

11237
2 ej.
120



Universidad Nacional Autónoma
de México

Hospital Infantil de México
"FEDERICO GOMEZ"

NESIDIOBLASTOSIS EN BI.
RECIBIEN NACIDO

TESIS DE POSTGRADO
para obtener el título de especialista en
PEDIATRIA
presenta

DR. ANTERO PORRAS MENDOZA



Director de tesis: Dra. Lucía Madrazo
Lucía Madrazo B.

Profesor titular del curso:
Dr. Romeo S. Rodríguez

1989



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

I N D I C E.

A.- INTRODUCCION.- 1-9.

B.- HIPOGLUCENIA.- 10-15.

C.- NESTIDIOBLASTOSIS.- 15-17.

D.- CASO CLINICO.- 17-20.

E.- DISCUSION.- 20-22.

F.- GRAFICAS.- 23-24.

G.- REFERENCIAS.- 25-26.

Los carbohidratos son moléculas de tres ó más carbonos combinados con hidrógeno y oxígeno con una proporción de H₂O ó simples derivados de éste modelo básico. Los productos finales de la digestión absorbidos en el intestino son las: hexosas, glucosa, fructosa y galactosa. De éstos azúcares simples la glucosa es por mucho el más importante de la digestión.

Los carbohidratos son la principal fuente de energía de los procesos metabólicos del organismo.

Como en el interior de las células hay muy poca glucosa libre, toda la captada por los tejidos sufre transformación metabólica.

Los caminos de ésta transformación son:

- 1.- Almacenamiento en forma de glucógeno.
- 2.- Oxidación a través de la vía glucolítica (anaerobia) hasta piruvato y lactato.
- 3.- Oxidación por la vía del ácido tricarbóxico (Krebs), aerobio.
- 4.- Conversión en ácidos grasos, acumulación como triglicéridos (síntesis de grasas), y liberación de la célula como glucosa libre.

	GLUCOSA	
GLUCOGENO	GLUCOSA 6 FOSFATO	PENTOSA
	GLUCOSIS	
	PIRUVATO, LACTATO	
	ACETIL CO A	ACIDOS GRASOS
		CICLO DE KREBS

CO₂

PRINCIPALES DESTINOS METABOLICOS DE LA GLUCOSA EN EL HOMBRE.

Síntesis de glucógeno.

Los carbohidratos se almacenan dentro de la célula en forma de glucógeno,

la reacción depende de la actividad de la enzima glucógeno sintetasa, cambio que está regulado por hormonas (insulina-glucosa-adrenalina) ó del sustrato (azúcar).

Glucogenolisis.

Es el desdoblamiento de glucógeno en glucosa, en donde intervienen enzimas como - la fosforilasa, proceso el cual es desencadenado por la adrenalina ó el glucagon. De éste modo mediante la intervención adecuada de diversas enzimas, la molécula - de glucógeno disminuye de tamaño al tiempo que se liberan glucosas, lactato y piruvato hacia el torrente sanguíneo.

Glucólisis.

La catabolia anaerobia de glucosa en piruvatos y lactatos se llama glucólisis. Se denomina a esta vía con el nombre de Embden Mayerhoff, representa el mecanismo mediante el cual la energía química almacenada en forma de glucosa se pone al alcance de los fenómenos celulares como fosfato de alta energía, en forma de ATP a través de una serie de reacciones de oxidación y reducción que pueden ocurrir sin que exista la presencia de oxígeno.

El producto final es el lactato en situación anaerobia y el piruvato en situación aerobia.

La glucólisis es la vía principal de utilización de glucosa en tipos celulares específicos tales como: 1.- Eritrocitos que carecen de la vía oxidativa aerobia. 2.- Músculo esquelético.- 3.- Miocardio en circunstancias de riesgo sanguíneo disminuido.

En total se llevan a cabo once reacciones enzimáticas.

Gluconeogénesis.

Es la formación de glucosa a partir de los principios distintos de los carbohidratos. Los principales sustratos precursores de éste azúcar son el piruvato, - lactato, glicerol, ácidos grasos de cadena impar y aminoácidos.

El hígado mamífero no puede convertir los ácidos grasos de cadena par (que constituyen más del 95% del contenido total de estas sustancias en el organismo) en -- glucosa, pues carece de las enzimas necesarias para sintetizar los ácidos dicarboxílicos en 4 carbonos a partir de la acetil coenzima A.

Cada precursor gluconeogénico debe convertirse previamente en piruvato u oxalacetato.

La regulación de la gluconeogénesis en todo momento depende del sustrato disponible, de la actividad enzimática y del medio interno hormonal en el estado post - abortivo (ayuno de una noche), y durante la inanición breve.

El descenso de la insulina sérica aumenta el desdoblamiento de las proteínas -- y la movilización de los aminoácidos, suministrando gran cantidad de precursores -- de la glucosa, cosa que en éstas circunstancias también hace que se movilicen ácidos grasos que sirven como importante sustrato oxidativo para el hígado.

En contraste cuando ingresan grandes cantidades de hidratos disminuye la actividad de toda la vida gluconeogénica, se movilizan menos cantidad de grasas debido -- principalmente a que el aumento de secreción de insulina provocado por estos compuestos inhibe la liberación de ácidos grasos de las reservas, en consecuencia disminuye la cantidad de coenzima A y también la actividad de la carboxilasa de piruvato. También en éste proceso se movilizan menos aminoácidos.

