



Nesidioblastosis en Adultos

Presentación de 2 Casos

J. C. DELGADO, INT.; J. E. CASTRO, MD; G. LANDAZABAL, MD, SCC; E. MATIZ, MD, SCC.

Palabras claves: Nesidioblastosis, Insulinoma, Hipoglicemia hiperinsulínica, Islotes de Langerhans, Pancreatectomía.

Se presentan 2 casos de nesidioblastosis con impresión diagnóstica prequirúrgica de insulinoma. Sigue siendo imposible diferenciar el diagnóstico de nesidioblastosis del de insulinoma mediante el estudio clínico y las pruebas bioquímicas e imaginológicas disponibles. De acuerdo con la revisión de la literatura y con la experiencia personal, se recomienda como tratamiento la pancreatectomía de por lo menos el 85% del páncreas. La principal complicación es la diabetes secundaria que puede ser tratada satisfactoriamente con insulina exógena.

INTRODUCCION

El término nesidioblastosis fue introducido en 1938 por Laidlaw para indicar la formación excesiva de células endocrinas aisladas y de islotes a partir de células ductales pancreáticas (1). Es la principal causa de hipoglicemia hiperinsulínica en neonatos e infantes, mientras que en adultos ha sido descrita en muy pocos casos como una entidad aislada (1-7), siendo en éstos el insulinoma la causa más frecuente de hipoglicemia hiperinsulínica. Anterior a tales informes se había descrito en asociación con otras enfermedades como el síndrome de Zollinger Ellison, neoplasias endocrinas múltiples tipo 1, neuroblastoma congénito, pancreatitis crónica y otras (1, 8), así como secundario al uso de sulfonilureas (9).

CASOS CLINICOS Y METODOS

Caso 1.

Hombre de 31 años que ingresó al hospital con una enfermedad que había comenzado 5 años antes con la apa-

rición de episodios de hipoglicemia sintomática (lipotimia, debilidad general, diaforesis, escalofrío), con valores de glicemia menores de 40 mg%, que cedían con la administración de soluciones glucosadas intravenosas. En una oportunidad había presentado crisis tónico-clónica generalizada. Como antecedentes personales refería: cuadro asmático corticodependiente hasta los 15 años; amigdalectomía a los 6 años de edad por estado infeccioso crónico amigdalino. Antecedentes familiares de diabetes no insulínica dependiente sufrida por la abuela materna. Al examen físico no se encontró anormalidad.

Los resultados de las pruebas bioquímicas eran los siguientes:

Insulinemia (I):	17.4 mU/L
	19.5
	86.3
Glicemia (G):	81.5 mg%
	59.0
	47.8
I/G:	0.2
	0.3
	1.8

Se le habían practicado 2 estudios escanográficos abdominales, así como tomografía cerebral y EEG, informados como normales. En su hospitalización previa se practicó arteriografía mesentérica la cual se informó como normal. Había estado recibiendo tratamiento farmacológico con diazóxido, 50-150 mg/día.

Se llevó a cirugía con la impresión diagnóstica clínica de insulinoma; se le practicó pancreatectomía distal del 85% y esplenectomía. Presentó como complicación en el postoperatorio inmediato, un cuadro de hiperglicemia que fue tratado con insulina y soluciones glucosadas. El informe de patología fue: Nesidioblastosis (Figs. 1 y 2).

En la actualidad el paciente goza de buen estado de salud y su evolución y seguimiento han sido satisfactorios.

Interno: Julio César Delgado Cobos, H. M.C; Doctores: Januario Enrique Castro Garavito, S. S. O., Inst. de Inmunología, H. S. J. D.; Gustavo Landazábal Bernal, Cir. Gral., Prof. Asoc., Esc. Mil. de Med.; Edgard Matiz Sarmiento, Cir. Gral., Prof. Asoc., Esc. Mil. de Med., Hosp. Mil. Central, Bogotá, D. C., Colombia.



Fig. 1. Islotes de Langerhans alrededor de ductos pancreáticos. Hiperplasia de células endocrinas en el interior de los conductos. Hematoxilina-Eosina. 40X.

