

Reporte de caso

Nesidioblastosis del adulto coexistente con insulinoma

Adult Nesidioblastosis Concurrent with Insulinoma

Katherine Restrepo¹, Gloria Garavito¹, Leonardo Rojas¹, Alfredo Romero^{1,2}, Fabián Neira^{1,2}, Ricardo Oliveros^{1,2}, Nadin Abisambra^{1,2}

1 Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

2 Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Resumen

La nesidioblastosis es poco común, pero ampliamente reconocida como causa de la hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia. En adultos, el insulinoma es la principal causa de hipoglucemia hiperinsulinémica, pero también se han identificado casos de nesidioblastosis, los cuales se denominan 'síndrome de hipoglucemia pancreatogena no insulinoma'. Los primeros casos de nesidioblastosis del adulto que fueron descritos se asociaron con otras condiciones, como insulinoma y tumores neuroendocrinos pancreáticos y MEN-1. En este artículo se describe un caso de nesidioblastosis coexistente con insulinoma en una paciente de 20 años; se hace una revisión de la literatura; se plantea la discusión sobre su posible etiología, presentación clínica, diagnóstico, tratamiento y, finalmente, se presenta un algoritmo para su estudio.

Palabras clave: Hipoglucemia, hiperinsulinismo, nesidioblastosis, insulinoma, adulto.

Abstract

Nesidioblastosis is infrequent; however, it is widely recognized as the cause of persistent infant hyperinsulinemic hypoglycemia. Among adults, insulinoma is the major cause of hyperinsulinemia hypoglycemia, but identification has also been made of cases of nesidioblastosis which are designated as 'non insulinoma pancreatogena hypoglycemic syndrome'. The first case descriptions of adult nesidioblastosis were associated with other conditions such as insulinoma and neuroendocrinal pancreatic tumors, and MEN-1. This article describes a case of nesidioblastosis concurrent with insulinoma in a 20-year old patient; the literature is reviewed; discussion is provided on possible etiology, clinical manifestation, diagnosis, treatment, and a concluding algorithm.

Key words: Hypoglycemia, hyperinsulinism, nesidioblastosis, insulinoma, adult.

Correspondencia

Katherine Restrepo, Instituto Nacional de Cancerología. Av. 1ª No. 9-85. Bogotá, Colombia. Teléfono: 334 1111.

Correo electrónico: kareser@gmail.com y tne@tumoresneuroendocrinos.org

Fecha de recepción: 4 de julio de 2008. Fecha de aprobación: 24 de febrero de 2009.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino, de 20 años de edad, remitida a la consulta externa de endocrinología con sospecha de insulinoma. Como antecedente de interés sólo refería apendicetomía en la infancia. Presentaba un cuadro clínico de dos años de evolución, el cual inició cuando se encontraba en la duodécima semana de embarazo, con imposibilidad para despertarla del sueño, por lo cual fue llevada a consulta de urgencias, donde evidenciaron glucometría de 14 mg/dl; fue manejada con dextrosa, con lo cual recuperó su estado de conciencia. Su embarazo llegó a un feliz término, sin complicaciones. Desde entonces, había sufrido varios episodios de pérdida de conciencia, que se presentaban a cualquier hora del día y cedían con la ingesta de alimentos azucarados; en una ocasión presentó un episodio convulsivo asociado con hipoglucemia documentada. La paciente era cuidada por su madre, ingería alimentos cada 45 minutos, con el fin de evitar dichos episodios, y refería aumento de 16 kg de peso, desde el inicio de su enfermedad. Al examen físico presentaba PA 120/70 mmHg, FC 70 x minuto, peso 73 kg, talla 154 cm, IMC 30,7 kg/m² y acantosis nigricans en cuello sin otras alteraciones. El cuadro hemático, parcial de orina y pruebas de función hepática fueron normales.

La paciente fue hospitalizada, con el fin de realizar prueba de ayuno de 72 horas, la cual fue suspendida después de diez horas, por presentar glucemia de 31 mg/dl, con síntomas de neuroglucopenia. Concomitantemente presentaba niveles de insulina de 20,2 μ U/ml, péptido C de 2581 pmol/L (7,8 ng/ml) e IGF-1 de 176 ng/ml, no fue posible la medición de niveles de sulfonilureas en suero. Estos resultados confirman el diagnóstico de hipoglucemia hiperinsulinémica endógena. Se inicia búsqueda de la lesión con imágenes, las cuales reportaron negativas: TAC abdominal de tres fases normal, RMI de páncreas normal, ultrasonografía endoscópica sin evidencia de lesiones en el páncreas y gammagrafía con octreótide, sin captación patológica del radiotrazador que sugiera la existencia de lesiones con receptores de somatostatina.

Se programa la realización de arteriografía pancreática más estímulo con gluconato de calcio (1 cc de la ampolla diluido hasta 4 cc, que corresponde a 0.46 mEq, aplicado en cada arteria), con el fin

de localizar la lesión. Cabe anotar que la paciente presentaba variantes anatómicas en la distribución arterial, con salida independiente del tronco celiaco de la arteria esplénica y una gran arteria pancreática dorsal, rama de la mesentérica superior que daba irrigación a cabeza, cuerpo y cola del páncreas, la cual tenía múltiples anastomosis con las otras arterias (Figura 1); de esta rama no se recolectó muestra. La Figura 2 muestra los resultados de la prueba de estímulo con calcio.



Figura 1. Fotografía de la arteriografía que muestra la arteria pancreática dorsal, rama de la mesentérica superior, que da irrigación a cabeza, cuerpo y cola del páncreas, y que corresponde a una variante anatómica

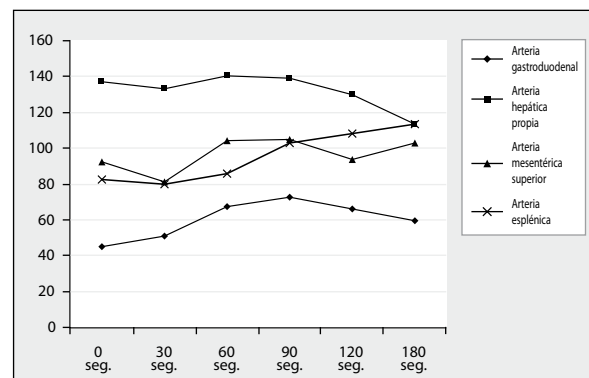


Figura 2. Arteriografía de páncreas más estímulo con calcio

Los resultados de esta prueba no evidencian un gradiente por un territorio arterial específico; es aceptado como diagnóstico la elevación al doble o más en los niveles de insulina postestímulo, respecto a los basales; llama la atención que los niveles más altos de insulina se encuentran en la arteria hepática propia.