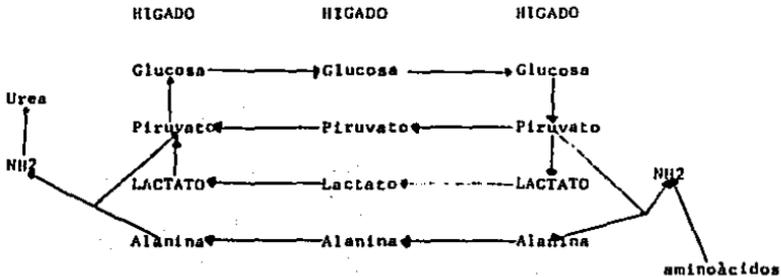
Interacción de glucolisis y gluconeogénesis (ciclo de Cori).

En el organismo ambos fenómenos suelen ocurrir en forma simultánea, aunque ocurren en tejidos diferentes.

El hígado empieza a manifestar actividad gluconeogénica aproximadamente 3 horas después de ingerir alimentos que contienen carbohidratos y continúa mientras no se vuelva a comer.

Por otro lado el lactato es producido continuamente por elementos formados por la sangre y el músculo en reposo y en el grado menor por el músculo activo. La -- actividad combinada de ambos fenómenos da por resultado un movimiento circular --

de los esqueletos de carbono en forma de glucosa y lactato, mecanismo que sucede entre el hígado y el músculo, todo esto se conoce como Ciclo de Cori, el cual constituye un medio para que los productos finales de la glucólisis puedan entrar a la vía anabólica en vez de acumularse en la circulación.



CICLO DE CORI=

Ciclo de ácido tricarboxílico.

Es el fenómeno enzimático por el cual los tejidos aerobios utilizan O₂ y producen CO₂ (es decir la respiración tisular), se le conoce como ciclo de ácido tricarboxílico o ciclo de krebs.

Esta secuencia de transformaciones metabólicas representan la vía final común de la oxidación aerobia y la formación de CO₂ de todos los sustratos, o sea carbohidratos, ácidos grasos y aminoácidos.

Los productos resultantes son 2 moléculas de CO₂ y de H₂O y Coenzima A. La Actividad Global del ciclo del ácido tricarboxílico está determinada por la existencia de ATP y sustrato, la actividad de las enzimas y el medio interno hormonal.

Hay que tener en cuenta que existen otras vías de formación como es el ciclo de las pentosas y otros destinos ya que la glucosa 6 fosfato puede ser oxidado por la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y producimos 6 fosfato gluconato mediante una secuencia de reacciones, hacen que se conviertan en pentosas, ribosa y xilosa que posteriormente servirán para la síntesis reductora de ácidos grasos y esteroides.

Interacciones metabólicas de grasas y carbohidratos.

La convergencia de las vías metabólicas de grasas y carbohidratos por conducto de un intermediario común (acetil coenzima A), así como los efectos de otros intermediarios en una vía sobre las reacciones enzimáticas de la otra, producen gran variedad de relaciones reguladoras.

Cuando se administran carbohidratos después de una comida se observan modificaciones del metabolismo de los ácidos grasos relacionados como lipólisis, síntesis neta de ácidos grasos de cadena larga.

También al utilizar carbohidratos se deprime notablemente la cetogénesis, ello obedece a la inhibición de la glucólisis, lo que disminuye la cantidad de ácidos grasos que el hígado oxida.

Por otro lado, el aumento de la utilización de grasas, suele acompañarse de gluconeogénesis.

Insulina.

Está formada por dos cadenas de polipéptidos denominadas A y B. La molécula compleja contiene 51 aminoácidos y tiene un peso molecular de 5800.

Es sintetizada por las células beta de los islotes de Langerhans en forma

cadena única de proinsulina que tiene un peso molecular de 9000. La proinsulina está formada por una molécula espiral en que las cadenas A y B están enlazadas por un péptido de conexión llamado péptico C.

La concentración de insulina en el plasma ó suero en individuos sanos después de una noche de ayuno es menor de 20 microunidades por ml (0.4-0.8ng/ml) aunque los valores varían de acuerdo a los diferentes métodos utilizados, y como se explicó, durante el proceso secretor se liberan grandes cantidades equimolares de péptido C cuya concentración es de 0.9-3.5ng/ml en ayunas.

La tasa de secreción necesaria para conservar las concentraciones basales -- normales de insulina se encuentran entre 0.25-1.5U por hora. La glucosa es el factor más importante para estimular la secreción de insulina.

No se ha aclarado como el glucósido actúa sobre las células beta, probablemente sea un receptor de membrana. Se cree que un aumento del calcio intracelular es el mecanismo desencadenante final por el cual la glucosa u otros estímulos producen la liberación de insulina por las células beta.

GLUCOSA

GLUCOSA

AMP CICLICO

GLUCOLISIS

CA⁺⁺

SECRECION DE INSULINA

(CELULAS BETA)

INSULINA

Efectos y fenómenos intracelulares del efecto de estimulación de la secreción de insulina por las células beta.

Es importante la relación con la secreción interna del páncreas y las hormonas digestivas, y del tubo digestivo sobre todo en duodeno. También la ingestión de proteínas estimula la secreción de insulina en donde es mayor la secreción cuando es por vía bucal que por vía intravenosa.

Las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) inhiben la liberación de insulina en contraste con el sistema nervioso parasimpático que ocasiona un aumento en la liberación de insulina.

La somatostatina impide la liberación de la hormona del crecimiento e impide la liberación de insulina y glucagon, probablemente produzca un descenso de la concentración de AMPc en las células beta, alteraciones en la entrada del calcio ó un aumento en la actividad y de la concentración de insulina.

Se ha visto hiperinsulinismo en los pacientes acromegálicos por un efecto estimulador del glucagon sobre las células. También se ha observado hiperinsulinismo al administrar esteroides estrógenos y progestógenos.

