

Nesidioblastosis

Experiencia de 10 Años en un Hospital Pediátrico de Tercer Nivel

*Dr. José Gerardo Godoy Murillo**, *Dr. Eduardo Bracho Blanchet***, *Dr. José Luis Cadena Santillana****

RESUMEN:

Presentamos 5 pacientes con diagnóstico confirmado de Nesidioblastosis. La revisión se extendió a un período de 10 años; lo que nos proporciona una incidencia de 0.5 casos por año (aproximadamente 1 caso para cada 14,000 ingresos hospitalarios). La patología se comportó como una entidad que afecta recién nacidos. Estos pacientes únicamente se presentaron con un cuadro convulsivo asociado a hipoglicemia severa, recurrente y de difícil control. Se logró demostrar hiperinsulinismo en todos aquellos.

Durante la evolución la aparición de hepatomegalia y soplo cardíaco es un hallazgo frecuente, tiende a ser reversible una vez controlado el hiperinsulinismo.

El tratamiento médico fracasó en 100% de los casos, siendo la principal indicación de la cirugía.

En términos generales la pancreatometomía de alrededor del 90% fue eficaz en el control de la hipoglicemia.

Detectamos morbilidad en 100% de los pacientes, mortalidad de 20% y afectación neurológica en todos los pacientes en que contamos con seguimientos adecuados.

Creemos que lo anterior está en relación directa con intentar el control de la hipoglicemia mediante manejo

médico por períodos prolongados; reservándose así la opción quirúrgica para pacientes afectados neurológicamente.

PALABRAS CLAVES: Nesidioblastosis, Displasia Celular Endocrina, Nesidioblastoma, Hipoglicemia e Hiperinsulinismo persistente.

INTRODUCCIÓN:

La Nesidioblastosis es una rara afección pancreática conocida desde 1938. (1) Como entidad primaria se ha reportado excepcionalmente en adultos. (2)

Ocurre sobre todo en pacientes menores de 1 año predominante en recién nacido. Es la causa más importante de hipoglicemia severa que ocurre durante el primer año de vida. (3) Se caracteriza por proliferación de células de los islotes pancreáticos productoras de insulina.

En estos pacientes la hipoglicemia resultante se caracteriza por ser grave, recurrente y de tipo no cetótico. (4)

Los cuerpos cetónicos; constituyen una fuente alternativa de energía para el tejido neural durante un episodio hipoglicémico. Su ausencia agrava el daño cerebral.

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, octreotida y glucagón. Salvo casos leves y algunas remisiones

*Cirujano Pediatra, Hospital Escuela, Tegucigalpa, Honduras
Jefe Depto. Cirugía Pediátrica, Hospital infantil de México
Residente Cirugía Pediátrica, Hospital Infantil de México

espontáneas, la regla es que el tratamiento médico falla en controlar la sintomatología (3,5,6) es por esta razón que algunos autores coincidan al opinar; que una vez fundamentado el diagnóstico de nesidioblastosis, la alternativa de cirugía es inminente y casi inevitable.

El tratamiento quirúrgico consiste en realizar pancreatectomía 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 (7).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico clínico de nesidioblastosis, que fueron operados por esta condición y con la inobjetable confirmación histopatológica. La revisión abarcó un período de 10 años (1983-1992), se obtuvieron datos generales como edad, sexo, peso al nacimiento, edad al inicio de la sintomatología y al ingreso al hospital, antecedentes perinatales familiares, datos del examen físico, aspectos terapéuticos médicos y quirúrgicos, anatomía patológica, valoración neurológica, seguimiento y sobrevida.

RESULTADOS

Se recopilaron datos de 5 pacientes, estos nos brindan una incidencia de 0.5 casos por año.

60% de los pacientes fueron masculinos No se detectaron antecedentes heredo familiares relevantes. 100% presentó convulsiones de tipo tónico clónico generalizado, 60% de los pacientes durante algunos de los episodios convulsivos desarrolló apnea y bradicardia que condicionó paro cardiorespiratorio.