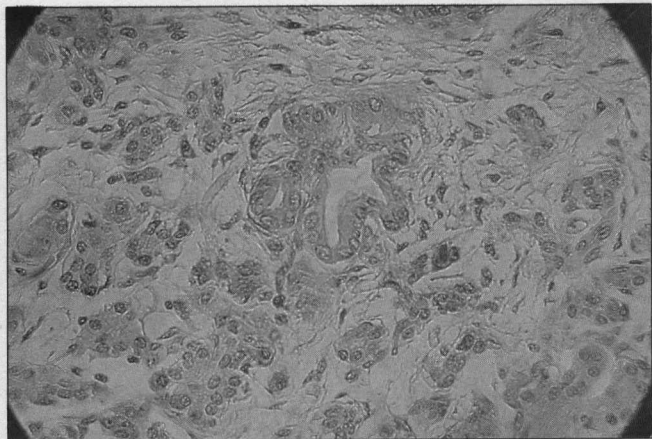


Fig. 2. Hiperplasia multifocal de células endocrinas que muestra islotes dispersos a través de tejido exocrino. Hematoxilina-Eosina. 25X.

Caso 2.

Mujer de 24 años que ingresó por enfermedad que había comenzado 7 años antes cuando presentó con posterioridad a la ingesta de alimentos, un episodio de adormecimiento de la mitad izquierda del cuerpo y de la lengua, acompañado de hiperestesia generalizada y pérdida del conocimiento. En los 2 últimos años había presentado episodios similares con baja de peso y valores de glicemia de 25 y 30 mg%. Como antecedentes personales presentaba una toxoplasmosis ocular izquierda con secuelas de coriorretinitis cicatrizada, sin otros antecedentes familiares de importancia. Al examen físico, como hallazgo positivo, se encontró en el fondo de ojo una cicatriz pigmentada retiniana nasal izquierda. El resto del examen no mostró otros estados patológicos.

Durante la hospitalización previa a la cirugía se le practicaron pruebas bioquímicas con los siguientes resultados:

Insulinemia: 9.34 mU/L	Glicemia: 47 mg%	I/G: 0.2
13.4	30	0.44

La ecografía y la tomografía abdominales fueron informadas como normales. La arteriografía abdominal fue informada como "Probable insulinoma de la cabeza del páncreas".

Fue llevada a cirugía con impresión diagnóstica de insulinoma pancreático. Se practicó una pancreatoduodenectomía subtotal + Y de Roux. El diagnóstico de Patología fue el de nesidioblastosis (Fig. 3). Presentó como complicación en el postoperatorio un pseudoquiste pancreático, el cual fue drenado por vía percutánea; posteriores ecografías pancreáticas de control fueron de aspecto normal. Fue dada de alta a los 52 días del postoperatorio con prescripción de insulina NPH; la glicemia se hallaba controlada.

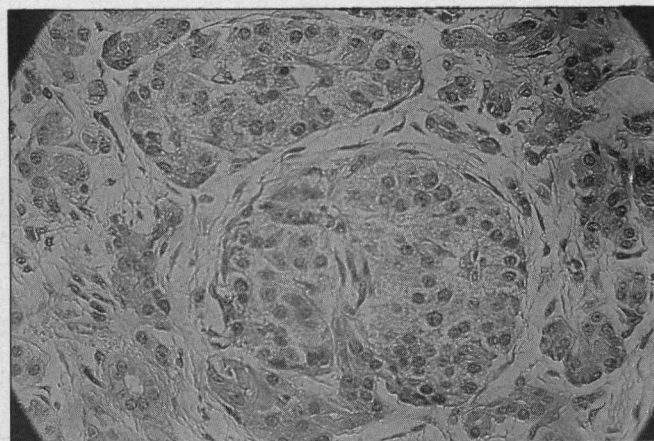


Fig. 3. Hiperplasia irregular de células insulares alrededor de ductos pancreáticos. Obsérvese la escasez de células exocrinas. Hematoxilina-Eosina. 40X.

Seis meses más tarde se hospitalizó nuevamente por cuadros recidivantes de hipoglicemia similares a los descritos anteriormente, y trastornos de las funciones intelectuales. En el momento del ingreso se palpaba una masa en el hipocóndrio izquierdo. Se practicó una ecografía que mostró un pseudoquiste pancreático. Se inició tratamiento médico con diazóxido, 50 mg/día, y soluciones glucosadas intravenosas. El control de la glicemia fue difícil.