La obesidad es el estado de hiperinsulinemia más común en el hombre, y está determinada por: 1.- Grado de adiposidad. 2.- Contenido calórico y carbohidratos de la alimentación. 3.- Grado de actividad física. Desde el punto de vista cuantitativo el hígado es el sitio más importante para el efecto insulínico de distribución de una carga oral de glucosa.

EFFECTOS DE LA INSULINA-

	HIGADO	TIPO ADIPOSO	MUSCULO
Efectos anticatabólicos	Glucogenólisis Gluconeogénesis Cetogénesis	Lipólisis	Catabolismo protéico Producción de aminoácidos.
Efectos anabólicos	Síntesis de Glucógeno Síntesis de ácidos grasos	Síntesis de Glicerol Síntesis de ácidos grasos	Captación de aminoácidos Síntesis de proteínas Síntesis de glucógeno.

La insulina tiene una vida media biológica de 4 a 5 minutos y el sitio principal de degradación es el hígado, en donde en un solo paso se extrae cerca del 50%.

El riñón se encarga del 15 al 20%. La insulina más utilizada en la clínica es de origen porcino y bovino, en solución diluida la hormona se absorbe al vidrio y al plástico, esto puede disminuirse al máximo agregándole albúmina.

Glucagon.

El glucagon es un polipéptido de cadena única con 29 residuos de aminoácidos y un peso molecular de 3485.

Las células alfa son el sitio de biosíntesis del glucagon, en personas privadas del páncreas, el glucagon prácticamente desaparece de la circulación.

La secreción del glucagon no fluctúa notablemente durante el día en individuos normales.

Los principales estímulos son la ingestión de proteína pura, ejercicio, particularmente si éste es intenso y prolongado.

Su efecto es hipergluceante al estimular la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepática.

Unger y otros han propuesto que en términos generales los carbohidratos están regulados por la relación mutua entre la insulina y el glucagon.

También ha sido involucrado en la regulación de la cetogénesis, el principal sitio de degradación es el riñón y en menor grado el hígado.

La hormona del crecimiento hace que disminuya la utilización de la glucosa y fomenta la formación de proteínas y estimula la glucólisis.

HORMONAS REGULADORAS Y CONTRAREGULADORAS QUE INTERVIENEN EN EL CONTROL DE LA GLUCEMIA.

	SECRECION	EFECTO
Hormona reguladora Insulina	Fluctuaciones de la glucosa Sanguínea en todo momento	↓Glucosa Sanguínea ↑Captación de glucosa ↑Síntesis de glucógeno ↓Glucogenólisis ↓Gluconeogénesis
Hormonas contrareguladoras	Hipoglucemia franca, ejer- cicio, estress	↑Glucosa sanguínea.
Glucagon		↑Glucogenólisis ↑Gluconeogénesis
Catecolaminas		↑Glucogenólisis ↓Captación de glucosa
Cortisol		↑Gluconeogénesis ↓Captación de glucosa
Hormona de crecimiento		↓Captación de glucosa.

Las alteraciones dentro del calcio del metabolismo de los carbohidratos se dividen en hipoglucemia e hiperglicemia, el presente trabajo se enfocara sobre el primer punto.

HIPOGLUCEMIA=

En circunstancias normales la concentración de glucosa se conserva dentro de límites normales en un período de 24 hs. Considerándose hipoglucemia tanto para recién nacido a término como pretérmino cifras por debajo de 40mg/dl.

Durante el traparto la glucemia materna aumenta de 10-15%, posiblemente debido a la liberación de catecolaminas por el stress. Los niveles de sangre del cordón varían mucho en razón de la ingesta materna de alimentos, administración directa de soluciones intravenosas, duración del trabajo del parto, ya que se considera que un trabajo que dure más de 12 hs. baja en forma considerable las cifras de ésta.

La propiedad de los tejidos fetales para aumentar la glucólisis en condiciones de anaerobiosis se prolonga en los neonatos, que por ello tienen una bien conocida resistencia a la hipoxia en todas las especies de animales, pero esa resistencia declina rápidamente después del nacimiento y desaparece en pocas -- semanas.

Una vez interrumpido el suministro de glucosa al niño por la ligadura del -- cordón umbilical, se utilizan las reservas del glucógeno que descienden rápidamente la del hígado 80-90% en dos horas, la del músculo esquelético 50-85% en -- dos a tres días.

El homínido enfrenta al nacer la necesidad de satisfacer sus requerimientos de energía que crecen rápidamente e intervienen alteraciones fisiológicas, bioquímicas y anatómicas que ocurren bruscamente al nacimiento, hacen que se requiera más energía.

Se considera que el neonato alcanza cifras de glucemia similares a la del -- adulto a las 48 hs. y en ésta influye su ayuno primario. Se considera que la -- frecuencia de hipoglucemia varía entre 2-3 de 1000 nacidos vivos.

Esta frecuencia aumenta notablemente en el recién nacido de pretérmino. Flu -- ge (1) observó que hasta un 14% de los prematuros presentaban. Otro grupo que tienen predisposición a presentarla son los recién nacidos de bajo peso para su edad gestacional.

Los Lactantes con Stress / hipoxia perinatal:

Los niños con mayor utilización de la glucosa y energía estarán predispues-- tos a la hipoglucemia, el mecanismo probablemente sea debido a un aumento en la

Glucólisis anaerobia unida a un incremento en la glucogenólisis.

Como el lactante de bajo peso está sujeto a hipoxia, la combinación de menor disponibilidad del sustrato y mayor utilización nos da como resultado baja en la concentración de azúcar. Otro punto que se debe tomar en cuenta es el aumento en la producción del lactato que nos evolucionará a un cuadro de acidosis.

