

11237
91
2eje.

**CENTRO HOSPITALARIO
"20 DE NOVIEMBRE"**



I. S. S. S. T. E.

FACULTAD
DE MEDICINA

★ ABR. 27 1994 ★

SECRETARÍA DE SERVICIOS
ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO
MDMR

NESIDIOBLASTOSIS

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO EN LA

ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A

DR. JORGE LUIS MARTINEZ MUÑOZ



ISSSTE

MEXICO, D. F.,

CICLO 1991-1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. MIGUEL A. PEZZOTTI Y RENTERIA

PROFR. TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA MEDICA

CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE"

DR. EDUARDO ARDOÑEZ G.
ASESOR DE TESIS

DR. JOSE ALBERTO HERNANDEZ MARTINEZ
JEFE DE ENSEÑANZA DE PEDIATRIA

DR. ERASMO MARTINEZ CORDERO
JEFE DE LA OFICINA DE INVESTIGACION Y DIVULGACION
CENTRO HOSPITALARIO " 20 DE NOVIEMBRE"

DR. EDUARDO LLAMAS GUTIERREZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
CENTRO HOSPITALARIO " 20 DE NOVIEMBRE "



JEFATURA
DE ENSEÑANZA

I. S. S. S. T. 1
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA

RECEIVED
MAR 7 1968
JEFATURA DE LOS SERVICIOS DE
ENSEÑANZA E INVESTIGACION

D E D I C A T O R I A

A MIS PADRES

JOSE R. MARTINEZ ORTIZ Y ESPERANZA MUÑOZ DE M.

Con respeto, cariño e infinito amor

A MIS HERMANAS

RUBI CIELO Y ESPRANZA IRIS

Por su entendimiento y comprensión

A MIS SOBRINOS

HARUMI RUBI, LEONEL ENRIQUE Y JORGE URIEL

Por formar parte de la niñez, Los quiero

A TODOS LOS NIÑOS

**Por ser el estímulo principal
en la realización de ésta**

A MI ASESOR DE TESIS

DR. EDUARDO ORDOÑEZ GUIERREZ

Con agradecimiento por su valiosa cooperación

A DIOS

Por iluminar mi camino

I N D I C E

INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES.....	3
ETIOPATOGENIA.....	5
MANIFESTACIONES CLINICAS.....	9
DIAGNOSTICO.....	10
PROMOSTICO.....	16
TRATAMIENTO.....	17
CONCLUSION.....	19
BIBLIOGRAFIA.....	20

INTRODUCCION

La nesidioblastosis es una causa rara de hipoglicemia severa y persistente en el recién nacido. Esta enfermedad está caracterizada por la formación de células endócrinas dentro de los ductos pancreáticos condicionando un incremento en la secreción de insulina. Adenoma de los islotes pancreáticos, hiperplasia difusa y microadenomatosis son variantes de nesidioblastosis. Un diagnóstico tardío y episodios de hipoglicemia persistente está asociado con un alto índice de daño cerebral. La hipoglicemia es resistente al manejo conservador y no se resuelve de manera espontánea; el tratamiento quirúrgico, de preferencia con 95% de pancreatectomía es recomendado. (1)

Esta enfermedad ocurre aproximadamente en 5% de pacientes con hiperinsulinismo. (2)

Nesidioblastosis, hipertrofia, hiperplasia de los islotes, adenomatosis hiperplásica focal y adenoma son la expresión de uno o algunos defectos básicos incluidos en el "Síndrome de dismaduración de las células de los islotes" determinados por Gabbay y "Displasia de células endócrinas" por Jaffe y Cols. El reconocimiento de microadenomatosis, nesidioblastosis o hiperplasia es importante desde el punto de vista terapéutico; puesto que la resección es necesario para el tratamiento del hiperinsulinismo e hipoglicemia.

Esta enfermedad fue recientemente reconocida en adolescentes y adultos.

La nesidioblastosis es la causa más común de hipoglicemia prolongada y severa en el primer año de vida. La elevada cantidad de insulina sérica parece ser la hormona predominante en esta enfermedad. (3)

La hipoglicemia durante el primer año de vida es una causa importante de problemas cerebrales y retraso mental. (4)

Desde el punto de vista histológico, la nesidioblastosis se clasifica

en dos tipos. (5)

a) Focal

b) Difuso

La nesidioblastosis de tipo focal es la más frecuente. (6)

ANTECEDENTES

La causa más común de hipoglicemia persistente en los neonatos es el - hiperinsulinismo.

