

Hipoglucemia hiperinsulínica en un adulto con nesidioblastosis

Hyperinsulinic Hypoglycemia in an Adult with Nesidioblastosis

Daniel Olivera Fajardo¹ <https://orcid.org/0000-0002-7923-1148>

Dayner Alberto Ulloa Aguirre¹ <https://orcid.org/0000-0003-1393-8025>

Amanda Rodríguez Chaviano^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-5609-7900>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Hospital General Universitario “Gustavo Aldereguía Lima”. Cienfuegos, Cuba.

*Autora para la correspondencia: amandarchaviano951119@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La nesidioblastosis es una rara afección pancreática que provoca hipoglucemia por hipersinsulinismo endógeno en la infancia. Es poco habitual en el adulto; solo se han publicado casos aislados desde su descripción.

Objetivo: Caracterizar la presentación de una hipoglucemia hiperinsulínica en un paciente adulto con nesidioblastosis.

Caso clínico: Paciente adulto de 35 años, blanco, sexo masculino, sospecha de insulinoma, con episodios de hipoglucemia en ayunas o tras un ejercicio que revertía con la ingesta de alimentos o soluciones glucosadas. Se le realizó pancreatometomía de un 85 % y en el estudio histológico se detectó una nesidioblastosis.

Conclusiones: Es infrecuente en el adulto, realizar su diagnóstico es difícil, se llega a la cirugía con el conocimiento de un estado hiperinsulínico endógeno, sin la certeza de su origen.

Palabras clave: nesidioblastosis; insulinoma; hipoglucemia; pancreatometomía.

ABSTRACT

Introduction: Nesidioblastosis is a rare pancreatic condition that causes hypoglycemia due to endogenous hypersinsulinism in childhood. It is unusual in adults; only isolated cases have been published including its description.

Objective: To characterize a case of hyperinsulinic hypoglycemia, in an adult patient with nesidioblastosis.

Clinical case: A 35-year-old, white, male, adult patient with suspected insulinoma, with episodes of hypoglycemia in the fasting state or after exercise that was reversed with ingestion of food or glucose solutions. 85% pancreatectomy was performed and nesidioblastosis was detected in the histological study.

Conclusions: It is rare in adults, making its diagnosis is difficult, and surgery is reached with the knowledge of an endogenous hyperinsulinic state, without the certainty of its origin.

Keywords: nesidioblastosis; insulinemia; hyperglycemia; pancreatectomy.

Recibido: 04/07/2020

Aceptado: 04/08/2020

Introducción

La Nesidioblastosis es una rara afección pancreática que provoca hipoglucemia por hipersinsulinismo endógeno. Es poco habitual en el adulto, solo se han publicado casos aislados desde su descripción hace más de 70 años, que representa un 0,5 - 5 de los casos de hiperinsulinismo orgánico.^(1,2,3)

Descrita como una hiperplasia de los islotes de *Langerhans*, estructuras ductoinsulares y células Beta hipertróficas con núcleos pleomórficos. Estos islotes pueden formar nódulos en el 40 % (nesidioblastosis focal) o disponerse de forma difusa por todo el páncreas en el 60 % (nesidioblastosis difusa).⁽⁴⁾

Clínica y bioquímicamente no es posible distinguir entre la nesidioblastosis difusa y el insulinoma; debe considerarse en los casos donde no se localice un

insulinoma, presente hasta en el 4 % de las hipoglucemias hiperinsulinémicas persistentes. Se ha descrito en asociación con otras condiciones.⁽⁵⁾

En 1938 *Georgef Laidlaw* acuñó el término como la neodiferenciación de las células de los islotes de Langerhans a partir del epitelio ductal exocrino pancreático; sin embargo, no fue hasta 1971 cuando *Yakovac* lo utilizó para describir lesiones del páncreas endócrino en neonatos, al describir 12 casos de niños con hipoglucemia hiperinsulinémica persistente.^(5,6)

En la literatura científica cubana no se reporta ningún caso con estas particularidades. Lo infrecuente de su presentación en la vida adulta hace de este un reporte inédito, por lo que nuestro objetivo fue caracterizar la presentación de una hipoglucemia hiperinsulinémica en un paciente adulto con nesidioblastosis.