Se llevó a cirugía por segunda vez; se practicó drenaje del pseudoquiste, pancreatectomía total del remanente pancreático y esplenectomía. El diagnóstico de Patología nuevamente mostró nesidioblastosis (Fig. 4).

Se instauró tratamiento para hiperglicemia secundaria con insulina endovenosa, soluciones glucosadas y, posteriormente, insulina NPH. Fue dada de alta al 37° día postoperatorio con glicemia normal.

La evolución desde entonces ha sido satisfactoria con glucometría de control dentro de límites normales y aumento

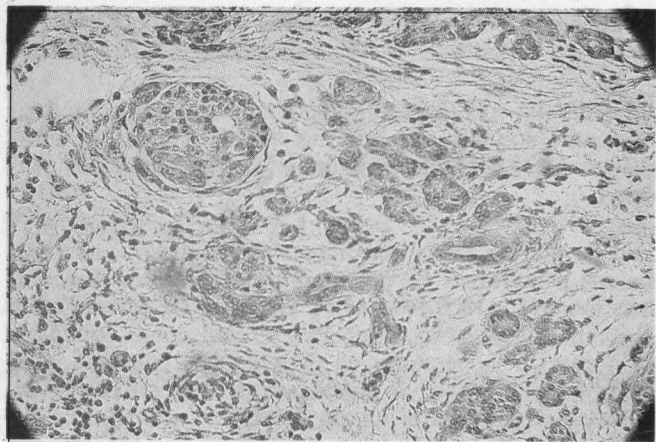


Fig. 4. Atrofia del tejido exocrino con presencia de células endocrinas dispersas en contacto con escasos conductos pancreáticos. Hematoxilina-Eosina. 10X.

de peso. Actualmente se encuentra asintomática con insulina NPH y dieta alta en calorías.

DISCUSION

Etiología

La etiología exacta de esta anomalía histológica se desconoce. Durante el desarrollo pancreático fetal, germinan dos generaciones de islotes; los primeros, en proximidad a las células ductales, alrededor de la octava semana de gestación y sufren una degeneración progresiva para desaparecer al sexto mes de vida fetal y continúan creciendo para formar los islotes definitivos, los cuales se localizan en el centro del lóbulo pancreático (1, 3). Se ha postulado que la persistencia de la primera generación de células sería el evento que llevaría a la manifestación de la nesidioblastosis; el estímulo para tal fenómeno permanece desconocido, pero se ha sugerido que el aminoácido leucina, que estimula la liberación de insulina, puede también inducir la neoformación de células beta (4). La implicación de factores genéticos ha sido motivo de estudio en los últimos años y se ha sugerido un mecanismo de transmisión autosómico recesivo (10, 11). Del mismo modo se ha manifestado que la aparición de la enfermedad en el adulto sería debida a la persistencia de un estado de diferenciación incompleto del tejido pancreático y a la expresión inadecuada de un estímulo de la proliferación pancreática, si se tiene en cuenta que el cuadro se manifiesta por lo general en una persona saludable y en un tiempo relativamente corto (5).

Patología

Desde el punto de vista histopatológico la enfermedad se caracteriza clásicamente por la hiperplasia de células endocrinas ubicadas a través del páncreas a menudo en relación con el epitelio de los conductos endocrinos (12), aunque también se puede observar hipertrofia celular e hipertrofia insular con configuración irregular. Las alteraciones son similares en infantes pero menos severas (2). Prue-

bas adicionales como la Enolasa neuroespecífica es de valor para demostrar la distribución de las células endocrinas del páncreas (13).

Diagnóstico

Es indiscutible que el diagnóstico prequirúrgico del nesidioblastoma es imposible de realizar mediante las pruebas de laboratorio o imaginológicas disponibles. Últimamente se ha observado que el componente proinsulina de la insulina circulante está dentro de rangos normales en la nesidioblastosis a diferencia del insulinoma maligno (14).

A causa de la dificultad para diferenciar preoperatoriamente estas dos entidades, se mencionan a continuación los estudios que se realizan en caso de hiperinsulinemia endógena:

1. Reconocimiento de la tríada de Whipple y Frantz descrita en 1935, la cual consta de:
 - a. Sintomatología de hipoglicemia por ayuno o ejercicio.
 - b. Glicemia menor e 50 mg/dL.
 - c. Resolución de los síntomas luego de la administración de glucosa.
2. Determinaciones bioquímicas como una insulinemia en ayunas mayor de 15-20 mU/mL, glicemia menor de 40 mg/dL, o una relación insulina/glucosa mayor de 0.4 (3).

