

11210
53
20



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "DR. FEDERICO GOMEZ"
SECRETARIA DE SALUD

NESIDIOBLASTOSIS
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
1983-1992



T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANO PEDIATRA

P R E S E N T A :

DR. JOSE GERARDO GODOY MURILLO



DIRECTOR DE TESIS: DR. EDUARDO BRACHO BLANCHET



MEXICO, D. F.

1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE:

DEDICATORIA.	
INTRODUCCION.....	1
MOTIVO DEL ESTUDIO.....	3
DEFINICION.....	3
ASPECTOS HISTORICOS.....	4
EMBRIOLOGIA.....	6
ANATOMIA TOPOGRAFICA.....	7
INCIDENCIA.....	10
ETIOPATOGENIA.....	11
CLASIFICACION E HISTOPATOLOGIA.....	14
CUADRO CLINICO.....	15
DATOS DE LABORATORIO Y GABINETE.....	17
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	20
TRATAMIENTO MEDICO.....	21
TRATAMIENTO QUIRURGICO.....	24
PRONOSTICO.....	29
MATERIAL Y METODOS.....	30
RESULTADOS.....	31
DISCUSION.....	35
CONCLUSIONES.....	47
BIBLIOGRAFIA.....	50

NESIDIOLASTOSIS
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
1983- 1992

INTRODUCCION:

La Nesidioblastosis es una rara afección del páncreas. se tiene conocimiento de ella desde 1938.(1). Se presenta sobre todo en los niños menores de un año de edad, predominantemente en recién nacidos..Como entidad primaria es excepcional en adultos.(2)

Quizá el aspecto más importante es que el médico tratante debe de contar con un alto índice de sospecha para poder hacer el diagnóstico tempranamente y así evitar el posible daño cerebral; que definitivamente es irreversible.

La Nesidioblastosis es la causa más importante de hipoglicemia severa recurrente durante el primer año. de vida (3)

Se sabe que en pacientes menores de 6 meses el tejido nervioso es mucho más susceptible a la hipoglicemia y por ende el daño neurológico, y las secuelas son mucho más graves(4), para empeorar más la situación a esto se añade el hecho de que en pacientes con Hiperinsulinismo, la hipoglicemia resultante es de tipo NO CETOSICO; la ausencia de cuerpos cetónicos; que son una fuente alternativa de

energía cerebral; hace que la incidencia de daño cerebral en estos pacientes sea mucho mayor.(5,8).

Entre los muchos sinónimos con que se denomina también a la Nesidioblastosis están: Displasia Celular Endócrina, Proliferación Multifocal Ductoinsular, Nesidiadisplasia, Nesidioblastoma, Microadenomatosis pancreática y otros.(6,2).lo anterior en relación a la dificultad que existe para poder establecer claramente su etiopatogenia; sin embargo sus consecuencias son bien conocidas y además de lesión neurológica se le ha asociado con el síndrome de Muerte Súbita.(3,7,9) Una vez que se ha hecho el diagnóstico de hipoglicemia secundaria a Hiperinsulinismo, el paso inicial es tratar de mantener un nivel de glicemia adecuado para evitar sobre todo las repercusiones neurológicas; para ello se ha utilizado una gran cantidad de medicamentos como; Glucosa, Esteroides, Propanolol, Difenhidantoina, Adrenalina, Diasóxido y Somatostatina. El medicamento que mejores resultados ha brindado es el Díazóxido por vía oral; sobre todo por la posibilidad de su uso crónico y recientemente el Ocreotide (3,10,11)

A pesar del extenso arsenal de medicamentos desarrollados con el propósito de controlar la hipoglicemia y sus efectos deletéreos; en muy raras ocasiones se logra controlar este problema y habitualmente se opta por el tratamiento quirúrgico, que consiste básicamente en una pancreatometomía subtotal.

El uso de pancreatectomía subtotal inicialmente se restringía a la resección de 75-80% del Páncreas, sin embargo con el paso del tiempo la conducta se ha vuelto más agresiva (12,13) y hoy en día se reconoce a la Pancreatectomía de 95% con Conservación Espinal como el tratamiento de elección para pacientes con Nesidioblastosis. (5)

MOTIVO DEL ESTUDIO:

Luego de exponer este panorama general de la patología se explica el interés por revisar la experiencia de nuestro hospital en el manejo de estos pacientes, tratando de valorar de esta manera aspectos tan importantes como el diagnóstico clínico y los métodos de laboratorio de que disponemos, el análisis histopatológico de nuestros especímenes quirúrgicos, los resultados del tratamiento quirúrgico así como sus complicaciones y además información en términos de sobrevida y secuelas neurológicas entre otros aspectos.

DEFINICION:

Etimológicamente el término Nesidioblastosis proviene de las palabras griegas; Nesidio que significa isla y Blastosis: proliferación (27,28)

La Nesidioblastosis es un desorden clínico y patológico caracterizado por proliferación de células de islotes productoras de insulina, lo cual condiciona hipoglicemia de curso crónico y carácter persistente y

además histopatológicamente el tejido pancreático conserva su organización inmadura.

ASPECTOS HISTORICOS:

Gray en 1926 fue el primero en reportar la asociación de hipoglicemia neonatal fatal con un incremento en el tejido insular pancreático de 24 veces lo normal(6)

Laidlaw en 1937 acuñó el término Nesidioblastosis, y señaló la formación aislada de células de los islotes y otras células endócrinas a partir de células pancreáticas ductales(1).

Evert Graham en 1928 fue el primero en realizar una Pancreatectomia Subtotal por esta condición(5).

Yacovac(17) en 1971, informó de la dificultad para hacer el diagnóstico preciso por métodos exclusivamente histológicos de tipo convencional, como la tinción con Hematoxilina y Eosina; basado en ello recomendó utilizar métodos específicos para detectar insulina. Esto constituyó un paso muy importante ya que hasta antes de 1975 la mayoría de los diagnósticos en pacientes con Hiperinsulinemia correspondían a Adenomas Pancreáticos.

Este dato correlaciona muy bien con la poca cantidad de casos reportados en la literatura desde 1935 hasta 1984; únicamente 188 pacientes. Y si bien es cierto que la entidad es rara; también es probable que el subregistro por fallas diagnósticas sea importante.(10,17)

Heitz en 1977 informó de la presencia de anomalías en el número y distribución de las células productoras de Glucagon, Somatostatina y Polipeptido Pancreático; concluyendo que la enfermedad no solo afecta las células productoras de insulina. También identificó como variantes de la Nesidioblastosis a los Adenomas aislados así como a la Hiperplasia y la Microadenomatosis. (10,22).

Polak y Bloom en 1980 identificaron a la deficiencia de Somatostatina como una característica diagnóstica mayor de la enfermedad (10); con pérdida de la relación normal de 2:1 de Insulina:Somatostatina; volviéndose hasta de 5:1.

Paralelamente se debatía en diferentes latitudes hasta donde debía de extenderse la resección pancreática una vez decidido el tratamiento quirúrgico.

Hamilton (6) en 1963 revisó la literatura; presentó 12 casos y recomendó Pancreatectomía Subtotal del 75%; lo anterior fue respaldado por Campbell en 1983, aunque cabe mencionar que uno de sus pacientes ameritó Pancreatectomía Total para poder controlar los síntomas recurrentes. (18).

Harten (19) en 1971, fue el primero en recomendar Pancreatectomía Total para estos pacientes; en un intento desesperado por salvarles la vida.

Recientemente Martín (5), Langer (6), Spitz (20) recomiendan Pancreatectomía con resección del 95% de la glándula; con lo cual se deja únicamente alrededor de un gramo de tejido pancreático.

Históricamente las resecciones menores han producido una incidencia postoperatoria de hipoglicemia recurrente superior al 50% con tasas de reoperación que oscilan entre 25-60%; la pancreatectomía del 95% puede provocar hiperglicemia que amerite tratamiento con insulina; el cual usualmente puede ser discontinuado en breve, aun con este tipo de cirugía se han reportado algún grupo pequeño de pacientes que persisten con hipoglicemia y que ameritan tratamiento médico adicional crónicamente. (5,6).

EMBRIOLOGIA:

Para tratar de dilucidar la fisiopatogenia de la enfermedad es conveniente revisar brevemente la embriogénesis del Páncreas.

El Páncreas se desarrolla por crecimiento progresivo de cordones celulares que nacen del Duodeno y del Divertículo Hepático. Durante el desarrollo embrionario aparecen dos generaciones de islotes.

La primera se observa como una evaginación de las células ductales primitivas; empezando alrededor de la octava semana de vida intrauterina (17,20,21).

Estas células se separan de los ductos, aumentan de tamaño y desaparecen gradualmente hacia el sexto mes de vida intrauterina; es decir son de tipo transitorio.

La segunda generación de células de los islotes aparecen durante el cuarto mes de vida intrauterina como pequeños agregados: estos islotes permanentes continúan

proliferando y fusionandose mientras dura el desarrollo intrauterino(5,21).

ANATOMIA TOPOGRAFICA:

El Páncreas se ubica transversalmente en el saco retroperitoneal entre el Duodeno a la derecha y el Bazo a la izquierda; para fines prácticos es un Organó fijo.

Se relaciona con la transcavidad de los Epiplones y con el Mesocolon Transverso y Yeyuno por abajo y adelante. El lecho de la cara posterior del Páncreas en el espacio retroperitoneal consiste en un area entre el hilio del Riñón derecho, el hilio del Bazo, Arteria Mesentérica Inferior y la Arteria Cellaca. De derecha a izquierda se relaciona con el hilio del Riñón derecho, Vena Cava Inferior, Vena Porta, Vena Mesentérica Superior, aorta y Riñón izquierdo.

Desde el punto de vista embriológico, anatómico y químico: la cabeza del Páncreas, Colédoco y Duodeno forman una unidad inseparable. Sus relaciones de irrigación hacen imposible que el Cirujano extirpe por completo la cabeza del Páncreas sin extirpar el Duodeno y la porción distal del Colédoco. El único procedimiento alternativo es la Pancreatectomia del 95%; la cual deja un reborde de tejido Pancreático a lo largo del borde medial del Duodeno para así poder preservar su irrigación(25)

De alguna forma arbitraria se puede dividir este órgano en cinco porciones: cabeza, proceso uncinado, cuello, cuerpo y cola. La cabeza del Pancreas es la porción que se situa a la derecha de la Arteria y Vena Mesentérica Superior y se ubica

a nivel de L2; la cabeza del Páncreas junto con el Duodeno estan separadas del Hígado por el ligamento Hepatoduodenal. La unión de la cabeza con el cuello esta marcada hacia adelante, por una línea imaginaria proveniente de la Vena Porta por arriba que se prolonga hasta la Vena Mesentérica Superior por abajo del órgano(26).

La porción distal del Colódoco puede encontrarse por detrás de la cabeza del Páncreas en un surco en 15% de los pacientes, o estar parcial o totalmente incluida en el tejido Pancreático en 85% de los pacientes(25)

La Apófisis Uncinada es una extensión de la superficie posterior de la cabeza y generalmente se encuentra por atrás de la Vena Porta y Vasos Mesentéricos Superiores y por delante de la Vena Cava Inferior y Aorta(25)

El cuello del Páncreas se localiza sobre los vasos Mesentéricos; en su porción posterior se localiza la Vena Porta.

