



CIRUGÍA y CIRUJANOS

Órgano de difusión científica de la Academia Mexicana de Cirugía
Fundada en 1933

www.amc.org.mx www.elsevier.es/circir



CASO CLÍNICO

Nesidioblastosis en el adulto: reporte de un caso



Luis Ricardo Ramírez-González^{a,*}, Jorge Arturo Sotelo-Álvarez^a,
Priscila Rojas-Rubio^b, Michel Dassaejv Macías-Amezcu^c,
Rafael Orozco-Rubio^b y Clotilde Fuentes-Orozco^c

^a Departamento de Cirugía General, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

^b Departamento de Endocrinología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

^c Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

Recibido el 3 de julio de 2014; aceptado el 21 de agosto de 2014

Disponible en Internet el 25 de junio de 2015

PALABRAS CLAVE

Nesidioblastosis;
Adulto;
Hipoglucemias
hiperinsulinémicas

Resumen

Antecedentes: La nesidioblastosis constituye una causa rara de enfermedad endocrina, que representa entre 0.5% al 5% de los casos. Se ha descrito en asociación con otras condiciones, como en pacientes previamente tratados con insulina o sulfonilurea, en tejido pancreático no tumoral de pacientes con insulinoma, y en pacientes con otros tumores de las células de los islotes de Langerhans. En el adulto se presenta como una disfunción difusa de las células β , de causa desconocida.

Caso clínico: Femenina de 46 años, con síndrome de Sheehan de quince años de evolución y en los últimos tres años, presentó eventos repetidos caracterizados de hipoglucemia. Se realizó rastreo corporal con octreótide, revelando captación de región pancreática en relación con insulinoma. Se sometió a pancreatectomía distal. El informe fue de un fragmento de páncreas de $8.5 \times 3 \times 1.5$ cm con proliferación anormal de islotes pancreáticos en grupo de tamaño variable, algunos de ellos en relación al epitelio ductal. El estudio histopatológico mostró positividad para cromogranina, sinaptosina, insulina y glucagón en islotes hiperplásicos, que confirmó Nesidioblastosis difusa del adulto, negativo a malignidad. Actualmente la paciente se encuentra con adecuado control metabólico, y con remisión de los eventos de hipoglucemia.

* Autor para correspondencia: Calle Los Viñeros # 17, Col.: Fraccionamiento Villa California Residencial. CP. 45645, Tlajomulco de Zúñiga, Jalisco. México. Tel.: +33 3629-8737.

Correo electrónico: luisricardo.rg@hotmail.com (L.R. Ramírez-González).

Conclusiones: La nesidioblastosis es una patología de difícil diagnóstico, debe considerarse en todos los casos en donde no se logre la localización de un insulinoma, ya que esta puede estar presente hasta en el 4% de las hipoglucemias hiperinsulinémicas persistentes.

© 2015 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEY WORDS

Nesidioblastosis;
Adult;
Hyperinsulinaemic
hypoglycaemias

Nesidioblastosis in the adult: a case report

Abstract

Background: Nesidioblastosis is a rare cause of endocrine disease which represents between 0.5% - 5% of cases. This has been associated with other conditions, such as in patients previously treated with insulin or sulfonylurea, in anti-tumour activity in pancreatic tissue of patients with insulinoma, and in patients with other tumours of the Langerhans islet cells. In adults it is presented as a diffuse dysfunction of β cells of unknown cause.

Clinical case: The case concerns 46 year-old female, with a history of Sheehan syndrome of fifteen years of onset, and with repeated events characterized with hypoglycaemia in the last three years. Body scan was performed with octreotide, revealing an insulinoma in the pancreatic region. A distal pancreatectomy was performed on the patient. The study reported a pancreatic fragment $8.5 \times 3 \times 1.5$ cm with abnormal proliferation of pancreatic islets in groups of varying size, some of them in relation to the ductal epithelium. Histopathology study was showed positive for chromogranin, confirmed by positive synaptophysin, insulin and glucagon, revealing islet hyperplasia with diffuse nesidioblastosis with negative malignancy. The patient is currently under metabolic control and with no remission of hypoglycaemic events.