Caso clínico

Paciente de 35 años, blanco/masculino, con antecedentes patológicos personales de hipertensión arterial (HTA) para lo cual ha llevado tratamiento regular desde su diagnóstico; intervenido quirúrgicamente por recibir una herida por arma perforo-cortante abdominal y apendicectomizado. Hacía aproximadamente 7 meses se encontraba en estudio de un probable insulinoma. Acudió presentando cifras bajas de glucemia con tendencia a la refracción, cada vez más frecuentes e intensas, refiriendo eventos de pérdida de la conciencia acompañada de palidez marcada cutánea mucosa, sudoraciones, náuseas, lenguaje disártrico y debilidad que revertían con la ingesta de alimentos; relató haber perdido al menos 6 kg de peso. Se examina encontrándose como hallazgos al momento del ingreso rubicundez y tensión arterial de 160/80 mmHg, peso de 72 kg, talla de 174 cm e índice de masa corporal de 23,8 kg/m², el resto de la exploración dentro de los parámetros normales. Se le realizó medición de glucosa sanguínea siendo de 1,2 mmol/L y 1,5 mmol/L.

Los estudios de laboratorio no reportaron hallazgos positivos exceptuándose la prueba de ayuno, criterio de elección, resultando:

- *Primer día de ayuno:* Insulinemia: 9,82 $\mu\text{U/ml}$ (valor normal: 3-29,1 $\mu\text{U/ml}$), Péptido C: 4,99 ng/ml (valor normal: 1,1-4,4 ng/ml).
- *Segundo día de ayuno:* Insulinemia: 5,97 $\mu\text{U/ml}$, Péptido C: 1,24 ng/ml, TSH: 3,05 mU/L, T4: 75,15 mmol/L.
- *Tercer día de ayuno:* no tolerado

Resultados posteriores a la Prueba de Ayuno: Insulinemia basal (8 am): 2,72 $\mu\text{U/ml}$, Cortisol basal (8 am): 271,8 nmol/L.

En el momento de los síntomas: Insulinemia: 16,94 $\mu\text{U/ml}$, Cortisol: 416,6 nmol/L, Glucemia: 2,3 mmol/L.

Se le realizó la primera tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen, simple y contrastada; como hallazgos pequeños se encontró un derrame pleural izquierdo. En la segunda se informó páncreas aumentado de tamaño a expensas de la cabeza y el cuerpo, con textura heterogénea, con imágenes hipodensas mal definidas antes y después del estudio contrastado; sin hallazgos ultrasonográficos. El paciente requirió tratamiento con dextrosa al 50 % en infusión continua, para mantener concentraciones normales de glucosa y permanecer libre de síntomas. Debido a los hallazgos clínicos, hemoquímicos e imaginológicos el paciente fue sometido a exploración pancreática; se expone glándula pancreática en toda su extensión no se localizaron macroscópicamente o a la palpación lesiones nodulares sospechosas. Se ejecutó ecografía transoperatoria sin hallar lesión, se realizó pancreatectomía distal del 85 % y omentectomía complementaria conservándose el bazo; manteniéndose durante el acto el paciente hiperglucémico. El procedimiento no tuvo complicaciones; el tiempo operatorio fue de 180 minutos.

En las primeras 24 horas después de la cirugía, se logró suspender la dextrosa al 50 %. No se presentaron complicaciones y el paciente fue dado de alta. El estudio histopatológico reportó biopsia pancreática que mostró edema intersticial multifocal, aumento discreto de los islotes pancreáticos, resto del tejido pancreático dentro de los límites histológicos normales. Epiplón de características histológicas normales. Hallazgos que corresponden a Nesidioblastosis.