Ante la necesidad de establecer un diagnóstico, antes de llevar a la paciente a un procedimiento quirúrgico extenso que conlleva una alta morbilidad y mortalidad, se decide realizar una nueva arteriografía pancreática con estímulo con gluconato de calcio, con dosis calculada de acuerdo con el peso (bolo de 1,75 mEq por cada arteria).

Los resultados son expuestos en la Figura 3, los cuales muestran un aumento del gradiente en las arterias esplénica y mesentérica superior. La rama pancreática dorsal de la arteria mesentérica superior muestra niveles basales muy altos, que no aumentan, pero permanecen elevados, lo cual es explicable debido a que la recolección de la muestra se realizó después de realizar el estímulo en la mesentérica superior.

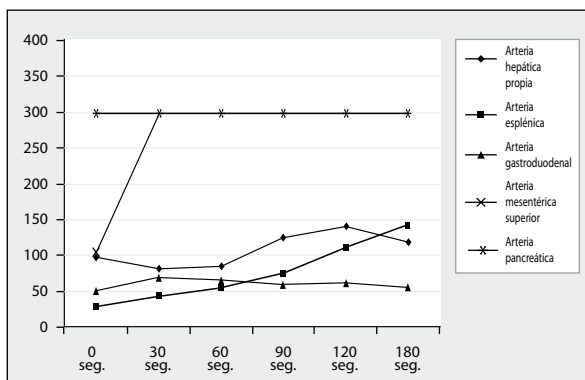


Figura 3. Arteriografía páncreas más estímulo con calcio 2

Los resultados sugieren que no hay un territorio específico dentro del páncreas que sea característicamente estimulable, y se concluye que hay un compromiso difuso de éste (nesidioblastosis). Se programa para realizar pancreatomectomía guiada de acuerdo con el gradiente (mayor respuesta en territorio irrigado por mesentérica superior y esplénica), con extirpación del cuerpo y cola del páncreas.

Durante la espera de la intervención quirúrgica, la paciente permaneció con aporte de glucosa IV a 30 g/hora y fue tratada con octreótide, a dosis de 0,1 mg S. C. cada ocho horas, con incremento hasta 0,3 mg S. C. cada ocho horas, sin que se observara disminución en la frecuencia e intensidad de los síntomas, ni variación sustancial de las glucemias capilares. Se inicia diazóxido 250 mg/día V. O., con

estabilización parcial de los niveles de glucemia, lo que permite disminuir tasa de infusión de glucosa a 15 g/hora.

Se realizó intervención quirúrgica con apoyo de ecografía intraoperatoria, la palpación del cirujano no detectó nódulos y la ecografía sobre el lecho pancreático fue negativa; se decide realizar pancreatomectomía distal más esplenectomía. Durante la intervención, la paciente mantuvo glucemias capilares de 120 mg/dl, y en el posquirúrgico inmediato, 110 mg/dl, sin infusión de dextrosa. La paciente fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos; se documentaron nuevamente episodios de hipoglucemia durante el posquirúrgico temprano (primeras doce horas), con glucemias menores de 50 mg/dl, por lo que requirió manejo con glucosa IV.

El informe definitivo de anatomía patológica indicaba que el páncreas era macroscópicamente normal. Al estudio microscópico se reconocían hallazgos de una nesidioblastosis difusa, caracterizada por una hiperplasia lobulada de los islotes de Langerhans (Figura 4A), con hipertrofia e incremento del número de las células beta, con presencia de nucleolo prominente y focal, formación de complejos ductulo-insulares (figuras 4A y 4B). No se reconocía incremento en la actividad mitótica, así como tampoco atipia nuclear ni necrosis. En el borde de sección de la pieza quirúrgica se evidenciaban islotes hiperplásicos.

Los estudios de inmunohistoquímica para cromogranina y sinaptofisina eran inmunorreactivas en los islotes, lo que confirma la naturaleza endocrina de la lesión (Figura 5A). La insulina mostraba un patrón de distribución difusa en el islote hiperplásico (Figura 5B), aunque sin incremento en el índice de proliferación celular medido con Ki-67 (menor al 1%). El glucagón es de distribución usual hacia la periferia del islote (Figura 5C).

Con los anteriores resultados, y ante la persistencia de hipoglucemia, se decide programar pancreatomectomía residual con duodenectomía, que se realizó ocho semanas después de la primera intervención; presentó resolución de los episodios de hipoglucemia y desarrolló diabetes insulino dependiente.

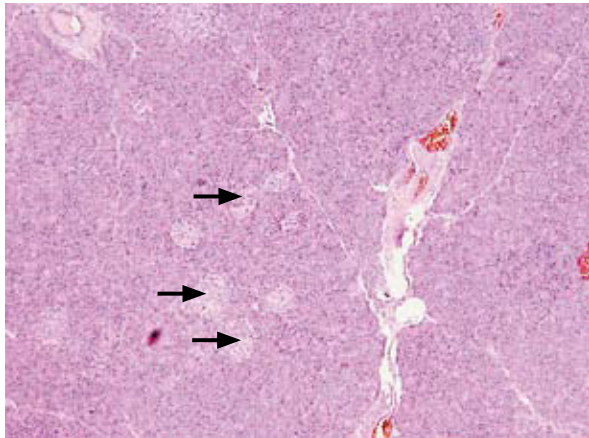


Figura 4A. Hematoxilina-eosina. Aumento 4X. Obsérvese parénquima pancreático con marcado incremento en el número de islotes (mayor a diez), los cuales tienden a confluir hacia los ductos pancreáticos (las flechas señalan algunos de los islotes)

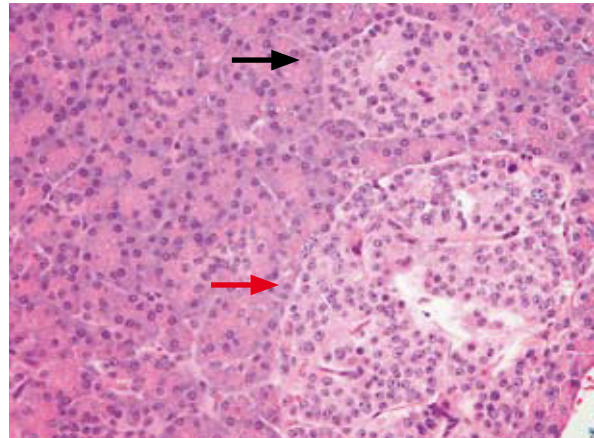


Figura 4B. Hematoxilina-eosina. Aumento 40X. Identifíquese un islote pancreático normal (flecha negra), comparado con un islote hiperplásico (flecha roja), el cual pierde su morfología normal, se torna lobulado y de contornos irregulares