Antes de la era de la nesidioblastosis el examen del páncreas en caso de hiperinsulinismo neonatal reveló adenomas, hiperplasia de las células de los islotes pancreáticos o ninguna anomalía demostrable. Con la introducción de los métodos de tinción inmunohistoquímicos, la proliferación ducto-endócrina, las células endócrinas solas y los grupos de células endócrinas pequeñas fueron observados, y se consideró la evidencia morfológica para la nesidioblastosis y se interpretó como una entidad patológica. Entonces la - nesidioblastosis se volvió un diagnóstico en los casos de hipoglicemia neonatal. (7)

En 1926, Gray fue el primero en reportar la asociación de la hipoglicemia neonatal severa y el incremento en el tejido pancreático insular. (8)

Graham y Cols. habían realizado pancreatectomía subtotal para una hipoglicemia persistente en una niña de un año de edad en el año de 1934. (9)

En 1937, Laidlaw coincidió con el término de nesidioblastosis, del --- griego isla, para describir las células de los ductos pancreáticos y en --- 1938, este mismo autor, acuñó el término de nesidioblastosis a la proliferación continua de las células de los islotes pancreáticos.

Hamilton, en 1967, presentó 12 casos y recomendó la pancreatectomía -- subtotal.

Harkin, en 1971, fue el primero que recomendó la pancreatectomía total.

El primer caso de nesidioblastosis familiar documentado en dos hermanos se describió en 1976. Aunque se informó un caso probable en 1970. (10, - 11)

En 1977, Hirsch y Cols. utilizaron para el tratamiento de la nesidio--blastosis somatostatina nativa intravenosa, inhibiendo la secreción de insulina por las células beta. Esta misma fue usada con los mismos fines por --Kitson y Cols. en el año de 1980, por Roti en 1981 y por Petrus también en 1981.

Campbell en 1983, reportó 11 casos, también recomendó la pancreatectomía total, dos pacientes tuvieron síntomas persistentes no controlados por los medicamentos, dos con síntomas persistentes pero controlados y dos eu--glicémicos.

Spitz, en 1986, reportó 10 casos de hipoglicemia hiperinsulinémica --- quienes no respondieron al tratamiento médico y requirieron cirugía, en los cuales todos tuvieron nesidioblastosis y en uno además mostró un microadenoma

ETIOPATOGENIA

Considerando que la cirugía a menudo finaliza la hipoglicemia, el patólogo tiene la última palabra. En niños y ocasionalmente en adultos, esa palabra usualmente es nesidioblastosis, un diagnóstico nebuloso. Exactamente ¿Qué es nesidioblastosis?, ¿Representa una patología con un poco de todo?

Más de 30 años después de la descripción inicial de hipoglicemia infantil, la patogénesis de hiperinsulinismo no queda claro en la mayoría de los casos. Algunas glándulas resecaadas de estos niños hipoglicémicos muestran lesiones focales; también constan de un adenoma exhibiendo una estructura que recuerda a la que se observa en tumores de las células de los islotes del páncreas de adultos o de hiperplasia adenomatosa focal. En la mayoría de los casos, no obstante, ninguna lesión focal es detectable, en cambio una difusa y diseminada proliferación de islotes surge fuera de los ductos pancreáticos y se ha sugerido como la lesión subyacente patológica. El término nesidioblastosis corrientemente describía esta condición, fue originalmente acuñado por Laidlaw porque los tumores endócrinos pancreáticos se originan de las células troncales que se diferencian desde el conducto. Subsiguientemente, Yakovac definió nesidioblastosis como una diferenciación continua de células beta desde el sistema ductal del páncreas exócrino; varios estudios recientes que emplearon técnicas inmunohistoquímicas cuantitativas han demostrado que las células endócrinas en contacto íntimo con los conductos pueden ser observadas también en infantes normoglicémicos y niños jóvenes, así que esto no es patognomónico para la enfermedad. Desgraciadamente la nesidioblastosis es un término morfológico difícil de cuantificar, particularmente en el páncreas neonatal y en el páncreas infantil con células endócrinas en racimos pequeños y numerosos. Igualmente cuando estudios morfológicos cuidadosos se han llevado a cabo, no puede ser seguro que estos --

hallazgos morfológicos sean más sobresalientes en infantes hipoglicémicos - que en infantes normoglicémicos; por otra parte, estudios meticulosos han - establecido que la masa total pancreática de células endócrinas no aumenta en infantes hiperinsulinémicos.