Conclusions: Nesidioblastosis is a disease of difficult diagnosis should be considered in all cases of failure to locate an insulinoma, as this may be presented in up to 4% of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia.

© 2015 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Antecedentes

En 1938 Georgef Laidlaw acuñó el término nesidioblastosis para referirse a la neodiferenciación de las células de los islotes de Langerhans a partir del epitelio ductal exocrino pancreático; sin embargo, no fue hasta 1971 cuando Yakovac utilizó este término para describir lesiones del páncreas endócrino en neonatos, al describir 12 casos de niños con hipoglucemia hiperinsulinémica persistente. Actualmente la nesidioblastosis del adulto se define como cambios en el páncreas endócrino caracterizado por la proliferación anormal de las células de los islotes pancreáticos, que afecta en forma difusa a la glándula, formando brotes desde el epitelio ductal y que causa hipoglucemia hiperinsulinémica persistente en ausencia de un insulinoma¹⁻⁴.

Caso clínico

Paciente femenina de 46 años, con antecedente de síndrome de Sheehan de 15 años de evolución, en tratamiento con 100 mcg de levotiroxina y 5 mg de prednisona/24 h. Acudió por exacerbación de un cuadro clínico de 3 años de evolución manifestado por eventos repetidos, caracterizados por náuseas, mareos, diaforesis, palpitaciones y pérdida del estado de alerta asociados a hipoglucemia, los cuales revertían con la ingesta de azúcares simples.

Al examen físico presentaba tensión arterial de 120/70 mmHg, frecuencia cardiaca de 70 lpm, peso de 70 kg, talla 155 cm, IMC de 29 kg/m²; el resto de la exploración física estaba dentro de los parámetros normales. Los estudios de laboratorio reportaron: hemoglobina 14.2 g/dl; hematocrito 39.4%; plaquetas 287,000; leucocitos 9,300; glucosa 69 mg/dl; urea 28 mg/dl; creatinina 0.7 mg/dl; T4 libre 1.22 ng/dl; hormona estimulante de la tiroides 0.2 μ UI/ml. Se realizó prueba de ayuno que demostró la presencia de hiperinsulinismo endógeno con glucemia de 52 mg/dl en ausencia de sintomatología adrenérgica y/o neuroglucopénica, insulinemia de 7.61 μ U/ml, péptido C de 6.5 ng/dl, y proinsulina de 5.8 pmol/l a las 72 h.

Los estudios de imagen por tomografía no mostraron evidencia de enfermedad en páncreas (fig. 1). Se realizó rastreo corporal con octreótide, mostrando captación de región pancreática hacia la línea media; el resto del rastreo sin evidencia de lesiones que sugieran actividad metastásica (fig. 2).

Debido a los hallazgos de los estudios de imagen, la paciente fue sometida a exploración pancreática; sin embargo, no se localizaron macroscópicamente ni a la palpación lesiones nodulares sospechosas, la glándula pancreática tenía características normales, por lo que se realizó pancreatectomía distal hasta el nivel de los vasos mesentéricos.

Las concentraciones de glucosa se mantuvieron normales, y en el postoperatorio inmediato presentó glucosas

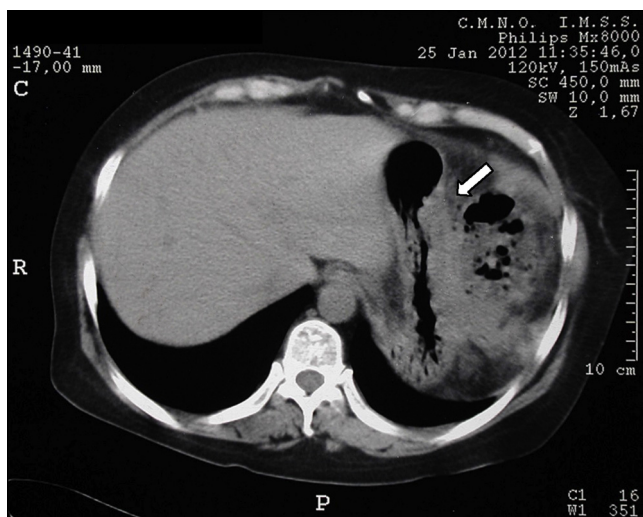


Figura 1 Tomografía axial computada con reacción xantogranulomatosa en curvatura mayor de estómago.

venosas entre 100 y 130 mg/dl, requiriendo incluso una dosis de insulina rápida.

