



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**NESIDIOBLASTOSIS DIFUSA
(HIPOGLUCEMIA HIPERINSULINEMICA PERSISTENTE DE
LA INFANCIA)**

ESTUDIO CLINICO PATOLOGICO DE DOS CASOS

TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTA

JOSELITO HERNANDEZ PICHARDO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

PEDIATRIA MEDICA

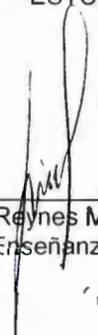
TUTOR DE TESIS: NELLY ALTAMIRANO BUSTAMANTE



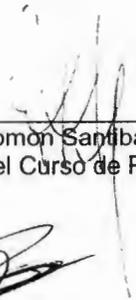
MEXICO, D. F.

2007

NESIDIOBLASTOSIS DIFUSA
(HIPOGLUCEMIA HIPERINSULINÉMICA PERSISTENTE DE LA INFANCIA)
ESTUDIO CLINICO PATOLOGICO DE DOS CASOS



Dr. José N. Reynes Manzur
Director de Enseñanza



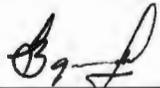
Dr. Guillermo Sólon Sanibáñez
Profesor Titular del Curso de Pediatría



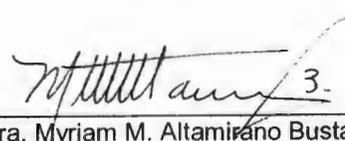
Dra. Mirella Vázquez Rivera
Jefe del Departamento de Pre y Postgrado



Dra. Nelly Altamirano Bustamante
Tutor



Dra. Leticia Bornstein Quevedo
Co-tutor



Dra. Myriam M. Altamirano Bustamante
Co-tutor

NESIDIOBLASTOSIS DIFUSA (HIPOGLUCEMIA HIPERINSULINÉMICA PERSISTENTE DE LA INFANCIA) ESTUDIO CLINICO PATOLOGICO DE DOS CASOS

RESUMEN

El término nesidioblastosis lo utilizó Laidlaw para indicar la diferenciación anormal de células ductales blásticas en células endocrinas de los islotes pancreáticos secretoras de insulina. En la actualidad se denomina hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia (HHPI) y, es la causa más importante de hipoglucemia orgánica en el recién nacido y en el lactante. Clínicamente los pacientes desarrollan hipoglucemia grave e intratable, generalmente antes de los seis meses de edad, con crisis convulsivas frecuentes que pueden llevar a daño neurológico con retraso mental y muerte súbita neonatal. Anatomopatológicamente presentan incremento en el área total ocupada por células endocrinas, fuera de los islotes de Langerhans, que se distribuyen en grupos entre las células epiteliales ductales. El tratamiento de elección es la pancreatectomía casi total. En el Instituto Nacional de Pediatría se han estudiado ocho casos de nesidioblastosis, únicamente en dos pacientes disponemos del estudio postmortem y dado que la morbi-mortalidad es alta, se consideró importante realizar este reporte con una revisión amplia de los aspectos clínicos y morfológicos.

Los dos pacientes presentaron hipoglucemia grave refractaria al tratamiento en las primeras horas de vida extrauterina. Eran productos a término, macrosómicos (>3.5 kg). Uno fue un recién nacido de 21 días, otro de un mes de edad. Los estudios de laboratorio muestra cociente insulina-glucosa mayor de 0.4 con valores de hasta 14.3, y con requerimientos de glucosa intravenosa mayores de 6-8 mg/ Kg/ min, sin respuesta al diazóxido, por lo que se realizó pancreatectomía del 95%. Los hallazgos anatomopatológicos a través de microscopía óptica y con técnicas de inmunohistoquímica permitieron corroborar el diagnóstico clínico en los dos pacientes encontramos características morfológicas con nesidioblastosis difusa con aumento en volumen y número de nidos y grupos de células endocrinas e inmunohistoquímica de las células β del páncreas intensamente positivas para cromogranina.

Si bien en estos pacientes se confirmó el diagnóstico histopatológico de HHPI, ambos pacientes fueron referidos tardíamente al Instituto, los dos, ya con daño neurológico importante, con infección sistémica e insuficiencia cardíaca congestiva grave uno de ellos con cardiopatía congénita acianógena, que les llevó a la muerte.

La HHPI es un trastorno endócrino poco frecuente, pero debe sospecharse ante un lactante o recién nacido con historia temprana de hipoglucemias graves, persistentes y resistentes al tratamiento habitual. La relevancia de este estudio es poner en evidencia la necesidad de referir a los pacientes a un centro de tercer nivel para optimizar un diagnóstico oportuno con un tratamiento eficaz y temprano que garantice la supervivencia de los pacientes con nesidioblastosis sin secuelas neurológicas secundarias. Los estudios de laboratorio (cociente glucosa/insulina) y anatomopatológicos con inmunohistoquímica son de vital importancia para corroborar el diagnóstico, donde el incremento en el área total ocupada por células secretoras de insulina, es el hallazgo morfológico más importante, obtenido por nosotros, lo cual coincide con los reportado por otros autores.

INTRODUCCIÓN

En 1938, Laidlaw, utilizó por primera vez el término de nesidioblastosis para describir la hiperplasia de los islotes de Langerhans asociada, con hipoglucemia severa recurrente, elevación anormal de péptido C, insulina sérica y proinsulina. Representa la causa más grave de hipoglucemia en los neonatos, que si no es rápidamente diagnosticada y adecuadamente tratada ocasiona daño cerebral grave e incluso la muerte.^{1,2,3,4}

La HHPÍ es una enfermedad heterogénea desde el punto de vista clínico, genético y fisiopatológico⁵. La mayoría de los casos son esporádicos, sin embargo, las formas familiares raras, se asocian a consanguinidad e involucran defectos en cuatro genes.^{6, 7, 8}

1. Gen del receptor de alta afinidad por las sulfonilurea de las células beta del páncreas.⁹
2. Gen rectificador central de los canales de potasio.
3. Gen de la glucocinasa.
4. Gen glutamato deshidrogenasa¹⁰

Aunque existe poca información con respecto a la frecuencia de la enfermedad, la incidencia estimada en EUA es de 1/50,000 niños.⁷ La principal causa de muerte es la hipoglucemia grave prolongada sin tratamiento. Las complicaciones que ocasionan la mayor morbilidad son convulsiones, retraso en el desarrollo, y déficit neurológico focal secundarias a disfunción neurológica permanente.¹¹

En todos los pacientes con hipoglucemia (glucosa sérica menor de 60 mg/dl) debemos determinar concentraciones séricas de glucosa, e insulina y cetonuria. La definición de hipoglucemia en neonatos es dependiente de la edad gestacional por lo tanto los valores pueden ser aun mas bajos (glucosa sérica < 40 mg/dL).