Nesidioblastosis más bien que una proliferación debe considerarse como una diferenciación continua de células endócrinas. Se observa que normoglicemia puede ocurrir en varios individuos que tienen una disparidad grande - en la masa de las células endócrinas, por eso es difícil reconciliar de qué modo un aumento pequeño en la masa celular puede causar hipoglicemia hiperinsulinémica. Asumiendo que las células beta son normales funcionalmente, - la repetición frecuente de hipoglicemia después de 60 a 80% de la resección pancreática sugiere que algún factor se involucra en el incremento de la masa de las células beta; porque la somatostatina ha demostrado inhibir la secreción de insulina, una deficiencia cuantitativa de célula G (o una pérdi-da de contactos celulares entre células B y células G) se ha incriminado como la etiología de la enfermedad. Varios estudios han demostrado una densidad reducida de células G en niños hipoglicémicos, sin embargo, esta reducción de dichas células no están presentes en todos los infantes y se debe - interpretar con cautela, porque la degranulación de células G podría perjudicar la detección inmunohistoquímica. Unas células productoras de somatos-tatina aparentemente normales en estos casos se han informado, pero anormalidades en las uniones intercelulares no se han excluido. Se han observado núcleos anormalmente grandes de las células G en estos infantes; esta observación también sugiere la existencia de anomalidades funcionales, porque - el tamaño del núcleo debe reflejar la actividad funcional de las células endócrinas. Realmente, un incremento en el volumen nuclear de la célula G debe constituir un criterio morfológico útil para diferenciar lesiones foca--

les de lesiones difusas; aunque semejantemente núcleos grandes se han observado en adenomas, en tales casos parecen que restringen a la lesión focal.

Núcleos beta hipertróficos están presentes también en la glándula del páncreas de recién nacidos de madres diabéticas, de todos modos estas características nucleares en infantes hiperinsulinémicos refleja una anomalía primaria de las células beta, queda por establecerse aún.

Fong nos recuerda que hipoglicemia hiperinsulinémica, sin tumor endócrino también ocurre ocasionalmente en adultos. En adultos y niños, la nesidioblastosis frecuentemente se ha propuesto como una anomalía morfológica responsable del hiperinsulinismo, sin embargo, nesidioblastosis se ha observado en adultos normoglicémicos en quienes la frecuencia de complejos ductoinsular se ha informado en asociación con varias condiciones clínicas sin hipoglicemia hiperinsulinica ejemplo: Fibrosis quística, pancreatitis, obesidad, por eso, parece que la presencia de células endócrinas ausentes - de conductos o de racimos pequeños de células beta diseminadas por todo el páncreas exócrino no es suficiente explicación para la liberación de insulina. En ciertas condiciones, la nesidioblastosis se puede reflejar como una replicación compensatoria de las células beta, por destrucción de las mismas células (B), (Pancreatitis crónica) o insuficiencia funcional, en tales casos debe representar un mecanismo compensatorio por normalizar la masa de las células beta.

La nesidioblastosis se ha informado también en un paciente con hipoglicemia hiperinsulinémica causada por la ingestión de cloropropamida, lo cual representó una asociación o fenómeno secundario. Finalmente, nesidioblastosis con hiperinsulinismo debe reflejar una respuesta secundaria a algún factor estimulante desconocido o recíprocamente, una respuesta del páncreas endócrino a estímulos normales.

La coexistencia de hipoglicemia hiperinsulínica y nesidioblastosis no prueban que estén casualmente relacionadas, porque faltan estudios cinéticos del páncreas humano todavía para ver si esta enfermedad refleja una replicación acelerada de las células endócrinas. (12)

La mayoría de los casos de nesidioblastosis neonatal son esporádicos; las formas familiares se heredan, al parecer, de forma autosómica recesiva. (13)

Skillern y Rynearson han sugerido que no tanto la hiperplasia difusa de los islotes sino que se podría revelar pequeños tumores si se buscara -- con más cuidado; por lo tanto la indicación de un desorden endócrino difuso no debe desalentar la búsqueda para un tumor de células de los islotes como la causa de hiperinsulinismo.