Discusión

La hipoglucemia hiperinsulinémica persistente en los recién nacidos tiene como principal causa la nesidioblastosis, mientras que en los adultos son los insulinomas solitarios. El primer caso de nesidioblastosis en un adulto fue reportado en el año 1975.^(5,7)

En pacientes con hipoglucemia siempre se debe sospechar el uso de sulfonilureas.⁽⁸⁾ La hipertrofia focal de la célula β no ha sido descrita en adultos.⁽⁶⁾ La etiología exacta de esta anormalidad histológica se desconoce. Se ha postulado que la persistencia de la primera generación de células es el evento que llevaría a la manifestación de la nesidioblastosis.⁽⁹⁾

Se presenta con síntomas de hipoglucemia predominantemente posprandial, y no en ayuno, como ocurre en los pacientes con insulinoma; sin embargo, la mayoría presenta diaforesis, palpitaciones, ansiedad, temblor, sensación de hambre, y síntomas de neuroglucopenia como confusión, visión borrosa, amnesia y pérdida de la conciencia,⁽⁷⁾ como sucedió con el caso que se presenta.

Criterios diagnósticos: tríada de *Whipple* y *Frantz* descrita en 1935:

- 1) Sintomatología de hipoglicemia por ayuno o ejercicio.
- 2) Glucemia menor de 50 mg/dL (2,8 mmol/l).
- 3) Resolución de los síntomas luego de la administración de glucosa; insulinemia en ayunas (72 h) mayor de 6 mU/mL, glucemia menor de 45 mg/dL, péptido C por encima de 0,6 mg/ml (0,2 nmol/l), una relación insulina/glucosa mayor de 0,4; proinsulina al menos 5,0 pmol/l y β -hidroxibutarato menor de 2,7 mmol/L.^(5,9)

La arteriografía localiza lesiones mayores de 3 cm, entre el 15 y el 95 % de los casos informados.⁽⁹⁾ La ecoendoscopia permite, además, la realización de una biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) para obtener muestras citológicas. Una prueba de gran valor diagnóstico, es la ecografía pancreática intraoperatoria,⁽¹⁰⁾ que en este caso no informó lesión.

Si no se detecta el insulinoma con estas pruebas, ni con el aumento de insulina en vena hepática tras inyección de calcio en 2 o más territorios arteriales

(gastroduodenal, mesentérica superior o esplénica), debemos sospechar la existencia de una Nesidioblastosis.⁽¹¹⁾

Se debe iniciar con tratamiento médico que busca evitar las complicaciones durante los episodios de hipoglicemia. Entre los fármacos utilizados: diazóxido, bloqueadores de los canales de Calcio, glucagón, adrenalina y acetato de cortisona, somatostatina y su análogo *Sandostin*. El tratamiento definitivo consiste en la pancreatectomía subtotal distal.⁽⁹⁾

Se debe realizar una exploración completa del páncreas y la región peripancreática con el fin de localizar una lesión tipo insulinoma, reconocida por su color cereza. Cuando no se identifiquen lesiones focales, se debe pensar en la nesidioblastosis, que indica la práctica de una pancreatectomía distal de por lo menos el 85 %, correspondiente anatómicamente, a la porción del órgano situada a la izquierda de los vasos mesentéricos,⁽¹²⁾ conducta tomada.

Esta se asocia con diabetes insulínica independiente y disfunción pancreática exocrina en el 40 % según algunos autores; con resección del 60 % del páncreas, el 8 % de los pacientes presentarán diabetes mellitus insulínica independiente con mayor índice de recidivas de hipoglucemias.^(12,13) Puede recurrir en el parénquima restante y se ha presentado la necesidad de completar una pancreatectomía total.⁽⁸⁾

En el estudio histopatológico la apariencia macroscópica del páncreas es normal. Existen varios criterios para el diagnóstico, como aumento del número y variabilidad en el tamaño de los islotes de Langerhans, aumento e hipercromasia de las células, y disposición de los islotes en zonas vecinas a los conductos pancreáticos. Además, la inmunohistoquímica debe ser positiva para CD56 y cromogranina, marcadores neuroendocrinos que confirman, junto a los criterios anteriores, el diagnóstico final de nesidioblastosis del adulto.⁽¹⁴⁾

Nuevos acercamientos incluyen técnicas de cirugía mini-invasiva y terapias alternativas de ablación regional para los insulinomas benignos y malignos.⁽⁷⁾

Consideraciones finales

La nesidioblastosis es infrecuente en el adulto y realizar su diagnóstico es difícil a pesar de tener las más modernas técnicas de imágenes; se llega a la cirugía con

el conocimiento de un estado hiperinsulínico endógeno, sin la certeza de su origen.