- El hallazgo de hipoglucemia no cetósica (glucosa < 45 mg/dL) en asociación con concentraciones altas de insulina (mayor de 20 μ U/mL) apoyan la sospecha diagnóstica de hiperinsulinismo.
- La relación insulina-glucosa mayor de 0.4 (valor normal menor de 0.3)
- infusión continua de glucosa/Kg/min sostenida por arriba de 20 mcg/Kg/min para mantener normoglucemia es consistente con una exagerada actividad de la insulina y apoya el diagnóstico de nesidioblastosis.^{1,4}

Durante los episodios de hipoglucemia como respuesta normal y apropiada a la hipoglucemia se libera hormona de crecimiento y cortisol y generalmente están elevados durante la hipoglucemia y son normales dentro de los períodos de normoglucemia.

En el caso de nesidioblastosis difusa, no hay estudios de imagen disponibles para el diagnóstico⁷. Para identificar lesiones focales es posible utilizar ultrasonografía, tomografía computarizada o resonancia magnética, sin embargo, en algunos casos son lesiones muy pequeñas y difíciles de identificar por estos métodos.

Morfológicamente se ha clasificado la nesidioblastosis en dos subtipos: focal y difusa.⁶ En su forma clásica la nesidioblastosis difusa muestra aumento del volumen de células endócrinas, las cuales forman nidos con variabilidad de tamaño y células sueltas que alternan con la porción exócrina (Figura 1). Aunque las células β son las más prominentes, también se ha identificado aumento en el número de otros tipos celulares. Estas células son grandes con núcleos gigantes (mayor área que en islotes normales) y citoplasma eosinófilo. La presencia de nucleomegalia (Figura 2) se ha propuesto como un marcador de nesidioblastosis difusa, ya que en la forma focal no se observa.^{1,6,12,13}

Figura 1. Aumento en el volumen de células endócrinas que forman grupos y nidos pequeños.

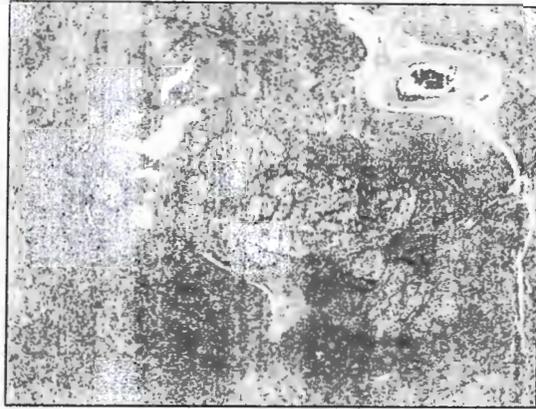


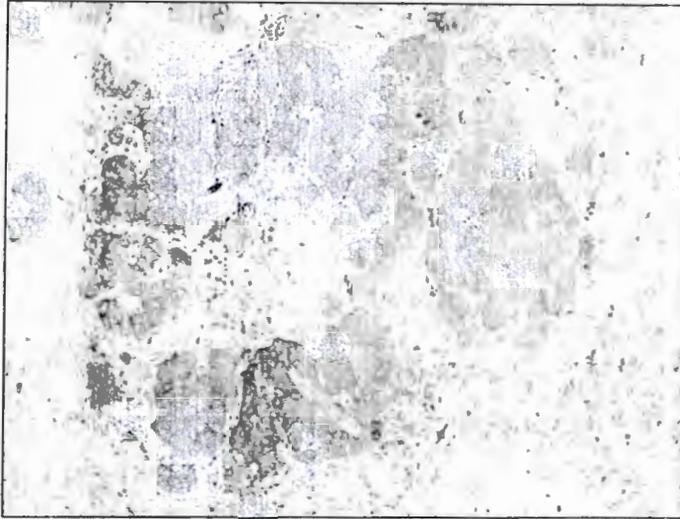
Figura 2. Nesidioblastosis difusa. Se observa nucleomegalia en células β de los islotes de Langerhans.



En la forma focal se observa una proliferación de células de los islotes localizada y bien delimitada en el páncreas. Morfológicamente, muestran patrón lobulado que recuerda la estructura normal de los islotes de Langerhans. Este patrón lobulado de mini-islotes es la característica morfológica que diferencia la nesidioblastosis focal de un adenoma.¹²

En ambos, las células proliferantes producen diversas hormonas, sin embargo, solamente la producción de insulina produce un síndrome clínico grave (Figura 3).

Figura 3. Positividad para insulina en células β de los islotes de Langerhans en nesidioblastosis difusa.



El tratamiento de la hipoglucemia es esencial. Los pacientes pueden requerir de infusión continua de glucosa, así mismo también se puede administrar glucagon de urgencia para mantener niveles séricos de glucosa adecuados. Los corticoesteroides como la prednisona, la prednisolona y la metilprednisolona incrementan la gluconeogénesis, por lo general, no son utilizados más que por un breve período. Los mejores medicamentos son el diazóxido, el octreótido y el nifedipino y pueden ser usados en caso que respondan como terapias de mantenimiento a largo plazo.⁷

El diazóxido, un agente antihipertensivo vía oral, inhibe la secreción pancreática de insulina, estimulando la liberación de glucosa hepática y la liberación de catecolaminas. Es el medicamento más frecuentemente utilizado para el tratamiento de la hipoglucemia.⁷

El octreótido (Sandostatina) es un análogo de la somatostatina de acción prolongada. Tiene una serie de funciones endócrinas, incluyendo la inhibición de la liberación de insulina. La mayoría de los pacientes desarrollan tolerancia al octreótido requiriendo incremento de la dosis. Su utilización a largo plazo es limitada ya que suprime la hormona de crecimiento y disminuye el crecimiento lineal. Entre las complicaciones tardías se han reportado la presencia de cálculos biliares y retención aguda de orina. También, el octreótido suprime la hormona estimulante de tiroides, pero clínicamente el hipotiroidismo es raro. Es común la distensión intestinal leve.^{2,14,15}