El estudio histopatológico macroscópico reportó un fragmento de páncreas de $8.5 \times 3 \times 1.5$ cm, de color amarillo, con superficie trabecular, con áreas de mayor congestión. Microscópicamente se observaron proliferaciones anormales de los islotes pancreáticos dispuestos en agrupaciones de tamaño variable, algunos de ellos en relación con el epitelio ductal formando complejos ductales agrandados, hiper cromáticos, con citoplasma amplio y claro. La inmunohistoquímica reveló positividad en los islotes hiperplásicos para cromogranina A con intensificación periférica, sinaptosina difusa, glucagón en la periferia de los islotes y en las células α e insulina de forma difusa y en las células

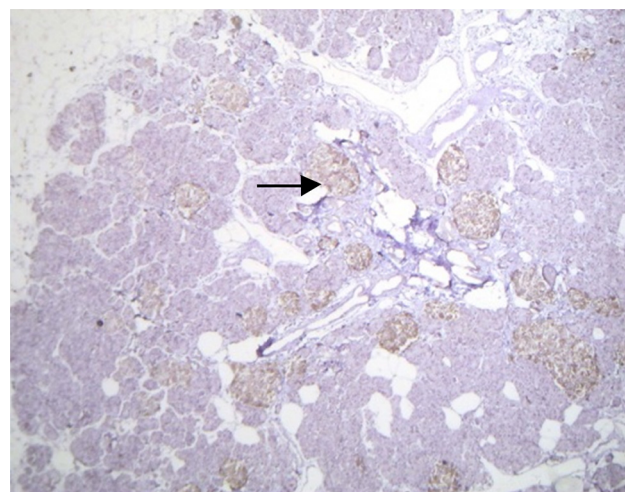


Figura 3 Cromogranina, con aumento en el número de islotes de Langerhans (más de 10 lóbulos) con tendencia a confluir en un ducto.

interacinales (figs. 3 y 4). Se reunieron criterios clínicos, radiológicos, histológicos e inmunohistoquímicos para realizar el diagnóstico de nesidioblastosis difusa del adulto, negativo a malignidad. Actualmente la paciente se encuentra con adecuado control metabólico y con remisión de los eventos de hipoglucemia.

Discusión

La hipoglucemia hiperinsulinémica persistente es causada por la alteración en la función de la célula β del páncreas, la cual en los recién nacidos tiene como principal causa la nesidioblastosis, mientras que en los adultos son los