Todos los pacientes se internaron en etapa neonatal. 100% presentó en algún momento de su evolución un estado epiléptico, 60% asfixia neonatal y para cardíaco, 40% meningitis nosocomial (Cuadro 1).

El método de diagnóstico laboratorial más utilizado fue la determinación simultánea de la relación insulinemia/glicemia. A 60% de los pacientes se les realizó en 3 ocasiones y a 40% en 2 ocasiones. 61% de dichas determinaciones se reportó alterada.

CUADRO No. 1

Nesidioblastosis en un Hospital Pediátrico Factores Agravantes para Deterioro Neurológico

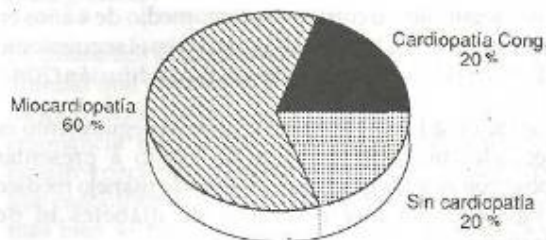
Factor Agravante	No. de Pacientes
Estado Epiléptico	5
Asfixia Neonatal	3
Paro Cardíaco	3
Meningitis Nosocomial	2

No. 5 Pacientes

Algunos auxiliares diagnósticos importantes como determinación de somatostatina sérica y cetonemia no llegaron a utilizarse.

Se hizo uso de ultrasonido abdominal en todos los pacientes, tomografía axial en 60% y sólo a un paciente se le realizó resonancia magnética. 60% de los pacientes cursaron con signos y síntomas compatibles con miocardiopatía. (gráfica 1)

GRAFICA No. 1
NESIDIOBLASTOSIS EXPERIENCIA DE 10 AÑOS
DISTRIBUCION SEGUN CONDICION CARDIACA



60% de los casos presentaba algún grado de afectación neurológica al momento de la cirugía.

El 100% se manejó con dicta hipercalórica, perfusión endovenosa de glucosa y esteroides. Diazóxido se utilizó en 60% de ellos, a ningún paciente se le aplicó orcotide o glucagon.

El manejo médico fracasó en 100%; siendo la indicación de cirugía en todos los casos.

60% se operaron antes de 1 mes de haberle hecho el diagnóstico y 40% después del mes. En un caso transcurrieron 7 meses entre diagnóstico y cirugía.

A la mayoría de los pacientes se les realizó resección de 90% (3 pacientes) En 1 caso la resección pancreática fue de 85% y en otro de 95%. (Gráfica 2)



GRÁFICA No. 2
NESIDIOLASTOSIS EXPERIENCIA DE 10 AÑOS

GRADO DE RESECCIÓN PANCREÁTICA (%)

No se reportan complicaciones transoperatorias importantes. La tasa de reoperación en esta serie fue de 20%. Según anatomía patológica el tipo difuso predominó en 100% de los especímenes.

Existe seguimiento completo en promedio de 4 años en 3 pacientes (60%), 1 paciente se perdió en el seguimiento y el otro restante corresponde a la única difusión (20%).

En relación a los 3 pacientes en que el seguimiento es adecuado; ninguno de ellos ha vuelto a presentar hipoglicemia y tampoco han ameritado manejo médico adyuvante. No hay evidencia de diabetes ni de esteatorrea.

DISCUSIÓN

La incidencia global de nesidioblastosis se desconoce con exactitud (4,5,8).

Se sabe que al menos el 50% de los pacientes pediátricos menores de 1 año de edad con hipoglicemia persistente poseen hiperinsulinismo (5) la incidencia obtenida en esta serie de 0.5 casos/año es baja y quizás se vea influenciada por el desconocimiento de la patología y también porque nuestra institución no cuenta con

maternidad; actuando únicamente como centro de referencia.