El nifedipino es un bloqueador de los canales de calcio, ayuda a reducir el transporte de calcio hacia las células β , lo cual es necesario para evitar la secreción de insulina. Los efectos ocurren con dosis más bajas que las utilizadas para la angina de pecho. Los efectos adversos observados a dosis bajas son mínimos.¹⁴

La distinción entre lesión focal y difusa es crítica en la planeación de un tratamiento quirúrgico, el cuál está indicado si la terapia médica no mantiene normoglucemia, si se identifica una lesión discreta o si los familiares del paciente son incapaces de llevar a cabo una terapia médica adecuada.^{3,13}

En un estudio, el 50% de los pacientes con hiperinsulinismo congénito requirió de pancreatomecía para obtener un adecuado control de la glucosa.³ Cuando la lesión es focal se realiza escisión y el pronóstico es excelente. Muchos pacientes mantienen concentraciones de glucosa dentro de parámetros normales sin necesidad de medicamentos o de dieta integral. Algunas lesiones focales son tan pequeñas que es imposible identificarlas por TAC, resonancia magnética nuclear, ultrasonido o hasta en el transoperatorio.¹⁶ La toma de muestras venosa pancreática o intraarterial después de la administración de calcio puede ayudar a identificar una lesión focal. Ocasionalmente, puede haber lesiones focales múltiples. El estudio transoperatorio de diferentes áreas del páncreas puede ayudar a determinar si la patología es difusa o local.

Se ha reportado la experiencia con diversos grados de pancreatomecía en niños. La pancreatomecía mayor del 95% o casi-total es el procedimiento más aceptado en el tratamiento de estos niños.^{17,18} La resección de menos del 95% del páncreas se asocia con un índice más alto de falla en el tratamiento, siendo necesario en ocasiones reoperar.

Cuando se realiza un 98% de resección pancreática, este procedimiento se asocia con un porcentaje más alto de diabetes postoperatoria, sin embargo los pacientes con menor grado de resección pancreática permanecen con el riesgo de recidiva en el futuro. Considerando el procedimiento usado, el paciente puede requerir de terapia médica continua e incluso de una nueva intervención quirúrgica, si el manejo médico no es capaz de mantener niveles normales de glucemia. En casos refractarios se ha llevado a cabo una pancreatomecía total. En niños la pancreatomecía se lleva a cabo generalmente dentro de los primeros 2 meses de vida.

El seguimiento de los pacientes es multidisciplinario y debe incluir a varios especialistas: endocrinólogo pediatra, cirujano pediatra, nutriólogo (especialmente en el cuidado de diabetes mellitus), genetista y del pediatra como director del equipo.

La complicación más peligrosa de la hipoglucemia es el daño cerebral o incluso la muerte si no se trata apropiadamente. La hipoglucemia puede ocurrir aún con un óptimo tratamiento médico o quirúrgico.¹¹

Con respecto al pronóstico, si hay una lesión única focal y es extirpada exitosamente, el paciente usualmente logra mantener niveles de glucosa dentro de rangos normales, sin necesidad de medicación o de alimentación continua. La hipoglucemia puede ser fácilmente controlable después de una pancreatomecía parcial y puede resolverse en meses o años o persistir de por vida.²

JUSTIFICACIÓN.

La hipoglucemia hiperinsulinémica de la infancia es la causa más grave de hipoglucemia en el recién nacido. Aunque su incidencia es baja (1/50,000 nacidos vivos), las secuelas son muy graves y con gran repercusión psicomotriz, por lo tanto, se consideró de vital importancia el reconocimiento de esta patología dentro del abordaje de la hipoglucemia persistente en el recién nacido, así como el reconocimiento de casos refractarios a tratamiento convencional y su manejo adecuado.

En el Instituto Nacional de Pediatría se han estudiado ocho casos de nesidioblastosis. Sin embargo, únicamente en dos pacientes ha sido posible documentarlos con el estudio postmortem. Debido a que la morbi-mortalidad es alta, se consideró importante realizar este reporte con una revisión amplia de los aspectos clínicos y morfológicos.

REPORTE DE CASOS.

Caso 1.

Masculino de 21 días de vida, originario de Ciudad Netzhualecoyotl, Estado de México. Producto de la GII, PII, de padres no consanguíneos, un hermano de 7 años aparentemente sano. Embarazo normoevolutivo, control prenatal a partir del segundo trimestre, parto eutócico a las 39 semanas de gestación, atendido en clínica particular con salida de líquido meconial. Apgar 3/7, peso 3,400 g, talla 49 cm. Requirió incubadora y oxígeno durante 24 hrs.

Es hospitalizado y se diagnostica a las 24 horas probable sepsis neonatal temprana tratada con ampicilina y cefotaxima por 14 días. Durante la primera semana de vida presenta crisis convulsivas, apnea e hipoglucemias refractarias al tratamiento con aporte alto de glucosa de 25 mcg/Kg/min (GKM), hidrocortisona y diazóxido, además de fenobarbital y de ventilación mecánica durante cinco días.

Durante la segunda semana de vida continúa presentado hipoglucemias con insulina de 86.9 mUI/mL, glucosa central de 72 mg/dL, relación insulina/glucosa 1.21, relación glucosa /insulina 0.43.

A los 21 días de vida se refiere al Instituto Nacional de Pediatría. A su ingreso hipoactivo, fascies cushingnoide, hipotonía y cianosis generalizadas, diaforesis profusa, pupilas isocóricas, polipneica, movimientos respiratorios normales pero con hipoventilación basal bilateral. Ruidos cardíacos rítmicos con soplo holosistólico plurifocal Grado I. Neurológicamente deprimida con moro débil e incompleto, búsqueda presente, succión débil, prensión débil, nociceptivo presente, paso de miembros, reflejos de enderezamiento y marcha ausentes e hiporreflexia en extremidades.

Glucemia capilar fuera de límites inferiores de detección. Gasometría venosa: pH 7.42, PO₂ 36.9, PCO₂ 38.5, HCO₃ 24.4, SO₂ 75.4%. Se inicia tratamiento con ayuno, bolo de solución glucosada

al 10%, con control de glucemia capilar de 94 mg/dL, soluciones con GKM de 26, concentración al 25%, oxígeno a 5 L / min. Se realiza ultrasonido transfontanelar y abdominal sin encontrar alteraciones.

