

# Reporte de caso clínico: nesidioblastosis

## Clinical case report: nesidioblastosis

### Informe de caso clínico: nesidioblastose

Mariana Mendoza Alarcón<sup>1</sup>, Dayse Chusán Fuentes<sup>1</sup>, Luis Zea Salazar<sup>1</sup>, Verónica Rosero Armijos<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital del niño "Dr. Francisco de Ycaza Bustamante". Guayaquil, Ecuador.

#### RESUMEN

La nesidioblastosis es una patología de herencia autosómica recesiva caracterizada por hiperinsulinismo e hipoglicemias secundarias a una alteración del epitelio de los conductillos y células beta del páncreas con liberación exagerada de insulina por despolarización celular y activación de los canales de calcio, su incidencia se estima entre 1/50.000 recién nacidos vivos. Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino, de dos meses de edad, con alteraciones histológicas a nivel del páncreas que se traducen en hipoglicemias severas por hiperinsulinismo, las mismas que se corrigen posterior a pancreatectomía subtotal del 85% y un seguimiento nutricional estricto. Se pretende demostrar que, con un diagnóstico precoz y tratamiento adecuado se pueden evitar secuelas neurológicas irreversibles en estos casos; además, el apoyo familiar y la educación a los padres es necesario para conseguir buenos resultados.

**Palabras clave:** Nesidioblastosis. Hipoglicemia. Hiperinsulinismo. Pancreatectomía.

#### ABSTRACT

Nesidioblastosis is an autosomal recessive disease characterized by hyperinsulinism and hypoglycemia secondary to an alteration of the epithelium of the ductules and pancreatic beta cells with exaggerated release of insulin through cell depolarization and activation of calcium channels whose incidence is estimated between 1 / 50,000 live births. We report the case of a two-month female patient, with histological alterations of the pancreas that result in severe hypoglycemia by hyperinsulinism. They are corrected after subtotal pancreatectomy of 85% and strict nutritional monitoring. We aimed to demonstrate that, with early diagnosis and proper treatment, we can prevent irreversible neurological sequelae in these cases, in addition, family support and parent education are needed to achieve good results.

**Keywords:** Nesidioblastosis. Hypoglycemia. Hyperinsulinism. Pancreatectomy.

#### RESUMO

A nesidioblastose é uma patologia de herança autossômica recessiva caracterizada por hiperinsulinismo e hipoglicemias secundárias à uma alteração do epitélio dos ductos e células beta do pâncreas, com liberação exagerada de insulina por despolarização celular e ativação dos canais de cálcio. Sua incidência estima-se entre 1 em 50.000 recém nascidos vivos. Apresenta-se um caso de uma paciente de sexo feminino de dois meses de idade, com alterações histológicas à nível do pâncreas que se traduzem em hipoglicemias severas por hiperinsulinismo, as mesmas que se corrigem posterior a pancreatectomia subtotom do 85% e um seguimento nutricional estricto. Pretende-se demonstrar que, com um diagnóstico precoce e um tratamento adequado, pode-se evitar sequelas neurológicas irreversíveis nestes casos, além, o apoio familiar e a educação aos padres é necessário para atingir bons resultados.

**Palavras-chave:** Nesidioblastose. Hipoglicemia. Hiperinsulinismo. Pancreatectomia.

## Introducción

El término nesidioblastosis fue asignado por Laidlaw en 1938 al describir un fenómeno de células de los islotes procedentes desde el epitelio de los conductillos pancreáticos; este fenómeno se inicia en la vida embriológica o fetal a partir de la décima o décima primera semana de gestación, estas células endocrinas pueden germinar desde el epitelio de los conductos pancreáticos y proliferar para formar los islotes de Langerhans.<sup>1</sup>

La nesidioblastosis tiene una gama de diversas entidades clínicas con etiopatogenia, herencia y manifestaciones variables, aunque con un mecanismo fisiopatogénico común que es la hipersecreción de insulina por las células beta del páncreas, que provoca severa hipoglicemia persistente sintomática que puede ocasionar daños neurológicos irreversibles.<sup>2</sup>