El cuerpo del Páncreas está a la izquierda de los vasos Mesentéricos Superiores; se relaciona con la cuarta porción del Duodeno por delante y en su cara posterior se relaciona con la Aorta pero sobre todo con la Vena Esplénica; la cual acepta numerosas pequeñas tributarias del Páncreas. Estos vasos durante la resección deben de ligarse meticulosamente(25,26)

La cola del Páncreas alcanza el hilio del Bazo y esta envuelta junto con los vasos Esplénicos en el ligamento Esplenorenal. La capa posterior de este ligamento forma una

cara del ligamento Gastroesplínico por donde transitan los vasos Gástricos cortos.

El conducto Pancreático principal o de Wirsung se origina en la cola del Páncreas y lo atraviesa dirigiéndose hacia la cabeza en sentido más posterior; recibe en su recorrido de 15 a 20 conductos tributarios cortos.

El conducto pancreático accesorio o de Santorini drena la porción anterosuperior de la cabeza del Páncreas ya sea hacia la papila duodenal menor o hacia el conducto principal.

La distribución anatómica de estos conductos es muy variable(25,26). En 10% de los pacientes no se unen, en 60% ambos desembocan en el Duodeno, y en 30% el Wirsung acarrea toda la secreción y el Santorini esta ausente y en 10% es el Wirsung el ausente.

La irrigación del Páncreas proviene del tronco Celiaco y de arteria Mesentérica superior, La cabeza del Páncreas y la superficie concava del Duodeno están irrigadas por dos arcadas arteriales Pancreaticoduodenales constantes que se unen a un par anterior y posterior de arterias superiores provenientes del tronco Celiaco; las que a su vez se unen con un par de arterias inferiores provenientes de la arteria Mesentérica Superior. Estas arcadas vasculares se encuentran dentro de la cabeza del Páncreas y también irrigan la pared Duodenal(25,26)

A nivel del cuello nace la arteria Pancreática Dorsal generalmente de la arteria Esplínica; una rama derecha irriga

la cabeza del Páncreas y por lo general se une a la arcada posterior ya mencionada, y una o dos ramas izquierdas pasan a lo largo del cuerpo y cola del páncreas; a menudo anastomosándose con ramas de la arteria esplénica y en la porción más distal de la cola, se unen con la arteria esplénica o con la Gastroepiploica Izquierda.

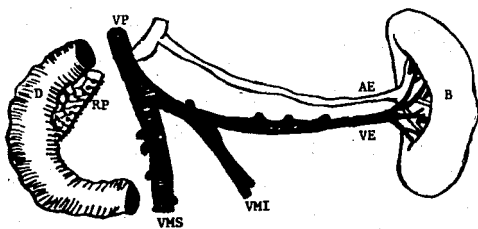
En general el drenaje venoso del Páncreas es paralelo a las arterias y va hacia la vena Porta, Esplénica y Mesentérica Superior e Inferior (25) VER DIBUJO DE LA ANATOMIA DEL PANCREAS Y SU RELACION CON LOS VASOS MESENTERICOS Y DUODENO. (FIGURA 1)

INCIDENCIA:

EL Hiperinsulinismo es la causa más común de hipoglicemia persistente de la infancia; 50% de los pacientes pediátricos con hipoglicemia persistente tienen evidencia de Hiperinsulinismo; sobre todo aquellos menores de un año de edad (4, 10, 27)

Desde 1935 hasta 1984 se lograron recopilar únicamente 188 casos en la literatura de Nesidioblastosis (10, 17). Si nos basamos en el dato clínico predominante de esta entidad que es la hipoglicemia; se reportan cifras de 4 por 1000 nacidos vivos en RNT y de 15.6 por 1000 nacidos vivos prematuros. En pacientes fuera del período neonatal ocurren 2 a 3 casos de hipoglicemia por cada 1000 ingresos hospitalarios (4, 5, 8).

La incidencia de Nesidioblastosis por 1000 nacidos vivos no ha sido estimada aún en la literatura.



VP: VENA PORTA
VMS: VENA MESENTERICA SUPERIOR
VMI: VENA MESENTERICA INFERIOR
AE: ARTERIA ESPLÉNICA
VE: VENA ESPLÉNICA
RP: PANCREÁTICO
D: DUODENO
B: BAZO

FIGURA 1

ETIOPATOGENIA:

Se desconoce la etiología de la anomalía histológica en Nesidioblastosis(3,6,17,21)

Heitz(22) sugiere que el patrón histológico tan parecido del páncreas de pacientes con Nesidioblastosis y el de fetos inmaduros, es el resultado de un control inadecuado durante las fases tempranas de desarrollo embrionario Pancreático. Desde el año de 1991 se han incorporado en la definición inicial aspectos como: aumento de la masa celular endócrina, anomalías en la distribución de las células de los islotes, continuidad anormal de los islotes septales y un enorme espectro de condiciones; que varían desde Proliferación Ductoendócrina Difusa hasta Adenomatosis y verdaderos Adenomas de células de islotes Pancreáticos(1,14)

Recientemente(15,16) han podido observarse las características morfológicas de la Nesidioblastosis en una variedad de aspectos que no condicionan per se Hiperinsulinismo orgánico y/o hipoglicemia; entre ellas se cuentan: Síndrome de Zollinger-Ellison, Fibrosis Quística, Diabetes, Pancreatitis Crónica, Síndrome de Muerte Súbita Infantil, Neuroblastoma y también en Páncreas de niños normales.

En base a todos los datos anteriores, parece ser que cualquier variedad de patrón morfológico incluyendo hasta un patrón normal, puede ser identificado como Nesidioblastosis

siempre y cuando dicha condición llene completamente los criterios para diagnosticar Hiperisulinismo orgánico.

Hasta ahora es imposible conocer si todas estas alteraciones son el producto de un defecto genético, con un patrón de herencia autosómico recesivo; como se sugiere por la ocurrencia familiar de tipo esporádico de Nesidioblastosis neonatal (10,21,23,24). Además También se ha reportado la asociación con pacientes que padecen Adenomatosis Endocrina Familiar (10,21)

Yacovac (17) ha implicado a la leucina como un factor estimulante de la producción de células Beta y a una hipersensibilidad a la Leucina como causa de la Nesidioblastosis; por otro lado muchos pacientes con Nesidioblastosis tienen pruebas de tolerancia normales a la leucina.

Schwartz (21) menciona que la proliferación epitelial y la neoformación de islotes que se observa en el epitelio ductal, pueden ser el resultado de una obstrucción ductal importante. Se ha logrado producir Nesidioblastosis en ratas experimentalmente, mediante ligadura de conductos Pancreáticos; pero no se ha logrado identificar en ellas islotes primitivos en el tejido conectivo.

Como veremos con mayor detalle más adelante, Existen dos patrones histológicos de Nesidioblastosis. Landau y Schiller han encontrado que el hallazgo más consistente en ambos tipos es un aumento en el tamaño del núcleo y el contenido de DNA de las células Beta; el significado de este hallazgo

aun no es muy claro, pero parece reflejar hiperfunción metabólica de las células Beta como resultado de un defecto funcional básico

. Estos mismos autores han demostrado en cultivos de células de islotes, máxima secreción de Insulina en ausencia completa de glucosa. Concluyen que un defecto en la secreción de insulina es el responsable de el Hiperinsulinismo de estos pacientes.

Aunque el hiperinsulinismo es la alteración predominante en estos pacientes; se observan también alteraciones de otras hormonas como Somatostatina y Glucagon. (5)

En condiciones normales los niveles de Insulina disminuyen considerablemente al disminuir la glicemia, y la demostración aun de niveles normales de Insulina en presencia de hipoglicemia severa; implica una alteración en el control basal de la liberación de Insulina (3)

Se puede producir hipoglicemia siguiendo 4 rutas metabólicas (3,7,8)

- 1-Alteraciones en el metabolismo del glucógeno.
- 2-Alteraciones que afecten la gluconeogénesis.
- 3-Oxidación de lípidos.
- 4-Alteración en el metabolismo de aminoácidos.

Un efecto prominente de la Insulina es el de suprimir la lipólisis y la cetogénesis, por ende una producción anormalmente elevada de Insulina produce una relativa ausencia de Cetonemia, lo cual se confirma con la determinación sérica del ácido Beta Hidroxibutírico y con la

presencia de cuerpos cetónicos en orina. Ello confirma el diagnóstico de HIPOGLICEMIA NO CETOSICA.

Solo existen dos condiciones clinicas en las cuales la hipoglicemia no cetósica no es secundaria a Hiperinsulinismo: Deficit Hereditario de Fructosa 1,6 Difosfatasa y el Deficit de Carnitina.

En pacientes que no tienen Hiperinsulinismo; la presencia de hipoglicemia eleva la concentración sérica de cuerpos cetónicos. Ellos representan una fuente energética alternativa para el metabolismo cerebral, esto no ocurre con pacientes con Nesidioblastosis y el no producir cuerpos cetónicos, los hace mas susceptibles de sufrir daño cerebral. el cual sobre todo en etapa neonatal produce daño irreversible. (3,8,27).

CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA Y ASPECTOS MORFOLOGICOS:

Aunque la presentación clinica es identica en todos los pacientes con Nesidioblastosis. Los patrones histológicos varian ampliamente.

Se han descrito dos formas principales: FOCAL y DIFUSA. (14,27). Ambas ocurren con una frecuencia similar (31). En las dos formas se encuentra el patrón característico de persistencia de islotes de primera generación o embrionarios, acompañados de islotes de segunda generación o permanentes localizados en lobulos centrales y con caracter desorganizado. (21).

Las lesiones Focales se reconocen más fácilmente y varían desde, Adenomas solitarios sobre todo en niños mayores de 1 año. Hasta, Hiperplasia Nodular de grupos celulares similares a islotes

. Dichas lesiones incluyen complejos ductoinsulares y células insulares hipertróficas con núcleos gigantes; las alteraciones pueden ser muy pequeñas, unifocales, multifocales o asociadas a Nesidioblastosis Difusa (27).

Los cambios histopatológicos en el tipo Difuso son más difíciles de delinear. Se han descrito muchos cuadros: células o complejos ductulares, complejos ductoinsulares, áreas endocrinas totales elevadas y anomalías en la distribución de las células pancreáticas endocrinas (A, B, D, PP). Pero estas alteraciones también se han encontrado en pacientes control sin la enfermedad y se piensa que pueden ser parte del desarrollo normal del Páncreas (27).

CUADRO CLINICO:

El cuadro clínico de los pacientes con Nesidioblastosis es típico, los síntomas se atribuyen a la hipoglicemia secundaria al Hiperinsulinismo, y la característica primordial es su difícil control y el carácter recurrente de los episodios de hipoglicemia, pueden presentarse con letargo, sudoración, bradicardia, convulsiones y hasta con coma

Frecuentemente existen dos datos constantes (3,27): Son niños grandes para su edad gestacional y se tornan aún más

obesos al administrarles tomas frecuentes con alto contenido de carbohidratos.