El paciente continúa presentando hipoglucemia aún con aporte alto de glucosa por lo que se realiza el diagnóstico de hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia y se realiza a los 28 días de vida pancreatocmía subtotal reseccando el 95% del páncreas, sin complicaciones.. Los datos de evolución metabólica se concentran en el cuadro 1.

Cuadro 1. Evolución metabólica de paciente 1 con nesidioblastosis difusa.

fecha	glucosa (mg/dL)	Insulina mU/mL	G/I	I/G'	Glucosa capilar	Kcal/Kg (Soluciones 25%)	Hidrocortisona mg/m2/día	diazóxido mg/kg/día
300704	86.9	72	1.21	0.43				
040804	4	23.7	0.16					
090804	22/102				0-92	171	320	6.8
100804	121				20-210		320	10
110804	129				18-500	158	320	10
120804	25/43/34	32.5	2.8	0.57	0-236	150	160	10
170804					150-418	224	120	10
180804	279-303				49-475	189	25	5
190804	39	36.1	1.08		34-445	202	25	7
200804	39	28.6	1.5	14.3	73-201	202	25	7
220804	82	83.6	0.38		41-467	190	25	7
230804	55/89/182				31-457	190	25	10
240804					62-318	190	25	12
300804	71	86	0.86	2.52	97-208	164	12	12
020904	233				97-500	232	-	12
040904					73-340	188	-	12

El espécimen resecado pesó 3.0 g. Por la superficie externa era amarillo y lobulado. Al corte la consistencia era media y su superficie amarilla pálida y ligeramente lobulada. Morfológicamente, se observó aumento en el número y densidad de la porción endócrina del páncreas. Las células proliferantes mostraban patrón de crecimiento difuso con formación de grupos y nidos de células endócrinas. Estas células eran grandes, con nucleomegalia y citoplasma eosinófilo (Figura 4).

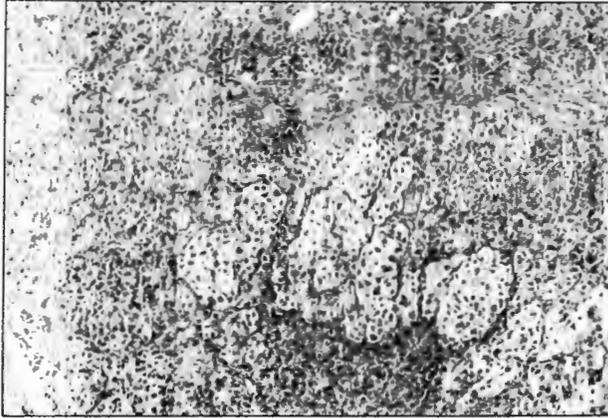
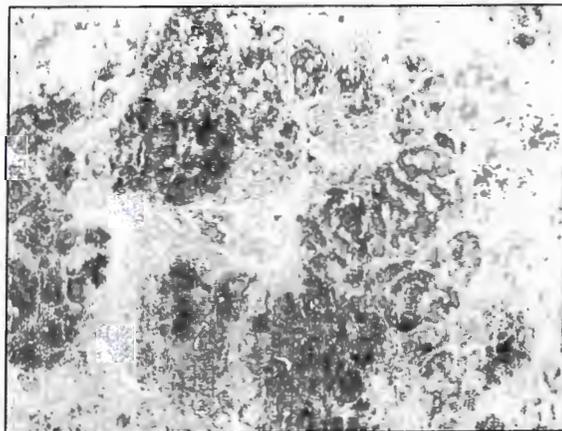


Figura 4. Características morfológicas en paciente con nesidioblastosis difusa. Aumento en volumen y número de nidos y grupos de células endócrinas.

Se realizó inmunohistoquímica para cromogranina, sinaptofisina, enolasa neuronal específica, insulina, glucagón, polipéptido pancreático, bombesina y VIP. Las células endócrinas resultaron intensamente positivas para cromogranina (Figura 5) e insulina (Cuadro 2). Se realizó el diagnóstico de nesidioblastosis difusa (hiperinsulinemia hipoglucémica persistente de la infancia).



Cuadro 2. Resultados de inmunohistoquímica en el paciente 1 con nesidioblastosis difusa.

Cromogranina	+++
Sinaptofisina	+++
ENE	++
Insulina	+++
Glucagon	Neg
Somatostatina	Neg
PPP	+
Bombesina	+
VIP	Neg

Evolucionó tórpidamente con fiebre (38.5°C), con hipoglucemia sintomática con glucemia capilar de 0 mg/dL, con aporte de GKM de 26. Examen general de orina: pH 7.0, DU 1015, turbio, 98 leucocitos, nitritos positivos, bacterias abundantes. Se considera sepsis de foco urinario, con urocultivo positivo para *Klebsiella Pneumoniae*. Se agregan datos de respuesta inflamatoria sistémica, continúa con fiebre, en malas condiciones generales, y con datos de dificultad respiratoria (Silverman Anderson de 2), con hipoventilación bilateral y escasos estertores crepitantes diseminados. Velocidad de Sedimentación Globular de 26, Proteína C Reactiva de 3.28. Los hemocultivos periférico y central negativos. Se agrega al tratamiento meropenem y vancomicina a 20 mg/kg/d. Radiografía toracoabdominal con crecimiento de silueta cardiaca (ICT 0.59, ápex redondeado y ligeramente hacia abajo), y en abdomen se observan niveles hidroaéreos. El ecocardiograma muestra ritmo sinusal, eje abajo y a la derecha, leve infradesnivel en V1, V2, ondas T normales, alteraciones probablemente secundarias a sobrecarga diastólica, considerando la posibilidad de insuficiencia valvular dejándose tratamiento con digoxina, furosemide y restricción hídrica.

A los 56 días de vida continúa grave con datos de respuesta inflamatoria sistémica, febril, en malas condiciones generales, con datos de dificultad respiratoria, disminuye la diuresis. Presenta paro cardiorrespiratorio irreversible a las maniobras de reanimación. Se realizó estudio postmortem.

Estudio postmortem

En corazón se observaron numerosos polimorfonucleares en miocardio, así como una vegetación única en tricúspide asociada a endocarditis bacteriana, en hígado venulitis a expensas de polimorfonucleares, y el cerebro presentó trombos sépticos. Otros hallazgos fueron neumonia meconial residual y cardiopatía congénita tipo CIV con cardiomegalia e hipertrofia de ventrículo derecho.

