o la muerte. Las hipoglicemias del recién nacido se clasifican en asintomáticas, sintomáticas transitorias y sintomáticas persistentes o recurrentes. El 50% lo constituyen las hipoglicemias asintomáticas que se producen frecuentemente en recién nacidos de bajo peso para la edad gestacional. El 13% son hipoglicemias sintomáticas transitorias que responden en dos a cinco días al tratamiento médico; dentro de estas se incluyen el hiperinsulinismo transitorio del hijo de madre diabética, la eritroblastosis fetal y el síndrome de Beckwith Wiedemann. Un 35% de las hipoglicemias sintomáticas responden en forma parcial y se asocian a otras afecciones tales como cardiopatías congénitas, sepsis, hemorragias intracraneanas entre otras. El 2% restante está constituido por hipoglicemias persistente o recurrentes, dentro de las cuales se encuentra el hipopituitarismo aislado o asociado a otros déficit hormonales, los defectos hereditarios del metabolismo de los hidratos de carbono o de los aminoácidos y el hiperinsulinismo, que causa el 50% de las hipoglicemias persistentes del niño menor de un año.¹⁻³

La causa más frecuente de hiperinsulinismo con hipoglicemias persistente es la hiperplasia difusa de las células beta, siendo menos frecuente el adenoma.^{4,5} La etiología de la hiperplasia de

células beta es desconocida. Se ha sugerido que es secundaria a una alteración de la maduración y diferenciación celular del páncreas fetal, incluyéndose una gran variedad de alteraciones de las células del páncreas, que van desde la displasia de las células endocrinas hasta la nesidioblastosis. En la displasia y hay una discreta pérdida de la formación centrolobulillar de los islotes de Langerhans, con hipertrofia e irregularidad de sus contornos que, se manifiesta histológicamente por un aumento de la celularidad dentro de una arquitectura normal, la nesidioblastosis en cambio, es una proliferación difusa de las células de los islotes con compromiso de los conductos y conductillos pancreáticos, alteración de la innervación, vascularización y contacto intercelular. Estas anomalías anatómicas dan como resultado una autonomía funcional de las células beta con una liberación descontrolada de insulina y una falla en la detección de los niveles de glucosa por parte de las células beta.⁵ Se ha postulado una herencia de tipo autosómico recesivo.^{6,7} La nesidioblastosis es la lesión más severa dentro de las hiperplasia de las células beta con manifestaciones antes de los 6 meses de vida; un 70% se manifiesta durante los 3 días posteriores del nacimiento.⁷

Para efectuar el diagnóstico de hiperinsulinismo se sugiere la confirmación de cinco elementos:^{5,7,8,11} concentración de insulina elevada en relación a valores de glucosa sanguínea, necesidad de infusión de glucosa mayor de 15 mg x kg x min para mantener el nivel de glucosa sobre 36 mg x dl, detección de niveles altos de insulina durante hipoglicemia (glucosa inferior a 45 mg x dl, respuesta hiperglicémica a la administración de glucagón durante una crisis de hipoglicemia, bajos niveles de cuerpos cetónicos durante la hipoglicemia, por inhibición de la lipólisis debido al hiperinsulinismo.

1. Unidad de endocrinología, INTA, Universidad de Chile.
2. Médico pediatra. "Beca Colegio Médico Regional Puerto Montt", Hospital Base de Osorno, en el INTA, Universidad de Chile.
3. Servicio de lactantes. Hospital Exequiel González Cortés.

Describiremos el caso de un recién nacido (RN) con hipoglicemia sintomática persistente, en quien se confirmó un hiperinsulinismo, secundario a una hiperplasia de células betas del páncreas.