El otro aspecto importante es la marcada y progresiva hepatomegalia que presentan, la cual es secundaria al deposito de Glucógeno(33)

Harris y otros autores(11) han reportado la asociación entre Cardiomiopatía Hipertrófica y Nesidioblastosis, la cual ha sido de tipo reversible luego de controlar la Hiperinsulinemia. Ello también se ha documentado como un defecto indeseable del tratamiento crónico con Díasóxido.

Según la edad de inicio de los síntomas, la entidad se puede categorizar en LEVE o SEVERA(27)

En las formas Leves la hipoglicemia suele aparecer durante los primeros 6 meses de vida y con menos frecuencia alrededor del año de edad, en estos pacientes y en aquellos en los que la enfermedad se manifiesta tardíamente los episodios hipoglicémicos pueden ser esporádicos.

Los pacientes con la forma Severa de la enfermedad generalmente presentan un patrón de afectación Difuso(27). Los síntomas se presentan precozmente muchas veces antes de las primeras 48 horas de vida, los niveles de glicemia son muy inestables, y se desarrollan nuevos episodios de hipoglicemia en ocasiones antes de 1 hora de haber recibido la última toma y/o dosis de glucosa.

En la literatura se encuentran estadísticas variables respecto al inicio precoz de los síntomas. Labrune y cols(34) reportan solo 25% de sus pacientes con la forma severa de

inicio precoz: En otras series(27) reportan hasta un 90% de sus casos

En cuanto al curso clínico, es importante mencionar que los pacientes desarrollan hipoglicemia rápidamente al alimentarse y por ello ameritan una carga mucho mayor de glucosa exógena para poder prevenir los síntomas(33)

Estos pacientes en ocasiones pueden debutar con Muerte Súbita y el diagnóstico ser un hallazgo de autopsia(7)

En resumen el aspecto más importante en el cuadro clínico de los pacientes con Nesidioblastosis, es el carácter recurrente y de difícil control de los episodios de hipoglicemia. En estos casos se vuelve mandatorio descartar Hiperinsulinismo y ausencia de Cetonemia.

DATOS DE LABORATORIO Y GABINETE:

La verificación laboratorial de la sospecha clínica de Nesidioblastosis; consiste en poder demostrar Hipoglicemia, Hiperinsulinismo y falta de elevación de Cuerpos Cetónicos. Sobre todo Beta Hidroxi Butirato así como es importante la relación Insulina/Glicemia insulina sérica de muestras tomadas simultáneamente.

En aquellos casos en que luego de agotar esta evaluación inicial, todavía persista algún grado de duda diagnóstica, pueden ser útiles la determinación de Somatostatina, determinación sérica y urinaria de Peptido^{CC} y el Test de respuesta hiperglicémica a la administración de Glucagón.

Se define Hipoglicemia(33), como cifras de Glucosa s̄rica <40mg/dl o 2.2 mmol/lit en neonatos. Y para pacientes mayores de 1 mes de edad <50mg/dl o 2.8mmol/lit.

En relaci3n al valor s̄rico de Insulina; se acepta como argumento a favor del diagn3stico de Nesidioblastosis un nivel >10 microunidades/ml(3,4,5)

La manera mas adecuada consiste en la determinaci3n simultanea de Insulina/Glicemia. La mayoria de los autores estan de acuerdo en que ninguna combinaci3n de criterios de laboratorio es superior en el diagn3stico de Hiperinsulinemia, que la relaci3n aislada de Insulina/Glucosa s̄rica en determinaci3n simultanea. Si este radio es mayor de 0.4 en 4 determinaciones aisladas se confirma el diagn3stico.(33)

La ausencia de Cetonemia se confirma al encontrar valores s̄ricos de Beta Hidroxil Butirato <1,1 y de Acidos Grasos libres <0.46mm(4)

Algunos autores(35) consideran como elemento ineludible en el diagn3stico de esta patologia a la determinaci3n baja de Somatostatina en suero. El radio normal de Insulina:Somatostatina es de 2:1 y en Nesidioblastosis puede llegar hasta 5:1 o a3n mayor.

La gran mayoria de todas las condiciones que cursan con Hipoglicemia en la infancia; producen un agotamiento de las reservas de Gluc3geno Hepatico, Por ello la administraci3n de Glucagon no consigue elevar los valores de glicemia. En presencia de Hiperinsulinismo la administraci3n de Glucagon

iv. o im. característicamente produce una rápida elevación de la glicemia(3)

En pacientes con Nesidioblastosis la elevada producción de Insulina dirige la glucosa administrada a formar Glucógeno de una manera excesiva el cual se almacena en el Hígado y es el responsable de la Hepatomegalia progresiva.

En condiciones normales la presencia de hipoglicemia produce liberación de mecanismos contrareguladores: como producción de Somatostatina, Cortisol, Glucagón y Catecolaminas, cuya función es movilizar grasa y producir Cuerpos Cetónicos, La Insulina evita este proceso. (3,36)
La ausencia de Lipólisis explica la falta de Cetonemia

En relación a los estudios de gabinete, tanto el Ultrasonido como la Tomografía Axial Computarizada y la Resonancia Magnética son de muy poca utilidad.
Son útiles solo en aquellas raras condiciones en que exista una tumoración Pancreática bien definida; lo cual ocurre en la minoría de los casos de Nesidioblastosis.

Ya se hizo mención de que las biopsias transoperatorias carecen de validez(15). Debido a que las características histológicas de la enfermedad no son específicas y pueden encontrarse en Páncreas normales pudiendo constituir estigmas histológicos del desarrollo normal. Por ello el diagnóstico debe basarse en métodos más específicos para determinar Insulina utilizando Inmunoperoxidasa en cultivo de células pancreáticas y mediante esto se determina cualitativamente la producción de diferentes hormonas

secretadas por el Páncreas (Insulina, Somatostatina, Glucagon ,Polipeptido Pancreático) (17). La tinción de Hematoxilina-Eosina unicamente sirve para observar una proliferación exagerada de islotes pancreáticos. Este dato asociado al cuadro clínico característico y la confirmación de Hiperinsulinamia siguen siendo de mucha utilidad en aquellos lugares donde no se cuenta con metodos mas específicos como la Inmunoperoxidasa

Recientemente se ha utilizado la Enolasa Neuronal Especifica(14) para determinar la distribucion de todas las células endócrinas del Páncreas con resultados diagnósticos halagadores.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:

Deben considerarse todas aquellas entidades que cursan con hipoglicemia e hiperinsulinismo(29); entre ellas:

1/ Hijo de madre diabetica: el 50% presentan hipoglicemia temprana y la causa es hiperinsulinismo transitorio en respuesta a la hiperglicemia materna.

2/ Eritroblastosis fetal: generalmente es resultado de isoimmunizacion anti-d.El 33% presentan hipoglicemia y el riesgo aumenta en aquellos sometidos a exanguinotransfusión.

3/ Síndrome de Beckwith-Wiedeman: triada característica de macroglosia, onfalocele y gigantismo.El 30-50% desarrollan hipoglicemia de difícil control; y se ha demostrado en ellos hiperplasia de las células beta del páncreas.

4/ Recien nacidos macrosomicos: con peso al nacer > 3800 gramos. Tambien se ha encontrado en ellos hiperplasia de celulas beta.

5/ Hipersensibilidad a la leucina: provoca un aumento en la secrecion de insulina e hipoglicemia.

6/ Administracion de drogas hipoglicemiantes durante el embarazo: como Tolbutamida y Clorpropamida que atraviesan la barrera placentaria produciendo hiperplasia de celulas Beta e Hiperinsulinismo.

7/ Siempre hay que tener en consideracion dos entidades que cursan con Hipoglicemia no Cetosica y sin Hiperinsulinismo(30):

A_Dificit Hereditario de Fructuosa 1,6 Difosfatasa

B_Dificit de Carnitina.

TRATAMIENTO:

MANEJO MEDICO:

La prioridad es evitar a toda costa los episodios de Hipoglicemia; previniendo asi las convulsiones y el dano cerebral

El control de la Hipoglicemia es sumamente dificil; y algunos autores(3,5,10,17) opinan que una vez hecho el diagnostico de Hiperinsulinismo, la desicion quirurgica es inminente.

Se reportan(37) algunos casos controlados primariamente con medicamentos e inclusive remision espontanea de la enfermedad luego de tratamiento cronico via oral con

Diasóxido, sin embargo en estos casos probablemente se trate de las formas leves de la enfermedad. Por otro lado el uso crónico del Diasóxido por VO puede acompañarse de algunos efectos indeseables y a veces incluso graves(11).

Recientemente(27) se ha utilizado en forma prolongada la Somatostatina, sus resultados aun no pasan la prueba del tiempo; pero son prometedores

Al detectarse la Hipoglicemia, Habitualmente el paso inicial es iniciar una perfusión continua de glucosa que casi siempre supera los 15mg/kg/minuto y que en muy raras ocasiones controla definitivamente la situación. Siguiendo la escala terapeutica se han utilizado diferentes drogas con efecto bien hiperglicemiante o anti insulina, con resultados variables dependiendo de la severidad de la enfermedad; pero en general no muy halagadores, entre ellas: Esteroides(3), Adrenalina, Propanolol y D.F.H. (3,38).

El uso de Glucagon(3,16) regular o de corta acción si ha sido efectivo en el control de la Hipoglicemia, tiene la desventaja que su vida media es corta.

El Almidón de Maiz(27) por via oral, tiene la ventaja de desdoblarse en el intestino lentamente en glucosa y tiene alguna utilidad en las formas leves de la enfermedad ya que se puede usar cronicamente

Tradicionalmente la droga de mayor éxito ha sido el Diasóxido; que es una Tiazida no diurética de efecto hiperglicemiante sostenido.

El análogo de larga acción de la Somatostatina (Ocreotido); es actualmente uno de los medicamentos de vanguardia (27) y ha ofrecido buenos resultados en casos severos en que ha fallado el Diosóxido; tiene el gran inconveniente que su vía de administración es exclusivamente parenteral.

El uso de drogas citotóxicas como: Alloxan (27) y Estreptozotocina (39) esta proscrito en pediatría y sobre todo en recién nacidos por su alta toxicidad. Su efecto es mediante destrucción de la masa de células Beta del Páncreas.

En 1991 Landau y Schiller sugieren un esquema terapéutico secuencial para el manejo de la hipoglicemia en pacientes con Nesidioblastosis, este ha ganado auge por ser práctico y seguro:

1/ En el episodio hipoglicémico agudo: usar glucosa i.v. 500mg /kg.

2/ Continuar con glucosa i.v. 10-15% y continuar la alimentación por s.n.g. o cada 3 horas según el caso.

3/ Si los requerimientos de glucosa exceden 10mg/kg/minuto; agregar 1 de las 2 medicamentos siguientes:

A/ Diosóxido: 10-15 mg/kg/día v.o. cada 6-8 horas; reducir la dosis según respuesta. se puede asociar a Hidroclorotiazidas para provocar sinergismo (particularmente efectivo en R.N.)