Encontramos un predominio del sexo masculino del 60% de los casos; en la literatura no se reporta predilección por determinado sexo (8,9).

Algunos autores reportan la existencia de un factor hereditario (8,10), lo cual en esta casuística no se documentó.

En nuestros pacientes no se observó relación con el número de gestaciones ni con edad materna. Llama la atención la incidencia tan elevada de asfíxia neonatal severa del 60% de los casos. Ello guarda relación directa con el futuro neurológico de estos niños; creemos que esta cifra tan elevada de pacientes asfíxiados guarda relación con la presencia de macrosomía en 100% de los pacientes. Seguramente la valoración obstétrica no fue la óptima ya que de los 3 pacientes asfíxiados; 2 nacieron por vía vaginal y presentaron distosia de hombros. Ambos ameritaron maniobras de reanimación.

Esta patología debuta generalmente en pacientes menores de 1 año de edad y sobre todo en recién nacidos (3). Se ha comprobado que el grado de afectación de la glándula se relaciona en forma directa con la edad de inicio de la sintomatología. (3,8,9)

Esto implica que aquellos pacientes con nesidioblastosis de tipo difuso presenten síntomas precozmente (3,8,9). 100% de nuestros pacientes debutaron antes de cumplir la primer semana de vida; esto se justifica porque anatomía patológica reportó afectación difusa de la glándula en todos los especímenes quirúrgicos.

No se tiene un dato uniforme de la literatura acerca de la cual de los tipos de nesidioblastosis predomina; la difusa y generalmente de inicio precoz o la focal que habitualmente debuta en forma más tardía. (8,10)

Las convulsiones son el signo predominante y característicamente se reportan como de tipo tónico clónico generalizado. (3)

Esto se observó en todos nuestros pacientes. Los otros síntomas son muy variables e inespecíficos y están en relación directa con la hipoglicemia. (11)

En nuestra serie 60% (3 pacientes) presentaron paro cardiorespiratorio después de un episodio convulsivo secundario a hipoglicemia. Ello no solo demuestra la gran labilidad de un neonato a problemas como hipoglicemia y por consiguiente hipotermia, hipoxia y acidosis. Sino también la necesidad urgente de tratar y controlar estas alteraciones.

Muchos autores (3, 4,8,9) reconocen a la presencia de macrosomía al nacer y hepatomegalia al examen físico inicial como hallazgo constante. En nuestra experiencia nos encontramos 100% y 60% respectivamente. Pero es importante aclarar que durante el examen físico preoperatorio; el 100% de los pacientes presentan hepatomegalia.

Esto se explica porque el exceso en la producción de insulina dirige la glucosa administrada a formar glucógeno; este se almacena en el hígado y condiciona la hepatomegalia progresiva (12). Harris(6) ha reportado la asociación entre nesidioblastosis miocardiopatía hipertrófica de tipo reversible; la cual es secundaria al hiperinsulinismo y desaparece una vez controlado.

De nuestros 5 pacientes solo uno presentó soplo al momento del ingreso, este fue el paciente que falleció y la autopsia reveló una persistencia de conducta arterioso. Otros 3 pacientes presentaron soplo cardíaco en algún momento de su evolución intrahospitalaria, el electrocardiograma reportó hipertrofia de ventrículo izquierdo y bloqueo de rama. En estos 3 casos el seguimiento ha sido adecuado y el soplo al igual que las alteraciones electrocardiográficas han desaparecido luego de operados. Hay que recordar que el uso crónico de diazóxido se ha implicado también en el génesis de la miocardiopatía hipertrófica (13), en este estudio no se utilizó en forma crónica el diazóxido. El método de diagnóstico más preciso para nesidioblastosis es la relación alterada de insulinemia /glicemia de muestras tomadas simultáneamente y de preferencia durante un episodio de hipoglicemia (9).