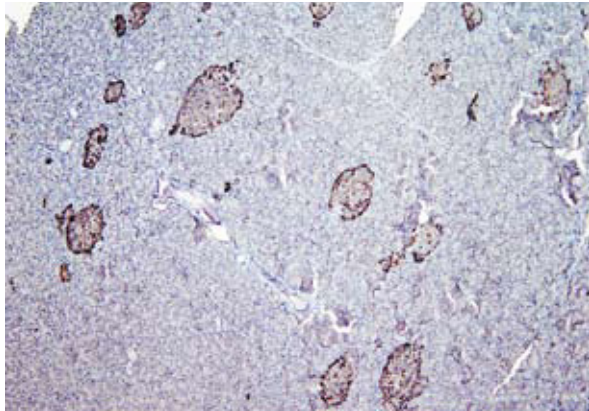


Figura 5A. Inmunohistoquímica para cromogranina. Aumento 4X. Obsérvese la reactividad del marcador (coloración café) en los islotes hiperplásicos

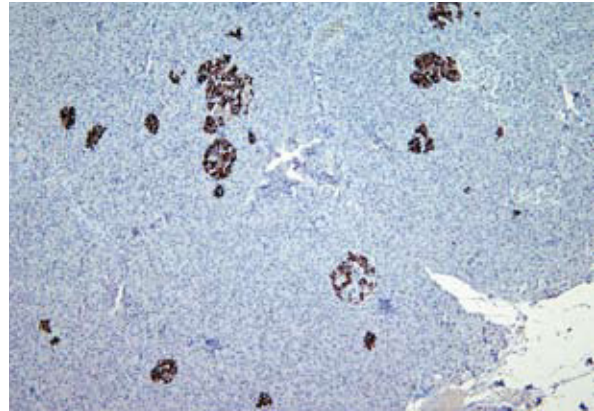


Figura 5B. Inmunohistoquímica para insulina. Aumento 4X. Obsérvese la positividad del marcador (coloración café) en los islotes hiperplásicos de distribución difusa

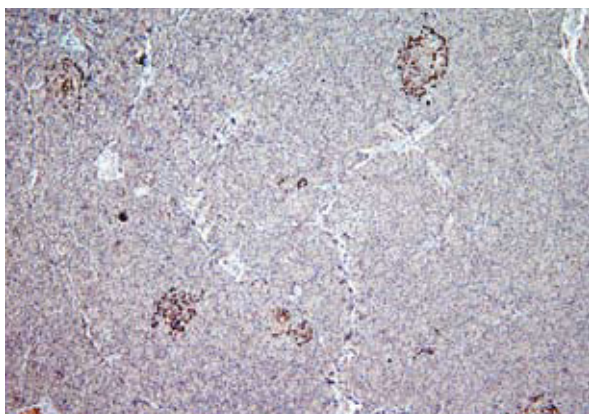


Figura 5C. Inmunohistoquímica para glucagón. Aumento 4X. Obsérvese la reactividad del marcador (coloración café) en la periferia del islotes (células alfa) y no en las células hiperplásicas centrales (células beta)

La valoración macroscópica de la pieza quirúrgica mostraba un fragmento de tejido pancreático de 8 cm x 4 cm, que al corte evidenciaba un nódulo bien circunscrito de 1,5 cm, localizado en proceso uncinado. El estudio microscópico mostraba una lesión bien circunscrita (Figura 6), constituida por células epitelioides, homogéneas, con mínima atipia nuclear, ausencia de necrosis y 1 mitosis por 10 CAP. Estas células se organizaban en un patrón arquitectural giriforme y organoide, ricamente vascularizado. No había invasión vascular, necrosis o invasión peripancreática. Los bordes de sección del páncreas y duodeno estaban libres de lesión. El tejido pancreático en vecindad al tumor mostraba hallazgos morfológicos de nesidioblastosis. Los ganglios linfáticos peripancreáticos estaban libres de tumor.

El estudio de inmunohistoquímica mostraba positividad de las células tumorales para CD56, sinaptofisina, cromogranina e insulina, y negatividad para glucagón y somatostatina. El Ki67 era menor al 1%. Los hallazgos histopatológicos se interpretaron como tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, de tipo insulinoma, de comportamiento probablemente “benigno”, siguiendo los criterios de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

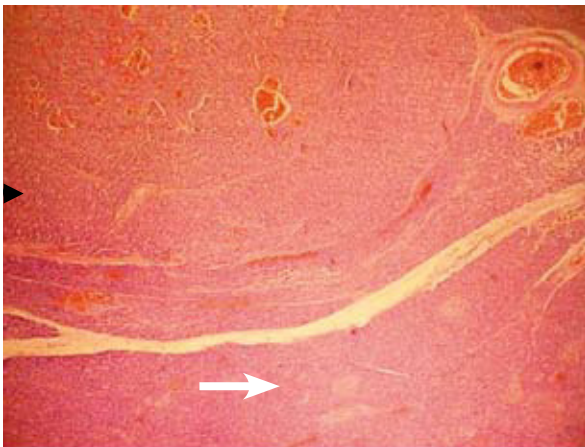


Figura 6. Hematoxilina-eosina. Aumento 4X. Obsérvese el insulinoma (cabeza de flecha negra). En la parte inferior de la fotografía se observa tejido pancreático con hiperplasia de islotes (flecha blanca)

Introducción

El término *nesidioblastosis* se deriva del griego *nesidion*, que significa islotes y “blastos”, lo cual, a su vez, se refiere a germinación. Este término fue utilizado por primera vez por George Laidlaw, en 1938, para definir la neodiferenciación de las células de los islotes de Langerhans a partir del epitelio ductal exocrino pancreático (1).

La nesidioblastosis consiste en un defecto funcional de la célula beta y es ampliamente reconocida por ser la causa principal de hipoglucemia hiperinsulinémica persistente (HHP) en los neonatos o hiperinsulinismo congénito (2-5); se identifican varias anomalías genéticas causantes de este desorden, las más importantes mutaciones se dan en dos genes: *ABCC8* (*SUR1*) y *KCNJ11* (*Kir6.2*), que codifican para subunidades del canal de potasio sensible a ATP en la membrana de la célula beta. Estas mutaciones producen pérdida de función del gen y llevan a una permanente secreción de insulina.

Otras anomalías menos comunes son mutaciones activantes de los genes que codifican para glucocinasa (*GK*) y glutamato deshidrogenasa (*GLUD1*) (6-9).

En adultos, el insulinoma es la principal causa de HHP y la nesidioblastosis constituye una causa rara, que representa entre 0,5%-5% de los casos (10-12). El primer caso de nesidioblastosis en un adulto fue reportado en 1975 (13) y desde entonces se han realizado reportes de casos individuales (14); hasta la fecha hay 100 casos publicados. Sin embargo, recientemente se han publicado pequeñas series, que pueden indicar que la nesidioblastosis es más común de lo que se pensaba (15-17).