En el estudio de autopsia se identificó aproximadamente 3 gramos de tejido pancreático residual (Figura 6), el cual muestra las mismas alteraciones morfológicas descritas en la biopsia.

Figura 6. Pieza macroscópica de autopsia que muestra la porción de páncreas residual



Caso 2

Se trata de paciente femenino de un mes de edad, originaria de Morelia, Mich., hija de madre y padre de 27 años de edad, aparentemente sanos, no consanguíneos. Producto de la GI, con control prenatal de manera regular en Centro de Salud, se tomaron tres ultrasonidos obstétricos reportados como normales. Se obtiene por cesárea a las 40 semanas de gestación, por doble circular de cordón, aparentemente sin complicaciones. Apgar de 8/9, peso 4,300 g, talla 54 cm.

A las 24 horas de vida inicia con "hipoglucemia sintomática" de 12 mg/dL e insulina de 28.5mU/mL, tratada con bolos de glucosa y esteroide sin obtener respuesta ya que continúa con hipoglucemias agregándose crisis convulsivas. Se realiza ultrasonido abdominal reportándose discreta hepatomegalia, sin otras alteraciones. A los 30 días de vida se refiere al INP, a su ingreso presenta crisis convulsiva con movimientos tónico-clónicos de miembros superior derecho de 2 minutos de duración. A la exploración física paciente macrosómica, activa, reactiva, bien hidratada. Catéter subclavio derecho con hiperemia y aumento de la temperatura local y escasa secreción amarilla, Ruidos cardíacos con soplo holosistólico C2-2, pulsos periféricos normales. Abdomen blando, con hígado a 2 cm por debajo del reborde costal. Presenta nueva crisis convulsiva caracterizado por movimientos tónicos del hemicuerpo derecho de cinco minutos de duración. Se inicia tratamiento con ayuno, soluciones calculadas 150/3/2, con GKM 8, DFH 15 mg/Kg/d (impregnación) y 7 mg/Kg/d (mantenimiento), dicloxacilina 100 mg/Kg/d y cefotaxime 150 mg/Kg/d. Persiste con crisis convulsivas no asociada a hipoglucemia (glucemia capilar de 133 mg/dL. Insulina de 20.4 mU/dL, y relación insulina / glucosa 0.44. Continuó presentando hipoglucemias de 32 mg/dL sintomáticas, con hiperinsulinismo, relación glucosa / insulina de 0.84, acompañadas de crisis convulsivas y fiebre, aún con bolos de glucosa al 10% a 2 mL/Kg/d, y soluciones intravenosas GKM de 10 a 14, por lo que se inicia tratamiento diazóxido de 4 mg/kg e hidrocortisona 50 mg/m². Electroencefalograma con actividad continua delta-theta, sin actividad paroxística. Se aisló en hemocultivo periférico y central *K. pneumoniae* y *E. faecalis* iniciando meropenem 20 mg/Kg/d, suspendiendo dicloxacilina y cefotaxime.

El Servicio de Cardiología confirmó la cardiopatía congénita acianógena, encontrando soplo mesosistólico en mesocordio, segundo ruido normal, borde hepático palpable a 2 cm por debajo de borde costal. Electrocardiograma ritmo sinusal, taquicardia, FC 160 por minuto, eje eléctrico abajo y a la derecha, onda P acuminada, probable dilatación de la aurícula derecha, hay crecimiento ventricular izquierdo más que derecho. Se realiza ecocardiograma reportando conducto arterioso

persistente de 5 x 6 x 3 mm, hipertrofia septal asimétrica no obstructiva e hipertensión arterial pulmonar de 40 mmHg.

Persisten hipoglucemias de hasta 20mg/dL e irritabilidad con aporte de GKM 26, por lo que se incrementa el diazóxido a 20 mg/kgd. Relación glucosa insulina de 1.46, glucemia capilar de 27 mg/dL, insulina de 39.6 mU/dL. Presenta nueva hipoglucemia sintomática de 20 mg/dL, e insulina de 71.3 mU/mL, relación G/I de 3.5. . En el ultrasonido abdominal se encontró aparente lobulación del páncreas.

Evolucionó tórpidamente con polipnea, aleteo nasal y tiros intercostales, con aumento de peso de 870 g en ocho días, edema en extremidades inferiores, con datos de insuficiencia cardíaca descompensada. Presentaba hipoglucemias sintomáticas de hasta 20 mg/dL con aporte de dosis máxima de diazóxido a 24 mg/Kg/d, y GKM de 23. La TAC de páncreas: muestra un páncreas morfológicamente normal. La radiografía de tórax muestra infiltrado intersticial bilateral. Se ingresa al Servicio de Terapia Intensiva, donde se decide realizar intubación orotraqueal por insuficiencia respiratoria.

La paciente presentó incremento del edema y anasarca, soplo eyectivo GIV, hepatomegalia 8x6x4 cm por debajo de reborde costal, con datos de fuga al tercer espacio y fuga capilar. Se coloca catéter subclavio derecho presentando posteriormente desaturaciones importantes. Se toma radiografía de tórax con imagen compatible con derrame pleural bilateral, se realiza toracocentesis obteniéndose 30 m de líquido serohemático, con control radiográfico mostrando neumotórax derecho y derrame pleural izquierdo requiriendo la colocación de sello pleural. Se incrementa dosis de furosemide 3-5 mg/Kg/do. Inicia infusión de albúmina a 1.5% con apoyo inotrópico: dobutamina 20 mcg/Kg/min, infusión de dopamina 3 mcg/Kg/min, vancomicina a 40 mg/Kg/d para cobertura de estafilococos meticilino resistentes.

Posteriormente presentó taquicardia de hasta 300 por minuto con posterior fibrilación ventricular, requiriendo desfibrilación en dos ocasiones a 2 joules/Kg entrando en frecuencia nuevamente. La glucemia capilar era de 31 mg/dL.

Se realiza sesión conjunta con los Servicios de Endocrinología, Nefrología, Cirugía, UTI y Cardiología. Se llega a la conclusión de que la única opción de la paciente es la pancreatectomía, conscientes del riesgo que tiene la paciente por encontrarse inmunocomprometida, desnutrida y factores de riesgo para infección.