El diagnóstico es seguro si el índice es superior a 0.4 (9,10); aunque también es significativo el hecho de encontrar un valor de insulina sérica superior a 10 microunidades en presencia de glicemias bajas o relativamente bajas (3,4,5).

En esta serie esta relación se reportó alterada en el 62% del total de determinaciones, pero en más del 90% se

encontró un valor mayor de 10 microunidades de insulina con glicemias menores de 50 mg/dL.

La hipoglicemia de los pacientes con nesidioblastosis es de tipo no cetótico, lo cual como ya lo explicamos empeora el daño cerebral. La insulina bloquea la producción de cuerpos cetónicos (7,11).

Así que es de mucha utilidad sobre todo en aquellos casos con razonable duda diagnóstica, determinar ácido beta hidroxibutírico en sangre. Un valor menor de 1.1 en presencia de hipoglicemia es sugestivo de la enfermedad.

Al igual, en casos dudosos puede ser útil determinar la relación insulina/somatostatina, la cual normalmente es 2:1 y en casos de nesidioblastosis se incrementa hasta 5 - 6:1. Lo cual para algunos autores (14) es una característica ineludible de la enfermedad.

En nuestros pacientes el carácter no cetótico de la hipoglicemia solo pudo confirmarse indirectamente mediante cetonuria negativa durante el evento hipoglicémico en 100% de los casos.

Tampoco pudo determinarse somatostatina. Otro auxiliar diagnóstico, el llamado péptido "c" se utilizó en 2 pacientes (40%) y no tuvo ninguna utilidad en esclarecer el diagnóstico.

En diferentes publicaciones (3,4,8) se comenta la poca utilidad que tiene en el diagnóstico de esta patología, métodos sofisticados como ultrasonido, tomografía y resonancia magnética. Esto pudo comprobarse en nuestros pacientes; donde observamos la falta de apoyo que encontramos en nuestros estudios y en otros casos más bien se presentaron a confusión, para el caso al único paciente que se le realizó resonancia magnética se le detectó un tumor pancreático; el cual no se encontró durante laparoscopia.

Schiller y Landau (8) recientemente han popularizado un esquema de manejo médico escalonado, ellos utilizan rápidamente diazóxido u octreotide (análogo de somatostatina) y no emplean esteroides.

Quizás lo más útil de este esquema es el hecho de que si en un plazo de 5-7 días no se controla la hipoglicemia; el paciente es candidato a pancreatocotomía.

En este estudio encontramos que no existió una ruta crítica de manejo médico; ni tampoco un lapso de tiempo bien establecido que defina el fracaso terapéutico.

Por ejemplo uno de los pacientes recibió tratamiento médico durante 7 meses, a pesar del mal control de hipoglicemia y persistencia de las convulsiones.

A todos los pacientes se administró dieta hipercalórica y perfusión de glucosa entre 8-16 mg/kg/minuto, se utilizó esteroides en 100% de los casos. En ningún caso se pudo utilizar ocreotide o glucagon (ya que no existe en el mercado) y la presentación de diazóxido con que contamos es endovenosa y no la oral que es la idónea y conlleva menores efectos secundarios; por lo cual solo se utilizó en 60% de los pacientes y por menos de 7 días (sin éxito).

En relación al estado neurológico previo a la cirugía, encontramos que el 60% de los pacientes llegó a cirugía con daño neurológico. Del 40% restante; que son 2 pacientes, en 1 no hay seguimiento y el otro se encuentra íntegro neurológicamente, este paciente fue el único que se operó precozmente; luego de 1 semana de manejo médico inefectivo.

Un paciente que ya mencionamos se operó hasta los 8 meses de edad y se encuentra en estado neuro vegetativo.

Existen agravantes que empobrezcan más el pronóstico neurológico de los pacientes de esta revisión. Para el caso 60% presentó paro cardiorrespiratorio y asfixia neonatal severa 40% presentó meningitis bacteriana nosocomial; lo cual quizás guarde relación con hospitalización prolongada, uso de catéteres o inmunosupresión por esteroides, y en el 100% de los pacientes presentó estado epiléptico y convulsiones de difícil control.