Es causada por una alteración histológica del páncreas caracterizada por la presencia de células de los conductillos pancreáticos en el tejido acinar. La secreción persistente de insulina puede presentarse desde la vida intrauterina y los primeros meses de la infancia.<sup>3</sup>

Se presenta el caso clínico de una paciente lactante de sexo femenino quien es llevada al hospital del niño "Dr. Francisco de Ycaza Bustamante" por presentar movimientos tónico clónicos generalizados y retraso psicomotor moderado caracterizado por sostén cefálico disminuido y dificultad para girar sola; al realizarse exámenes de laboratorio se constató hipoglicemia persistente con niveles de insulina elevados; se realizan exámenes de laboratorio e imágenes complementarios que ayudan a establecer el diagnóstico y tratamiento definitivo.

**Caso clínico**

Antecedentes familiares y prenatales: padres aparentemente sanos sin relación de consanguinidad, no refieren enfermedades congénitas o hereditarias en el grupo familiar. Producto de la segunda gestación, de madre de 30 años de edad, embarazo controlado mes a mes sin datos de diabetes gestacional, asfisia perinatal, isoimmunización Rh o macrosomía.

Antecedentes natales: producto obtenido por cesárea a las 40 semanas de gestación, Apgar de 8/9, peso 3.400g, longitud 54cm, y perímetro craneal 35cm. Con antecedentes de irritabilidad frecuente sin causa aparente desde los primeros días de vida.

Ingresa al hospital a los 2 meses de edad, por cuadro clínico caracterizado por movimientos tónico clónicos generalizados, oculogiros, sialorrea, sin relajación de esfínteres, de frecuencia y duración variable sin fiebre, siendo éstas progresivas. Se presentaron además síntomas respiratorios y gastrointestinales durante la hospitalización.

El examen físico previo evidencia tono y reflejos musculares disminuidos, con buen desarrollo en su crecimiento, presenta peso de 4.8 kg, longitud 62cm, eutrófica normoreactiva. Poco a poco fue evolucionando hacia el retraso psicomotor moderado caracterizado por sostén cefálico disminuido y dificultad para girar sola.

Los exámenes complementarios revelaron: hipoglicemia de moderada a severa siendo en promedio 38 mg/dl (figura 1), con insulina elevada y cuerpos cetónicos en orina negativos, péptido C elevado, HOMA-IR bajo, electrolitos, cortisol, glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, hormona de crecimiento basal, pruebas tiroideas, hepáticas y renales normales.

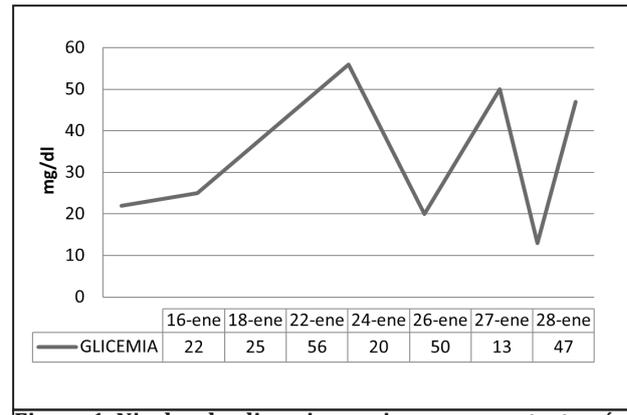


Figura 1. Niveles de glicemia previos a pancreatectomía

Tomografía (TC) y resonancia magnética (RNM) de cerebro sin contraste revelan discreta atrofia cortical en región frontal (figura 2a y b), ecografía abdominopélvica revela distensión de cámara gástrica y asas intestinales.