Se pasa a quirófano a los 53 días de vida, para la realización de pancreatectomía en malas condiciones generales, orintubada, con presiones altas de ventilador, apoyo con aminas, dosis altas de esteroide, e insuficiencia cardíaca en tratamiento.

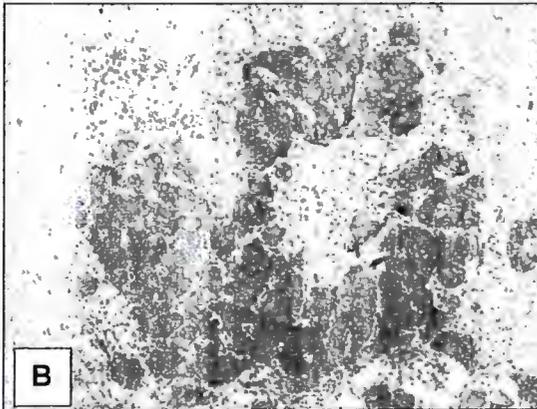
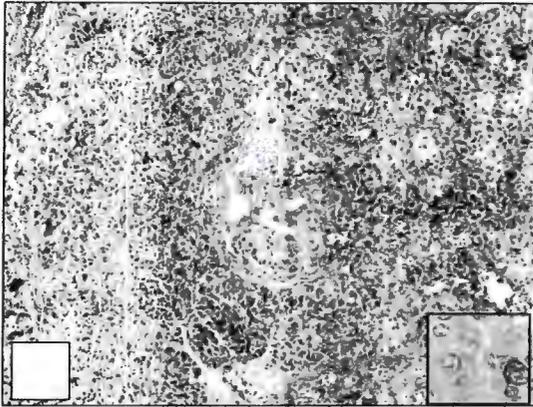
El espécimen quirúrgico correspondió a cola, cuerpo y parte de la cabeza del páncreas. Histológicamente se observó aumento en la densidad y volumen de la porción endócrina con numerosas células grandes con nucleomegalia. La inmunohistoquímica mostró positividad intensa para marcadores endócrinos genéricos e insulina (Figura 7). Se realizó el diagnóstico de nesidioblastosis difusa.

Durante la cirugía presentó sangrado incidental por vena esplénica dando puntos de hemostasis y posteriormente se liga por persistencia de sangrado, asociada con desaturaciones acompañadas de bradicardia y de hipotensión, incrementándose la infusión de dobutamina sin obtener adecuada respuesta y se inició dopamina a 15 mcg/kg/min sin respuesta. Presenta paro cardíaco, irreversible a las maniobras de reanimación. Se realizó estudio postmortem.

Cuadro 2. Evolución metabólica del caso 2.

FECHA	GLUCOSA	INSULINA (mUI/mL)	G/I	I/G	GLUCOSA CAPILAR (mg/dL)	Kcal/Kg (Sols 25%)	Hidrocortisona (mg/m ² /d)	Día zóxido (mg/kg/d)
06-06-05					133			
09-06-05'		20.40	2.2	34.5	33-37	57		4
10-06-05	27		3.0		27			8
12-06-05.	66		.		66	411	50	18
13-06-05.	20	20.80	0.83		20	480		
15-06-05.	88	71.30	3.5		28-251			
16-06-05.		39.60	1.46			792		
17-06-05.						429		
20-06-05.								20
21-06-05.					61-197		100	25
23-06-05.	42				65-145	548	100	25
24-06-05.					46-244	1168	100	25
29-06-05.					56	969	150	

Figura 7. 7A. Aumento en volumen y número de nidos y grupos de células endócrinas en paciente con nesidioblastosis difusa. 7B. Positividad para cromogranina en las células β del páncreas.



Estudio postmortem

En el estudio postmortem se identificó lactante macrosómico con visceromegalias. El páncreas residual correspondió a aproximadamente el 5% del volumen total (Figura 8). Los cambios morfológicos son iguales a la biopsia. En el corazón se identificó cardiomegalia con hipertrofia de ventrículo derecho asociada con cardiopatía congénita acianógena de tipo persistencia de conducto arterioso. Los pulmones presentaban daño alveolar difuso, así como enfisema intersticial y datos de hipertensión pulmonar.

Figura 8. Pieza macroscópica de autopsia que muestra la porción de páncreas residual, aproximadamente el 5%.



DISCUSIÓN

La hipoglucemia hiperinsulinémica es la causa más común de la hipoglucemia en la infancia y se define como la concentración de glucosa menor de 40 mg/dL, asociada con una cifra alta o inadecuada de insulina plasmática y con alteraciones morfológicas pancreáticas. La porción endócrina muestra hiperplasia con aumento en la densidad y volumen de islotes de Langerhans y nidos de células endocrinas (nesidioblastosis). Desde el punto de vista funcional se caracteriza por una pérdida de la regulación en la producción y secreción de insulina con dependencia de calcio.

Los dos pacientes que informamos presentaron hipoglucemia refractaria al tratamiento en las primeras horas de vida extrauterina. Eran productos a término, macrosómicos (>3.5 kg). La nesidioblastosis se presenta antes de los tres meses de edad, frecuentemente con hipoglucemia severa refractaria al tratamiento¹ como fue el caso de nuestros pacientes, quienes presentaban datos de hiperinsulinismo con un cociente insulina:glucosa mayor de 0.4 llegando hasta valores de 14.3, con requerimientos de glucosa mayores de 18 mcg/kg/min y sin respuesta al diazóxido, por lo que se realizó pancreatoclectomía del 95%, confirmándose el diagnóstico histopatológico de nesidioblastosis difusa.

Todos los datos anteriores nos permiten proponer que en estos pacientes la causa genética de la nesidioblastosis podría ser una mutación en el gen que codifica para el receptor de las sulfonilureas (SUR1) de acuerdo con lo descrito por Tanizawa y cols (24). de las características clínicas de los pacientes con mutaciones en el gen SUR1.

Los hallazgos histopatológicos del páncreas revelan al examen macroscópico un páncreas en peso y forma normal. Microscópicamente, hay aumento en el volumen y densidad de células endocrinas e islotes de Langerhans con células grandes de núcleos grandes (2 o 3 veces más grande que células normales) y citoplasma abundante. Estas células forman grupos grandes, nidos y se

disponen sueltas entre los acinos pancreáticos. Las tinciones de inmunohistoquímica muestran positividad difusa para marcadores endocrinos genéricos (cromogranina, sinaptofisina y enolasa neuronal específica). La insulina es la hormona que muestra mayor positividad, sin embargo, también hay células endócrinas positivas para otras hormonas como glucagon, somatostatina, bombesina y polipéptido pancreático. Aunque se ha demostrado que estas células producen numerosas hormonas, la única que produce síndrome clínico es la insulina^{1,6,12,13}.