Fisiopatología

La HHP en los neonatos es una enfermedad heterogénea; la mayoría de los casos son esporádicos, hasta en un 95% (18). Los neonatos con HHP presentan una relación anormal entre la concentración de glucosa y la secreción de insulina, por alteración en la función o estructura del canal de potasio dependiente de ATP. Este canal consta de dos subunidades, codificadas por los genes *ABCC8* (*SUR1*) y *KCNJ11* (*Kir6.2*). La mayoría de los casos que tienen bases moleculares definidas son autosómicos recesivos y causados por mutaciones en estos dos genes ubicados en el cromosoma 11p14-15.1 (5-7); estas mutaciones producen pérdida de función del gen, lo que ocasiona inactividad del canal, cierre de éste, despolarización de la membrana y entrada de calcio a la célula, con la consiguiente liberación de insulina, a pesar de hipoglucemia (19-21). Existe una forma autosómica dominante, usualmente causada por mutaciones activantes en los genes *GK* y *GLUD1*, los cuales codifican para las enzimas glucocinasa y glutamato deshidrogenasa, respectivamente, que afectan la relación ATP/ADP en la célula beta (22,23). En los infantes se describe una forma focal de nesidioblastosis, que acontece hasta en el 40% de los casos, la cual no ha sido descrita en los adultos (3,4).

La nesidioblastosis del adulto fue inicialmente descrita en asociación con otras condiciones, como en pacientes previamente tratados con insulina (24) o sulfunilurea (25), en tejido pancreático no

tumoral de pacientes con insulinoma (26,27), y en pacientes con otros tumores de las células de los islotes, como gastrinomas (28) o MEN tipo 1 (29). A pesar de esto, la nesidioblastosis del adulto se presenta como una disfunción difusa de las células beta, de causa desconocida, de ocurrencia esporádica, ya que no se han documentado ocurrencia familiar, compromiso genético, como en los síndromes de neoplasia múltiple, ni las mutaciones descritas en HHP del neonato (9).

Sin embargo, la nesidioblastosis se ha venido informando asociada con la cirugía bariátrica en los obesos (16,17), particularmente con la derivación gástrica Roux en Y, y aunque no está del todo aclarado el efecto fisiopatológico en cuanto a la reducción lograda de una tercera parte del peso y el efecto casi milagroso sobre la diabetes, pudiera estar asociada con un proceso reactivo que ocurre como respuesta a los cambios metabólicos y hormonales. Dentro de las teorías que explican la ocurrencia de nesidioblastosis en pacientes sometidos a cirugía bariátrica, se ha sugerido un aumento de factores beta-citotróficos (16), que producen hipertrofia de células beta en pacientes con previo hiperinsulinismo por resistencia, mediado por la incretina GLP-1 y otras hormonas gastrointestinales (30-32). Los agonistas del GLP-1 (como los análogos de incretinas: exenatide y liraglutide, actualmente utilizados en el tratamiento de la diabetes) podrían causar nesidioblastosis; en roedores expuestos a estas moléculas se evidencia efecto en la neogénesis y proliferación (30-32), y en células de islotes humanos se ha observado disminución de apoptosis (33,34), aunque los investigadores de estas incretinas aseveran que sólo actúan en situaciones de hiperglucemia.

Las anormalidades funcionales o moleculares en los mecanismos secretores de insulina o sensores de glucosa resultan en una falla para reducir la secreción de insulina en presencia de hipoglucemia. Los niveles inapropiadamente altos de insulina actúan en el tejido hepático y músculo esquelético, y promueven la glicogénesis, lo que disminuye la disponibilidad de glucosa libre y suprime la formación de ácidos grasos libres, que son un sustrato energético alternativo para el cerebro. El efecto neto es la hipoglucemia, que lleva a síntomas adrenérgicos y de neuroglucopenia (35,36).

Nesidioblastosis coexistente con insulinoma: ¿asociación, fenómeno secundario o transformación neoplásica?

La nesidioblastosis es una característica frecuentemente descrita en el páncreas de pacientes con insulinoma, evidenciada por parámetros morfométricos y criterios cualitativos (26,27,37); y el hecho de encontrar este desorden difuso de las células beta en un paciente con hipoglucemia hiperinsulinémica endógena no descarta la posibilidad de la presencia de un tumor de las células de los islotes (38,39).

La nesidioblastosis del adulto podría ser un fenómeno secundario a los cambios hormonales producidos ante la presencia de un tumor de células de los islotes (38,39); aunque otros autores han descrito una relación entre la hiperplasia de las células beta y progresión a insulinoma (39), esto implica que el tumor de las células de los islotes podría representar una transformación neoplásica focal, a partir de una hiperplasia de dicha células. Se ha reportado que la proliferación de las células beta puede ser localizada, lo que produce un adenoma pancreático o ser parte de un espectro amplio de desórdenes proliferativos, que van desde nesidioblastosis, hiperplasia de las células de los islotes, múltiples adenomas, hasta malignidad y metástasis (40-42). Esto semejaría al espectro de cambios vistos en el hiperparatiroidismo primario, en el contexto de MEN tipo 1.

La progresión de la nesidioblastosis a tumores pancreáticos ha sido observada en estudios experimentales. La provocación de nesidioblastosis que lleva a un aumento de la tumorigénesis pancreática ha sido observada en hámsteres tratados con un carcinógeno N-nitrosobis(2-oxopropil)amina; así, los islotes pancreáticos constituyen el sitio para la formación del tumor (39,43). Una secuencia de múltiples pasos en el desarrollo de insulinomas en un modelo de ratón transgénico, que van desde la nesidioblastosis hasta la hiperplasia, displasia y, finalmente, formación de tumor de las células de los islotes, ha llevado a postular que la nesidioblastosis hace parte de un proceso que pudiera progresar hasta su transformación neoplásica (43).

Histología

Desde su descripción, ha habido confusión en la terminología; se aceptan términos como “displasia de células beta”, “hiperplasia de células de los islotes”, “hipertrofia de células de los islotes”, “microadenomatosis” y “síndrome de hipoglucemia pancreatogena no insulinoma” como sinónimos de nesidioblastosis. Aunque estrictamente el término *nesidioblastosis* no describe los hallazgos histopatológicos encontrados en HHP del neonato y del adulto, es ampliamente usado en la literatura médica (44).

La apariencia macroscópica del páncreas es normal. Los hallazgos histológicos varían entre los pacientes, y hasta en una tercera parte de los casos los cambios son mínimos y es difícil diferenciarlos del páncreas normal. Los principales criterios histopatológicos para el diagnóstico de nesidioblastosis del adulto son (9,10,15):

1. Exclusión macroscópica, microscópica e inmunohistoquímica de insulinoma.
2. Distribución espacial normal de los islotes con parénquima exocrino normal, aunque en algunos casos se evidencian cambios hiperplásicos del epitelio ductal.
3. Núcleo grande y citoplasma claro abundante en las células de los islotes, con inmunohistoquímica positiva para insulina, lo que indica hipertrofia de las células beta.
4. Ausencia de actividad proliferativa de las células de los islotes (Ki-67 e índice mitótico).