En los casos descritos, tanto la tríada de Whipple como las determinaciones bioquímicas sugirieron el diagnóstico prequirúrgico de insulinoma en ambos casos.

3. Las pruebas imaginológicas como la tomografía y la ultrasonografía, tienen pobres resultados en la localización de lesiones focales tipo insulinoma. Mientras que la arteriografía localiza lesiones mayores de 3 cm, entre el 15 y el 95% de los casos informados, con falsos positivos hasta en un 5% (15), tal como ocurrió en nuestro segundo caso, en el cual se informó probable insulinoma en nivel de la cabeza del páncreas y que posteriormente no se comprobó en la patología.
4. La cateterización de la vena transhepática y esplénica evita una pancreatectomía a ciegas debido a que es posible obtener muestras venosas de insulina para estudios de radioinmunoensayo, las cuales pueden delimitar lesiones con tamaño hasta de 1 cm (3, 16, 17).
5. Se utilizan algunas pruebas que miden la liberación de insulina como respuesta a diferentes sustancias como el glucagón, tolbutamida, calcio, arginina y leucina. En estos casos además del nivel de insulina se deben medir niveles de proinsulina y péptido C (15).
6. La prueba de supresión utilizando el diazóxido, permite establecer preoperatoriamente el tipo de cirugía por realizar, como se verá más adelante.

Tratamiento

Una vez se sospecha el diagnóstico de hiperinsulinemia se debe iniciar tratamiento médico que busca evitar las complicaciones durante los episodios de hipoglicemia. Entre los fármacos utilizados tenemos los siguientes (15, 18):

- a. *Diazóxido*. Tiazida no diurética con actividad antihipertensiva, causa hiperglicemia debido a la disminución en la secreción de insulina y mayor utilización periférica de glucosa. Se inicia con la administración de 15 mg cada 8 horas, hasta 500 a 800 mg en tres tomas, de acuerdo con la respuesta individual. Como se mencionó anteriormente, su efectividad en el preoperatorio es importante; cuando en el acto quirúrgico no es posible localizar la lesión, algunos recomiendan seguir el tratamiento con diazóxido cuando éste ha sido efectivo; lo contrario condiciona la realización de la pancreatectomía distal.
- b. *Glucagón*. Antagonista fisiológico de la insulina; se utilizan dosis de 1 a 5 mg, I.M. o I.V.
- c.

Adrenalina y acetato de cortisona. Estimulan la gluconeogénesis e inhiben la secreción de insulina. La adrenalina se utiliza a dosis de 0.5 mg de solución al 1:1.000. De acetato de cortisona se administran 100 mg/día.

d. *Somatostatina y su análogo Sandostin*. Sus dosis están aún en estudio pero han mostrado la capacidad de inhibir los niveles de insulina y aumentar los de glucosa en la nesidioblastosis (19).

e. *Postoperatorio dietético*. Ultimamente se ha diseñado con glucagón y almidón de maíz, con resultados preliminares satisfactorios (20).

Aunque no existe duda acerca del tratamiento definitivo de la entidad, que consiste en la pancreatectomía subtotal distal, persiste la incertidumbre con relación a la extensión de

la misma. Revisando la literatura, existen informes de cirugías que comprometen entre el 60 y el 95% del páncreas con curación del 44 al 87% y una incidencia de reoperación entre el 12 y el 28%, en relación inversa con la extensión del procedimiento quirúrgico. Desde el punto de vista práctico se llega a la cirugía con el conocimiento de un estado hiperinsulínico endógeno, sin la certeza de su origen; por lo anterior se debe realizar una exploración completa del páncreas y toda la región peripancreática con el fin de localizar una lesión tipo insulinoma, reconocida por su color cereza; en estos casos se debe practicar la enucleación de la lesión o, en su defecto, la pancreatectomía distal, incluyendo la lesión. Cuando las circunstancias de la exploración no identifiquen una lesión focal, se debe pensar en la posibilidad diagnóstica de nesidioblastosis, lo que indica la práctica de una pancreatectomía distal de por lo menos el 85%, que corresponde anatómicamente, a la porción del órgano situada a la izquierda de los vasos mesentéricos.

