

11213

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

*[Handwritten signature]*  
COORDINADOR  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
H.G.M.

NESIDIOLASTOSIS EN ADULTOS: COMO UNA CAUSA DE HIPERINSULINISMO  
ORGÁNICO REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE MÉDICO ESPECIALISTA EN  
ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA

DRA CLAUDIA TERESA LARIOS BARRAGÁN.

RESIDENTE DE 2 AÑO DE ENDOCRINOLOGÍA

TUTOR : DRA. EULALIA VALDES LIAZ

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

Médico Adscrito del Servicio de Endocrinología  
Hospital General de México

Profesor Titular del Curso de Especialidad de Endocrinología

TUTOR : DRA. A. SARA ARELLANO MONTAÑO

JEFA DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA



Profesor Adjunto del Curso de Especialidad de Endocrinología

DIRECCION DE ENSEÑANZA

*[Handwritten signature]*

México D.F. a 28 de agosto de 2005

0351645



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.

## AGRADECIMIENTOS

### A MI MAMA ANGELINA:

Por su cariño , comprensión y sobre todo su apoyo moral

### A MI PADRE:

En donde te encuentres gracias por todo

### A MIS HERMANOS :

Salvador por su apoyo económico, José Manuel, Nery , Milagros Valeria, Ana Soledad, Diana

### A MIS MAESTROS:

DRA EULALIA VÁLDES LÍAZ. Por la atención , paciencia, asesoría para concluir este trabajo de tesis así como la enseñanza .

### A TODO EL EQUIPO MÉDICO, DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

DRA EVELYN M. TORRES A. ; DR LEONIDES CORTINAS L.; JAVIER CHAVIRA L. ; DR JORGE YAMAMOTO C. ; DRA. A. SARA ARELLANO M. DR JORGE ESPINOZA

A LAS LICENCIADAS EN NUTRICIÓN : LOURDES MARTÍNEZ Y GABRIELA MACÍAS

A LAS SECRETARIAS : CONCEPCIÓN, TAMARA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recacional.

NOMBRE: Claudia Telesca  
Larios Saragan

FECHA: 22/ Septiembre/2005

FIRMA: 

## INDICE

RESUMEN	2
REVISIÓN MONOGRAFICA	3
CASO CLÍNICO	7
ESTUDIO DE LABORATORIO Y GABINETE	8
ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO	12
DISCUSIÓN	13
BIBLIOGRAFÍA	14

**NESIDIOBLASTOSIS EN ADULTOS: COMO UNA CAUSA DE HIPERINSULINISMO ORGÁNICO REPORTE DE UN CASO**

Larios-Barragán Claudia T.; Váldes-Liaz Eulalia ; Chapa-Azuela Oscar; Soriano Juan; Carrera-González E.

Servicio de Endocrinología. Servicio de cirugía General. Servicio de Patología Hospital General de México.

**Introducción:** Dentro de las causas más frecuentes de hipoglucemia debido a un hiperinsulinismo orgánico en adultos es el insulinoma. La nesidioblastosis es una causa de hipoglucemia en neonatos, pero las publicaciones internacionales acerca de su presentación en adultos es escasa. Su nombre proviene del griego «nesidia» (islote) y «blastos» (germen). La enfermedad se caracteriza por la aparición de hipoglucemia intensa asociada al ayuno debida a una producción desmedida de insulina, sin tumor pancreático ni intestinal demostrable por estudios de gabinete.

**Caso clínico:**

Mujer de 32 años. Antecedentes de importancia: cáncer Cervico-úterino por línea materna. El padecimiento se inicia en 1996 con mareos y pérdida del equilibrio matutino transitorio sin síntomas agregados. Se agrega en enero del 2002 somnolencia matutina y aumento en frecuencia de los mareos acompañados de diaforesis profusa y visión borrosa, llegando a pérdida del estado de despierto. Durante su estancia intrahospitalaria presentó cuadro de hipoglucemia con crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas que requirió administración de glucosa al 50% vía intravenosa

**Examen Físico:** Talla: 1.61 mt Peso: 67Kg IMC: 25.8

No se palpan visceromegalias en abdomen

<u>BASAL (Mayo 2002)</u>		<u>GLUCOSA</u>	
ACTH	17.80 pg/ml (0-48.0)	36 mg/dl	
CORTISOL SERICO	237.0 ng/ml (50-250)		
PEPTIDO C	4.5 ng/ml (0.9-4)		
<b>PRUEBA DE AYUNO</b>			
	96 pg/ml	32 mg/dl + Síntomas de	
	hipoglucemia		
	321 ng/ml	32 mg/dl + Síntomas de	
	hipoglucemia		
	5.0 ng/ml		
ACTH			
CORTISOL SERICO			
PEPTIDO C			
<u>CARGA DE GLUCOSA (75 g) ORAL CON CURVA DE INSULINA / GLUCOSA</u>			
<u>Mayo 2002</u>			
	<u>INSULINA</u>	<u>GLUCOSA</u>	<u>Relac I/G</u>
	BASAL: 8.90 µU/ml (6.0-27.0 µU/ml)	46 mg/dl	0.19
	30 MIN.	118 mg/dl	
	60 MIN.	117 mg/dl	
	120 MIN.	128 mg/dl	
	180 MIN. 16.30 µU/ml	63 mg/dl	0.25
	240 MIN.	133 mg/dl	
	300 MIN. 9.60 µU/ml	55 mg/dl	0.17