Son muchos los autores (3,5,7,12) que consideran que una vez hecho el diagnóstico de nesidioblastosis la decisión de pancreatectomía es inevitable; salvo algunos reportes de remisiones aisladas (13) luego de tratamiento crónico con diazóxido. Y que parecen corresponder, a formas leves, de inicio tardío y con afectación focal del páncreas. (8)

Ha existido mucha controversia en relación a la extensión de la resección pancreática.

Morazán (15) encontró que en resecciones pancreáticas inferiores al 80% la tasa de reoperación alcanzó 26% y un 45% de estos pacientes ameritó tratamiento médico postoperatorio por hipoglicemia recurrente.

Estos datos contrastan con una revisión (7) de pacientes sometidos a resección pancreática de 95%; aquí la tasa de reoperación bajó a 9% y a 20% la necesidad de tratamiento postoperatorio.

Se ha reportado (16) con resecciones de 95% a aparición temprana de diabetes y de insuficiencia pancreática exócrina. Ello es inusual.

El 60% de nuestros pacientes se realizó resección de 90% (3 casos). En uno de ellos la hipoglicemia recurrió severamente; se reoperó realizándole pancreatectomía total. En él no se encontró tejido pancreático ectópico ni tampoco gran regeneración del tejido pancreático remanente. Es decir que la tasa de reoperación nuestra fue de 20%; lo cual es similar a lo reportado en otras series (7,16,17).

A 1 paciente (20%) se le realizó pancreatectomía 85% y al restante resección del 95%.

Luego de estas resecciones pancreáticas tan extensas; lo usual es que en el postoperatorio se presenta hiperglicemia. Un error frecuente que es el uso de insulina en estos casos ya que ello es usualmente un evento transitorio que se regula espontáneamente.

Precisamente esta fue la causa de la única defunción de la serie, este paciente falleció luego de la administración de insulina cristalina durante un evento de hiperglicemia a los 36 horas de operado; la autopsia descartó complicaciones en relación a la cirugía.

Es decir que nuestra mortalidad fue de 20% (1 paciente de 5). No se produjeron complicaciones tan importantes como hemorragias, lesión de duodeno o bazo. La literatura reporta una incidencia similar para la forma focal y difusa (8,18,19). Nosotros encontramos 100% patrón difuso en nuestros especímenes; lo cual está en relación con el inicio temprano de los síntomas y difícil control del cuadro sólo con manejo médico.

Tenemos seguimiento adecuado en 60% de los pacientes. Existe evidencia de daño neurológico en 100% de ellos. 2 pacientes tienen retardo psicomotor severo y 1 paciente

con un retardo leve. Los casos ya presentaban alguna evidencia de daño neurológico al momento de la cirugía.

Es importante resaltar que el único paciente con poca afectación neurológica fue el que se operó precozmente luego de 7 días de manejo médico y sin control de hipoglicemia.

En ninguno de los casos ha existido necesidad, de tratamiento médico postoperatorio. Tampoco existe evidencia de diabetes o esteatorrea.

En el pasado se reportaban cifras de retardo psicomotor de hasta 50% (20). En fecha reciente 1991 Landau (8) reportó 23, de 28 pacientes íntegros neurológicamente; lo cual él lo atribuye a no demorar la cirugía más allá de los 7 días que se necesitan para poder catalogar las medidas médicas como fallecido.

Concluimos que la nesidioblastosis; es una entidad rara en nuestro medio y que se asocia frecuentemente con daño neurológico.

Consideramos que el déficit neurológico se debe a la insistencia por controlar los síntomas médicamente y al retardo injustificado de la cirugía.

La pancreatometomía de 90% es eficaz en el control de la hipoglicemia; pareciendo en esta serie de complicaciones significativas.