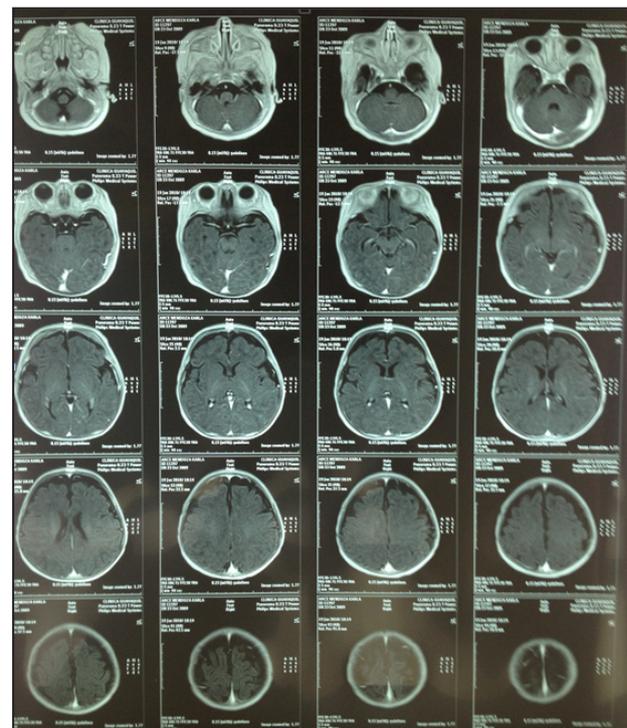


Figura 2a. TC de cerebro con datos de atrofia cortical.

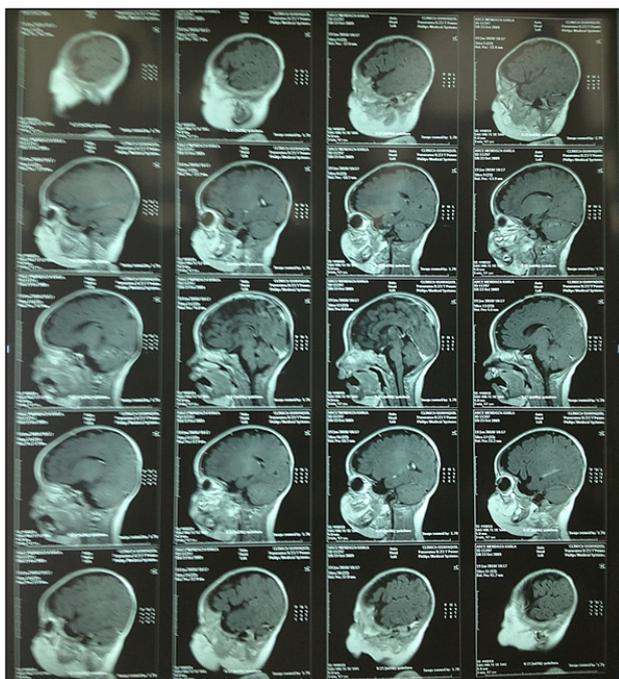


Figura 2b. RNM de cerebro con datos de atrofia cortical

TC de páncreas sin contraste normal (figura 3), no así la biopsia de páncreas que reporta hiperplasia de células insulares, nodular y difusa (figura 4).

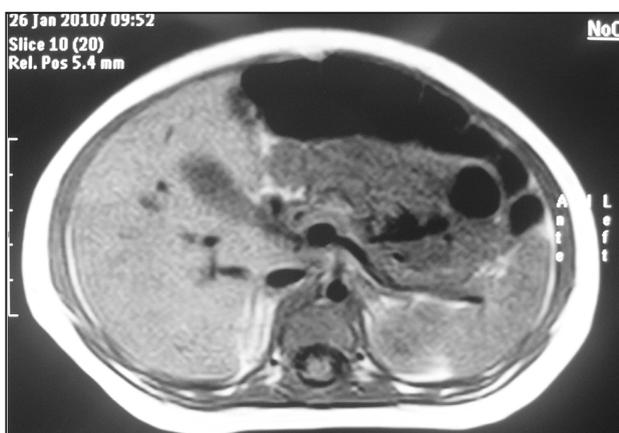


Figura 3. TC sin contraste de páncreas sin alteraciones



Figura 4. Biopsia de páncreas. Hiperplasia de células pancreáticas.