Otros hallazgos, como la presencia de complejos ductoinsulares, no parecen ser una característica distintiva de la nesidioblastosis del adulto.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Es difícil diagnosticar la nesidioblastosis con base en las características clínicas; algunos pacientes presentan síntomas de hipoglucemia predominantemente posprandial, y no en ayuno, como

lo presentan los pacientes con HHP secundaria a insulinoma (Tabla 1, comparación de las características de la nesidioblastosis e insulinoma) (27); sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan los síntomas típicos de hipoglucemia (tríada de Whipple), síntomas adrenérgicos como diaforesis, palpitaciones, ansiedad, temblor, sensación de hambre, y síntomas de neuroglucopenia como confusión, visión borrosa, amnesia, pérdida de conciencia, etc. (35,36).

El mejor método para evaluar la presencia de hipoglucemia es la prueba de ayuno de 72 horas, cuyo objetivo es evaluar el papel de la insulina en la génesis de la hipoglucemia. Se ha propuesto una prueba de 48 horas, pero hasta el 14% de los pacientes no desarrollan la tríada de Whipple hasta después de las 48 horas, por lo cual la prueba de 72 horas de ayuno continúa siendo el estándar (45,46).

Tabla 1. Comparación característica de la nesidioblastosis y el insulinoma

Característica	Nesidioblastosis	Insulinoma
Tríada de Whipple	Positiva	Positiva
Prueba de ayuno	Positiva o negativa*	Positiva
Localización pre- o intraoperatoria	Negativa	Positiva
Arteriografía pancreática más estímulo con calcio	Sin localización, gradiente difuso de insulina	Gradiente positivo para un territorio arterial
Extensión de la cirugía	Pancreatectomía 70%**	Enucleación o resección local
Histopatología	Distribución normal de islotes, núcleos grandes, citoplasma abundante, ausencia de actividad proliferativa	Tumor neuroendocrino

* En algunas series de casos, incluyendo los de la Clínica Mayo, los pacientes tienen prueba de ayuno de 72 horas negativa, con nesidioblastosis confirmada a la histopatología.

** La cirugía debe ser guiada de acuerdo con el gradiente; persiste controversia en cuanto a la extensión de la resección. Se recomienda pancreatectomía del 70% y, según evolución, completar al 95%.

Protocolo para la prueba de ayuno (47,48)

1. Anotar la hora de inicio del ayuno, generalmente con la última ingesta de la noche. Descontinuar todas las medicaciones no esenciales.
2. Permitir al paciente la ingesta de bebidas libres de calorías y cafeína.
3. El paciente debe permanecer activo.
4. Monitorear los niveles de glucosa (glucometría) horariamente y, en caso de documentarse hipoglucemia (glucemia menor de 45 mg/dl o 2,5 mmol/L), se deben recolectar muestras para glucemia plasmática, insulina, péptido C, proinsulina, beta-hidroxibutirato, IGF-1 y niveles de sulfunilurea. Con un nivel de glucemia menor de 45 mg/dl, la secreción de insulina y otros polipéptidos de las células beta deben estar suprimidos fisiológicamente (36).
5. La prueba se termina cuando la glucosa plasmática es menor de 45 mg/dl (2,5 mmol/L), el paciente desarrolla síntomas y signos de hipoglucemia o han transcurrido las 72 horas.

Una vez confirmado el diagnóstico de hiperinsulinismo endógeno, se procede a realizar estudios imaginológicos, con el fin de localizar la lesión. Aproximadamente, el 80% de los casos de hiperinsulinismo endógeno son causados por tumores sólidos (insulinoma) (49,50). La localización de un tumor pancreático se realiza por medio de ultrasonografía endoscópica, que se constituye en el método de elección (*sensibilidad 80%-90%*), con otras modalidades complementarias, como TAC, RMI y arteriografía (51,52). La ultrasonografía intraoperatoria del páncreas por un cirujano experimentado puede reconocer hasta 95% de estos tumores (51). La tasa de detección de la gammagrafía con octreótide marcado para insulinomas es menor del 50%, ya que, a diferencia de otros tumores neuroendocrinos del páncreas, el insulinoma generalmente no expresa los receptores tipo 2, y su papel en nesidioblastosis es controversial, usualmente es negativa (12,53).

El diagnóstico de nesidioblastosis debe ser considerado cuando los estudios imagenológicos (ultrasonografía endoscópica, TAC, RMI y angiografía) no localizan una lesión en el páncreas. En este caso, se debe proceder a realizar arteriografía pancreática con estimulación con calcio (figuras 2 y 3). Esta técnica consiste en realizar arteriografía

Tabla 2. Interpretación de la prueba de ayuno (47)

Diagnóstico	Síntomas o signos	Glucosa (mg/dl)	Insulina ($\mu\text{U/mL}$) ^a	Péptido C (pmol/L) ^c	Proinsulina (pmol/L) ^c	Beta hidroxibutirato (mmol/L) ^d	Sulfunilurea ^e
Normal	No	> 45	< 3	< 200	< 5	> 2,7	No
Hiperinsulinismo endógeno	Sí	< 45	> 3 ^b	> 200	> 5	< 2,7	No
Hipoglucemia facticia por insulina exógena	Sí	< 45	> 3	< 200	< 5	< 2,7	No
Hipoglucemia facticia por sulfunilurea	Sí	< 45	> 3	> 200	> 5	< 2,7	Sí
Hipoglucemia inducida por IGF	Sí	< 45	< 3	< 200	< 5	< 2,7	No

^a Una concentración de insulina por inmunoquimioluminiscencia mayor o igual a 3 $\mu\text{U/mL}$, cuando la concentración de glucosa plasmática es menor de 45 mg/dl (2,5 mmol/L), indica un exceso de insulina.

^b Aunque se recomienda como punto de corte para la prueba de ayuno un valor de insulina mayor o igual a 6 $\mu\text{U/mL}$.

^c Los niveles de péptido C y proinsulina permiten distinguir si se trata de hiperinsulinemia exógena o endógena; son altos en esta última.

^d Debido al efecto anticetogénico de la insulina, las concentraciones plasmáticas del beta-hidroxibutirato son bajas en pacientes con hiperinsulinismo.

^e Los niveles de sulfunilurea permiten diagnosticar hipoglucemia facticia.

de las arterias gastroduodenal, esplénica, mesentérica superior y hepática (Figura 7), al inyectar en cada una un bolo de gluconato de calcio (0,025 mEq/kg), y se recolectan muestras para medir niveles de insulina en vena hepática a los 0, 30, 60, 90, 120 y 180 segundos después de la inyección. El aumento de dos o más veces en los niveles de insulina basal indica que el tumor está localizado en esa área vascular de la arteria evaluada (54-56).