Si bien en estos pacientes se confirmó el diagnóstico de nesidioblastosis con respuesta al tratamiento quirúrgico, ambos presentaron insuficiencia cardíaca grave secundaria a cardiopatía congénita acianógena, que no fue diagnosticada desde el momento del nacimiento.

Ambos pacientes fueron referidos tardíamente al Instituto, lo que retrasó el diagnóstico y posteriormente la infección sistémica retardó la cirugía, además de la insuficiencia cardíaca congestiva grave que les llevó a la muerte.

La relevancia de este estudio es poner en evidencia la forma de llegar a un diagnóstico oportuno con un tratamiento eficaz y temprano que garantice la supervivencia de los pacientes con nesidioblastosis sin secuelas neurológicas secundarias.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Cilleespie R. S. Nesidioblastosis. *Pediatric Nephrologist*. Driscoll Children's Hospital 2002;11:1-11.
2. Charles A. Stanley. *Clin Pediatr North Am* 1997; 2: 385 - 396
3. Gil L, Benjamin G, Abed A. Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (nesidioblastosis) in clinical remission: High Incidence of diabetes mellitus and persistent beta-Cell dysfunction at Long-term follow-up. *J Clin Endocrinol and metab* 1994; 80 (2): 386- 92.
4. Ashraf T, Issa A, Assin D, Mauric. Growth and endocrine function after near total pancreatectomy for hyperinsulinaemic. *Arch Dis Child* 1996; 74:379-85.
5. Edidin D, Farrel E, Gould V. Factitious Hyperinsulinemic Hypoglycemia in infancy: Diagnostic Pitfalls. *Clin Pediatr* 2000;39: 117-119.
6. Milner R. Nesidioblastosis unraveled: *Arch Dis Child* 1996; 74: 369-72
7. Sheperd M, Karen E, et al. Hyperinsulinism of infancy towards an understanding of unregulated insulin release. *Arch dis child fetal & neonatal* 2000; 82: 87-97
8. Tanizawa Y, et. Al. Genetic Analysis of Japanese Patients with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Diabetes* 2000; 49:114-120
9. Meisner T, Otonkosky T, et al. Exercise induced hypoglycaemic hyperinsulinism. *Arch Dis Child* 2001; 84: 254-257
10. Petraki C, Karavana V, Revelos K, Luo L.Y. Immunohistochemical localization of human kallikreins 6 and 10 in pancreatic islets. *Histochem J* 2002;34:313-322.
11. Stanley C. Hiperinsulinismo de lactantes y niños. *Clin Pediatric North Am* 1999; 2:385-95.
12. Aaron L, David B, Emanuel L. Pancreatic diseases in children. *Pediatrics Clin North Am* 1996; 43: 125-55

13. Robert C, William H. Impaired formation of the Ternary Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein Complex in Patients With Hypoglycemia due to nonislet Cell Tumors. *J Pediatric Endocrinol & Metab* 1990; 73: 696-699.
14. Firdevs B, Feyza D,m Demet D, Ruveyde B, Nurcing S, Hulya G. Successful Therapy with Calcium Channel Blocker (nifedipine) in Persistent Neonatal Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Diabetes* 1999; 12: 873-78.
15. Benjamin G, Harry J, Hedf H. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: Long-term octreotide treatment without pancreatectomy. *Dept. Endocrinol and Metabolism, Hadassha University Hospital Jerusalem* 1993;1: 644-650.
16. Martignoni M. E, Kated H. Case report. Nesidioblastosis With Glucocagon- Berrocal -Reactive Islet Cell Hyperplasia. *Pancreas* 2003; 4: 402-407.
17. Aynsley A, Polak J, Bloom S, Gough M, Keeling J. Nesidioblatosis of the pancreas: definition of the syndrome and the management of the severe neonatal hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child* 1998; 23: 496- 508.
18. Berrocal T, Alvarez A, Pinilla I, Lasaletta L. Pancreatic regeneration after near-total pancreatectomy in children with nesidioblastosis. *Pediatr Radiol* 2005;35:1066-70
19. Cesare B, Enzo C, Luciano B, Patricia B, Giuseppe C. A case of familial nesidioblastosis: prenatal diagnosis of foetal hyperinsulinism 1992; 81: 853-5.
20. Joycelyn A, Lane R. Case Report: liver glycogen synthase deficiency-a cause of ketotic hypoglucemia. *Pediatrics* 2001; 108:495-7
21. Comité d'étude du foetus et du nouveau-né: por le dépistage des neuveau-nè vulnerables à l'hypoglycémie. *Paediatrics & Child Health* 2004;9:733-40.
22. Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, Saudubray J, et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch dis child fetal & neonatal* 2002; 82:98-107
23. Barbara P, Sylvia S, Edith S, Georg H, Vladimir M. Oral beta hydroxibutirato supplementation in two patients with hyperinsulinemic hypoglycemia: Monitoring of beta hydroxybutyrate levels in blood and cerebrospinal fluid, and in the brain by in vivo. *Magnetic resonance Spectroscopy. Pediatric Res* 2002; 52(2): 301-305