No se conoce la relación de incidencia entre la herencia y el origen - esporádico de la nesidioblastosis. (14)

MANIFESTACIONES CLINICAS

Están dadas por la hipoglicemia, en sí; las cuales se dividen en dos - grupos: El primero comprende los síntomas asociados a la activación del sistema nervioso autónomo y a la liberación de adrenalina e incluyen ansiedad, sudoración, palpitaciones (taquicardia), palidez, temblores, hambre, náuseas, vómitos. El segundo grupo corresponde a los síntomas debido a la menor utilización de glucosa por el cerebro; cefalea, confusión mental, trastornos visuales, incapacidad para concentrarse, disartria, mirada fija, convulsiones, ataxia, incoordinación, somnolencia, letargia, coma, ictus, hemiplejía, afasia, parestesias, mareos, amnesia, posturas de descerebración o descorticación. Aún que estos síntomas clásicos aparecen en los niños mayores, en los lactantes los síntomas de la hipoglicemia pueden consistir en: Sacudidas o temblores, apatía, episodios de cianosis, convulsiones, crisis apnéicas intermitentes o taquipnea, llanto débil o agudo, flacidez o letargia, dificultad para alimentarse y movimientos oculares anómalos. También - puede producir episodios de sudoración, palidez repentina, hipotermia, insuficiencia cardiaca y paro cardiaco. (15)

Una de las características de la hipoglicemia en la nesidioblastosis, es ser persistente y resistente al manejo médico.

La hipoglicemia severa y persistente condicionan con frecuencia crisis convulsivas y daño neurológico posterior.

DIAGNOSTICO

La mayor parte de los casos de hiperinsulinemia causante de hipoglicemia debutan en la lactancia.

Es esencial una historia detallada, en cada caso sospechoso o confirmado de hipoglicemia. Deben tenerse en cuenta algunos datos concretos como la edad de comienzo, la relación temporal con las comidas o la falta de aporte de calorías, y una historia familiar de niños anteriores en quienes se encontró hipoglicemia o que murieron de forma inexplicable. En la primera semana de vida, la mayor parte de los lactantes tienen la forma transitoria de hipoglicemia neonatal, como consecuencia de prematurez/retraso del desarrollo intrauterino, o por ser hijos de madres diabéticas. Si no hay historia de diabetes en la madre, el aspecto pletórico y el gran tamaño característico de un hijo de madre diabética deben hacer sospechar nesidioblastosis sobre todo si la hipoglicemia es persistente, diagnóstico que se confirma al encontrar concentraciones de insulina en plasma mayores de 10 a 15 -- microU/ml. coincidiendo con una hipoglicemia comprobada, siendo el diagnóstico definitivo el estudio histopatológico.

Sin embargo, estos pacientes pueden ser también macrosómicos, reflejando los efectos anabólicos de la insulina dentro del útero. Dicho efecto se inicia desde la vida intrauterina y se prolonga hasta los 18 meses de vida. Las concentraciones de insulina están desproporcionadamente elevadas en el momento de registrarse la hipoglicemia. Así, cuando la concentración de glucosa en sangre es menor de 40 mg/dl (2.2 mm), la concentración de insulina en el plasma deber ser menor de 5 y nunca mayor de 10 microU/ml. El cociente insulina (microU/ml)/glucosa(mg/dl) es de 0.4 o mayor y los niveles en plasma de cetonas y ácidos grasos libres son bajos durante la hiperinsulinemia.

Fajans ha sugerido que el hiperinsulinismo debe de ser diagnosticado - si la proporción de insulina/glucosa es mayor de 0.3.

En el caso de nesidioblastosis una proporción de insulina/glucosa elevada es lo característico. (16)

Se ha visto que el hiperinsulinismo relacionado con la nesidioblastosis es responsable de incrementos de insulina y del péptido C y de la baja concentración de glucosa en el líquido amniótico sobre todo en la semana 35 de gestación. (17)

Los lactantes pueden tener hipoglicemia en los primeros días de vida; sin embargo en los lactantes con hiperinsulinemia menos intensa, la hipoglicemia puede aparecer pasadas las primeras semanas o meses una vez que la frecuencia de la toma de alimentos ha disminuído y el lactante duerme durante toda la noche, de modo que la hiperinsulinemia impide la movilización de la glucosa endógena. Otros signos de alerta son el rápido desarrollo de hipoglicemia durante el ayuno, las necesidades de administrar glucosa exógena por vía endovenosa a gran velocidad para impedir la hipoglicemia, la falta de cetonemia y acidosis y los niveles elevados de péptido C o proinsulina - en el momento de la hipoglicemia. Estos dos productos relacionados con la insulina faltan en la hipoglicemia facticia debida a la administración exógena de insulina.