Caso clínico

Varón, producto de un primer embarazo controlado y que evolucionó en forma normal, con antecedente de ingesta materna ocasional de diazepam. El parto fue eutócico con un peso de nacimiento de 4.033 g y una talla de 55 cms. El Apgar fue 9 al minuto. No hubo antecedentes maternos de diabetes mellitus. Desde el segundo día de vida el RN presentó temblores, crisis de apnea y cianosis, detectándose glicemia inferior a 30 mg x dl, por lo que requirió tratamiento con glucosa de acuerdo al esquema de Cornblath¹ y de prednisona oral (2 mg x kg x día). Se dio de alta a los 26 días de vida en buenas condiciones sin tratamiento, reingresando al día siguiente con temblores, rechazo de la alimentación y convulsiones, encontrándose en esa oportunidad glicemias de 20 mg x dl. Se logró mantener glicemias sobre 50 mg % con cargas constantes de glucosa e.v. de hasta 5 mg x kg x min además de la alimentación oral. Una bronconeumonía y una sepsis a klebsiella y una enfermedad de Leiner, postergaron el estudio de su síndrome hipoglicémico. A

los dos meses de edad se comprobó daño neurológico difuso con epilepsia secundaria por lo que se inició tratamiento con fenobarbital 5 mg x kg x día. El laboratorio reveló un líquido céfalo-raquídeo, hemograma, examen completo de orina, astrup en sangre venosa, calcemias, test de leucina, biopsia hepática (por hallazgo de hepatomegalia), aminoacidemia, aminoaciduria, búsqueda de mucopolisacáridos y radiografía de silla turca normales. A los tres meses de edad se realizaron mediciones seriadas conjuntas de glucosa e insulina plasmática que revelaron hiperinsulinismo con índices de Turner que fluctuaron entre 50 y 86 (v.n. = 20-70). Se inició tratamiento con diazóxido oral en dosis de 5,7 mg x kg x día fraccionando cada 6 horas; dos semanas después por falta de respuesta se subió a 10 mg x kg x día. A pesar de esta dosis, fue necesario mantener una infusión continua de glucosa e.v., para mantener la glicemia sobre 50 mg x dl. Por no responder al diazóxido se decidió la intervención quirúrgica que se realizó a los 6 meses de edad. Se efectuó una pancreatocotomía subtotal con resección del 85% del tejido pancreático. La biopsia post-operatoria reveló una hiperplasia difusa de las células beta del páncreas (figura 1). Durante la evolución postoperatoria las glicemias fluctuaron entre 0,30 a 0,80 mg x dl por lo que se hizo necesario administrar nuevamente diazóxido (6 mg x kg x día). Se dio de alta con cifras normales de glicemia. En controles durante