La paciente permaneció hospitalizada durante 3 meses, fue manejada con fenobarbital y ácido valproico durante un mes, se manejó la hipoglicemia con bolos de glucosa al 10% a razón de 5ml/kg de peso, decidiéndose la pancreatectomía subtotal (85%) (figura 5) que mejoró el cuadro clínico y permitió que los niveles de glicemia e insulina se normalizaran (figura 6).

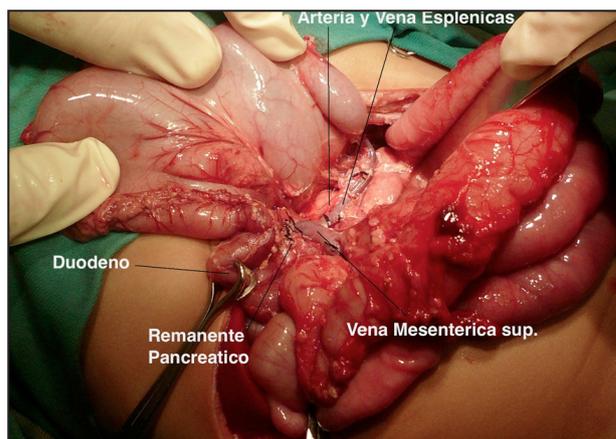


Figura 5. Campo quirúrgico. Páncreas extirpado en el 85%.

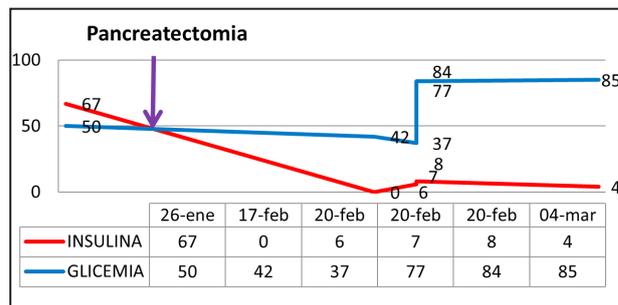


Figura 6. Niveles de insulina y glicemia pre y pospancreatectomía

Posterior a la intervención quirúrgica los exámenes de laboratorio revelan valores de fructosamida, amilasa y lipasa bajos, piruvato kinasa y ACTH elevadas. Coprológico indica giardia lamblia y entamoeba histolytica; hemocultivo, urocultivo y coprocultivo sin crecimiento; cultivo de líquido abdominal muestra presencia de acynetobacter baumannii. En la ecografía abdominal se observa colesteatomas o barro biliar y cabeza de páncreas que mide 6mm.

El tratamiento de mantenimiento se realizó con sandostatina durante un año; además se usó antimicrobianos para controlar la infección respiratoria, gastrointestinal y de líquido peritoneal; el manejo nutricional fue primordial realizándose a base de leche maternizada con almidón de maíz crudo.

Actualmente la paciente maneja glicemias normales, con excelente desarrollo psicomotor dentro de un entorno familiar estable. El éxito de los resultados se debe al trabajo en equipo y a la colaboración de todos los servicios del hospital, siendo ellos cirugía, nutrición, endocrinología, fisiatría, gastroenterología, neurología y genética.

### Discusión

El hiperinsulinismo neonatal constituye la causa más común de hipoglicemia persistente en el menor de un año.<sup>4</sup> Los mecanismos por los cuales se produce el hiperinsulinismo probablemente sean por un déficit de somatostatina en la vida fetal o una mutación del receptor de sulfonilurea que conduce a una activación persistente no regulada de los mecanismos secretores de insulina.<sup>3</sup>

La prevalencia consiste en un caso anual por cada 250.000 en una población general, uno por cada 50.000 nacidos vivos y en poblaciones con alta consanguinidad 1 por cada 2.500 nacidos vivos.<sup>2</sup>