La complicación más importante es la diabetes inducida, relacionada con la extensión de la cirugía; se presenta del 5 al 10% de los casos, y es tratada satisfactoriamente con insulina (19).

Lo anterior está en relación con los casos presentados en este trabajo; la pancreatectomía del 85% fue suficiente y no presentó complicaciones, mientras que en el segundo, la extensión de la pancreatoduodenectomía inicial fue insuficiente y se presentó recidiva de la sintomatología, lo que indicó una segunda intervención para la resección total del remanente pancreático; la diabetes secundaria fue tratada satisfactoriamente con insulina.

ABSTRACT

Two cases of nesidioblastosis are presented on which a pre-operative diagnosis of insulinoma had been made. With our currently available clinical, biochemical and radiological studies it is impossible to differentiate a nesidioblastoma from an insulinoma. According to the literature review and personal experience, a pancreatectomy of at least 85% is recommended as treatment. The main complication is secondary diabetes that can be satisfactorily treated with exogenous insulin.

REFERENCIAS

1. Chines A, Fogelgeld L, Zaidel L, Feigl D: Nesidioblastosis in adults. *Isr J Med Sci* 1989; 25: 450-2
2. Albers N, Lohr M, Bognier U et al: Nesidioblastosis of the Pancreas in an adult with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Am J Clin Pathol* 1989; 91: 336-40
3. Carlson I, Eckhauser L, DeBaz B et al: Nesidioblastosis in an adult: An illustrative case and collective review. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 566-71
4. Keller A, Stone A, Valderrama E, Kolodny H: Pancreatic Nesidioblastosis in adults. *Am J Surg* 1983; 145: 412-6
5. Campbell I, Harrison L, Ley C et al: Nesidioblastosis and multifocal pancreatic islet cell hyperplasia in a adult. *Am J Clin Pathol* 1985; 84: 534-41
6. McHenry C, Newell K, Chejfec G et al: Adult nesidioblastosis. An unusual cause of fasting hypoglycemia. *Am Surg* 1989; 55: 366-9
7. Martínez J F, Ascas J F, Fernández A et al: Hiperplasia de islotes pancreáticos o nesidioblastosis del adulto? A propósito de dos casos. *Med Clin* 1990; 95: 341-3
8. Kovacs K, Horvath E, Asa S L et al: Microscopic Peliosis of pancreatic islets in a woman with MEN-I syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 607-10

9. Rayman G, Santo M, Salomon F et al: Hyperinsulinemic hypoglycemia due to chlorpropamide-induced nesidioblastosis. *J Clin Pathol* 1984; 34: 651-4
10. Moreno L A, Turck D, Gottard F et al: Familial hyperinsulinism with nesidioblastosis of the pancreas further evidence for autosomal recessive inheritance. *Am J Med Genet* 1989; 34: 584-6
11. Woolf D A, Leonard J V, Trembath R et al: Nesidioblastosis: evidence for autosomal recessive inheritance. *Arch Dis Child* 1991; 66: 529-30
12. Goudswaard W B, Houthoff H J, Koudstaal J et al: Nesidioblastosis and endocrine hyperplasia of the pancreas. *Hum Pathol* 1986; 17: 46-53
13. Tagushi T, Suita S, Hirose R: Histological classification of Nesidioblastosis: Efficacy of immunohistochemical study of Neuron Specific Enolasa. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 770-4
14. Fong T L, Warner N E, Kumar D: Pancreatic nesidioblastosis in adults. *Diabetes care* 1989; 12: 108-14
16. Fajans S S, Vinik A I: Insulin-producing islet cell tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 45-74
17. Torner R C, Lee E C G, Morris P J, Harris E A: Localisation of insulinomas. *Lancet* 1978; 8063: 514-8
18. Larner J: Insulinas y drogas hipoglucemiantes orales: glucagón. En: Goodman A, Goodman L S, Rall T W, Murad F, eds. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A.; 1987: pp. 1431-3
19. Mozell E J, Woltering E A, O'Dorisio T M: Adult onset Nesidioblastosis: Response of glucose, insulin, and secondary peptides of therapy with sandostatin. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 181-8
20. Rose S, Chrousos G, Cornblath M, Sidbury J: Management of posoperative nesidioblastosis with zinc protamine glucagon and oral starch. *J Pediatr* 1986; 108: 97-100