En los lactantes, no son necesarias las pruebas de provocación con tolbutamida o leucina; la hipoglicemia es desencadenada constantemente por no tomar alimentos durante varias horas, lo que permite determinar simultáneamente en la misma muestra de sangre la glucosa, insulina, cetonas y ácidos grasos libres, en el momento de aparecer las manifestaciones clínicas de la hipoglicemia. La respuesta de la glucemia al glucagón en el momento de la hipoglicemia revela una elevación rápida de la glucosa de hasta 40 mg/dl co

mo mínimo e implica que la movilización de la glucosa ha estado frenada por la insulina, y que los mecanismos de la gluconeogénesis está íntegro.

Una vez que se ha confirmado el hiperinsulinismo endógeno orgánico mediante la determinación simultánea de glucosa e insulina, el diagnóstico diferencial debe hacerse con nesidioblastosis, la hiperplasia de células beta y el adenoma de células beta. Estos tres procesos no pueden distinguirse sólo por los niveles de insulina en plasma. Aunque constituyen procesos difusos o localizados del páncreas, todos se caracterizan por una secreción autónoma de insulina que no desciende lo bastante cuando la glucemia disminuye espontáneamente o después de una maniobra de provocación, como el ayuno.

Se ha descrito que la celiografía localiza un 60 a 75% de los tumores endócrinos del páncreas (adenomas o carcinomas) en los adultos, pero su eficacia es limitada en los lactantes donde los nódulos pueden ser pequeños o quedar ocultos en el seno de la rica vascularización normal. Las posibilidades de demostrar una "Resalte vascular" tumoral en la arteriografía deben, por tanto, contrapesarse con el posible riesgo de provocar un traumatismo vascular en los niños menores de 2 años. En cambio, si se encuentra una dilatación vascular tumoral, es un signo útil para localizar el tumor antes de la intervención quirúrgica.

La tomografía computarizada (TC), la ecografía de alta resolución y la imagen por resonancia magnética (RM) pueden servir para localizar un adenoma pancreático, pero no un tumor discreto.

El diagnóstico definitivo sólo puede hacerse mediante el estudio histopatológico del tejido pancreático extirpado.

Pasados los 12 primeros meses de la vida, los estados de hiperinsulinemia son raros, hasta que unos años más tarde reaparecen de nuevo los adenomas de células insulares. La hiperinsulinemia debida a un adenoma de célu--

las insulares debe tenerse presente en cualquier niño de 5 o más años que - tenga hipoglicemia.

La hipoglicemia asociada a hiperinsulinismo también se ha observado en un 50% aproximadamente de los enfermos con el síndrome de Beckwith-Wiede--- man, éste se caracteriza por macrosomía, microcefalia, macroglosia, viscero- megalia y onfalocele.

La hipoglicemia sensible a la leucina se acompaña de una secreción ex- cesiva de insulina tras la administración de este aminoácido. (18)

Otras causas de hiperinsulinismo con la subsiguiente hipoglicemia in- cluyen: Administración materna de cloropropamida, administración de diuréti- cos benzotiadiazídicos, administración de salicilatos, tratamiento con agen- tes tocolíticos beta simpaticomiméticos, utilizados con frecuencia para in- hibir el trabajo de parto prematuro, enfermedad hemolítica del recién naci- do. (19)

Existen otras entidades que aunque no cursan con hiperinsulinismo pro- ducen hipoglicemias persistentes; entre ellas se encuentran:

Por déficit endócrino. La hipoglicemia asociada a cuadros de déficit - endócrino suele deberse a insuficiencia suprarrenal, con o sin déficit de - hormona del crecimiento. En los enfermos de panhipopituitarismo, con menor secreción de ACTH (Hormona adrenocorticotropa) o de hormona del crecimiento, sea aisladamente o combinada y simultánea, la incidencia de hipoglicemia -- llega hasta el 20%. En el periodo neonatal, la hipoglucemia puede ser la -- primera manifestación del hipopituitarismo. El estudio de un niño con hipo- glicemia, por lo tanto, obliga a excluir los déficits de ACTH-cortisol o de hormona del crecimiento. El déficit de adrenalina puede teóricamente ser -- responsable de una hipoglicemia. El déficit de glucagón en los lactantes o en los niños rara vez se acompaña de hipoglucemia.