BIBLIOGRAFÍA

- Laidlaw GF. Nesidioblastoma: The islet tumor of páncreas. *Am. J. Pathol* 1938; 14:125-134.
- Harnes JK, Geelhoed GW, Thomson NW, et al. Nesidioblastosis in adults. A surgical dilemma. *Arch, Surg.* 1981; 116:575-580.
- Aynsley GA, Polak JM, Blomm SR, et al. Nesidioblastosis of the páncreas: definition of the syndrome and management of severe neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia. *Arch of Dis. Child* 1981; 56:496-508.
- Del Rio A, Toha MD, Cordero J, ET AL JJ. Hipoglicemia neonatal por hiperinsulinismo y nesidioblastosis. *Rev. Chilena de Pediatría* 1987; 58:291-296.
- Aynsley GA, Illig R. Enhancement by chlorpromazine of hyperglycaemic action of diazoxide. *Lancet* 1975; 11:658-659.
- Harris JP, Ricken AT, Gray RS, Steed RD. Reversible hypertrophic cardiomyopathy associated with nesidioblastosis. *J. Ped.* 1992; 120:272-274.
- Martin LW, Ryckman FC, Sheldon CA. Experience with 95% pancreatectomy and splenic salvage for neonatal nesidioblastosis. *Ann Surg.* 1984; 200:355-359.
- Landau H., Schiller M. in *pediatric surgery of liver, páncreas and spleen.* WBSaunders company Philadelphia 1991, cap. 13, pp. 187-195.
- Antunes JD, Gefner ME, Lippe BM, Lanau BM: Hypoglycaemia in children: Differentiating hyperinsulinaemic from nonhyperinsulinaemic causes. *J. Ped.*, 1990, 116:990-994.
- Labrune PH., Bonnefont JP, Evaluation of diagnostic and therapeutic methods in hyperinsulinism. A report of 26 cases. *Arch Fr. Pediatr.*, 1989; 46; 167-173.
- Gruppuso PA., Schwartz R, Hypoglycaemia in children. *Ped. in Rev.* 1989; 2:117-124.
- Yacovac WC, Baker L, Hummeler K. Beta cell nesidioblastosis in idiopathic hypoglycaemia of infancy. *J. Ped.* 1971; 79:226-231.
- Fajans SS, Floyd TC, Tuiffault CA. Further studies on diazoxide supresión of insuline release from anormal tissue in man. *Ann NY Acad Sci* 1968: 150:261-267.
- Hirsch HJ, Loo S, Evans N, ET AL Hypoglicemia of infancy and nesidioblastosis. Studies with somatostatin. *N Eng J Med* 1977; 296:1323-1326.
- Moazan F, Rodger BM, Talbert JL, Rosebloom AL, near total pancreatectomy in persistence infantile hypoglycaemia. *Arch Surg* 1982; 117: 1151-1154.

16. Spitz L, Buick DG, Grant OB. Surgical treatment of nesidioblastosis. *pd Surg Int* 1986,1:26-29.
17. Warden J, Germán JC, Buckingham BA. The surgical management of hyperinsulinism in infancy due to nesidioblastosis. *J Vea Surg* 1988; 23:462-465.
18. Taguchi T, Suits S, Hirose R. Histological clasification of nesidioblastosis; efficacy of immunohystochemical study of neuron specific enolase. *J Ped Surg* 1991; 26:770-774.
19. Goosens SA, Gepts W; Diffuse and focal nesidioblastosis. A cHnical study of 24 patients with persistent neonatal hyperinsulinaemic hypoglycemia. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1989,13:766-775.
20. Stanley CA. Baker L. Hyperinsulinism in infancy. Diagnosis by demonstration of anormal response to fasting hypoglycemia. *Pediatrics* 1976; 57:702-711.

*Quien lee sabe mucho, pero
quien observa sabe todavía más.*

Alejandro Dumas