En presencia de nesidioblastosis, la inyección de calcio en las arterias pancreáticas puede producir liberación de insulina en todos los territorios irrigados (gradiente positivo sin regionalización), debido al compromiso difuso del páncreas (9,10,12,14,15), y este hallazgo es altamente sugestivo de nesidioblastosis en ausencia de síndrome MEN-1, en el cual pueden estar presentes múltiples insulinomas.

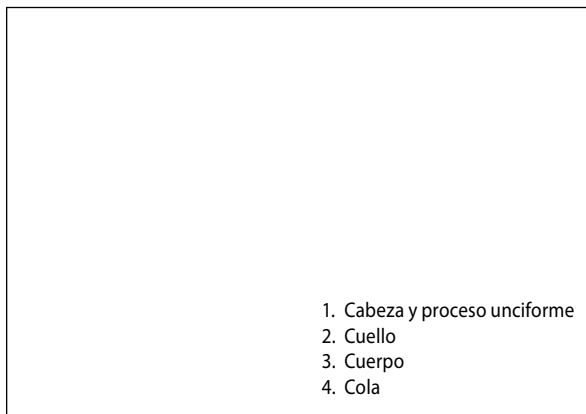


Figura 7. Representación del páncreas, división topográfica e irrigación

El páncreas posee una irrigación compleja desde la aorta abdominal.

1. *Cabeza y proceso unciforme* son irrigados por las ramas anteriores y posteriores anastomosadas de las arterias pancreaticoduodenales inferiores y superiores.
 - a. La arteria pancreaticoduodenal superior proviene de la gastroduodenal, que a su vez es rama de la arteria hepática común (rama del tronco celíaco de la aorta abdominal).
 - b. La arteria pancreaticoduodenal inferior se origina de la arteria mesentérica superior, otra rama de la aorta abdominal.

2. *Cuello, cabeza y cola* poseen irrigación superior e inferior.

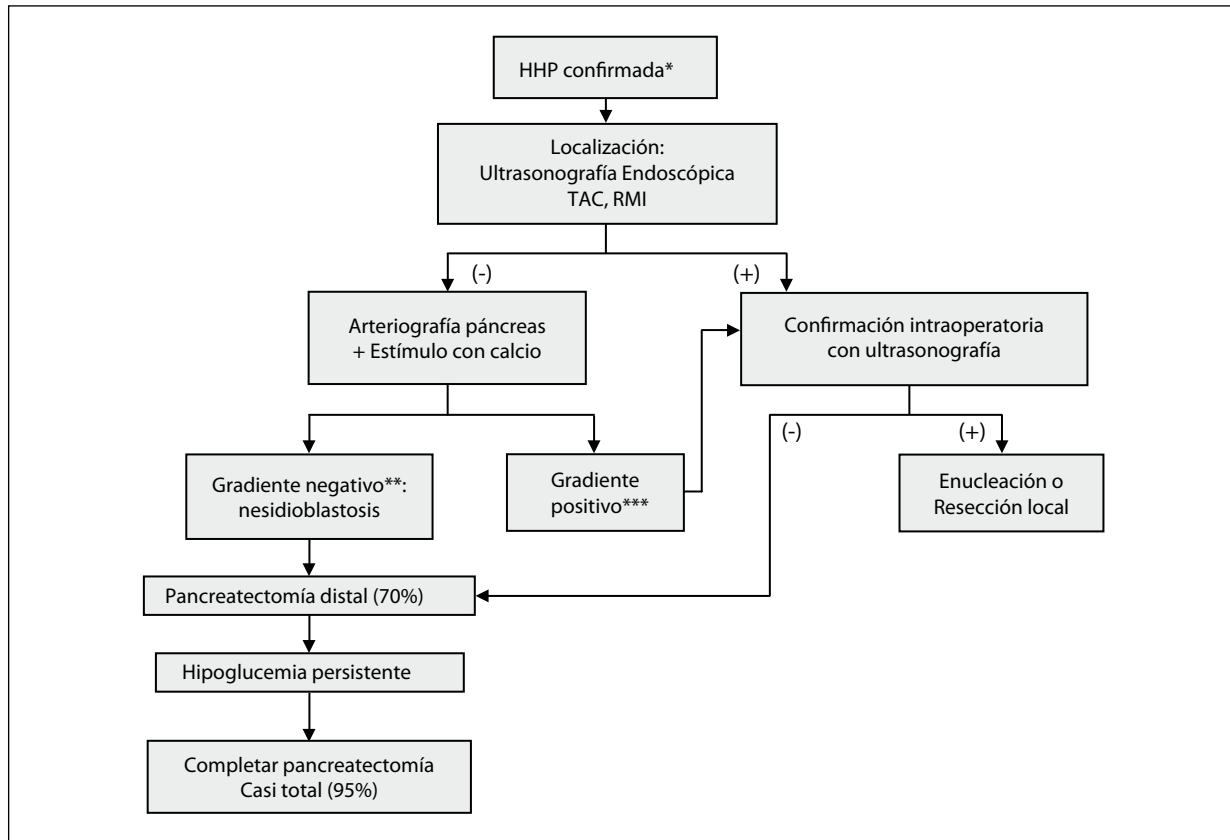
- a. La superior, desde la arteria esplénica (del tronco celíaco), que en su trayecto hacia el bazo da múltiples ramas para el páncreas que se anastomosan con la irrigación inferior de cuello, cabeza y cola.
- b. La inferior se da gracias a la rama pancreática dorsal de la arteria esplénica, que al anastomosarse con parte de la pancreaticoduodenal inferior genera la arteria pancreática transversa inferior.

Tratamiento

Mientras la enucleación representa el tratamiento definitivo para el insulinoma, la extensión de la resección quirúrgica para la nesidioblastosis del adulto sigue siendo controversial, ya que la línea que separa “mucho” de “poco” es estrecha para el riesgo de insuficiencia pancreática endocrina y exocrina. La pancreatectomía casi total (95%) es la aproximación lógica debido a la naturaleza difusa de la enfermedad en el adulto; sin embargo, la mayoría de los pacientes desarrollarán como complicaciones Diabetes Mellitus Insulino Dependiente e insuficiencia pancreática exocrina (10,57). La mejor recomendación es la pancreatectomía del 70%; si hay persistencia de la hipoglucemia en el posquirúrgico, se tiene la opción de tratamiento médico con diazóxido, y en caso de no responder, se puede realizar pancreatectomía casi total, del 95% (10,57,58) (Figura 8).

En cuanto al manejo médico, el diazóxido es el medicamento más frecuentemente empleado, por su efecto agonista en el canal de potasio dependiente de ATP, que inhibe la secreción de insulina (59), pero su uso está asociado con múltiples efectos secundarios, como edema, hipertricosis, hipotensión y supresión de médula ósea, entre otros (57). La respuesta clínica es variable y generalmente se usa como terapia de soporte, mientras el paciente es llevado a una intervención quirúrgica definitiva (60,61).