Enfermedades metabólicas:

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce: Los episodios de hipoglucemia son debidos a la dificultad para formar alanina y para disponer de ella como sustrato para la gluconeogénesis, cuando no se aportan calorías. El diagnóstico suele sospecharse por el olor peculiar a jarabe de arce que exhalan la orina, el sudor y el cerumen, y generalmente se confirma por análisis de los aminoácidos y al comprobarse cifras intensamente elevadas en plasma de leucina, isoleucina, valina y aloisoleucina, y un descenso de la alanina. La orina contiene gran cantidad de leucina, isoleucina y valina y de sus respectivos cetoácidos.

Enfermedades por depósito de glucógeno: Son glucogenosis asociadas a hipoglicemia e incluyen: Enfermedad por depósito de glucógeno de tipo I (por déficit de glucosa 6 fosfatasa). Enfermedad por depósito de glucógeno tipo III (por déficit de amilo-1,6 glucosidasa). Enfermedad por depósito de glucógeno, tipo VI (por déficit de la fosforilasa hepática).

Trastornos de la gluconeogénesis: Incluyen: Intoxicación alcohólica aguda, defectos de la oxidación de los ácidos grasos. Existe interferencia del metabolismo de los ácidos grasos en la hipoglicemia del ayuno asociada a la enfermedad de los vómitos de Jamaica, al atractilósido y al ácido valproico. Intoxicación por salicilatos, déficit de fructosa 1, 6 difosfato, déficit de carboxilasa de piruvato, déficit de carboxicinas de fosfoenolpiruvato.

Otros déficits enzimáticos asociados a hipoglicemia comprenden: Déficit de Uridiltransferasa de galactosa-1-fosfato (galactosemia). Déficit de aldolasa de fructosa-1-fosfato (intolerancia a la fructosa). (5)

Por último existen tumores extrapancreáticos de gran tamaño y crecimiento rápido, por ejemplo, lesiones hepáticas y retroperitoneales, pueden

producir hipoglucemia. No se comprende del todo el mecanismo, pero es posible que se relacione con la secreción de péptidos de actividad parecida a la insulina, o la utilización ávida de glucosa por una gran masa tumoral.

(20)

PRONOSTICO

Las principales secuelas a largo plazo de la hipoglicemia intensa y -- prolongada son las lesiones neurológicas causantes de retraso mental, de -- crisis convulsivas recidivantes, o de ambas cosas. También puede haber cambios sutiles de la personalidad, pero no están definidos con claridad. Existen secuelas neurológicas permanentes en más de la mitad de los enfermos -- que han sufrido hipoglicemia recidivante intensa en los primeros 6 meses de la vida, que es la edad de crecimiento más rápido del cerebro. A largo plazo, estas secuelas dependen de lesiones anatomopatológicas que se caracteri--zan por atrofia de las circunvoluciones, disminución de la mielinización de la sustancia blanca, y atrofia de la corteza cerebral. Estas secuelas es -- más probable que aparezcan cuando hay pocos combustibles alternativos dispo--nibles, como sucede cuando hay hiperinsulinemia (nesidioblastosis, etc.), -- cuando los episodios de hipoglicemia son repetidos o prolongados, o cuando se acompañan de hipoxia.

No existen datos exactos que nos permiten establecer una correlación -- pronóstica entre la duración o intensidad de la hipoglicemia y el desarro--llo neurológico posterior de los niños. Aunque con menos frecuencia, la hi--poglicemia de los niños mayores también pueden producir déficits neurológi--cos a largo plazo.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la nesidioblastosis consta de dos fases: el primero que es el tratamiento médico y el segundo el tratamiento quirúrgico, siendo éste el definitivo.

El tratamiento médico es el de la hipoglicemia y consiste en la administración intravenosa de 2 ml/kg de dextrosa al 10%, seguida de una venoclisis continua de glucosa de 6 a 8mg/kg/minuto, ajustando la velocidad del goteo para que los niveles de glucemia se mantengan en límites normales.