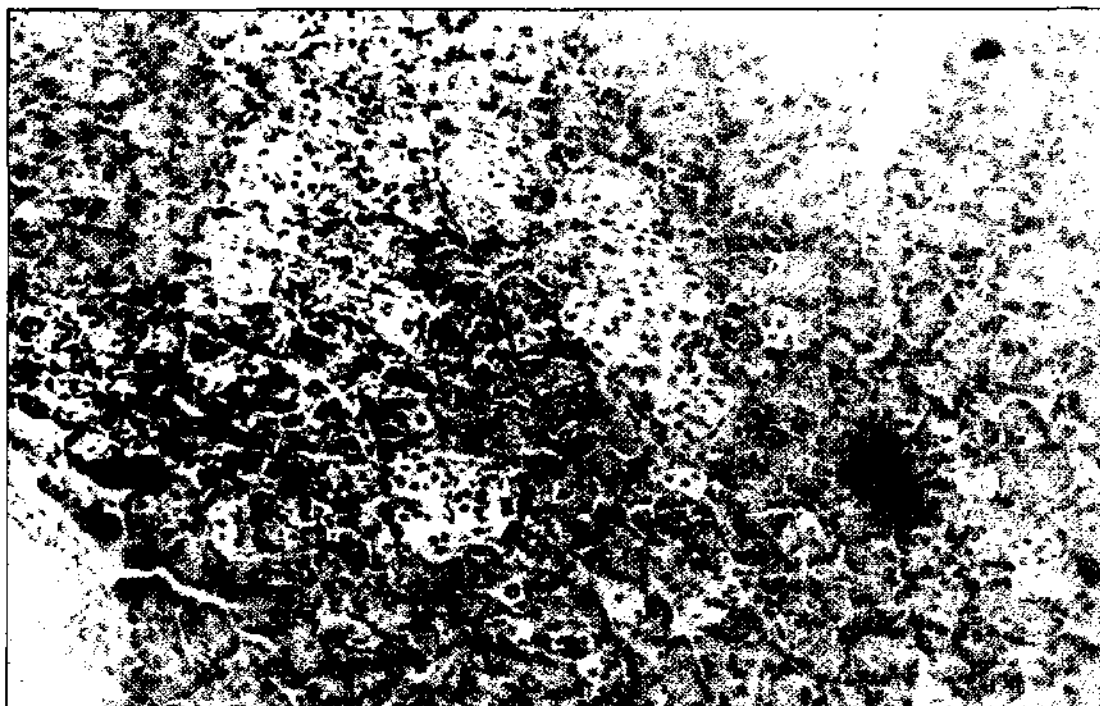


Figura 1. Corte histológico de un trozo de tejido pancreático del paciente. Eos. X10. Se observan focos hiperplásicos de células beta.

el segundo año de vida el niño se detectaron hipoglicemias recurrentes que obligaron el uso continuo de diazóxido.

DISCUSION

El diagnóstico diferencial de las hipoglicemias persistentes causadas por un hiperinsulinismo debe efectuarse con el hiperinsulinismo transitorio, el que se diferencia por la evolución del cuadro clínico. Es frecuente observar en la evolución de un hiperinsulinismo hepatomegalia por depósito hepático progresivo de glucógeno, secundario a la administración de infusiones elevadas de glucosa, lo que hace necesario descartar enfermedades de depósito hepático como gluco-genosis.⁵

El hiperinsulinismo se plantea cuando existe una secreción excesiva de insulina para los niveles de glicemia. Un índice de Turner mayor de 70⁵⁻⁷ hace el diagnóstico. Esta relación suele ser difícil de interpretar por los valores fluctuantes de glicemia, especialmente cuando existe infusión de glucosa insuficientemente vigilada. En este paciente se obtuvieron cifras muy variables del índice de Turner, pero los valores sobre 70 orientaron el diagnóstico. El diazóxido ha demostrado efectividad en el tratamiento de niños mayores con hiperplasia de células beta, pero no en recién nacidos;⁹⁻¹¹ en quienes se ha descrito que puede acentuarse la hipoglicemia por mecanismos desconocidos.⁵ La falta de respuesta al tratamiento con diazóxido está determinada por el tipo histológico y la extensión de la lesión del tejido pancreático lo que indicaría que en este caso se trataría de una nesidioblastosis propiamente tal y no sólo de una hiperplasia difusa de las células beta.

La complicación más importante resulta de la hipoglicemia frecuente y mantenida sobre el sistema nervioso central. Esta lesión depende del número, intensidad, severidad, y duración de cada episodio de hipoglicemia.^{5,7,18} Por este motivo el diagnóstico y tratamiento precoz es fundamental. Se recomienda 5 días de tratamiento médico una vez diagnosticado el hiperinsulinismo. Si no hay respuesta, se podría indicar el tratamiento quirúrgico.^{1,7} La intervención más precoz reportada es en un recién nacido de 13 días de vida,¹³ con buen resultado quirúrgico y excelente evolución posterior. El tratamiento quirúrgico más efectivo es la pancreatomec-tomía, con resección del 99% del tejido pancreático en el caso de la nesidioblastosis, dejando sólo un remanente que rodea el arco pancreático-duodenal.^{8,14,15} Con resecciones menores, como la que se efectuó a este paciente, se ha demostrado recurrencia de la hipoglicemia, siendo necesario

tratamiento médico con diazóxido o nuevas resecciones^{4, 5, 7, 10, 11, 16, 17}. La morbimortalidad inmediata o tardía del procedimiento quirúrgico es baja.^{4,5,7} Las complicaciones a largo plazo en la resección casi total son escasas y son diabetes insulino-dependientes y requerimientos de enzimas pancreáticas de por vida.

Nos pareció interesante dar a conocer este paciente por su etiología poco frecuente y para insistir en la necesidad de un diagnóstico y tratamiento precoz y adecuado, para controlar la hipoglicemia y evitar las secuelas neurológicas definitivas.