Otros medicamentos que han sido ampliamente usados, principalmente en la HHP del neonato, son los análogos de somatostatina (octreótide) (62,63), bloqueadores de los canales de calcio (nifedipina) (64) y glucocorticoides (61).

Figura 8. Algoritmo diagnóstico y manejo de nesidioblastosis

* Confirmada con prueba de ayuno positivo para hiperinsulinismo endógeno.

** No se evidencia un aumento de 2 o más veces en los niveles de insulina entre los territorios arteriales o se puede presentar un aumento difuso de los niveles en todos los territorios.

*** Aumento de dos o más veces en los niveles de insulina en un territorio arterial.

Referencias

- Laidlaw GF. Nesidioblastoma: the islet cell tumor of the pancreas. *Am J Pathol.* 1938;14:125-139.
- Heitz PU, Klöppel G, Häcki WH, Polak JM, Pearse AG. Nesidioblastosis: the pathologic basis of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in infants. Morphologic and quantitative analysis of seven cases based on specific immunostaining and electron microscopy. *Diabetes.* 1977;26(7):632-42.
- Sempoux C, Guiot Y, Jaubert F, Rahier J. Focal and diffuse forms of congenital hyperinsulinism: the keys for differential diagnosis. *Endocr Pathol.* 2004;15(3):241-6.
- Sempoux C, Guiot Y, Dahan K, Moulin P, Stevens M, Lambot V, et al. The focal form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: morphological and molecular studies show structural and functional differences with insulinoma. *Diabetes.* 2003;52:784-94.
- Fournet JC, Junien C. Genetics of congenital hyperinsulinism. *Endocr Pathol.* 2004;15(3):233-40.
- Reinecke-Lüthge A, Koschoreck F, Klöppel G. The molecular basis of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and its pathologic substrates. *Virchows Arch.* 2000;436(1):1-5.
- Glaser B. Hyperinsulinism of the newborn. *Semin Perinatol.* 2000;24(2):150-63.
- Santer R, Kinner M, Passarge M, Superti-Furga A, Mayatepek E, Meissner T, et al. Novel missense mutations outside the allosteric domain of glutamate dehydrogenase are prevalent in European patients with the congenital hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome. *Hum Genet.* 2001;108(1):66-71.
- Klöppel G, Anlauf M, Raffel A, Perren A, Knoefel WT. Adult diffuse nesidioblastosis: genetically or environmentally induced?. *Human Pathology.* 2008;39(1):3-8.

10. Raffel A, Krausch M, Anlauf M, Wieben D, Braunstein S, Klöppel G, et al. Diffuse nesidioblastosis as a cause of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults: a diagnostic and therapeutic challenge. *Surgery*. 2007;141(2):179-84.
11. Fajans SS, Vinik AI. Insulin-producing islet cell tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1989;18(1):45-74.
12. Van der Wal BC, de Krijger RR, de Herder WW, Kwekkeboom DJ, van der Ham F, Bonjer HJ, et al. Adult hyperinsulinemic hypoglycemia not caused by an insulinoma: a report of two cases. *Virchows Arch*. 2000;436(5):481-6.
13. Sandler R, Horwitz DL, Rubenstein AH, Kuzuya H. Hypoglycemia and endogenous hyperinsulinism complicating diabetes mellitus. Application of the C-peptide assay to diagnosis and therapy. *Am J Med*. 1975;59(5):730-6.
14. Harness JK, Geelhoed GW, Thompson NW, Nishiyama RH, Fajans SS, Kraft RO, et al. Nesidioblastosis in adults. A surgical dilemma. *Arch Surg* 1981;116(5):575-80.
15. Anlauf M, Wieben D, Perren A, Sipos B, Komminoth P, Raffel A, et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in 15 adults with diffuse nesidioblastosis: diagnostic criteria, incidence and characterization of β -cell changes. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(4):524-33.
16. Patti ME, McMahon G, Mun EC, Bitton A, Holst JJ, Goldsmith J, et al. Severe hypoglycemia post gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia*. 2005;48(11):2236-40.
17. Service FJ, Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Collazo-Clavell ML, Lloyd RV. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med*. 2005;353(3):249-54.
18. Sperling MA, Menon RK. Hyperinsulinemic hypoglycaemia of infancy. Recent insights into ATP sensitive potassium channels, sulfonylurea receptors, molecular mechanisms, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28(4):695-708.
19. Dunne MJ, Kane C, Shepherd RM, Sanchez JA, James RF, Johnson PR, et al. Familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and mutations in the sulfonylurea receptor. *N Engl J Med*. 1997;336(10):703-6.
20. Shyng SL, Ferrigni T, Shepard JB, Nestorowicz A, Glaser B, Permutt MA, et al. Functional analyses of novel mutations in the sulfonylurea receptor 1 associated with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Diabetes*. 1998;47(7):1145-51.
21. Nestorowicz A, Inagaki N, Gono T, Schoor KP, Wilson BA, Glaser B, et al. A nonsense mutation in the inward rectifier potassium channel gene, Kir6.2, is associated with familial hyperinsulinism. *Diabetes*. 1997;46(11):1743-8.
22. Kukuvtis A, Deal C, Arbour L, Polychronakos C. An autosomal dominant form of familial persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia of infancy not linked to the sulfonylurea receptor locus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(4):1192-4.
23. Thornton PS, Satin-Smith MS, Herold K, Glaser B, Chiu KC, Nestorowicz A, et al. Familial hyperinsulinism with apparent autosomal dominant inheritance: clinical and genetic differences from the autosomal recessive variant. *J Pediatr*. 1998;132(1):9-14.
24. Bell DS, Grizzle WE, Dunlap NE. Nesidioblastosis causing reversal of insulin-dependent diabetes and development of hyperinsulinemic hypoglycaemia. *Diabetes Care*. 1995;18(10):1379-80.
25. Rayman G, Santo M, Salomon F, Almog S, Paradinas FJ, Pinkhas J, et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia due to chlorpropamide induced nesidioblastosis. *J Clin Pathol*. 1984;37(6):651-4.
26. Campbell IL, Harrison LC, Ley CJ, Colman PG, Ellis DW. Nesidioblastosis and multifocal pancreatic islet cell hyperplasia in an adult. Clinicopathologic features and in vitro pancreatic studies. *Am J Clin Pathol*. 1985;84(4):534-41.
27. Kaczirek K, Soleiman A, Schindl M, Passler C, Scheuba C, Prager G, et al. Nesidioblastosis in adults: a challenging cause of organic hyperinsulinism. *Eur J Clin Investigation*. 2003;33(6):488-92.
28. Farley DR, Van Heerden JA, Myers JL. Adult pancreatic nesidioblastosis: Unusual presentations of a rare entity. *Arch Surg*. 1994;129(3):329-32.
29. Thompson NW, Lloyd RV, Nishiyama RH, Vinik AI, Strodel WE, Allo MD, et al. MEN 1 pancreas: a histological and immunohistochemical study. *World J Surg*. 1984;8(4):561-74.
30. De Leon DD, Deng S, Madani R, Ahima RS, Drucker DJ, Stoffers DA. Role of endogenous glucagon-like peptide-1 in islet regeneration after partial pancreatectomy. *Diabetes*. 2003;52(2):365-71.
31. List JF, Habener JF. Glucagon-like peptide 1 agonists and the development and growth of pancreatic β -cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;286:E875-E881.
32. Brubaker PL, Drucker DJ. Minireview: glucagon-like polypeptides regulate cell proliferation and apoptosis in the pancreas, gut and central nervous system. *Endocrinology*. 2004;145:2653-9.
33. D'Alessio D, Vahl TP. Glucagon-like peptide 1: evolution of an incretin into a treatment for diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004; 286(6):E882-90.
34. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, Li Calzi S, Khoury N, Nounmehr H, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology*. 2003;144(12):5149-58.