Para tratar la hipoglicemia neonatal o infantil persistente se aumenta la velocidad del goteo endovenoso de glucosa hasta 8 a 15 mg/kg/min. Esto obliga a colocar un cateter venoso central, para poder administrar una solución de glucosa hipertónica, al 15 o 20%. Además si la hiperglicemia resiste a la glucosa endovenosa, pueden añadirse hidrocortizona intramuscular, 5 mg/kg/día, que se inyecta cada 8 hrs., o prednisona oral, 1-2 mg/kg/día, tomada cada 6 a 12 horas.

El diazóxido oral, 20 mg/kg/día administrado cada 6 hrs. puede contrarrestar la hipoglicemia hiperinsulínica, pero también produce hirsutismo, edema, náuseas, hiperuricemias, trastornos electrolíticos, adelanto de la edad ósea, déficit de IgG y, rara vez, hipertensión cuando el tratamiento se prolonga. Si no tiene éxito no se debe prolongar el tratamiento con este medicamento por más de 1 a 2 semanas.

En ciertos casos la infusión intravenosa de somatostatina nativa (SMS 201-995), que inhibe la secreción de insulina por las células beta, se ha comprobado que es útil en el tratamiento a corto plazo de la nesidioblastosis. Las dosis van desde 20 a 50 microgramos en los recién nacidos y lactantes pequeños, cada 6 a 12 horas. En la preadolescencia se prefiere el diazóxido porque no se justifican los efectos inhibitorios de la secreción de la

hormona de crecimiento a largo plazo, concluyéndose que este análogo corrige los efectos inmediatos y previene las consecuencias a largo plazo y graves de hiperinsulinemia en el recién nacido.

La hormona de crecimiento que se administra por vía intramuscular a -- dosis de 1 U/día, es una alternativa efectiva al diazóxido y a la clortiazida en el manejo de esta patología mientras se efectúa la pancreatctomía.

Se menciona la utilidad de la fécula de maíz para mantener en normoglicemia a pacientes con pancreatctomía e hipoglicemia recurrente.

Las comidas frecuentes es otra medida terapéutica en este tipo de pacientes.

TRATAMIENTO QUIRURGICO

La buena función endócrina y exócrina del páncreas sin hipoglicemia recurrente y la estructura del páncreas regenerado indican que el incremento en el tamaño del órgano es debido a tejido pancreático normal. Se apoya el concepto por lo tanto que la pancreatctomía del 95% en contraste con la -- resección del 80 a 85% que frecuentemente fue seguida por recurrencia de la hipoglicemia requiriendo de una segunda cirugía, es mejor. Se ha descrito -- hiperglicemia postoperatoria pero solamente transitoria después de la resección del 95%. (21)

Actualmente se recomienda la pancreatctomía del 95% y se puede asegurar una vida normal sin medicamentos en la edad adulta.

En la técnica quirúrgica se incluyen: 1.- Preservación esplénica para prevenir la incompetencia inmunológica; 2.- Disección, iniciando en la cola del páncreas, 3.- Uso de electrocoagulación bipolar, en vez de ligaduras; 4.- Extracción del proceso uncinado por rotación y tracción anterior; 5.- Evitar el daño al conducto biliar común y arcada vascular duodenal mediante el uso de lupas magnificadas.

CONCLUSION

La nesidioblastosis desde que fue considerada como una entidad patológica ha sido rara como causa de hipoglicemia en la etapa del recién nacido y lactante y más aún en el adulto; debido a su baja incidencia muchas veces no se piensa en ella lo que condiciona un diagnóstico tardío y por lo tanto un tratamiento también tardío lo que conlleva a secuelas neurológicas severas por las hipoglicemias persistentes y crisis convulsivas secundarias característicos en esta enfermedad.