Se debe considerar esta patología en neonatos macrosómicos o lactantes menores con síntomas o signos de irritabilidad, hipotonía, apneas, temblores, convulsiones, cianosis, inapetencia con niveles de glucosa por debajo de 40 mg/dl, niveles de insulina elevada, relación insulina-glicemia aumentada, requerimientos de glucosa mayor de 10mg/kg/min.<sup>3</sup> El diagnóstico definitivo lo da el estudio anatómico-patológico del páncreas ya que las imágenes como ecografía, tomografía o resonancia magnética no son de mucha utilidad y en general son normales.<sup>9</sup>

La base genética implica la mutación de siete diferentes genes, que regulan la secreción de insulina desde las células β del páncreas.<sup>5</sup> De herencia autosómica recesiva tiene como anomalías genéticas más importantes las mutaciones en dos genes adyacentes en el cromosoma 11, y SUR1 Kir6.2, que codifican proteínas que comprenden el ATP sensible al canal de potasio en la membrana celular de las células β del páncreas. Otras mutaciones implican los genes asociados a la glucoquinasa y glutamato deshidrogenasa. Además, puede haber una pérdida fortuita de los genes impresos de la madre, inhibidores del crecimiento en el cromosoma 11p15 combinados con una mutación heredada del padre de los genes SUR1 o Kir6.2.<sup>6</sup>

Tras la oxidación intracelular de glucosa, aumenta el ATP dentro de la célula que se une al SUR, cambia la conformación del canal Kir6.2, cerrándose y aumentando el K<sup>+</sup> intracelular con despolarización de la membrana celular. Se activan los canales de calcio dependientes de voltaje, entra calcio a la célula y se movilizan las vesículas con insulina, liberando insulina al extracelular (Figura 7).<sup>4</sup>

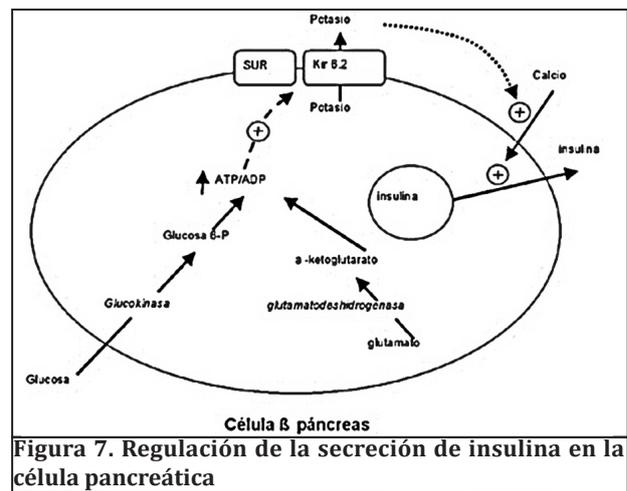


Figura 7. Regulación de la secreción de insulina en la célula pancreática

En la anatomía patológica se describen formas de hiperplasia focal y difusa de las células β; en el hiperinsulinismo focal (30-40% de los casos) los sitios de presentación más frecuentes son cabeza y cuerpo pancreático secundaria a una alteración de la maduración y diferenciación celular del páncreas fetal, caracterizada por la proliferación difusa de las células de los islotes con compromiso del epitelio de los conductos y conductillos pancreáticos, con alteración de la inervación, vascularización y contacto intercelular que dan como resultado una autonomía funcional de las células β con una liberación descontrolada de insulina y una falla en la detección de los niveles de glucosa debido a una alteración en el receptor de sulfonilurea en la célula β pancreática.<sup>7</sup>

La nesidioblastosis en un sentido más amplio es la confluencia a menudo de un grupo de células endocrinas íntimamente asociadas con los conductos pancreáticos formando complejos ductus-insular; a esta situación se agrega la mala distribución o hiperplasia de los islotes con prominentes e hipertróficas extrañas células β lo que resulta en hiperinsulinemia e hipoglicemia.<sup>1</sup> Al favorecer la entrada de glucosa al compartimento intracelular, se inhibe la lipólisis con menor entrega de sustratos alternativos, se bloquea la cetogénesis hepática y la glucogenólisis que es la formación de

glucosa a partir de varios precursores como: ácido láctico, pirúvico, glicerol y de los aminoácidos ramificados que provienen principalmente del músculo.<sup>4</sup>