35. Cryer PE. Glucose counterregulation: prevention and correction of hypoglycaemia in humans. *Am J Physiol.* 1993;264(2 Pt 1):E149-55.
36. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, Mokan M, Jenssen T, Kiss I, et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms and cerebral dysfunction. *Am J Physiol.* 1991;260(1 PT1):E67-74.
37. Bani Sacchi T, Bani D, Biliotti G. The endocrine pancreas in patients with insulinomas. An immunocytochemical and ultrastructural study of the nontumoral tissue with morphometrical evaluations. *Int J Pancreatol.* 1989;5(1):11-28.
38. Goudswaard WB, Houthoff HJ, Koudstaal J, Zwierstra RP. Nesidioblastosis and endocrine hyperplasia of the pancreas: a secondary phenomenon. *Hum Pathol.* 1986;17(1):46-54.
39. W Zumkeller. Nesidioblastosis. *Endocr Relat Cancer.* 1999;6(3):421-8.
40. Zhao X, Stabile BE, Mo J, Wang J, French SW. Nesidioblastosis coexisting with islet cell tumor and intraductal papillary mucinous hyperplasia. *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125(10):1344-7.
41. Leong AS, Slavotinek AH, Higgins BA. Nesidioblastosis, islet cell hyperplasia, and adenomatosis in a case of metastasizing insulinoma: contribution to the genesis of the islet of Langerhans. *Diabetes Care.* 1980;3(4):537-42.
42. Pour PM, Kazakoff K. Stimulation of islet cell proliferation enhances pancreatic ductal carcinogenesis in the hamster model. *Am J Pathol.* 1996;149(3):1017-25.
43. Götz W, Schucht C, Roth J, Theuring F, Herken R. Endocrine pancreatic tumors in MSV-SV40 large T transgenic mice. *Am J Pathol.* 1993;142(5):1493-503.
44. Jaffe R, Hashida Y, Yunis EJ. Pancreatic pathology in hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Lab Invest.* 1980;42(3):356-65.
45. Service FJ, Natt N. The prolonged fast. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):3973-4.
46. Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, Libutti SK, Alexander HR, Doppman JL, et al. Forty-eight-hour fast: The diagnostic test for insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3222-6.
47. Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med.* 1995;332(17):1144-52.
48. Service FJ, Dale AJ, Elveback LR, Jiang NS. Insulinoma: clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. *Mayo Clin Proc.* 1976; 51(7):417-29.
49. Fajans SS, Vinik AI. Insulin-producing islet cell tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1989;18(1):45-74.
50. Harrison TS, Fajans SS, Floyd JC, Thompson NW, Rasbach DA, Santen RJ, et al. Prevalence of diffuse pancreatic beta islet cell disease with hyperinsulinism: problems in recognition and management. *World J Surg.* 1984;8(4):583-9.
51. Rosch T, Lightdale CJ, Botet JF, Boyce GA, Sivak MV Jr, Yasuda K, et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med.* 1992;326(26):1721-6.
52. Botella Carretero JI, Valero Gonzalez MA, Lahera Vargas M, Aréchaga S, de Juan A, Varela Da Costa C, et al. Diagnostic localization of insulinoma and prognostic value of postoperative glycemia monitoring. *Med Clin (Barc).* 2002;118(6):201-4.
53. Borsato N, Chierichetti F, Zanco P, Rubello D, Pasquali C, Pedrazzoli S, et al. The role of 111 In-octreotide scintigraphy in the detection of APUD tumours: our experience in eighteen patients. *Q J Nucl Med.* 1995;39(4 suppl 1):113-5.
54. O'Shea D, Rohrer-Theurs AW, Lynn JA, Jackson J.E, Bloom SR. Localization of insulinomas by selective intraarterial calcium injection. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(4):1623-7.
55. Brandle M, Pfammatter T, Spinas GA, Lehmann R, Schmid C. Assessment of selective arterial calcium stimulation and hepatic venous sampling to localize insulin-secreting tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55(3):357-62.
56. Sung YM, Do YS, Lee MK, Shin SW, Liu WC, Choo SW, et al. Selective intra-arterial calcium stimulation with hepatic venous sampling for preoperative localization of insulinomas. *Korean J Radiol.* 2003;4(2):101-8.
57. Witteles RM, Straus II FH, Sugg SL, Koka MR, Costa EA, Kaplan EL. Adult-onset nesidioblastosis causing hypoglycemia. *Arch Surg.* 2001;136(6):656-63.
58. Jabri AL, Bayard C. Nesidioblastosis associated with hyperinsulinemic hypoglycemia in adults: review of the literature. *Eur J Intern Med.* 2004;15(7):407-10.
59. Kane C, Lindley KJ, Johnson PR, James RF, Milla PJ, Aynsley-Green A, et al. Therapy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Understanding the responsiveness of beta cells to diazoxide and somatostatin. *J Clin Invest.* 1997;100(7):1888-93.
60. Fong TL, Warner NE, Kumar D. Pancreatic nesidioblastosis in adults. *Diabetes Care.* 1989;12(2):108-14.
61. W Zumkeller. Nesidioblastosis. *Endocr Relat Cancer.* 1999;6(3):421-8.
62. Glaser B, Kesavan P, Heyman M, Davis E, Cuesta A, Buchs A, et al. Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation. *N Engl J Med.* 1998;338(4):226-30.
63. Otonkoski T, Andersson S, Simell O. Somatostatin regulation of beta-cell function in the normal human fetuses and in neonates with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(1):184-8.
64. Lindley KJ, Dunne MJ, Kane C, Shepherd RM, Squires PE, James RF, et al. Ionic control of beta cell function in nesidioblastosis. A possible therapeutic role for calcium channel blockade. *Arch Dis Child.* 1996;74(5):373-8.