Beard y cols (2) destacan la asociación entre la hipoxia e hipoglucemia en el lactante de bajo peso al nacer y señala una mayor necesidad metabólica.

LACTANTES CON STRESS POR FRIO.

En los lactantes con daño por frío se observa hipoglucemia. Mann y Elliot (3) describieron 14 niños con daño por frío neonatal, después de una exposición prolongada a temperaturas inferiores ambientales a 32.2 grados centígrados.

En dicho estudio 3 de los 6 niños presentaron hipoglucemia marcada, se presume que la hipoglucemia resulta por elevación de los ácidos grasos libres secundariamente a una respuesta norepinefrínica inducida por el frío.

SEPSIS NEONATAL.

La hipoglucemia es frecuente en la sepsis neonatal. Yeung (4) la observó en un estudio en 20 de 56 pacientes. Se considera que la disminución en el aporte calórico y el aumento en la tasa metabólica y una probable mayor utilización periférica por incremento en la sensibilidad de la insulina en la sepsis son el mecanismo causante de la hipoglucemia en la sepsis.

LACTANTES CON CARDIOPATIAS CONGENITAS E INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA.

Se observó una relación inversa entre la concentración de glucógeno y el

nivel de madurez al nacer. Estas reservas se depletan rápidamente al haber anoxia. Esto fue demostrado por Benzing y cols (5) en donde mostraron una serie de 27 pacientes en donde hubo aparición simultánea de hipoglucemia e insuficiencia cardiaca congestiva aguda secundaria a cardiopatía congénita.

La reducción de la ingesta dietética unida a disminución del glucógeno hepático causó la hipoglucemia.

LACTANTES CON GLUCONEOGENESIS Y GLUCOGENOLISIS DEFECTUOSA.

En los lactantes incapaces de mantener una gluconeogénesis normal se observó hipoglucemia. El glucagón influye en la producción hepática de la glucosa, pues aumenta la gluconeogénesis y la glucogenólisis.

Vidnes y cols (6) registraron 3 casos de hipoglucemia neonatal persistente, uno de los cuales mostró una distribución celular Fosfoenol Piruvato Carboxikinasa anormal en la fracción extramitocondrial.

Existen algunas enfermedades como son la enfermedad por el almacenamiento de glucógeno tipo 1, en donde existe una deficiencia de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. Otra es la galactosemia en donde antes de presentarse como cataratas, sepsis ictericia, nos va dar datos de hipoglucemia.

HIPERINSULINISMO.

La hipoglucemia posterior al aumento de insulina plasmática, acompaña a diversas alteraciones descritas en los islotes en donde incluyen a:

- 1.- Hijo de madre diabética.
- 2.- Incompatibilidad de RH.
- 3.- Exangulneo transfusión.
- 4.- Síndrome de Beckwith .
- 5.- Nesidioblastosis.

HIJO DE MADRE DIABETICA:

Puede tener hipoglucemia aunque generalmente èsta a su inicio es asintomática. Se sugiere a la hiperglucemia materna como causante que aparezca hiperinsulinismo secundario a la estimulación sostenida de las células de los islotes, aunque la insulina no cruza la placenta, la glucosa si lo hace y el recién nacido muestra hiperplasia de las células insulares y niveles sèricos de insulina altos.

INCOMPATIBILIDAD AL RH.

Estos niños estàn generalmente muy afectados por su enfermedad, con anemia grave, con hepatoesplenomegalia en el momento del nacimiento. En ocasiones puede manifestarse desde su inicio como estado de choque y colapso con hipoglucemia importante y en dichas circunstancias la administraciòn rápida de glucosa antes de la administraciòn de sangre puede salvar al paciente tal como lo demostrò OH WYAP (?).

Estos niños tienen islotes excesivos de hematopoyesis en el hígado y en el bazo. La causa del hiperinsulinismo en èstos niños no està clara todavìa.

EFFECTOS METABOLICOS DE LA EXANGUINEOTRANSFUSIONES:

La hipoglucemia posterior a un exanguineotransfusiòn puede ser un problema. La sangre heparinizada contiene glucosa adicional, ademàs del anticoagulante, el aumento de los niveles de ácidos grasos contribuye al potencial hipoglucémico y en casos agravantes como es la incompatibilidad severa a RH. La exanguineo transfusiòn no se puede llevar a cabo si no es con la aplicaciòn continua de glucosa.

La sangre con citrato, su dextrosa aporta a la mezcla hasta 300mgs/dl. de azúcar por lo que la carga de glucosa ocasiona una respuesta insulínica reactiva y que nos va a ocasionar un estado de hiperinsulinismo reactivo tal y como lo demostraron Schiff D y Cois (8) en su estudio realizado con el uso de sangre citratada.

SINDROME DE BECHWITZ WIDEMANN-

En 1964 Beckwith y Cols describieron un síndrome caracterizado por onfalocelia, macroglosia muscular y visceromegalias. En forma simultánea Widemann observó un cuadro similar en 3 hermanos. La hipoglucemia se observa en casi 50% de los casos, en éstos niños hay hiperplasia de los islotes pancreáticos, aunque su etiología no es muy clara.

Todas éstas entidades se observan en los recién nacidos aunque hay una infinidad de causas de hipoglucemias que se mencionarán a continuación:

HIPOGLUCEMIA EN AYUNO, CLASIFICACION-

I.- ENDOCRINA:

- a.- Tumores de células insulares productoras de insulina.
- b.- Tumores de extrapancreáticos que causan hipoglucemia.

1.- DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO-

- a.- Hipopituitarismo.
- b.- Deficiencia monotrópica de hormona de crecimiento.

2.- DEFICIENCIA DE CORTISOL.