En todos los casos de hipoglicemia prolongada debemos tener en cuenta esta enfermedad para establecer un tratamiento oportuno y mejorar el pronóstico del paciente.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- E. Schonau, K. H. Deeg, H. P. Huemmer, Y.Z. Akcetin, and H. J. Boh---
les: Pancreatic growth and function following surgical treatment of -
nesidioblastosis in infancy. Eur J Pediatr. 1991; 150:550-553
- 2.- S. Fajans S, MD, and I. Vinik A, MD: Insulin Producing Islet Cell Tu---
mors. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 1989; --
18:45-72
- 3.- Boneh A, MD; Landau H, MD; and Abramovitch N, RD; Raw corns tarch as
an additional therapy in nesidioblastosis. Am J Clin Nutr. 1988; 47:
1001-3
- 4.- Amendt P. Kohnert, K.D. and Kunz J. The hyperinsulinaemic hypoglycae---
mias in infancy: a study of six cases. Eur J Pediatr. 1988; 148:107--
112
- 5.- Taguchi T, Suita S, Hirose R: Histological Classification of nesidio-
blastosis: Efficacy of immunohistochemical Study of Neuron Specific -
Enolase. J. Pediatr Surg 1991; 26:770-774
- 6.- Goosens A. M.D., Gepts W. M.D., Saudubray J.M., M.D.: Diffuse and Fo-
cal Nesidioblastosis. A clinicopathological Study of 24 Patients ----
with Persistent Neonatal Hyperinsulinemic Hypoglycemia Am J Surg ----
Pathol. 1989; 13:766-775
- 7.- Goudswaard Willem B. MD, Houthoff H.J., MD, Koudstaal J, MD. and ----
Zwierstra P, MD: Nesidioblastosis and Endocrine Hyperplasia of the --
Pancreas: A secondary Phenomenon. Human Pathology. 1986; 17:46-54
- 8.- Warden M.J., German J. C., and Bruce A. B.: The surgical Management -
of Hyperinsulinism in Infancy Due To Nesidioblastosis. J Pediatr. ---
Surg. 1988; 23:462-465

- 9.- Daga S. R. Talwalkar Y.V. Mukadam S. B.: Beta Cell Nesidioblastosis. Indian Pediatr. 1986; 23:213-214
- 10.- Woolf D.A., Leonard J.V, Trembath R.C, Pembrey M.E, Grant D.B,:Nesidioblastosis: Evidence for autosomal recessive inheritance. Arch Dis Child. 1991; 66:529-530
- 11.- Moreno L.A, Turck D, Gottrand F, Fabre M, Manouvrier-Hanu S. and Farreraux J.P: Familial Hyperinsulinism With Nesidioblastosis of the Pancreas: Furter Evidence for Autosomal Recessive Inheritance. Amer J Med Genet. 1989; 34:584-586
- 12.- Rahier, M.D:Relevance of Endocrine Pancreas Nesidioblastosis to Hyperinsulinemic Hypoglycemia. Diabetes Care. 1989; 164-166
- 13.- Boneh A, MD; Landau H, MD; and Abramovitch N, RD: Raw Corns tarch as additional therapy in nesidioblastosis. Am J Clin Nutr. 1988;47: 1001-1003
- 14.- Glaser B, Phillip M, Carmi R, Lieberman E, and Landau H: Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy ("Nesidioblastosis"): Autosomal Recessive Inheritance in 7 Pedigrees. Am J Med Genet. 1990; 37: 511-515
- 15.- Behrman R, Nelson W, Vauthan V. Hipoglucemia. Tratado de Pediatría. - 14 edición España; Interamericana. 1992:490-503
- 16.- Bruining G, Bosschaart A, Aarsen R., Lamberts S., Sauer P. del Pozo - E.: Normalization of glucose homeostasis by a long acting somatostatin analog SMS-201, 995 in a new born wuith nesidioblastosis. Acta Endocrinol Suppl. 1986; 279:334-339
- 17.- Bianchi C., Corbella E, Beccaria L, Bolla P., Chiumello G,: A case of familial nesidioblastosis: Prenatal diagnosis of foetal hyperinsulinism. Acta Pediatr. 1992; 81:853-855

- 18.- Schenk D, Moynihan: Nesidioblastosis; Diagnosis and treatment. J-State-Med-Soc. 1987; 139:22-24
- 19.- Avery G: Neonatología Fisiopatología y manejo del recién nacido 3ra. edición, Buenos Aires, Panamericana. 1990; 707-708
- 20.- Hart I, Newton R. Tumores extrapancreáticos. Endocrinología; sistema integrado de estudio; Manual moderno, México 1987:203
- 21.- Dunger D., Burns C., Ghale G., Muller D., Spitz L., Grant D.: Pancreatic Exocrine and Endocrine Function After Subtotal Pancreatectomy for Nesidioblastosis. J Pediatr. Surg. 1988; 23:112-115