B/ Ocreotide: por vía subcutánea iniciar con 4 dosis al día cada 6 horas; a 5-10 microgramos/kg/dosis. Ajustar dosis según respuesta clínica, si la respuesta a la dosis s.c. es muy corta utilizar perfusión continua sin modificar la dosis

diaria total ya que la sobredosificación puede empeorar la Hipoglicemia.

4/ Si la respuesta no es satisfactoria usar Glucagon en perfusión a 5.4 microgramos /kg/hora.

5/ Si no ocurre mejoría con el tratamiento médico en 5-7 días; se indica PANCREATECTOMIA 90-95%

6/ Los episodios hipoglucémicos postquirúrgicos se tratan con tomas frecuentes durante el día y Almidón de Maíz crudo o goteo continuo de glucosa durante la noche y Díasóxido 4-10 mg/kg/día u Ocreótide.

TRATAMIENTO QUIRURGICO:

Actualmente parece haberse resuelto la controversia existente respecto al grado de extensión de la resección Pancreática(5,6,13,18,19,27,28)

La conducta de realizar resección subtotal de 75-80% ha caído completamente en desuso por la alta frecuencia de hipoglicemia recurrente.

Moazam(12) revisó la literatura y encontró que en 118 pacientes sometidos a resecciones inferiores al 80% de la glándula, el 45% de ellos ameritaron tratamiento médico adicional y la tasa de reoperación fue de 26%

Con estos resultados inaceptables y comparandolos con otra revisión de 63 pacientes sometidos a resección del 95% del Páncreas(5) en la cual, el % de reoperación bajó a 9% y la necesidad de tratamiento médico adyuvante a 20%. Se ha optado por una conducta quirúrgica inicial más agresiva.

En contra de la Pancreatectomía de 95% se argumenta la aparición temprana de Diabetes(20,40) y la alteración exócrina pancreática con esteatorrea y falla de crecimiento; la que al parecer no es un problema frecuente y de presentarse su manejo no es complicado.

La resección del 90% se asocia con menor frecuencia de desarrollo de Diabetes, la cual de ocurrir lo hace en forma más tardía(12-14 años) y posee un comportamiento más benigno, Además menor frecuencia de Insuficiencia Pancreática Exócrina. Su desventaja radica en una mayor necesidad de manejo médico crónico en el postoperatorio(27). Sin embargo en la literatura revisada la cifra que denota el porcentaje de resección siempre se determina en forma subjetiva, orientado de alguna manera por la posición de los vasos Mesentéricos Superiores y el grado de extensión de la resección Páncreática a la derecha o izquierda de ellos.

En los casos en que luego de una resección de 90-95% se presenta hipoglicemia rebelde a manejo farmacológico, debe de realizarse Pancreatectomía Total, en la reoperación la regla es encontrar grados variables de regeneración de la glándula, lo que no se sabe con certeza si es secundario a la enfermedad de base o a un proceso normal compensatorio(3,5,27,28)

Es indiscutible que un aspecto clave del tratamiento quirúrgico de la Nesidioblastosis, es conservar a toda costa el Bazo. En caso contrario las complicaciones de tipo infeccioso son muy frecuentes y uniformemente fatales(5)

Warden(6) recomienda como aspectos claves de la Pancreatectomia los siguientes:

1/ Preservar el Bazo.

2/ Iniciar la resección en la cola del Páncreas.

3/ Hemostasia meticulosa de los pequeños vasos que van del Páncreas hacia la arteria y vena Esplenica.

4/ Remover la Apófisis Uncinada por rotación y tracción anterior.

5/ Evitar la lesión del conducto Biliar Común y de las arcadas pancreato duodenales.

TECNICA QUIRURGICA:(5,6,27)

La cirugía se realiza bajo anestesia general e intubación endotraqueal; se deja sng a permanencia y se vacía el Estómago. Debe de asegurarse adecuado acceso vascular para monitoreo de la glicemia y administración de volumen en caso necesario.

Una incisión transversa supraumbilical proporciona una excelente exposición, debe de seccionarse y ligarse el Epiplón Gastrocólico y se retrae el Estómago hacia arriba, así el Cirujano obtiene una vista adecuada de toda la glándula

La palpación de la cabeza del Páncreas es posible luego de levantar el duodeno mediante la maniobra de Kocher. Debe de incidirse el peritoneo posterior a lo largo del borde inferior del Páncreas, lo cual facilita la palpación del cuerpo y cola en busca de lesiones circunscritas. Ello sería

la única indicación de exsición local, Como sucede habitualmente; al no encontrar lesiones localizadas se procede a realizar la Pancreatectomía.

Se disecciona y libera cuidadosamente la cola del hilio Esplénico, esto facilita la exposición de la arteria y vena Esplénica.

El Páncreas se disecciona y libera de estos vasos mediante cuidadosa ligadura o cauterización de los finisimos vasos que penetran la glándula. una vez que se ha liberado completamente la cola y parte del cuerpo, se puede ya observar la confluencia de la vena Esplénica y Mesentérica Superior formando la vena Porta y se puede continuar la disección entre el Páncreas y dichos vasos

En este punto la arteria Esplénica se dirige hacia arriba excluyendose del campo operatorio. La parte más difícil de la cirugía es la disección del Proceso Uncinado; el cual rodea parcialmente la vena Mesentérica Superior hacia la izquierda; lo cual se logra con disección meticulosa separando la vena del Proceso Uncinado .

La porción inferior de la cabeza del Páncreas se disecciona de la tercera porción del Duodeno y los vasos que se extienden entre el Duodeno Y el Páncreas se ligan individualmente.

El grado de extensión de la disección entre cabeza del Páncreas y el Duodeno determina si se ha realizado una resección del 90 o.95%.

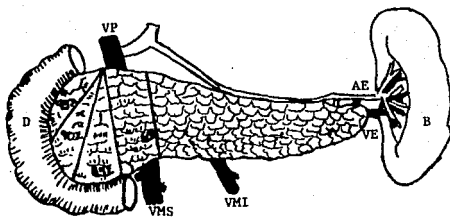
La cabeza del Páncreas se secciona a la derecha de los vasos Mesentéricos luego de aplicar un clamp vascular. Debe de tenerse mucho cuidado en preservar intacta la porción superior de la cabeza del Páncreas para evitar lesión del conducto Biliar Común; el cual usualmente puede identificarse.

Luego de realizar el corte se identifica el conducto Pancreático principal y se liga con un punto transfictivo de seda; el resto del tejido Pancreático se sutura con puntos separados usando material no absorbible o mediante surjete continuo del mismo material.

Se deja un drenaje en el lecho operatorio. Se cierra por planos la pared abdominal y puede realizarse o no una Gastrostomía Stamm (descompresión y alimentación). (FIG 2).

COMPLICACIONES EN RELACION A LA CIRUGIA: (27)

- a) Lesión de vasos Esplénicos y Esplenectomía. Por ello siempre es importante preservar los vasos Gástricos Cortos y la arteria Gastroepiploica izquierda.
- b) Hemorragia por lesión de vasos importantes.
- c) Lesión del conducto Biliar Común.
- d) Desvascularización del Duodeno por lesión de las arcadas Pancreatoduodenales, lo cual se logra mediante disección cuidadosa; no disecando la porción superior de la cabeza y colocando un parche de Epiplón sobre el Duodeno; lo que mejora su irrigación.
- e) Infección y formación de Seudoquistes Pancreáticos (raro).



VP: VENA PORTA
VMS: VENA MESENTERICA SUPERIOR
VMI: VENA MESENTERICA INFERIOR
AE: ARTERIA ESPLENICA
VE: VENA ESPLENICA
D: DUODENO
B: BAZO

FIGURA 2

Entre las complicaciones m"dicas, en el postoperatorio pueden cursar con hipo o hiperglicemia sobre todo en las primeras 48 horas y ocasionalmente hasta por una semana lo cual debe de vigilarse de cerca.

PRONOSTICO:

Existen muy pocos estudios de seguimiento a largo plazo de estos pacientes(27,34)

Se han documentado remisiones permanentes sobre todo en pacientes con formas leve de inicio tardio y que han respondido al Dios"xico(27,36)

Existe el riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus e Insuficiencia Ex"crina Pancreatica, lo que se incrementa con resecciones mas extensas(27)

En el pasado se reportaban cifras hasta de 50% de Retardo Psicomotor(36); en 1991 Landau reportó 23 de 28 pacientes integros desde el punto de vista neurol"gico (27).

OBJETIVO DEL ESTUDIO:

Revisar la experiencia del Hospital Infantil de México en relación a Nesidioblastosis. Nos interesa conocer aspectos como: incidencia, comportamiento clínico, métodos diagnósticos y aspectos relacionados con el tratamiento médico y quirúrgico y su pronóstico.

MATERIAL Y METODOS;

Se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes clínicos de todos los pacientes con Diagnóstico clínico de Nesidioblastosis, operados por esta condición y con la inobjetable confirmación histopatológica.

La revisión abarcó un periodo de tiempo comprendido desde el 1 de enero de 1983 hasta el 31 de diciembre de 1992.

Para poder obtener los registros de dichos casos solicitamos la colaboración del departamento de Patología de nuestra institución.

Los expedientes se solicitaron al departamento de archivo clínico y se obtuvieron los siguientes datos:

Registro, sexo, antecedentes familiares, Diabetes, Nesidioblastosis, Enfermedades Pancreáticas, Alcoholismo y otras, antecedentes prenatales; historia obstétrica,

patología durante el embarazo y algunos antecedentes perinatales de importancia uso de medicamentos. edad al inicio de la sintomatología, síntomas predominantes, edad del paciente al ingreso a nuestro hospital, Datos de examen físico, sobre todo hepatomegalia, soplo cardíaco, tumoraciones abdominales, exámenes de laboratorio y de gabinete que contribuyeron a realizar el diagnóstico, tipo de tratamiento médico utilizado y su respuesta en el control de los episodios de hipoglicemia, estado neurológico del paciente previo a la cirugía, Edad a la que se operó y además señalando el intervalo de tiempo transcurrido desde el momento en que se realizó el diagnóstico de Nesidioblastosis hasta la fecha en que se intervino quirúrgicamente, Indicación de la cirugía y sus complicaciones, algunos aspectos anestésicos, diagnóstico histopatológico, seguimiento y mortalidad

RESULTADOS:

Durante los 10 años que abarcó el estudio se diagnosticaron y operaron 5 pacientes con Nesidioblastosis. Lo cual nos proporciona una incidencia anual de 0.5 casos por año.

En nuestro hospital se ingresan un promedio de 7000 pacientes por año, por lo que la incidencia sería de 1 por cada 14000 ingresos.

La relación en cuanto a sexo mostró predominio del sexo masculino con 60% de los casos (gráfica N1).

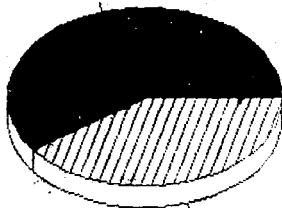
NESIDIOBLASTOSIS

DISTRIBUCION POR SEXO

GRAFICA 1

MASCULINOS 3

60%



FEMENINOS 2

40%

SEXO

1983-1992, HIM

No existieron antecedentes heredofamiliares de importancia. En relación a los antecedentes prenatales y perinatales, vemos que El 40% de los partos fueron mediante cesarea; cuya indicación fue d.c.p. lo cual creemos guarda relación con la Macrosomía que presentaron el 100% de los pacientes. (gráfica h2).