- a.- Hipopituitarismo.
- b.- Deficiencia de enzimas gluconeogénicas aislada de ACTH.
- c.- Enfermedad de Addison.

II.- HEPATICA-

- a.- Enfermedad por almacenamiento de glucógeno.
- b.- Necrosis hepática aguda por toxinas o viral.
- c.- Insuficiencia cardíaca congestiva.

III.- DEL SUSTRATO=

- a.- Hipoglucemia de ayuno del embarazo.
- b.- Hipoglucemia Cetótica de la lactancia.
- c.- Uremia.
- d.- Desnutrición grave.

IV.- CAUSAS DIVERSAS.

- a.- Hipoglucemia por autoinmunidad contra la insulina.

Los síntomas en los recién nacidos generalmente tienen un inicio no característico, puede haber llanto anormal, apatía, hipotermia, hipotonía, desasosiego, letargo, temblor, taquipnea y en etapas más tardías y peligrosas hay cianosis, apnea, convulsiones y paro cardiorrespiratorio.

se describen en forma desde el punto de vista anatómico y fisiológico en dos fenómenos;

- 1.- Falta de suministro de glucosa al cerebro (neuroglucopenia).
- 2.- Estimulación del sistema simpato-suprarrenal que aumenta la secreción de catecolaminas.

Y los síntomas variarán de acuerdo a esto en forma respectiva;

- 1.- Cefalea, falta de atención, fatiga, confusión, alucinaciones, convulsiones y coma.
- 2.- Palpitaciones, diaforesis, temblores y hambre.

NESIDIOBLASTOSIS=

Es un término derivado por Laidlaw en 1938 en donde describe que existe la formación de células endocrinas y células en los conductos pancreáticos.

Rose y cols (9) definen a èsta entidad como un desorden asociado a hipoglucemia hiperinsulinismo y tejido pancreático con una organización inmadura.

Es la causa más común de hipoglucemia severa en el recién nacido, siendo una enfermedad rara en donde hasta 1988 solo se hablan reportado en la literatura 181 casos y en donde radica gran importancia ya que si no se realiza diagnóstico y tratamiento oportuno y correcto las secuelas neurológicas son irreversibles.

Yakovack y cols (10) realizaron tinciones con Hematoxilina y Eosina mostrando evidencia de hipertrofia de las células beta y por consiguiente aumento de la insulina, por lo que se clasifica dentro de los estados de hiperinsulinismo Heitz y cols (11) han hecho un estudio importante acerca de èsta enfermedad, mostrò que habla una anomalía en la distribución del número de las células glucagon, somatostatina y células polipeptidas pancreáticas, por lo que se dedujo que las alteraciones no sólo están presentes en las células de insulina.

También notò que habla variantes de esta enfermedad y que se describieron como adenomas, hiperplasia o microadenomatosis.

Este autor también demostrò en estudios realizados en fetos que los cambios son debido a un inapropiado control endocrinológico durante las primeras fases del desarrollo del páncreas, por consiguiente no se puede saber si èsta influido por factores externos.

También se ha visto que hay participación genética reportándose casos como es el Mathew Pm y cols (12) en donde en su revisión, observaron varios casos de èsta enfermedad entre familiares sobre todo si estaban casados con consanguinidad, tanto en primera como en segunda línea.

Se ha visto que la leucina es un factor estimulador para la neogénesis de las células beta.

Los cambios histopatológicos, así como la historia de la enfermedad, no se conocen, por lo que desde su descripción hasta la actualidad sigue habiendo muchas interrogantes acerca de la enfermedad.

El embarazo en èstos pacientes suele ser normal, las madres no cuentan con antecedentes de diabetes, ni cursaron con hipo o hiperglucemia durante el embarazo. El examen físico asemeja al hijo de madre diabética, con un peso mayor al esperado son productos macrosómicos, con panículo adiposo abundante, en ocasiones se puede encontrar hepatomegalia la cual en biopsias realizadas

son normales.

A las horas de nacido manifiestan datos de hipoglucemia, síntomas que pueden ser muy variados presentándose como rechazo al alimento, diaforesis o síntomas más graves como apneas, crisis convulsivas o muerte súbita como en el artículo descrito por Ayhsley-Green en donde de los tres casos reportados, uno se presentó como muerte súbita y en donde en la autopsia se encontraron cambios histológicos sugerentes de esta enfermedad.

Generalmente la hipoglucemia es de difícil control a diferencia de las habituales en los recién nacidos en donde son transitorias.

El diagnóstico se hace sospechándolo y pensando en él, y la descripción física de los pacientes ya señalada anteriormente.

La determinación de la Glucosa, la cual se encuentra baja y en forma persistente. La determinación de la insulina nos reflejará su estado de hiperinsulinismo.

Los cuerpos cetónicos se encuentran negativos y la cetonemia es negativa.

Otros exámenes de utilidad pero que solo se encuentran en hospitales con un buen equipo de laboratorio es la determinación de Peptido C el cual se encontrará elevado y que nos dice de la cantidad de insulina endógena circulante.

El ultrasonido y la TAC abdominal con enfoque en área pancreática rara vez son de utilidad.

En la sala de UCIN ingresó un paciente con esta enfermedad.

Ficha;

Nombre.- Ezequiel López Sotero.

Registro.- 658645

Sexo.- Masculino.

Fecha de ingreso.- 14 de junio de 1988

Fecha de egreso.- 14 de septiembre de 1988.

Días de estancia hospitalaria.- 123 días.

Sala.- UCIN.

2do. ingreso.- 22 de septiembre de 1988.

Fecha de egreso.- 3 de octubre de 1988

Días de estancia hospitalaria.- 11 días.