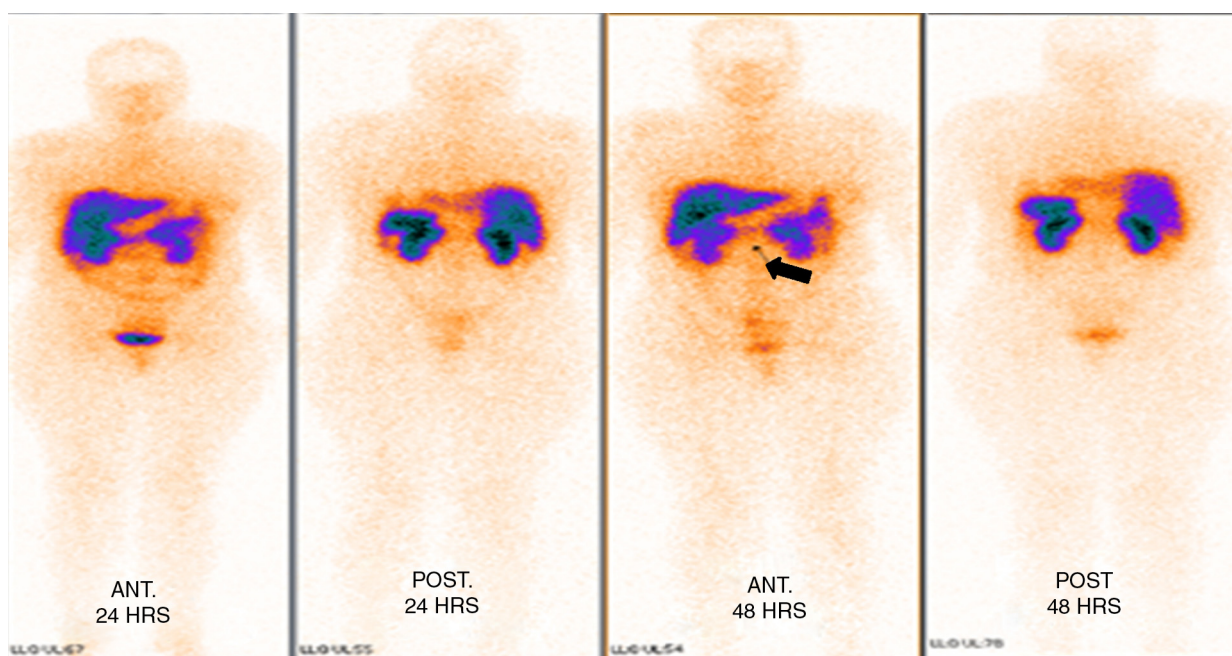


Figura 2 Octreoscan con sitio de captación en proyección anatómica de región pancreática hacia la línea media a las 48 h; el resto del rastreo sin evidencia de lesiones que sugieran actividad metastásica.

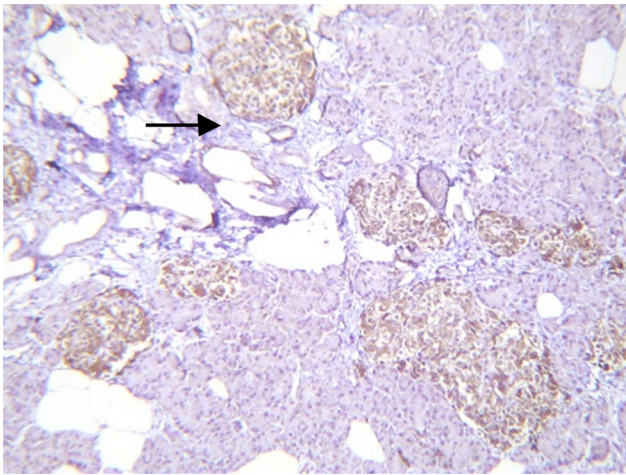


Figura 4 Insulina 10x. Se observan islotes con positividad difusa.

insulinomas solitarios los causantes de este cuadro clínico, lo que hace que la nesidioblastosis del adulto se presente en tan solo el 0.5-5%. El primer caso de nesidioblastosis en un adulto fue reportado en el año 1975^{2,3}.

Se han identificado diversas anomalías genéticas relacionadas con la patogénesis de hipoglucemia hiperinsulinémica persistente en la infancia, siendo las mutaciones más frecuentes las presentadas en los genes *ABCC8* (*SUR1*) y *KCNJ11* (*Kir6.2*), del brazo corto del cromosoma 11 los cuales codifican para subunidades del canal de potasio sensible a ATP en la membrana de la célula β , conduciendo a la permanente secreción de insulina. Asimismo, se han identificado recientemente otras 6 posibles causas, como son la pérdida de la función debido a mutaciones de glucocinasa (GCK), glutamato deshidrogenasa (GLUD1), hidroxilacil coenzima A deshidrogenasa (HADH1), transportador de piruvato de la membrana plasmática (SLC16A1), proteína desacopladora mitocondrial (UCP2), y factor de transcripción nuclear (HNF4a). Aunque si bien es cierto que estas alteraciones no se han reportado en adultos, es de interés conocer que las mutaciones del tipo GLUD1, GCK, SLC16A1, y algunas mutaciones leves de *ABCC8* y *KCNJ11* puedan no ser reconocidas durante la infancia y sean descubiertas por primera vez en la vida adulta, puesto que no es infrecuente que individuos afectados sean diagnosticados en la niñez o incluso después de la misma^{5,6}.