24. Jan B, MD. Recent advances in hyperinsulinism and the pathogenesis of diabetes mellitus. *Curr Opin Ped* 1990; 2:758-65.
25. Hussain K, Thornton P, Ansley G. Severe transient neonatal hyperinsulinism associated with Hyperlactaemia in non-asphyxiated infants. *J Pediatric Endocrinol & Metab* 2004;17: 203-9.
26. Glaser B, Sesavan P, Heyman M, Davis E, et al. Brief report: Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation. *N Engl J Med* 1998; 338 (4): 226-30.
27. Colin G, Louis E, Charles N, Jhon L, Jhon J. Neonatal Infantile hypoglycemia. Due to insulin excess: New aspects of diagnosis and surgical management. From the departments of surgery, Pediatrics and pathology, University of North Carolina School of Medicine 1976; 1: 5-8
28. Lucas A, Morley R. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate Neonatal hypoglycemia. *BMJ* 1998; 297: 1304
29. Nanao K, Anzo M, Hasegawa Y. Morning hypoglycemia leading to death in A child with congenital hypopituitarism. *Acta Paediatr* 1999; 1173-74.
30. Stanley CA. Hyperinsulinism in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:363-374.
31. Aynsley-Green A. Disorders of blood glucose homeostasis in the neonate. In: Robertson NRC, ed. *Textbook of Neonatology*, 2nd edn. Edinburgh: Churchill Livingstone 1992:777-798.
31. Lazarine D, Pahl M, Damián D, Dichtchenian V, Setian N. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: *J. Pediatr* 2000; 76 (2):162-168.
32. Kulkarni M, Upadhyay V. Nesidioblastosis with necrotising enterocolitis: an enigma. *Pediatr Surg Int* 2000;16:426-428
33. Chetty R. Mini-symposium: Endocrine pathology. Potpourri of pancreatic and periampullary pathology. *Cur Diag Pathol* 2000; 6:165-170.
34. Fukuzawa R, Umezawa A, Monkawa Y, Kim K. Ch. Nesidioblastosis and mixed hamartoma of the liver in Beckwith-Wiedemann syndrome: Case study including analysis of H19 methylation and insulin-like. Growth factor 2 genotyping and imprinting. *Pediatric and Develop Path* 2001; 4:381-390.

35. Kondo T, Tomita S, Adachi H, et al. A Case of Hyperinsulinemia of Undetermined Origin, Successfully Treated with Long-acting Octreotide. *Endocrin J* 2005;5:511-517.
33. Kuobota B.A., Yonokekura T, Usui N, Kosumi T, Yamauchi K, et al. Two cases of persistente hyperinsulinemic hypoglycemia that showed spontaneous regression and maturation of the Langerhans islets. *J Ped. Surg* 2000;35:11:1661-1662.
34. Mali M, Bagry H, Vas L. Anaesthetic management of a case of nesidioblastosis for subtotal pancreatectomy. *Paediatric Anaesthesia* 2002;12:80-84.
35. Bulun A, Sarici U, Soyer O, Teksam O, Yardakok, Caglar M. The triad nesidioblastosis, congenital neuroblastoma and glomerulocystic disease of the newborn: a case report. *Turkish J of Pediatr* 2005;47:298-302
36. Yusuda K, Koda N, Kadowaki H, Ogawa Y, Kimura S, Kadowaki T, Akanuma Y. A Japanese case of congenital hyperinsulinism with hyperammonemia due to a mutation in glutamate dehydrogenase (GLUD1) gene. *Int Med* 2001;40:32-37
37. Hirshberg B, Ilibutti S, Alexander R, Bartlett D, Cocran C, Livi A, Chang R, Shawker T. Blind distal pancreatectomy for occult insulinoma an inadvisable procedure. *J Am Coll Surg* 2002;194(6);761-764.
38. Zhao X, Stabile B, Mo J, Wang J, French S. Nesidioblastosis coexisting with islet cell tumor and intraductal papillary mucinous hyperplasia. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:1344-1347.
39. Bin-Abbas B.S, Al-Ashwal A. Diabetes in a nonpancreactomized child with Nesidioblastosis. *Diabetes Care* 2004;27(2);626-627
40. Carpenter T, Trautmann M, Baron A. Hyperinsulinemic with nesidioblastosis after gastric-bypass Surgery. *N Engl J Med* 2005;353(20):2192-94
41. Taguchi B. T., Suita S, Onkubo K, Ono J. Mutations in the sulfonylurea receptor in relation to the Long-Term Outcome of Persistent Hiperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy. *J Pediatric Surg* 2002;37:4:593-598
42. Culberson D, Mancini E, Shah A, Haynes J, Ballas S, Charles P, Vinchinsky E. Nesidioblastosis in sickle cell disease. *Pediatric Pathology and Molecular Medicine* 2001;20:155-165

43. Nachum Z, Ben-Shlomo I, Rakover Y, Winer E, Shalev E. Early brain atrophy in persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr* 2002;141:706-709
44. Kassem S, Ariel I, Thomson P, Scheiberg I, Glaser B. β -Cell proliferation and apoptosis in the developing normal human pancreas and in hyperinsulinism of infancy. *Diabetes* 2000;49:1325-1333
45. Geoffrey J, Geoffrey B, Thompson M, et al. Hyperinsulinemic Hypoglycemia with Nesidioblastosis after Gastric-Bypass Surgery. *N Engl J Med* 2005;353:249-254
46. Rahier J, Guiot Y, Sempoux C. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: a heterogeneous syndrome unrelated to nesidioblastosis. *Arch Dis Child Fetal neonatal* 2000;82:108-112
47. Semakula C, Pambuccian S, Gruessner R, et al. Clinical Case Seminar. Hypoglycemia after Pancreas Transplantation: Association with Allograft Nesidioblastosis and Expression of Islet Neogenesis-Associated Peptide. *J Clin Endocrinol & Metab* 2002;87 (8): 3548-3554.
48. Grant C S. Insulinoma. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2005;19(5):783-798.
49. Cummings D E. Gastric Bypass and Nesidioblastosis –Too Much of a Good Thing for Islets?. *N Engl J Med* 2005; 21:300-302.
50. House M G, Schulick R D. Endocrine Tumors of the pancreas. *Curr Opin Oncol* 2006; 18: 23-29.
51. Ma W-Y, Won J, Tang K-T, Ling H-D. Severe Hypoglycemic Coma due to Insulin Autoimmune Syndrome. *J Chin Med Assoc* 2005; 68(2):82-86.
52. Cosgrove K, Shepherd R, Fernandez E, Natarajan A, Dunne M. Causes and therapy of hyperinsulinism in infancy. *Current Opin in endocr & Diabetes* 2004; 11: 31-38.
53. Yasuda K, Koda N, Kadowaki H, et al. Case report. A Japanese Case of Congenital Hyperinsulinism With Hyperammonemia Due a Mutation in Glutamate Dehydrogenase (GLUD1) Gene. *Internal Medicine* 2001;432-37.
54. Tanizawa Y, Matsuda K, Matsuo M, Ohta Y, et al. Genetics Analysis of Japanese Patients With Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy. Nucleotide-Binding Fold-2 Mutation

Impairs Cooperative Binding of Adenine Nucleotides to Sulfonylurea Receptor 1. *Diabetes* 2000; 49(1): 114-120.