RESUMEN

Se presenta un caso de un recién nacido con hipoglicemia recurrente en quien se demostró hiperinsulinismo. Por la falta de respuesta al tratamiento habitual y con diazóxido, se realizó una pancreatomec-tomía subtotal del 85% a los 6 meses de vida. En el postoperatorio evolucionó con hipoglicemias recurrentes que obligaron el uso de dosis crecientes de diazóxido, lo cual sugiere la necesidad de una resección casi total (99%) frente a una hiperplasia severa de las células beta del tipo de la nesidioblastosis. Se discute la etiopatogenia del cuadro y su diagnóstico diferencial.

REFERENCIAS

1. Cornblath M., Poth M.: Hypoglycemia in Clinical Pediatric and adolescent. Ed. Kaplan, A.S., W.B. Saunders Comapnay, 1982; 157-170.
2. Knoblock H., Sotos J., Sherarde, Hodson W., Wehl R.: Hypoglycemia: Etiology and Prognosis. J Pediatr 1967; 70: 876-884.
3. Fildes R., Forbes A., O'Connor S., Cornblath M.: The incidence of neonatal hypoglycemia: A completed survey. J Pediatr 1967; 70: 76-80.
4. Landan H., Pertman M., Meyer S., Sacsohn M., Krausz M., Mayan H., Lijovetzky G., Schiller M.: Persistent neonatal hypoglycemia due to hyperinsulinism: Medical aspects. Pediatrics 1982; 70: 440-446.
5. Aynsley-Green A.: Nesidioblastosis of the pancreas in infancy. En: Carbohydrate metabolism and its disorders. Eds.: Randle, P.J., Steiner, D.F., Whelan, W.J. London Academic Press, 1981; 3: 181-204.
6. Schwartz S.S., Rich B.H., Wetzel-Lucey A.: Familial nesidioblastosis. Severe neonatal hypoglycemia in two families. J Pediatr 1979; 95: 44-53.
7. Aynsley-Green A., Polak J.M., Bloom S.R., Gough M.H., Keeling J., Ashcroft S.J.H., Turner R.C., Baum J.D.: Nesidioblastosis of the pancreas: definition of the syndrome and the management of the severe neonatal hyperinsulinaemic hypoglycemia. Arch Dis Child 1981; 56: 496-508.
8. Kramer J.L., Bell M.J., DeSchryver K., Bower R.J., Temberg J.L., White N.H.: Clinical and histologic indications for extensive pancreatic resection in nesidioblastosis. Am J Surg 1982; 143: 116-119.

9. *Satinas E.D.Jr., Mangurten H.H., Roberts S.S., Simon W.H., Cornblath M.*: Functioning islet cell adenoma in the Newborn. Report of a case with failure of diazoxide. *Pediatrics* 1968; 41: 646-653.
10. *Drasch A., Schultz H.*: Islets cell adenoma in childhood. Report of a case. *Pediatrics* 1967; 39: 59-67.
11. *Gough M.H.*: The surgical treatment of hyperinsulinism in infancy and childhood. *British J Surg* 1984; 71: 75-78.
12. *Simmons P.S., Telancer R.L., Carney J.A.*: Surgical management of the hyperinsulinesin hypoglycemia in childhood. *Arch Surg* 1984; 119: 520-521.
13. *Kühl C., Hoorslev V., Tygstrup I., Lindkaer J.*: Nivel sérico elevado de proinsulina en nesidioblastosis de células beta del páncreas. Comunicación de un caso en recién nacido. *Scand J Gastroenterol* 1979; 14: 49-52.
14. *Farhat M., Bradley R., Talbert J., Rosenbloom A.*: Near total pancreatectomy in persistent infantile hypoglycemia. *Arch Surg* 1982; 117: 1151-1154.
15. *Carcassome M., De Larue A., Le Tourneau M.*: Surgical treatment of organic pancreatic hypoglycemia in the pediatric age. *J Pediatr Surg* 1983; 18: 75-79.
16. *Hamilton J., Backer L., Kaye R., Koop E.*: Subtotal pancreatectomy in the management of severe persistent idiopathic hypoglycemia in children. *Pediatrics* 1967; 39: 49-54.
17. *Schiller M., Krauz M.*: Neonatal hyperinsulinism. Patologic consideration and surgery. *J Pediatr Surg* 1980; 15: 16-20.
18. *Fluge G.*: Neurological findings at follow-up in neonatal hypoglycaemia. *Acta Paediatr Scand* 1975; 64: 629-634.