En la gráfica h3 podemos observar que 60% presentó Asfisia neonatal severa; catalogados así en base al Apgar que presentaron al minuto de vida

Todos los pacientes presentaron síntomas durante la primera semana de vida (gráfica h4). El 80% de ellos debutó antes de las 72 horas de edad.

En cuanto a las manifestaciones clínicas más comunes, 100% presentó convulsiones tónico clónicas generalizadas y letargia. (gráfica h5). El 60% de los pacientes presentó además apnea y bradicardia que los llevo a paro cardiorespiratorio.

Todos los pacientes fueron internados en nuestro Hospital en etapa neonatal (gráfica h6).

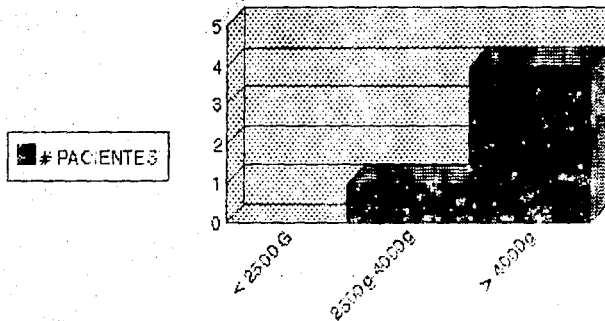
Es importante señalar que en el examen físico de ingreso el 100% de los pacientes presentó soplo cardíaco y macrosomía, 60% tuvieron hepatomegalia y solo 20% (1 paciente) mostraba datos de deterioro neurológico al ingreso. (gráfica h7).

En la gráfica h8 se señalan algunas condiciones o eventos que guardan relación directa con el pronóstico neurológico. Así podemos observar que el 100% presentó en

NESIDIOBLASTOSIS

PESO AL NACER

GRAFICA 2

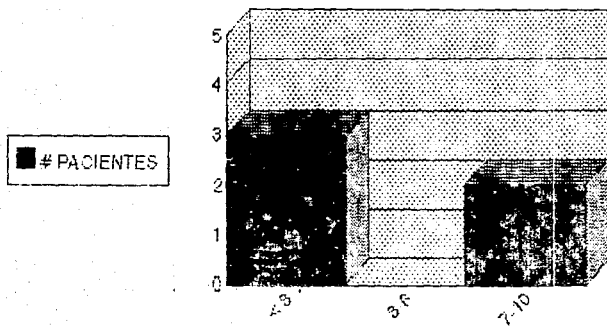


1983-1992, HIM

NESIDIOBLASTOSIS

APGAR AL MINUTO

GRAFICA 3

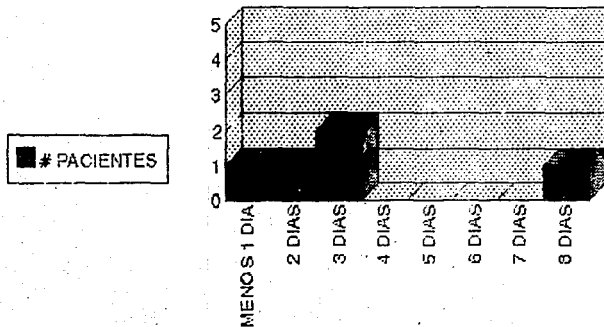


1983-1992, HIM

NESIDIUBLASTOSIS

EDAD INICIO SINTOMATOLOGIA

GRAFICA 4

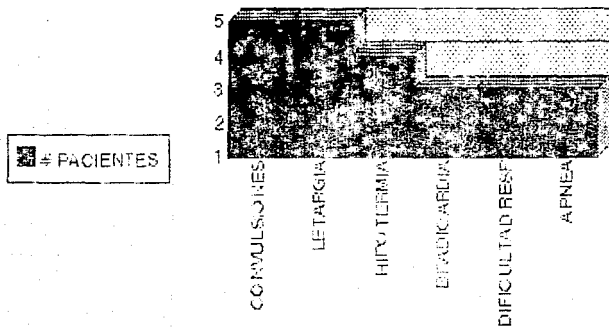


1983-1992, HIM

NESIDIIOBLASTOSIS

SINTOMATOLOGIA

GRAFICA 5

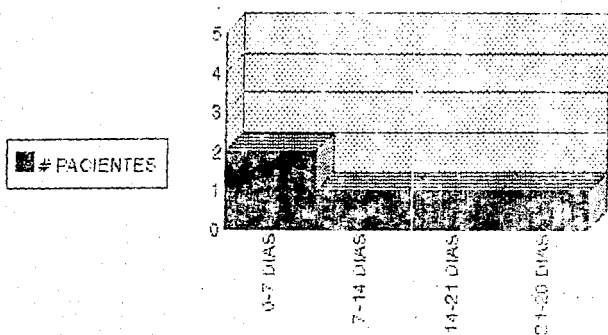


1983-1992, HIM

NESIDIIOBLASTOSIS

EDAD AL INGRESO

GRAFICA 6

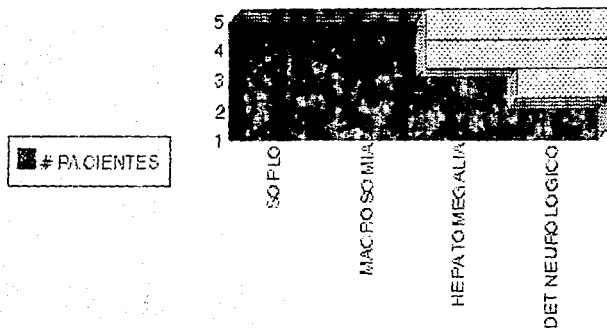


1983-1992, HIM

NESIDIIOBLASTOSIS

EDAD INICIO SINTOMATOLOGIA

GRAFICA 7



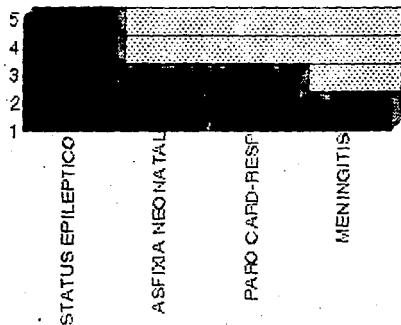
1988-1992, HIM

NESIDIIOBLASTOSIS

AGRAVANTES PARA DETERIORO NEUROLOGICO

GRAFICA 8

■ # PACIENTES



1983-1992, HIM

algún momento de la evolución un estado convulsivo, 60% asfixia severa al nacimiento y paro cardiorespiratorio y 40% meningitis.

En relación al diagnóstico laboratorial de Nesidioblastosis, el método más empleado fue la determinación de la relación insulina/glicemia. Otros exámenes como cetonemia o determinación de Somatostatina no llegaron a realizarse en ninguno de los casos. (gráfica #9).

Tratando de confirmar la sospecha clínica de Nesidioblastosis, la relación insulina/glicemia se realizó en dos ocasiones en el 40% de los casos y en el 60% de los pacientes se llegó a realizar 3 determinaciones. (gráfica #10).

Del total de determinaciones de insulina/glicemia (13); el 61% se encontró alterada, es decir superior a 0.4 (gráfica #11).

Al 100% se le realizó ultrasonido abdominal, al 80% electrocardiograma, en 60% se realizó tac de abdomen y solo a 1 paciente (20%) se le efectuó Resonancia Magnética (gráfica #12).

El 80% de los pacientes presentó algún tipo de cardiopatía asociada (gráfica #13).

El manejo médico empleado en nuestros pacientes (gráfica #14) fue a base de dieta hipercalórica, perfusión iv de glucosa y esteroides en 100% de los casos. El Dióxido solo se utilizó en 60%

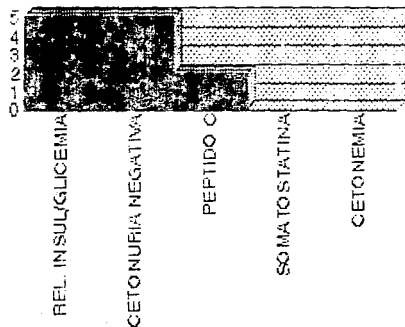
En relación al estado neurológico preoperatorio se consigno como anormal en el 60% de los pacientes. (gráfica #15)

NESIDIOBLASTOSIS

DATOS LABORATORIO

GRAFICA 9

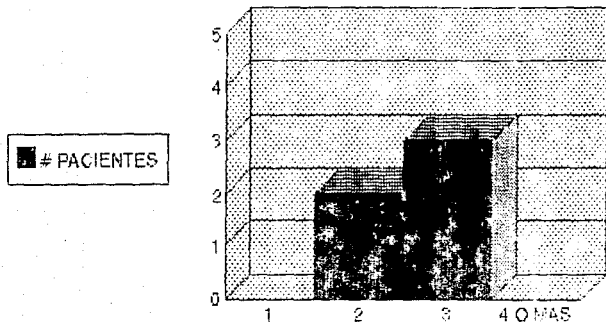
PACIENTES



1983-1992, HIM

NESIDIIOBLASTOSIS

NUMERO DETERMINACIONES INSULINA/GLICEMIA
GRAFICA 10



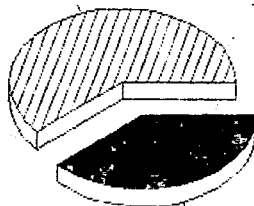
1983-1992, HIM

NESIDIIOBLASTOSIS

RELACION INSULINA-GLICEMIA

GRAFICA 11

ANORMAL (>0.4) 8
62%



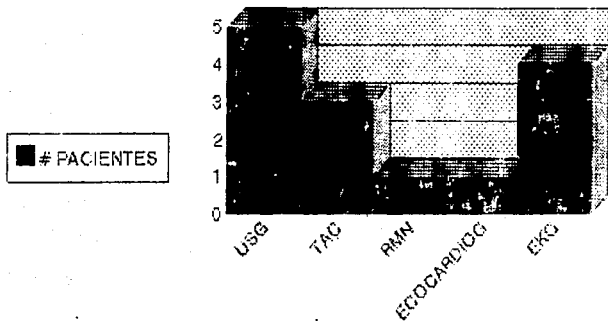
NORMAL (<0.4) 5
36%

1983-1992, HIM

NEFROBLASTOSIS

EXAMENES DE GABINETE

GRAFICA 12



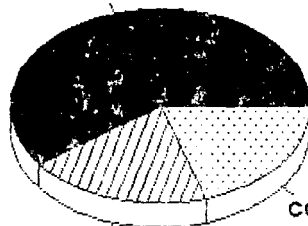
1983-1992, HIM

NESIDIOLASTOSIS

RELACION CON CARDIOPATIA

GRAFICA 13

MIOCARDIOPATIA 3
60%



CARDIOPATIA CONG 1
20%

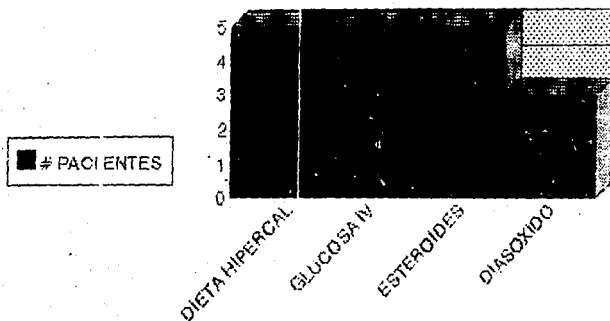
CORAZON SANO 1
20%

1983-1992, HIM

NESIDIIOBLASTOSIS

TRATAMIENTO MEDICO

GRAFICA 14



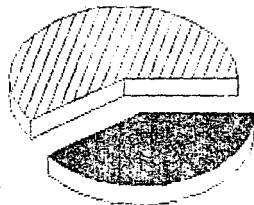
1983-1992, HIM

NESIDIOBLASTOSIS

ESTADO NEUROLOGICO PREOPERATORIO

GRAFICA 15

ANORMAL 3
60%



NORMAL 2
40%

1983-1992, HIM

La mayoría de los pacientes (80%) se intervino quirúrgicamente antes de los tres meses de edad. El paciente que se operó más tardíamente tenía 8 meses de edad. (gráfica 16)