Referencias bibliográficas

1. García-Santos EP. Nesidioblastosis. A case of hyperplasia of the islets of Langerhans in the adult. 2013. *Pancreatology*. 2013;13(5):544-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.06.009>
2. Kowalewski A, Szyberg L, Kasperska A, Marszałek A The diagnosis and management of congenital and adult-onset hyperinsulinism (nesidioblastosis) - literature Review. *Pol J Pathol*. 2017;68(2):97-101. DOI: <https://doi.org/10.5114/pjp.2017.69684>
3. Yang Z. Intraoperative portal vein insulin assay combined with occlusion of the pancreas for complex pancreatogenous hypoglycemia. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(26):39-28. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003928>
4. Restrepo K, Garavito G, Rojas L, Romero A, Neira F, Oliveros R, et al. Nesidioblastosis del adulto coexistente con insulinoma. *Rev Colomb Cancerol*, 2009;13(1):49-60. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0123-9015\(09\)70152-0](https://doi.org/10.1016/S0123-9015(09)70152-0)
5. Lozano-Melendez E, Aguilar-Soto M, Graniel-Palafox LE, Ceceña-Martínez LE, Valdez-Ortiz R, Solis-Jimenez F, et al. Adult Nesidioblastosis in Chronic Kidney Disease. *Case Rep Endocrinol*. 2019;2019:7640384. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/7640384>.
6. Laidlaw GF. Nesidioblastoma, the islet tumor of the pancreas. *The American Journal of Pathology*. 1938 [acceso 12/09/2020];14(2):125-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1964945/>
7. Davi MV, Pia A, Guarnotta V, Pizza G, Colao A, Faggiano A, et al. The treatment of hyperinsulinemic hypoglycaemia in adults: an update. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2017;40(1):9-20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0536-3>.
8. López V, Builes-Barrera CA, Osorio G, Morales CH, Toro JP, Román-González A, et al. Nesidioblastosis in the adult following gastric bypass. *Rev Colomb Cir*. 2017;32(4):319-29. DOI: <https://doi.org/10.30944/20117582.40>

9. Delgado JC, Castro JE, Landazabal G, Matiz E. Nesidioblastosis en Adultos. Presentación de dos casos. *Rev Colomb Cir.* 1994;9(4):196-200.
10. Thompson SM, Vella A, Thompson GB, Rumilla KM, Service FJ, Grant CS, et al. Selective arterial calcium stimulation with hepatic venous sampling differentiates insulinoma from nesidioblastosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2015;100(11):4189-4197. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2404>.
11. Varas Lorenzo MJ. Manejo diagnóstico del insulinoma pancreático. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2008 [acceso 12/09/2020];100(3):184-5. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082008000300015&lng=es.
12. Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas.* 2014;43(5):675-86. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPA.000000000000110>.
13. Dauriz M. A case report of insulinoma relapse on background Nesidioblastosis: A rare cause of adult hypoglycemia. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2019;104(3):773-8. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02007>
14. Mihai BM. Pathological aspects underlying pancreatogenous hyperinsulinemic hypoglycemia - report of three cases. *Rom J Morphol Embryol.* 2015;56(1):251-6.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Daniel Olivera Fajardo: Contribuyó en el análisis de los informes clínicos del paciente y supervisó la redacción del informe

Dayner Alberto Ulloa Aguirre: Contribuyó en el análisis de los informes clínicos del paciente, la obtención del consentimiento informado

Amanda Rodríguez Chaviano: Ayudó en la recopilación y selección de referencias, en la redacción del documento, en la recopilación e interpretación de datos y análisis de revisión, selección de referencias