El sustrato morfológico de estos cambios moleculares puede presentarse en los niños como hipertrofia difusa de la célula β (nesidioblastosis difusa) en el 60% o hipertrofia focal de la célula β (nesidioblastosis focal) en el 40%, sin embargo esta última forma no ha sido descrita en adultos^{1,2}.

La nesidioblastosis del adulto fue inicialmente descrita en asociación con otras enfermedades, como en el síndrome de Zollinger-Ellison, adenomatosis endocrina múltiple, adenomatosis de célula β , enfermedad de von Hippel Lindau, fibrosis quística, linfoma orbitario con hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal, poliposis adenomatosa familiar, hipergastrinemia y polipeptidemia pancreática, en tejido pancreático no tumoral de pacientes con insulinomas. Con el aumento de las intervenciones de cirugía bariátrica, particularmente en el bypass gástrico, y aunque no está del

todo claro el efecto fisiopatológico, en estos pacientes se encuentran incrementados los niveles de polipéptido con efecto trófico sobre la célula β , como el péptido 1 similar al glucagón, que contribuye a la hipertrofia de la células β del páncreas y consecuentemente a la hiperfunción de los islotes, culminando en hipoglucemia posprandial^{2,7,8}.

Clínica y bioquímicamente no es posible distinguir entre la nesidioblastosis difusa y el insulinoma, por lo que es necesaria una relación estrecha entre clínicos y patólogos para poder así establecer el diagnóstico. Y antes de hacerlo, es imperativo excluir el diagnóstico de insulinoma³.

Algunos pacientes presentan síntomas de hipoglucemia predominantemente posprandial, y no en ayuno, como ocurre en los pacientes con hipoglucemia hiperinsulinémica persistente secundaria a insulinoma; 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 y pérdida de la conciencia².

La prueba de referencia ideal para evaluar la presencia de hipoglucemia es la prueba de ayuno de 72 h, cuyo objetivo es evaluar el papel de la insulina en la génesis de la hipoglucemia. En nuestra paciente, esta prueba evidenció la presencia de hiperinsulinismo endógeno, por lo que se procedió a realizar estudios de imagen con el fin de localizar la lesión.

La tomografía axial computada no demostró la presencia de una lesión, por lo que se procedió a la realización de un octreoscan que reveló la presencia de una imagen sugestiva de lesión en el cuello del páncreas con hipercaptación de contraste; sin embargo, la paciente clínicamente presentaba la tríada de Whipple con síntomas de hipoglucemia y niveles bajos de glucosa en sangre, que respondían a la administración de glucosa intravenosa, así como niveles séricos de insulina elevados, debido a lo cual existió la sospecha clínica de que la paciente era portadora de un insulinoma. Ante la presencia de un foco probable de insulinoma se inició el protocolo para la resección de la probable lesión^{6,9,10}.

La resección quirúrgica es considerada el tratamiento de elección de la nesidioblastosis. Sin embargo, la extensión de la misma aún es controvertida^{11,12}. La mayoría de los cirujanos realizan pancreatectomía distal, algunos incluso han llevado a cabo pancreatectomía del 90-95%, pero una pancreatectomía subtotal se asocia con diabetes insulino-dependiente y disfunción pancreática exocrina en el 40% según algunos autores; con resección del 60% del páncreas, el 8% de los pacientes presentarán diabetes mellitus insulino-dependiente, pero con mayor índice de recidivas de la hipoglucemia. Si la cirugía no resulta exitosa o está contraindicada, se pueden utilizar fármacos como diazóxido, octreótide o verapamilo. Nuestra paciente fue manejada quirúrgicamente con pancreatectomía distal, resecando el 70% del páncreas, teniendo como resultado una diabetes mellitus secundaria, y quedó dentro del 8% reportado por la literatura médica y agravada por el hecho de recibir tratamiento con esteroides para el síndrome de Sheehan^{6,10,13}.

En el estudio histopatológico, la apariencia macroscópica del páncreas es normal; los hallazgos varían entre los pacientes y hasta en la tercera parte de los casos los cambios son mínimos, por lo que es difícil diferenciarlos del páncreas normal^{11,14,15}.