La indicación de la cirugía en todos los pacientes fue el fracaso del tratamiento médico, aunque en 1 caso existía la sospecha de una tumoración en el páncreas, lo cual se descartó durante el acto quirúrgico. El 100% de los pacientes tenía el páncreas macroscópicamente normal.

La gráfica 17 revela el tiempo que transcurrió entre el diagnóstico y la cirugía, 60% se operaron antes de 4 semanas y 40% después de 1 mes de hecho el diagnóstico; en un paciente transcurrieron 7 meses.

En relación a la técnica anestésica empleada (Gráfica 18) se utilizó anestesia general en el 80% de los casos y regional en el 20%. No existieron complicaciones relacionadas con la anestesia.

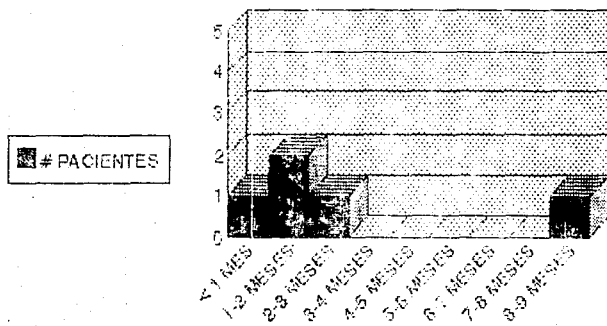
En todos los pacientes la resección se extendió a la derecha de los vasos mesentéricos superiores y fue catalogada (subjetivamente) como del 90% en 60% de los casos. La resección mínima fue de 85% en 1 paciente (Gráfica 19).

El porcentaje de reoperación fue del 20% (1 paciente) y la indicación en este caso fue hipoglicemia severa persistente en el postoperatorio. No se reportan complicaciones en relación a la cirugía.

NESIDIIOBLASTOSIS

EDAD AL MOMENTO DE LA CIRUGIA

GRAFICA 16

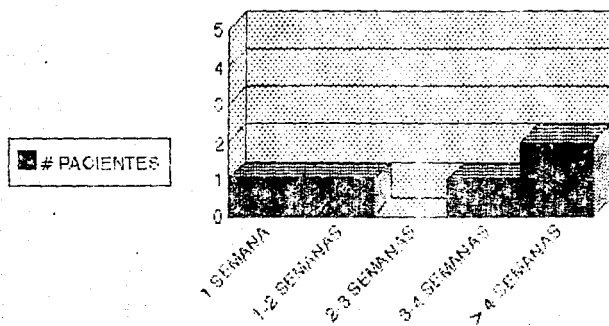


1983-1992, HIM

NESIDIIOBLASTOSIS

INTERVALO ENTRE DX Y CIRUGIA

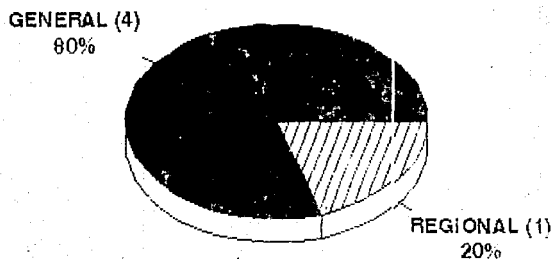
GRAFICA 17



1963-1992, HIM

NESIDIOBLASTOSIS

ANESTESIA
GRAFICA 18

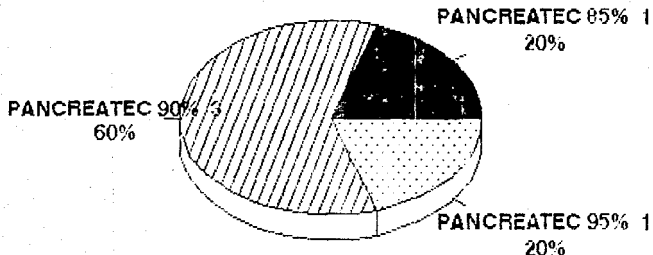


1983-1992, HIM

NESIDIIOBLASTOSIS

GRADO DE PANCREATECTOMIA

GRAFICA 19



1983-1992, HIM

El tipo histológico predominante fue difuso en el 100% de los casos.

El seguimiento de nuestros pacientes (Gráfica 20) es completo en el 60% de los casos, un paciente (20%) se perdió (no asistió a control en la consulta externa) y un paciente (20%) falleció.

De los pacientes en los que se tiene seguimiento completo ningún paciente ha presentado hipoglucemia recurrente, ninguno ha ameritado tratamiento médico adyuvante por hipoglucemia y en ningún paciente existen datos de insuficiencia pancreática endocrina (Diabetes) ó exócrina (falla de crecimiento o esteatorrea).

DISCUSION;

Se desconoce con exactitud la incidencia global de Nesidioblastosis (4,10,27). Se sabe que el 50% de los pacientes pediátricos con hipoglucemia persistente poseen hiperinsulinismo; sobre todo los menores de 1 año de edad (10).

Nuestra serie es breve (5 pacientes en 10 años). Esto nos proporciona una incidencia de 0.5 casos por año; recordemos que nuestra institución no cuenta con maternidad y a ello quizá se agrega el desconocimiento de la patología o poca sospecha diagnóstica, los que pudieran ser factores que influyan sobre la baja incidencia.

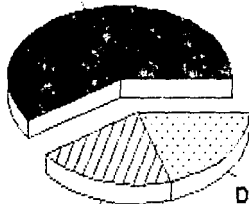
En nuestra serie existió predominio del sexo masculino con 60% de los casos (gráfica 1). En la literatura existen datos confusos al respecto (33,24,27); pero en términos generales no

NEFRODIOBLASTOSIS

TIPO DE SEGUIMIENTO

GRAFICA 20

COMPLETO (3)
60%



INCOMPLETO (1)
20%

DEFUNCION (1)
20%

1983-1992, HIM

se reporta una marcada predilección por algún sexo en particular.

Algunos autores reportan la existencia de un factor hereditario(21,27),en esta serie esto no se documentó.

En relación a algunos datos perinatales de nuestros pacientes(graficas 4,5,6),creemos importante mencionar que no se observó relación con el número de gestación ni con la edad materna.

Llama la atención la incidencia tan elevada de Asfixia Neonatal Severa de 60%,lo cual es muy importante ya que guarda relacion directa con el pronóstico neurológico.Lo anterior parece estar relacionado con la presencia de Macrosomia en 100% de nuestros pacientes y seguramente una inadecuada valoración obstétrica,ya que de los 3 pacientes con Asfixia severa,2 fueron recibidos via vaginal y ambos fueron partos distócicos(retencion de hombros) y los 2 ameritarón maniobras de reanimación.

En cuanto a la edad de inicio de la sintomatología;sabemos que esta es una patologia que predomina en pacientes menores de 1 año de edad y sobre todo en recién nacidos(3),aunque ha sido reportada esporádicamente en pacientes adultos(2). Es lo habitual que se manifieste inicialmente durante la etapa neonatal y ello guarda relación con el grado de afectación de la glándula.Esto significa que en pacientes con afectación difusa la enfermedad se manifiesta más tempranamente(3,27,33).En nuestra serie el 100% de los pacientes inició la sintomatología en etapa de recién

nacido (gráfica 4) y la mayoría de ellos (80%) inclusive antes de las 72 horas de edad. Así mismo esto guardó relación seguramente con el hecho de que el 100% de los casos se presentó con el patrón histológico de afectación difusa. Con respecto a este hecho en la literatura consultada también existen datos no uniformes; para el caso Labrune (34) reporta que solo el 25% de sus pacientes se presentó con la forma de inicio precoz o severa, sin embargo para el caso Landau (27) reporta que un 90% de sus pacientes debuta tempranamente.

Habitualmente el síntoma inicial son las convulsiones; las cuales se refieren como de tipo tónico clónico generalizado (3), este dato fue observado en el 100% de nuestros pacientes (gráfica 5); los otros síntomas que se mencionan guardan relación directa con la hipoglicemia y son de tipo inespecífico (8).

Es importante mencionar que en 60% de nuestros pacientes lo que se inició como letargia e hipotermia evolucionó a apnea y bradicardia, ello condicionó paro cardiorespiratorio característicamente en etapa neonatal en estos 3 pacientes. Es por esta razón que ante cualquier evento de hipoglicemia sobre todo en el período neonatal temprano en que el r.n. es más lábil a estas condiciones, el pediatra debe actuar rápidamente y controlar a toda costa la hipoglicemia, hipotermia y estar listo hasta para proporcionar inclusive soporte ventilatorio de ser necesario.

Como mencionamos anteriormante nuestro hospital es un centro pediátrico de referencia y no cuenta con maternidad,todos nuestros pacientes fueron admitidos en etapa neonatal,el 60% antes de los 14 días de vida(gráfica 6)

Existen otros datos que deben de tenerse en cuenta durante se realiza la exploración física de estos niños,como son , la presencia de macrosomia y hepatomegalia.

Muchos autores(3,4,27,33) los reconocen de una forma constante. En nuestra serie pudimos observarlos en 100 y 60% respectivamente(grafica 7).

Harris(11) ha referido la asociación de Nesidioblastosis con Miocardiopatia de tipo hipertrófico:la etiologia al parecer es secundaria al hiperinsulinismo,aunque tambien se ha reportado como un efecto deletereo del uso crónico del Díasóxido(37) para el control de las crisis de hipoglicemia. En la gráfica 13 podemos observar como solo el 20% de nuestros pacientes pudo catalogarse como sano desde el punto de vista cardiovascular,el hallazgo de una P.C.A.(autopsia) en otro 20% y 40% de nuestros pacientes con evidencia clínica(soplo) y electrocardiografica(bloqueo,hipertrofia de ventrículo izquierdo,etc.) de Miocardiopatia hipertrófica, en un paciente(al único que se le realizó) se corrobora por ecocardiografía.