Por otro lado, la insulina inhibe la fosforilasa hepática, enzima que actúa sobre el glucógeno para convertirlo en glucosa. Aumenta la captación de glucosa que proviene de la sangre por las células hepáticas. Incrementa la actividad de la enzima glucoquinasa, que produce la fosforilación inicial de la glucosa, cuando se difunde al interior de la célula hepática (la glucosa queda atrapada de manera transitoria dentro de los hepatocitos). Aumenta la actividad de la enzima que promueve la síntesis de glucógeno (glucógeno sintetasa).<sup>8</sup> En la mayoría de los infantes con Hipoglicemia Hiperinsulinémica Persistente de la Infancia (HHPI), presentan síntomas severos de hipoglicemia en las primeras 24 ó 48 horas de vida como convulsiones, hipotonía, apneas y cianosis. Puede ocurrir muerte infantil súbita.<sup>9</sup> La nesidioblastosis con recurrente hipoglicemia se manifiesta clínicamente por adinamia, temblores, convulsiones, daño psicomotor, taquicardia, sudoración, cianosis y disminución de la ingesta alimentaria.

Existen criterios diagnósticos para el HHPI, éstos son:

- a) Rápido inicio de síntomas, luego de cortos períodos de ayuno, cuando la madre deja de darle leche materna.
- b) Altas infusiones de glucosa (mayores de 12mg/Kg/min).
- c) Ausencia de cetonemia, cetonuria y acidosis al momento de la hipoglicemia.
- d) Incremento de la glicemia mayor de 30mg/dl sobre el nivel basal, luego de la administración de glucagón.
- e) Insulina mayor de 5-10 $\mu$ U/ml concomitante con una glicemia menor de 40mg/dl. (debido a la corta vida media de la insulina, 1.25 minutos, su determinación al azar, no es de utilidad).
- f) Relación insulina/glicemia mayor de 0.4, se debe realizar durante varias oportunidades.
- g) Cortisol mayor 12 $\mu$ g/dl, concomitante con una cifra baja de glicemia.
- h) Hormona de crecimiento mayor de 10ng/ml.
- i) Prueba de glucagón. Se administra 1 $\mu$ g de glucagón.
- j) Prueba con somatostatina (octreotide). Se administra 10 $\mu$ g/Kg subcutánea.<sup>5,8</sup>

El principal criterio diagnóstico es un incremento en la demanda de carbohidratos (15mg/kg/min), con niveles de insulina sérica mayores de 10 $\mu$ U/ml y una proporción insulina/glucosa mayor a 0.3 o una relación menor de 3:1, hipoglicemia persistente menor a 40mg/dl, sin elevación de los cuerpos cetónicos y ácidos grasos.<sup>9,10</sup>

La ecografía intraútero puede detectar macrosomía, lo cual puede ser predictor de hiperinsulinismo desde antes del nacimiento. Clínicamente debuta como una hipoglicemia de difícil control con requerimientos altos de glucosa que generalmente exceden los 10 o 15mg/kg/min. Las manifestaciones clínicas más comunes de inicio son las neurológicas debido a la privación de glucosa y a la inhibición de las fuentes alternas de energía (lipólisis y cetogénesis) como ya se ha mencionado.<sup>9</sup> La hipoglicemia de la primera infancia debe ser diagnosticada y tratada a la brevedad posible para evitar secuelas neurológicas irreversibles.