Se han reportado en pacientes con nesidioblastosis otros hallazgos como son la sobreexpresión del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 2, receptor α del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, receptor β 3 del factor de crecimiento transformador, y ectasia vascular tipo pielosis; esta última ha resultado útil para el diagnóstico. En nuestro caso se encontró hiperplasia de los islotes de Langerhans sin tumor, hiperplasia del epitelio ductal, excluyendo macroscópica y microscópicamente el diagnóstico de insulinoma, con islotes de formas irregulares y aumentados de tamaño y número, concluyendo el diagnóstico de nesidioblastosis difusa del adulto^{2,10,11,16}.

Conclusión

La nesidioblastosis es una patología de difícil diagnóstico, y debe ser considerada en todos los casos en los que no se logre la localización de un insulinoma, ya que esta puede estar presente hasta en el 4% de las hipoglucemias hiperinsulinémicas persistentes, puesto que la identificación y el tratamiento precoz representan un papel muy importante para el pronóstico de la misma.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Laidlaw GF. Nesidioblastoma, the islet cell tumor of the pancreas. *Am J Pathol.* 1938;14:125–39.
- Restrepo K, Garavito G, Rojas L, Romero A, Neira F, Oliveros R, et al. Nesidioblastosis del adulto coexistente con insulinoma. *Rev Colomb Cancerol.* 2009;13:49–60.
- Raffel A, Anlauf M, Hosch SB, Krausch M, Henopp T, Bauersfeld J, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia due to adult nesidioblastosis in insulin-dependent diabetes. *World J Gastroenterol.* 2006;12:7221–4.
- 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;29:524–33.
- Palladino AA, Stanley CA. Nesidioblastosis no longer! It's all about genetics. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:617–9.
- Singh D, Singh R. Adult onset nesidioblastosis: A diagnostic dilemma. *Pract Gastro.* 2010;9:57–60.
- Hong R, Choi DY, Lim SC. Hyperinsulinemic hypoglycemia due to diffuse nesidioblastosis in adults: A case report. *World J Gastroenterol.* 2008;14:140–2.
- Service GJ, Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Collazo-Clavell ML, Lloyd RV. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med.* 2005;353:249–54.
- Kauhanen S, Seppänen M, Minn H, Gullichsen R, Salonen A, Alanen K, et al. Fluorine-18-L-dihydroxyphenylalanine (¹⁸F-DOPA) positron emission tomography as a tool to localize an insulinoma or β -cell hyperplasia in adult patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1237–44.
- Witteles RM, Straus IIFH, Sugg SL, Koka MR, Costa EA, Kaplan EL. Adult-onset nesidioblastosis causing hypoglycemia: An important clinical entity and continuing treatment dilemma. *Arch Surg.* 2001;136:656–63.
- Rumilla KM, Erickson LA, Service FJ, Vella A, Thompson GB, Grant CS, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis: Histologic features and growth factor expression. *Mod Pathol.* 2009;22:239–45.
- Ballester MM, Pastor BF, Pascual H, Pallares TJ, Albasini JL. Nesidioblastosis as a cause of hyperinsulinism in the adult. *Cir Esp.* 2010;88:423–5.
- Kenney B, Tormey CA, Qin L, Sosa JA, Jain D, Neto A. Adult nesidioblastosis. Clinicopathologic correlation between pre-operative selective arterial calcium stimulation studies and post-operative pathologic finding. *JOP J Pancreas.* 2008;9:504–11.
- 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;48:2236–40.
- Villatoro Fernández JL, Ordóñez EA, Gómez Guillermprieto L, Bonilla-Merino A, Ortiz-Torres G, Jiménez Urueta PS. Hipoglucemia hiperinsulinica de la infancia (nesidioblastosis). Estudio de un caso y revisión de la literatura. *Acta Pediatr Méx.* 2009;30:114–7.
- Gupta RA, Patel RP, Nagral S. Adult onset nesidioblastosis treated by subtotal pancreatectomy. *JOP J Pancreas.* 2013;14:286–8.