Otra característica de esta Miocardiopatia es su caracter reversible una vez controlada la hiperinsulinemia.

En nuestros pacientes el hallazgo de esta probable Miocardiopatia es retrospectivo y no intencionado,por ello

durante el seguimiento solo se refiere haber desaparecido el soplo, pero no se realizó un adecuado seguimiento cardiológico completo.

Al mismo tiempo pudimos observar que el Díasóxido se utilizó en tres pacientes (2 de ellos presentaban soplo desde el ingreso), pero únicamente se utilizó máximo una semana; así que esto parece estar a favor de una probable etiología secundaria al Hiperinsulinismo de la Miocardiopatía.

El pronóstico neurológico de los pacientes con Nesidioblastosis es per se precario, durante mucho tiempo se reconoció que al menos el 50% de estos enfermos tenían afectadas severamente sus funciones neurológicas (36). En nuestra serie, la situación se complica aún más al acumularse durante su evolución otros eventos que poseen un efecto sinérgico en la capacidad de producir y perpetuar el daño neurológico (gráfica 9), así observamos que el cuadro convulsivo fue grave en 100% de los casos, el 60% presentó asfixia severa y paro cardiorespiratorio y además el 40% desarrolló Meningitis, lo que quizá estuvo condicionado por la prolongada estancia hospitalaria, uso de cateteres y uso de esteroides con la inmunosupresión subsecuente.

Se mencionan muchos métodos diagnósticos en relación a Nesidioblastosis (3, 8, 27, 33), sin embargo la mayoría de los autores coinciden en el hecho de que ningún método diagnóstico es superior a la relación alterada de INSULINEMIA/GLICEMIA de muestras tomadas simultáneamente y de preferencia; tomadas durante un evento de hipoglicemia (33)

El diagnóstico es seguro si el índice es superior a 0.4 en 4 determinaciones por separado(33,34).

En la gráficas 9 y 10, podemos ver como en estos pacientes no se cumplió con este criterio; ya que en 3 pacientes se efectuó en 3 ocasiones y en los 2 restantes solo se realizó en 2 ocasiones. Del total (global) de 13 determinaciones de la relación insulina/ glicemia; el resultado fue superior a 0.4 en el 62% de los casos (gráfica 11).

Es importante apuntar que en 90% de las determinaciones existió un valor de insulina superior al límite mayor de 10 microunidades en presencia de glicemias bajas o relativamente bajas. Este es un dato importante a tener en cuenta, ya que algunos autores(3,4,5) lo reconocen como un dato diagnóstico seguro, sobre todo en aquellos lugares en donde la toma de muestras simultáneas en un evento hipoglucémico se dificulta por aspectos ajenos a la conveniencia del paciente (horario del laboratorio, etc.)

Una de las características más importantes de la hipoglicemia que presentan los pacientes con Nesidioblastosis, es la ausencia de cetonas en sangre(5,8), la insulina bloquea la producción de esta fuente alternativa de energía. Es por esta razón que dentro de los exámenes de laboratorio útiles en el diagnóstico de esta patología, es importante verificar el nivel de cuerpos cetónicos en sangre, sobre todo el valor del ácido beta hidroxibutírico. Una forma indirecta de hacer esta apreciación es corroborando la ausencia de cetonas en orina. Así mismo

tambien es de utilidad la determinación del valor de somatostatina, recordemos que una de las características de la enfermedad es la inversión de la relación INSULINA/SOMATOSTATINA(35).

En esta serie el caracter no cetósico de la hipoglicemia no se confirmó en ninguno de los casos, unicamente de forma indirecta mediante cetonuria (negativa en 100% de los pacientes) (grafica 9). En esta misma gráfica podemos ver como otro auxiliar diagnóstico como es la determinación del p"ptido "c" (33), la cual se realizó en 40% (2 casos) y que no tuvo ninguna utilidad en esclarecer el diagnóstico.

En las diferentes publicaciones revisadas (3,4,27) se comenta la poca utilidad que tienen en el diagnóstico de esta enfermedad, estudios más sofisticados como: ultrasonido, tomografía axial computada y resonancia magnética nuclear. Lo anterior se confirmó en nuestra serie (grafica 12), ya que ninguno de estos estudios fu" de ayuda, antes bien llama la atención que el más preciso de los tres (resonancia magnética) solo se efectuó en un paciente y proporcionó un resultado falso positivo de tumoración pancreática, lo que se descartó durante la operación.

Schiller y Landau (27) han popularizado un esquema de manejo m" dico escalonado y práctico, además de que con dicho esquema es mas facil utilizar el termino "fracaso del manejo m" dico", puesto que si las hipoglicemias no se controlan en plazo de 5 a 7 días, el paciente se opera.

En las últimas revisiones existe una tendencia cada día más clara a no utilizar esteroides en estos pacientes.

En cambio si se utilizan de entrada una de los dos medicamentos de mayor éxito (Diasóxido y Ocreotide) (27,33,34,40). Siguiendo esta ruta terapéutica y de no obtener control de las crisis de hipoglicemia se utiliza Glucagon como paso previo a la cirugía.

En nuestros pacientes el manejo médico empleado fue similar (gráfica 14). En todos los casos se utilizó dieta hipercalórica en un rango de alrededor de 120 calorías/día, perfusión de glucosa entre 8-16 miligramos/kg/mín, así mismo en 100% de los pacientes se utilizaron esteroides; iniciando con hidrocortisona iv. (5-10mg/kg/día) para luego cambiar a prednisona (1-2mg/kg/día) por vía oral.

El Diasóxido se utilizó en 60% de nuestros enfermos pero por un periodo no mayor de 1 semana, esto debido a que no existe en el país la presentación vía oral (que es la idónea), por ello tuvo que utilizarse por vía iv. (en bolo o en infusión continua). Esto conlleva mucho riesgo sobre todo hipotensión arterial, lo que afortunadamente no se documentó en estos casos.

Es válido mencionar que se utilizaron esteroides en 100% de los pacientes y que el 40% de ellos desarrolló Meningitis durante su evolución. Esto podría estar en relación a inmunosupresión secundaria (gráfica B, 14)

En términos generales en nuestra serie el fracaso del tratamiento médico fue la regla en 100% de los casos. Y en la gráfica 18 vemos como en solo el 20% (1 paciente) se cumplió el criterio de cirugía si las hipoglicemias no se controlan en plazo de 1 semana de manejo médico. En el 60% de ellos se espero alrededor de 1 mes para someterlos a cirugía e inclusive en un paciente se demoró la cirugía durante 7 meses (después de hecho el diagnóstico) a pesar de persistir con convulsiones recurrentes; este paciente como veremos en el seguimiento se encuentra en estado neurovegetativo.

En la gráfica 15 se consigna el estado neurológico de los pacientes al momento de la cirugía, así podemos observar que el 60% de estos niños llegó a cirugía con algún grado de daño neurológico. De el 40% que tenían un estado neurológico adecuado al momento de la operación es importante apuntar que de estos dos pacientes; 1 falleció en el postoperatorio mediato (36 horas) y el otro se encuentra relativamente bien desde el punto de vista neurológico.

Existen autores (3,5,10,17) que consideran que una vez hecho el diagnóstico de Nesidioblastosis, la alternativa quirúrgica es inevitable, aunque hay que tener en consideración algunos reportes aislados (37) de resolución de los síntomas luego de tratamiento médico prolongado sobre todo utilizando Díasóxido y que quizá correspondan a formas leves con patrón histológico focal (27)

La decisión de realizar resecciones pancreáticas más agresivas, se fundamentó en tasas elevadas de reoperación y de tratamiento médico asociado en el postoperatorio(12)

Un aspecto importante es el carácter subjetivo que tienen todas las descripciones quirúrgicas(80%,85%,90%,etc), ya que para tener una valoración más objetiva del grado de resección pancreática sería necesario tener el peso inicial de la glándula y el peso del remanente dejado in situ después de la cirugía.

En la gráfica 18, podemos observar que se administró anestesia general en el 80% de los casos y en el 20% se administró anestesia de tipo regional mediante bloqueo peridural caudal, ninguna de las dos técnicas se asoció a complicaciones de importancia.

En todos nuestros pacientes la resección de la glándula se continuo a la derecha de los vasos mesentéricos superiores (ver figura 2). Al 60% de ellos se les realizó resección del 90% (gráfica 19), en uno de estos pacientes la hipoglicemia recurrió severamente en el postoperatorio, ameritando reoperarse (pancreatectomia total). Durante esta segunda cirugía no se encontró gran regeneración del remanente ni tampoco tejido pancreático ectópico. Lo anterior nos proporciona una tasa de reoperación de 20%, lo cual es similar a lo reportado en otras series(5,6,20).

El 100% de los pacientes tenían el páncreas macroscópicamente normal.

La presencia de complicaciones durante la cirugía fue nula, tampoco observamos en el postoperatorio ninguna de las comunmente descritas (5,6) como: fiebre, atelectasia, íleo o infección de la herida. En relación a las complicaciones médicas, se produjo hiperglicemia en el transoperatorio en 60% de los casos, lo cual se controló con solo disminuir la perfusión de glucosa y ninguno de ellos necesitó insulina. En el postoperatorio inmediato 1 de estos 3 pacientes continuó presentando hiperglicemias frecuentes por lo que se inició insulina cristalina, continuó presentando cuadros alternantes de hipo e hiperglicemia y a las 36 horas de la cirugía falleció a consecuencia de un paro cardiorespiratorio durante un episodio de hipoglicemia luego de la administración de insulina rápida (única defunción de la serie).

Es importante recordar que lo usual es que estos pacientes durante y unos días después de la cirugía presenten hiperglicemia (es lo esperado), la conducta en estos casos debe de ser expectante hasta donde se pueda, ya que es preferible que el paciente tenga hiper y no hipoglicemia. La insulina debe de usarse solo en aquellos pacientes que presentan complicaciones importantes que derivan de la hiperglicemia, sobre todo diuresis osmótica con deshidratación y datos de edema cerebral.

Se menciona una incidencia similar para las formas histológicas difusa y focal (14,27,31).

Nosotros pudimos observar un predominio de 100% del patrón difuso, el cual se reconoce como más agresivo y de inicio más temprano en relación a la sintomatología, por ende de peor pronóstico si se retrasa la cirugía

Se recomienda realizar pruebas de inmuno histoquímica (inmunoperoxidasa) para detectar insulina en cultivo de células pancreáticas cuando hay dudas diagnósticas(14). En esta serie no hubo necesidad de realizar ninguna de estas pruebas.

En relación al seguimiento, en la gráfica 20 vemos como es completo en el 60% de nuestros pacientes en promedio durante 4 años. En 20%(1 paciente) es incompleto ya que el paciente no se presentó a sus citas a la consulta externa y desconocemos su evolución. Y en el 20% restante corresponde a la única defunción de la serie(36 horas de postoperado). La cual ya fue comentada.