Sala.- endocrinología.

Lugar de procedencia.- Altamirano Estado de México.

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES:

Abuelos paternos y paternos vivos y en buen estado de salud.

Padre de 28 años de edad, obrero, toxicomanías negativas, en buen estado de salud.

Madre de 28 años de edad, analfabeta, toxicomanías negativas en buen estado de salud.

Tres hermanos sanos en buen estado de salud. Niega antecedentes diabéticos u de otra índole.

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS=

Son originarios del Estado de México, provienen de un medio socioeconómico muy pobre con malos hábitos higiénicos dietéticos. Casa de un cuarto donde habitan 5 personas, no cuenta con luz, agua o drenaje, tomando agua de pozo.

Sostén económico del padre y no conviven con éste. Es producto de la gestación 7 embarazo con tres abortos, para tres, sin control prenatal. no cursó con infecciones, no hubo ingesta de medicamentos, no hay exposición a Rx, ni teratogénicos producto obtenido por cesárea, por parto prolongado y situación oblicua con Apgar al nacimiento de 7-8 con peso al nacimiento de 4.350 Kg. se desconoce su FUM, dentro de las maniobras de reanimación sólo requirió de aspiración de secreciones y O2 por dos minutos con buen estado posterior, se desconoce ayuno primario.

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS:

Es trasladado del Hospital regional de la SSA en donde las primeras 28 hr. tuvo una evolución satisfactoria dándosele leche maternizada a dilución normal datos obtenidos por la nota de traslado.

En dicho hospital presentó a las 30 hr. diaforesis, hipotonía generalizada, cianosis y en ocasiones crisis convulsiva, no se describen las características de ésta, se le detectó hipoglucemia de cero y se le manejó con glucosado al 50% a 2 ml/kg y posteriormente con glucosa al 15%.

Se le tomó una Rx. en donde se refiere haberse encontrado un infiltrado nodular y es el motivo por el cual se traslada. Dicha imagen no se corroboró a su ingreso.

A su EF, con buen estado general, macrosómico, con aumento del pániculo adiposo cardiopulmonar sin compromiso, abdomen sin visceromegalias, extremidades íntegras con tinte icterico en tegumentos.

Peso.- 3,800kg. Talla.- 58cm., temp.- 36.5 PC.- 37 PT.- 36 PA.- 35. destrostix.- 25

Se le dejó en ayuno y se manejó durante su estancia hospitalaria con aporte de glucosa el cual se inició a 8mgs/kg min hasta 15 mgs/kg min sin control de la glucemia. Al no haber respuesta con las soluciones endovenosas se inició tratamiento con hidrocortizona a dosis de 5-10mgs/kg día con resultados variables para la normalización de la glucemia.

Otro medicamento usado fué el diazóxido a dosis de 5-20mgs/kg día con buenos resultados iniciales, aunque posteriormente continuó presentando cifras bajas de glucemia.

Por persistir con hipoglucemia a los 10 días de estancia hospitalaria se le practicó pancreatoclectomía subtotal, reinterviniéndose a los 19 días de estancia realizándose pancreatoclectomía total por presentar cifras de hipoglucemia severas con cifras de péptido C altas en relación a la glucosa sérica.

El reporte de patología describe a los cortes del páncreas con proliferación difusa de las células insulares que forman pequeños agregados focales, aunque la mayoría se encuentran dispersas entre los acinos. Diagnostico de Nesidioblastosis.

ESTA TESIS
NO DEBE
SALIR DE LA
BIBLIOTECA

Posteriormente a la segunda cirugía el paciente presentó recuperación de las cifras de glucosa sanguínea, presentando posteriormente hiperglicemias hasta encontrar las cifras ideales de insulina por vía exógena para mantener una glucoemia normal.

Durante su estancia hospitalaria presentó en varias ocasiones crisis convulsivas tónicas y clónicas, las cuales en su inicio coincidieron con hipoglucemia y posteriormente con cifras de glucosa normales, considerándose que eran secundarias a eventos hipóxicos durante los múltiples cuadros de hipoglucemias que el paciente presentó.

Se hicieron determinaciones de insulina sérica y determinaciones de péptido C, resultando algunas cifras altas por lo que se corroboró su estado de hiperinsulinismo.

DISCUSION.

Se trata de un paciente masculino el cual se confirmó por patología al diagnóstico de Nesidioblastosis.

Es un estado de hiperinsulinismo producido por un aumento en la producción de insulina secretadas por las células beta del páncreas.

El diagnóstico y tratamiento oportuno de esta enfermedad es de suma importancia ya que si se hace en forma correcta se evitarán secuelas importantes a nivel del S.N.C. secundariamente a los eventos hipóxicos.

Se intenta de primera instancia el tratamiento médico en donde se han reportado múltiples medicamentos y en caso de fallar éstos se recurre al tratamiento quirúrgico.

Dentro de los medicamentos más usados y de primera línea es el Díazóxido, su uso está bien documentado, se utiliza a dosis entre 5-20mgskg día.

Es un medicamento caro, que tiene efectos colaterales, se ha encontrado efectos extrapiramidales hasta en un 15% de los casos.

El principal efecto colateral es la hipertricosis lanuginosa, Mac Graw

y cols (13) reportan 2 pacientes tratados con diazóxido de dosis terapéutica - observando que posterior al uso de más de 10 días sus pacientes desarrollaron - insuficiencia cardíaca debido a que causa retención de sodio y disminución del aclaramiento renal.