El manejo inicial es médico y su propósito es controlar la hipoglicemia. Para este fin se han utilizado una variedad de medicamentos que van desde infusiones de glucosa y esteroides hasta diazóxido, ocreotide y glucagón. Salvo casos leves y algunas remisiones espontáneas, la regla es que si el tratamiento médico falla en controlar la sintomatología, una vez fundamentado el diagnóstico de nesidioblastosis, la alternativa de cirugía es inminente y casi inevitable.<sup>3</sup>

El manejo dietético tiene como objetivo contribuir a la regulación de la glicemia y consiste en utilizar carbohidratos a base de maíz crudo disueltos en agua en cantidades de 5-7g/Kg/día (en 1 onza de agua 5g de almidón de maíz) repartido en ocho tomas, 1 toma cada 3 horas e intercalado con la alimentación láctea. Para aumentar la palatabilidad del almidón de maíz crudo, se puede mezclar con diferentes bebidas como leche, refrescos de frutas, bebidas carbonatadas o con alimentos fríos como helados, yogurt o puré de frutas.

Algunos estudios han reportado que la mezcla de este almidón con bebidas azucaradas lo hace menos efectivo. La hidrólisis enzimática del almidón se inicia con la acción de la amilasa salival, cuyo pH óptimo es 6.9 con inactivación a pH 4, lo que le permite actuar muy bien en el lactante, quien mantiene acidez gástrica post-prandial poco marcada.

La leche materna contiene una amilasa resistente a la digestión gástrica, la cual actúa en el intestino delgado, es similar a la amilasa salival y su actividad disminuye con el tiempo, pero es comparable con la actividad de la amilasa pancreática producida a los seis meses de edad; estas dos enzimas le permiten al lactante pequeño tolerar ingestas de almidón de 5.5-6g/Kg/día.<sup>11</sup> Algunos pacientes pueden experimentar efectos colaterales como: diarrea, distensión abdominal, flatulencia, pero estos síntomas son transitorios generalmente. En los niños las alimentaciones nocturnas se mantienen hasta que hayan dejado de crecer.

El uso de la somatostatina en pacientes con HHPI se debe iniciar inmediatamente se haga el diagnóstico clínico y anatómico-patológico; si bien se describió inicialmente como una sustancia hipotalámica que inhibe la liberación de la hormona del crecimiento, en la actualidad está claro que la somatostatina también se encuentra en otros tejidos, como el tubo digestivo y el páncreas, donde inhibe la liberación de ciertas hormonas gastrointestinales y pancreáticas (como la insulina).

El ocreotide (sandostatin) un análogo de la somatostatina aprobado para su uso por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, tiene una vida media más prolongada que la somatostatina, y cuando se interrumpe su administración, no hay hipersecreción de rebote de hormona de crecimiento. Suprime la secreción de insulina en un punto más bajo de la vía metabólica a nivel de la liberación de insulina mediada por calcio. Las dosis utilizadas son: 10µcg/kg cada 8 horas subcutánea. Sus efectos secundarios son: diarrea, mala absorción, náuseas y flatulencias; anomalías de la vesícula biliar (cálculos y sedimento biliar) y ritmos cardíacos anormales.

El tratamiento quirúrgico consiste en realizar pancreatoclectomía con resección del 90 al 95% de la glándula. Históricamente se ha comprobado, que resecciones menores se acompañan de una inaceptablemente elevada tasa de reoperación debido a hipoglicemia persistente en el postoperatorio.<sup>3</sup> Luego de la resección pancreática, lo usual es que en el postoperatorio se presente hiperglicemia. Un error frecuente es el uso de insulina en estos casos, ya que ello es usualmente un evento transitorio que se regula espontáneamente. La complicación postquirúrgica más importante es la diabetes me-

litis, se desarrolla en el 14% de los operados, los cuales tienen una lesión histopatológica difusa. El manejo multidisciplinario del equipo de trabajo es primordial para que los padres aprendan a manejar las alteraciones de glicemia y las terapias físicas encaminadas a mejorar el desarrollo psicomotor del paciente.