De los pacientes en quienes tenemos seguimiento completo(3 pacientes), se detecta morbilidad en el 100% de ellos, existe evidencia de retardo psicomotor leve en 1 paciente(33%) y de tipo severo en el 66% restante(2 pacientes), estos dos pacientes ya llegaron con evidencia de daño neurológico a la cirugía

Si valoramos los resultados de la cirugía en relación al control de la hipoglicemia, vemos que fue exitosa en 80% de los casos. En el paciente que se le realizó en una segunda intervención quirúrgica Pancreatectomía total se mantiene en control con insulina y enzimas pancreáticas de por vida.

En los pacientes con seguimiento completo no se ha detectado hasta ahora Insuficiencia Pancreática Endócrina ni Exócrina. ninguno de ellos ha presentado hipoglicemia recurrente ni tampoco necesidad de tratamiento médico adyuvante

La mortalidad en esta serie correspondió al 20%, lo cual es similar a lo reportado recientemente en la literatura(3,4,5).A este paciente se le realizó estudio post mortem, el cual reveló como causa de muerte un choque mixto(septico y cardiogénico).Había evidencia en el remanente pancreático de Nesidioblastosis tipo difusa y un pequeño hematoma en el lecho pancreático,es decir que la causa de la muerte no estuvo relacionada con el procedimiento quirúrgico.

CONCLUSIONES:

1-La incidencia de Nesidioblastosis en nuestro hospital es inferior a lo reportado en otras series, y corresponde a 0.5 casos por año

2-En nuestro medio la Nesidioblastosis se manifiesta como una enfermedad que se presenta en etapa neonatal temprana(antes de los 7 días de vida)

3-Todos los pacientes son macrosómicos,por ello el riesgo de presentar trauma obstétrico y complicaciones afines es alto.

4-El cuadro clínico característico son convulsiones tónico clónicas generalizadas asociadas a hipoglicemia persistente.

5-La presencia de Hepatomegalia y Soplo cardíaco guarda íntima relación con esta enfermedad.

6-Existe una asociación importante entre Nesidioblastosis y Miocardiopatía Hipertrófica, por ello en todos los pacientes debe de realizarse una valoración cardiológica completa pre y postoperatoria.

7-El diagnóstico es inequívoco en presencia de una relación alterada de INSULINEMIA/GLICEMIA o valores de Insulina sérica mayores de 10 Microunidades/ml.

8-Para llegar al diagnóstico de Nesidioblastosis no son necesarios varios exámenes de laboratorio y estudios de gabinete que frecuentemente se solicitan entre ellos: Determinación de Peptido "c", Ultrasonido Abdominal, TAC de abdomen y Resonancia Magnética Nuclear. No son imprescindibles y no son justificación para demorar la cirugía.

9-La Nesidioblastosis en nuestro medio es una entidad grave que no responde a medidas farmacológicas, por ello una vez hecho el diagnóstico, el manejo debe de ser quirúrgico a la brevedad posible.

10-En el manejo integral de todo paciente en que se sospecha Nesidioblastosis, deben de involucrarse tempranamente al Endocrinólogo y al Cirujano

11-La pancreatectomía de 90% de extensión es el procedimiento de elección en pacientes con esta enfermedad, y en nuestras manos resultó ser una cirugía segura y que carece de complicaciones importantes.

12-Es habitual que en el periodo inmediato después de la cirugía, estos pacientes se presenten con hiperglicemia; su

manejo debe de ser cauteloso, ya que es preferible o más fácil manejar un paciente con hiper que con hipoglicemia, y el uso de insulina debe de reservarse para aquellos casos en que la hiperglicemia sea extrema y ponga en peligro la vida del paciente.

13-La morbimortalidad asociada con esta patología en nuestro medio es por demás significativa y muy superior a la reportada por otros centros.

14-No existe riesgo de insuficiencia Pancreática Exócrina ni Endócrina a corto ni mediano plazo en los pacientes sometidos a Pancreatectomía de 90% por Nesidioblastosis.

15-Es necesario insistir en el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de la enfermedad, ya que en nuestro estudio la mayoría de los pacientes llegaron al acto quirúrgico con daño neurológico severo ocasionado por la hipoglicemia de duración prolongada manejada medicamente en forma infructuosa por mayor tiempo del necesario.

BIBLIOGRAFIA.

1. Laidlaw GF. Nesidioblastoma: the islet tumor of pancreas. Am J Pathol 1938;14:125-134.
- 2 Harnes JK, Geelhoed GW, Thomson NW, et al. Nesidioblastosis in adults. A surgical dilemma. Arch Surg 1981; 116:575-580.
3. Aynsley GA, Polak JM, Blomm SR, et al. Nesidioblastosis of the pancreas: definition of the syndrome and management of severe neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia. Arch of Dis Child 1981;56:496-508.
4. Del Rio A, Tcha MD, Cordero J, La Torre JJ. Hipoglicemia neonatal por hiperinsulinismo y nesidioblastosis. Rev Chilena de Pediatria 1987;58:291-296.
5. Martin LW, Ryckman FC, Sheldon CA. Experience with 95% pancreatectomy and splenic salvage for neonatal nesidioblastosis. Ann Surg 1984, 200:355-359.
6. Warden J, German JC, Buckingham BA. The surgical management of hyperinsulinism in infancy due nesidioblastosis. J Ped Surg 1988; 23:462-465.
7. Cox JN, Guelpa G, Terrapon N. Islet cell hyperplasia and sudden death. Lancet 1976;ii:739-740.
8. Gruppuso PA, Schwartz R, Hypoglicemia in children. Ped in Rev 1989;2:117-124
9. Polak JM, Wigglesworth JS. Islet cell hyperplasia and sudden infant death. Lancet 1976;iii:570-571.

10. Aynsley GA, Illig R. Enhancement by chlorpromazine of hyperglycaemic action of diazoxide. *Lancet* 1975;ii:658-659
11. Harris JP, Ricken AT, Gray RS, Steed RD. Reversible hypertrophic cardiomyopathy associated with nesidioblastosis. *J Ped* 1992; 120:272-274.
12. Moazan F, Rodger BM, Talbert JL, Rosebloom AL, near total pancreatectomy in persistente infantile hypoglicemia. *Arch Surg* 1982; 117:1151-1154.
13. Carassone M, De larue A, Le tourneau JN. Surgical treatment of nesidioblastosis in pediatric age. *J Ped Surg* 1983; 18: 75-79.
14. Taguchi T, Suita S, Hirose R. Histological clasification of nesidioblastosis; efficacy of inmunohistochemical study of neuron specific enolase. *J Ped Surg* 1991;26:770-774.
15. Goudswaard WB, Houthoff HJ, Koudstaal J, Zwierstra RP. Nesidioblastosis in endocrine hyperplasia of pancreas: a secondary phenomenon. *Hum Pathol* 1986;17: 46-52.
16. Rose SR, Chrousos G, Cornblath M, Sidbury J. Management of postoperative nesidioblastosis with zinc-glucagon protamine and oral starch. *J Ped* 1986;108:97-100.
17. Yacovac WC, Baker L, Hummeler K. Beta cell nesidioblastosis in idiopathic hypoglicemia of infancy. *J Ped* 1971;79:226-231.
18. Cambell JR, River SP, Harrison MW. Treatment of hypoglicaemia in infants and children. Surgical considerations. *Am J Surg* 1983;146:21-28.

19. Harken AH, Filler RM, Auruskin TW. The role of total pancreatectomy in treatment of unremitting hypoglycemia of infancy. J Ped Surg 1971;6:284-289.

20. Spitz L, Buick DG, Grant OB. Surgical treatment of nesidioblastosis. Ped Surg Int 1986;1:26-29.

21. Schwartz SS, Rich BH, Lucky AW. Familial nesidioblastosis severe neonatal hypoglycemia in two families. J Ped 1979;95: 44-53.

22. Heitz PV, Kloppel G, Polak JM, Pearse AG. Nesidioblastosis the pathologic basis of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Diabetologia 1977; 26: 632-642.

23. Woolf DA, Leonard JB, Trembath RC, Pembrey ME. Nesidioblastosis evidence for autosomal recessive inheritance. Arch Dis Child 1971; 66:529-530.

24. Wood D, Scopes JW, Polak JM. Idiopathic hypoglycaemia in sibs with morphological evidence of nesidioblastosis of pancreas. Arch Dis Child 1976;51:528-531.

25. Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS: Complicaciones anatómicas en cirugía general, Ed. Mc Graw Hill, MEXICO, 2 Edición, 1988, pp.151-168.

26. Testut L, Jacob O :Tratado de anatomía topográfica, Salvat editores, Madrid, 8 ed., tomo 2, pp135-143

27. Landau H, Schiller M. in Pediatric surgery of liver, pancreas and spleen. WB SAUNDERS company Philadelphia 1991, cap. 13, pp187-195.

28. Welch KJ, in Welch KJPediatric Surgery, year book medical publishers, Chicago, 4 Ed., vol 2, cap. 115. pp. 1086. 1986.
29. Quero J, Sanchez PG, Bescos C. en Cuidados intensivos pediátricos de Ruza. Ediciones Norma, Madrid 2Ed., 1986, cap. 34, pp. 321.
30. Haymond MW.: Hypoglycemia in infants and childrens. Endocrinal metab clin north am. 1989; 18: 211-252.
31. Goosens SA, Gepts W: Difuse and focal Nesidioblastosis. A clinicopathological study of 24 patients with persistent neonatal hyperinsulinaemic Hypoglycemia. Am. J. Surg. Pathol., 1989, 13: 766-775.
32. Ariol I, Kerem E, Schwartz AD : Nesidioblastosis a histological entity? Human Pathol, 1988, 19: 1215-1218
33. Antunes JD, Gefner ME, Lippe BM, Landau BM: Hypoglycaemia in children: Differentiating hyperinsulinaemic from non-hyperinsulinaemic causes. J Ped., 1990, 116: 990-994.
34. Labrune PH, Bonnefont JP, Evaluation of diagnostic and therapeutic methods in hyperinsulinism. A report of 26 cases. Arch Fr. Pediatr, 1989; 46: 167-173.
35. Hirsch HJ, Loo S, Evans N, Crigler JF, Filler Rm. Hypoglycemia of infancy and nesidioblastosis. Studies with somatostatin. N Eng J Med 1977; 296: 1323-1326.
36. Stanley CA, Baker L. Hyperinsulinism in infancy. Diagnosis by demonstration of abnormal response to fasting hypoglycemia. Pediatrics 1976; 57: 702-711.

37. Fajans SS, Floyd TL, Thiffault CA. Further studies on diazoxide supresion on insuline release from anormal tissue in man. Ann NY Acad Sci 1968; 150:261-267.
38. Brodows RG, Campbell RG. Control of refractory fasting hypoglycemia in an patient with suspected insulinoma with diphenil-hydantoin. J Clin Endocrinal Metab. 1974;38:159-161.
39. Brother LE, Carter SK. Pancreatic islet cell carcinoma. Results of therapy with streptozotocin in 52 patients. Ann Intern Med 1973;79: 108-118.
40. Mousa AR, Baker L, Lavelle JM. Hypoclicemic syndrome in infancy and childhood. A surgeons perspective. West J Med 1937;46:585-588.