Otro de los medicamentos utilizados es la somatostatina usándose a dosis de 8 mgs/kg/día, produce disminución de la concentración de insulina y aumento en las cifras de glucosa. Este medicamento se puede usar sólo o asociado con el glucagon. No es un medicamento que se usa de primera instancia pero está documentado su uso ya que tiene importantes desventajas como es el que se aplica - en forma intravenosa y éste debe durar varios días o semanas y teniendo éstos pacientes abundante panículo adiposo éste es un verdadero problema. Aunque - recientemente Pierre-Francois Bhgesse utilizó éste medicamento en forma subcutánea con aparentes buenos resultados (14).

Al interrumpir éste medicamento puede ocasionar recidivas de las hipoglucemias y ser éstas más severas.

Wilson y Cols en su descripción obtuvieron buenos resultados, lo utilizaron al haber fallado el diazóxido y los esteroides y que en caso de hipoglucemias severas, eleva la glucosa sérica evitando daño al sistema nervioso central.

Otro de los medicamentos es el Alloxan, la cual es una droga citotóxica específica hacia las células beta y en donde se ha demostrado en animales que le puede ocasionar diabetes.

El sitio de acción es extracelularmente en la membrana de las células beta. su uso es limitado ya que puede causar severos efectos colaterales, debe monitorizarse y puede ser una alternativa en fallas previas. El estudio de Patricia Davidson (16) reportó 2 casos con buenos resultados después de haber usado los medicamentos de primera línea.

Otra alternativa es el uso de la hormona de crecimiento ya que reduce los requerimientos de glucosa en los niños. Los primeros derivados que se usaron fueron de origen bovino, actualmente se usa la humana. Su uso es limitado -- Hocking y Cols (17) en la Universidad de Birmingham fue el primero en usarla, la dosis demostró ser efectiva pero es un tanto arbitraria. Es poca la experiencia que se tiene y ésta se utiliza cuando la cirugía ya se realizó.

El glucagon en forma de protamina de zinc también ha sido utilizado. Rose Susan en Baltimore la usó con buenos resultados, se usa frecuentemente para tratar hipoglucemia aguda.

Boehn y cols (18) han usado dietas con derivados de malz para mantener más horas las cifras de glucemia normales con excelentes resultados.

Una gran parte de los pacientes fallan al tratamiento médico y se recurre al tratamiento quirúrgico, el cual es también discutido.

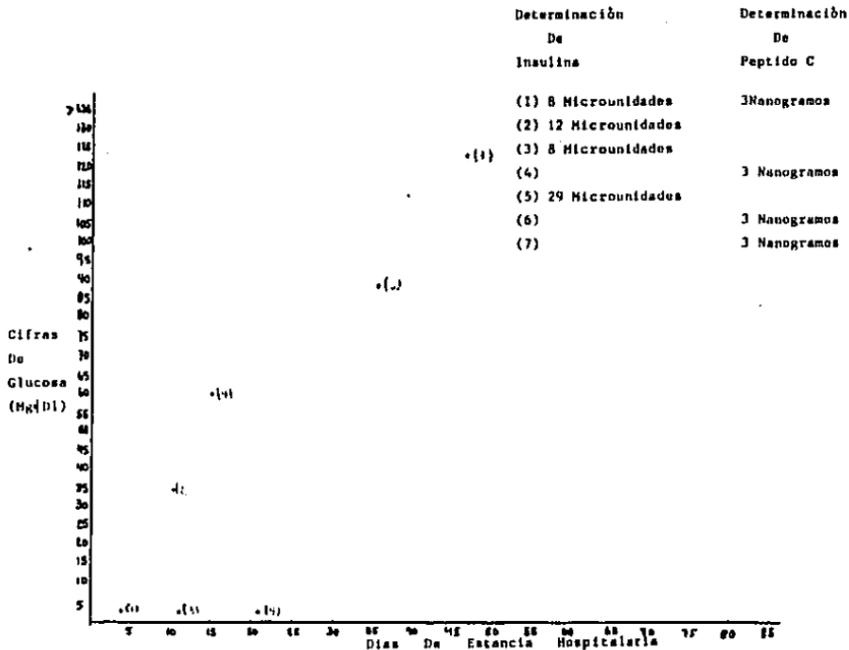
Algunos centros hospitalarios practican pancreatomecía subtotal en donde se reseca del 75-85% del páncreas, otras escuelas sugieren que se reseque de primera instancia el 95% del páncreas como es el grupo de Martin y cols(19) recomendando la total por la persistencia de la hipoglucemia en la mayoría de los pacientes, evitando un segundo evento quirúrgico.

Si bien esto es cierto hay que tomar en cuenta estudios como el que realizaron Dunger y cols (20) en Oxford en donde estudiaron la función endocrina después de la pancreatomecía total y subtotal, encontrando que en la primera existía una deficiencia marcada de la función endocrina.

En los pacientes a los cuales se les practicó una pancreatomecía subtotal y que no requirieron una segunda cirugía tuvieron una función prácticamente normal. Aunque por otro lado la presencia de hipoglucemia en pacientes que requirieron una segunda cirugía, los eventos hipóxicos dejaron secuelas importantes.