## Referencias bibliográficas

1. Khan A. Surgical pathology of endocrine and neuroendocrine tumors. Springer; 2009. [http://books.google.com.ec/books?id=0Aw6-m\_YgfoC&pg=PA145&dq=nesidioblastosis&hl=es&sa=X&ei=-mjBULPsH4\_c8ATh8IGACA&ved=0CEoQ6AEwCQ#v=onepage&q=nesidioblastosis&f=false].
2. Sotelo N, Cordero-Olivares A, Ramírez-Rodríguez C, López-Cervantes G, Hurtado-Valenzuela J, López-Cervantes B. Hipoglucemia hiperinsulinémica persistente. Informe de dos casos. Cir Ciruj. 2004;72:409-14. [http://books.google.com.ec/books?id=ZLIwFyjpr6cC&pg=PA409&dq=nesidioblastosis&hl=es&sa=X&ei=-mjBULPsH4\_c8ATh8IGACA&ved=0CDgQ6AEwAw#v=onepage&q=nesidioblastosis&f=false].
3. Ogata E. Homeostasis de los hidratos de carbon. En: Avery G, Fletcher M. Neonatología: fisiopatología y manejo del recién nacido. Ed. Médica Panamericana; 2001. p. 701-18. [http://books.google.com.ec/books?id=xG0intdkKOQC&pg=PA707&dq=nesidioblastosis&hl=es&sa=X&ei=-mjBULPsH4\_c8ATh8IGACA&ved=0CDIQ6AEwAQ#v=onepage&q=nesidioblastosis&f=false].
4. Sacaquirín D, Unanue N, Barrera A, Cassorla F. Hiperinsulinismo neonatal persistente: Caso clínico y tratamiento médico con octreotide. Rev. chil. pediatr. [revista en la Internet]. 2004 Jul [citado 2012 Dic 10];75(4): 355-361. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062004000400007&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062004000400007&lng=es). doi: 10.4067/S0370-41062004000400007.
5. Aguilar JJ, Acosta M, Astudillo P. Hipoglicemia Hiperinsulinémica Persistente de la infancia Revisión de 6 casos tratados con pancreatoclectomía Experiencia Hospital de Niños Baca Ortiz 1998-2009. Rev. Ecu. Ped. 2010;10(1):11-16. [http://www.pediatría.org.ec/Docs/SEP\_2011.pdf].
6. Godoy J, Bracho E, Cadena JL. Nesidioblastosis: Experiencia de 10 Años en un Hospital Pediátrico de Tercer Nivel. Revista Médica Hondureña. 1994;62:56-62. [http://www.bvs.hn/RMH/pdf/1994/pdf/Vol62-2-1994-2.pdf].
7. Pozo M, Morales R, Burrows R, Ehremberg H, Muzzo S. Nesidioblastosis con hipoglicemia neonatal persistente. Rev. Chil. Pediatr. 1987;58(4):324-27. [http://www.scielo.cl/pdf/rcp/v58n4/art09.pdf].
8. Amaya G, Sierra P, Gordon L. Nuevos manejos para la hipoglicemia refractaria, un reto para el Pediatra. Pediatría [Internet]. 1999;34(3):[aprox. 1 p.] Disponible en: <http://www.encolombia.com/medicina/pediatría/pediatría34399nuevos.htm>.
9. Galindo M, Piñeros J, García C, Gómez A. Hipoglicemia neonatal. En: Ucrós Rodríguez, Mejía Gaviria. Guías de pediatría práctica basada en la evidencia. "Guías de pediatría practica basadas evidencia", Ed. Médica Panamericana;2009. p. 78-90. [http://books.google.com.ec/books?id=AdQCSR4tyvsC&pg=PA83&dq=hiperinsulinismo+con+hipoglucemia+en+la+infancia&hl=es&sa=X&ei=gYPBUKfKlJq9AST\_ICwDQ&ved=0CDIQ6AEwAA#v=onepage&q=hiperinsulinismo%20con%20hipoglucemia%20en%20la%20infancia&f=false].
10. Flores-Alvarado L, Sánchez S, Zepeda A, Ramírez-Garcial S, Bueno-Topete M, Ayub-Ayala M, Vázquez-López L, Gallardo-Meza A, Nuño-Moren P, Gaspar-Barba C. Pancreatoclectomía proximal en nesidioblastosis. Gac. Méd. Méx [revista en la Internet]. 2005 Abr [citado 2012 Dic 10]; 141(2):157-160. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0016-38132005000200012&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132005000200012&lng=es).