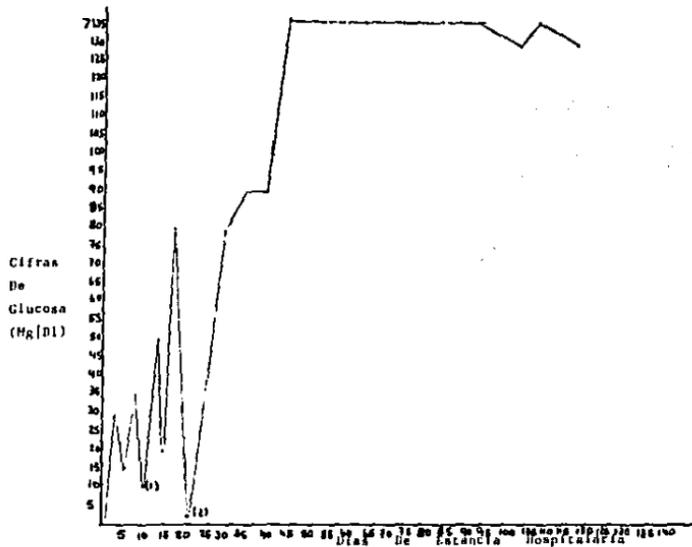
Por todo esto el tratamiento de esta enfermedad es muy controvertido y discutido. Las complicaciones más frecuentes encontradas a la cirugía son la evisceración y las infecciones por estafilococos, por lo que la profilaxis contra el estafilococo, después de la cirugía está probablemente indicada.

La nesidioblastosis es una entidad rara, de la cual todavía hay muchas interrogantes y en donde para diagnosticar la enfermedad hay que pensar en ella y conocerla para evitar secuelas irreversibles.



(1) Pancreatectomia Subtotal

(2) Pancreatectomia Total



REFERENCIAS:

- 1.- FLUGE G: Clinical Aspects of Neonatal Hypoglycemia. Acta Paediatr Scand 63;826-832, 1974.
- 2.- BEARD AG: Neonatal Hypoglycemia. J. Perinat Med. 3; 219-225, 1975.
- 3.- HANN TP ELLIOT RIK: Neonatal Cold Injury Due to Accidental Exposue to Cold. Lancet. 1;229, 1957.
- 4.- YEUNG CY: Hypoglycemia in neonatal Sepsis. J Pediatr. 77; 812-817, 1980.
- 5.- BENZING G: Simultaneous and Acute Congestive Heart Failure. Circulation. 40; 209-216, 1972.
- 6.- VIDNES J: Gluconeogenesis in Infancy and Childhood. Studies on the Glucose Production from Alanine in Three Cases of Persistent Neonatal Hypoglycemia. Acta Paediatr Scand. 65;297-305, 1976.
- 7.- OH W= YAP LL D AMONIO: Hypoglycemia in Severely Affected RH Erythroblastic Infants. J Pediatr. 74;813, 1969.
- 8.- SCHIFF D: Metabolic Affects os Exchange Transfusions, Delayed Hypoglycemia Following Exchange Transfusion with Citrated Blood. J Pediatr. 79;589, 1981.
- 9.- ROSE S: Management of Postoperative Nesioblastosis With Zinc Protamine Glucagon and Oral Starch. Clinical and Laboratory Observations. 1;97-100, 1986.
- 10 y 11.- AYSLEY-GREEN A: Nesioblastosis of the Pancreas; Definition of the Syndrome and the Management of the Severe Neonatal Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia Archives of Disease in Chidhood. 56;496-508, 1981.
- 12.- MATHEW P: Persistent Neonatal Hyperinsulinism. Clinical Paediatr. 27; 148-150, 1988.
- 13.- MA GRAW M: Complications of Diazoxide in the Treatment os Nesioblastosis. Archives of Disease in Chidhood. 60; 62-63, 1985.
- 14.- PIERRE-FRANCOIS BIGESS: Treatment os Insulin Excess by Conyinuos Subcutaneous Infusion of somatostin and Glucagon in an Infant. The Journal of Paediatr. 106; 792-794, 1985.
- 15.- Wilson D: Long-Term use os Somatostin Analogue SMS 201-995, in the treatment of hypoglycaemia due to Nesioblastosis. Acta Paediatr. Scand. 77; 467-470, 1988.

- 16.- DAVIDSON P: Alloxan Therapy por Nestioblastosis. 19;87-89, 1984.
- 17.- HOCKING M: Use of Human Growth Hormone in Treatment of Nesidioblastosis in a Neonate. 61; 76-77, 1986.
- 18.- BOHEN A.: Raw Corstarch as an Additional Therapy in Nesidioblastosis. Am J Clin Nutr. 47; 1001-1003, 1988.
- 19.- MARTIN L: Experience with 95% Pancreatectomy and splenic salvage for Neonatal Nesidioblastosis. Ann Sugery. 1;355-359, 1988.
- 20.- DUNGER E: Pancreatic Exocrine and Endocrine Function After Subtotal Pancreatectomy for Nesidioblastosis. J of Pediatr. Surgery. 23; 112-115, 1988.
- 21.- DEL RIO ALFREDO: Hipoglucemia neonatal por Hiperinsulinismo y Nesidioblastosis. Rev. Chilena Pediatr. 58; 291-296. 1987.
- 22.- GOUDSWAARD W: Nedioblastosis and Endocrine Hyperplasia of the Pancreas. Human Pathology. 17; 46-53, 1986.
- 23.- WARDEN J: The Surgical Management of Hyperinsulinism in infancy due to Nesidioblastosis. J of Pediatr Surgery. 23;462-465, 1988.
- 24.- UPP J: Somatostin Secretion in Culture Human Islet Cells from Patients with Nesidioblastosis; A Compensatory Mechanism? J of Pediatr Surgery. 22; 1185-1186, 1987.
- 25.- KITSON H: Somatostin Treatment of Insulin Excess due to B-cell Adenoma in a Neonate. 96;145-148. 1980.
- 26.- KLAUS M: Asistencia del Recién Nacido de Alto Riesgo. 234-239.
- 27.- CLOHERTY J: Manual de Cuidados Neonatales. 249-251.
- 28.- AVERY G: Neonatología. Fisiología y Manejo del Recién Nacido. 576-588.
- 29.- FELIG P: Endocrinología y Metabolismo. 816-945.