Pruebas de función hepática y renal, citometría hemática, perfil tiroideo, perfil de lípidos: normal. Tomografía axial computarizada de abdomen simple y contrastada: cabeza de páncreas de tamaño y forma normal, probable hipoplasia de cuerpo y cola. 12-08-02 Laparotomía diagnóstica y terapéutica. se realizó resección corpocaudal del páncreas. El estudio histopatológico reportó incremento en el número y tamaño de los islotes en forma difusa e inmunorreactividad para insulina en el epitelio ductal. Cursó un postoperatorio sin problemas y es egresada 10 días después de la cirugía. **Conclusiones:** Reportamos un caso con características histopatológicas de nesidioblastosis, rara en adultos. El diagnóstico es difícil por imagen debido al tamaño de las lesiones. Con la resección de páncreas corpocaudal hay una remisión del 70% de hipoglucemias. En nuestra paciente no ha presentado cuadros de hipoglucemia postcirugía e incluso se encuentra con diabetes mellitus tipo-2, presentó embarazo sin complicaciones, actualmente se encuentra con control de insulina. **Bibliografía:** 1.-Am J Surg Pathol 2005;29:524 2.-Endocrine Review 2004; 25: 458-511

## REVISIÓN MONOGRÁFICA

La nesidioblastosis fue descrita por primera vez por George F Laidlaw en 1938, el cual acuñó el término, al referirse a la causa más común de hipoglucemia persistente en neonatos. Se caracteriza por una proliferación anormal de las células de los islotes pancreáticos que afecta en forma difusa a la glándula, formando brotes desde el epitelio ductal. Su nombre proviene del griego «nesidia» (islote) y «blasto» (germen)<sup>1</sup>. En 1971, Yacovac et al, uso este término cuando reportó esos hallazgos en tejidos pancreáticos en 12 infantes con hipoglucemia intratable<sup>2</sup>.

### Epidemiología

En 1975 fue reportado por Sandler el primer adulto con hipoglucemia hiperinsulinémica endógena no asociado a insulino<sup>3</sup>. Desde entonces solo un pequeño número de pacientes han sido publicados en revistas internacionales y nacionales. Este bajo número de pacientes sugiere que la relativa frecuencia de nesidioblastosis es muy baja, se menciona menos del 4%<sup>4,5,6,7,8,9,10,11,12</sup>

### Etiopatogenia

Los recientes avances en los estudios sobre la base molecular de esta enfermedad han puesto de manifiesto la presencia de mutaciones en el canal de potasio ATP-dependiente de los receptores de las sulfonilureas y en la subunidad Kir6.2 del canal rectificador de la corriente de entrada. Estas proteínas son el producto de la expresión de los genes SUR1 y KCNJ11 que se localizan en 11p15.1, 11p15.1. También se han implicado el gen de glucocinasa (GK) y el de la glutamato deshidrogenasa (GLUD1) así como otros todavía sin identificar. La forma focal de la enfermedad es caracterizada por una pérdida fortuita de genes inhibidores de crecimiento impresos maternalmente en el cromosoma 11p15 y una mutación inherente inactivada paterna de los genes SUR1 o Kir6.2<sup>13,14,15,16,17,18</sup>

Estas mutaciones ocasionan alteraciones histológicas y funcionales de los islotes de Langerhans. Cuando hay mutaciones de los genes GK o GLUD1, la enfermedad tiene un carácter autosómico dominante<sup>17,18</sup>

Esto no sucede en los adultos donde se ha reportado un polimorfismo inducido con gel de electroforesis y por falla en la secuencias directas para revelar alguna mutación germinal en el gen MEN-1 sobre el exon 2 y 9.<sup>19</sup>

En la nesidioblastosis, las anomalías histológicas de la estructura pancreáticas se agrupan en hiperplasia adenomatosa focal y anomalías difusas de los islotes. Como consecuencia de estas anomalías, se produce un fallo en la secreción de insulina, no siendo capaces los islotes de reconocer la presencia de hipoglucemia y, por lo tanto, de reducir la secreción de insulina. Los niveles de insulina circulante demasiado elevados promueven la glucogénesis hepática y muscular, causando una reducción de los niveles de glucosa en sangre y la supresión de la formación de ácidos grasos como alternativa energética. El resultado final es una severa hipoglucemia con graves alteraciones neurológicas, que pueden llegar a convulsiones cuando los niveles de glucosa caen por debajo de 20-30 mg/dl <sup>18,19</sup>

### **Cuadro clínico**

La enfermedad se caracteriza por la aparición de hipoglucemia intensa asociada al ayuno debida a una producción desmedida de insulina, sin tumor pancreático ni intestinal demostrable. Puede presentarse también como un síndrome diarreico crónico asociado a una disminución del peso por hiperproducción de secretina y polipéptido pancreático.

Se puede asociar también a obstrucción ductal pancreática, fibrosis quística, gastrinoma, neoplasia endocrina múltiple (NEM-1), poliposis familiar adenomatosa y postcirugía de bypass gástrico <sup>20,21</sup>.

### **Diagnóstico**

El diagnóstico de la nesidioblastosis es a menudo difícil debido al pequeño tamaño de las lesiones y la ecografía durante la cirugía es importante para identificar lesiones múltiples con la administración continua de alimentos o de glucosa.

Posiblemente existan formas subagudas de clínica poco precisa y tan agudas que no lleguen a diagnosticarse y ocasionen muerte súbita, sobre todo en recién nacidos y lactantes. El diagnóstico de hiperinsulinismo logra realizarse a través de pruebas bioquímicas que evidencien hipoglucemia, como es el perfil glucémico, con valores elevados de insulina sérica, así como el índice insulinogénico el cual es igual a la relación glucemia (mg/dL)/insulina (mU/mL) (normal < 3) y el cociente corregido: insulina (mU/mL) x 100/ glucosa (mg/dL)-30 con cifras normales > 50 <sup>21</sup>.

Existen otros métodos diagnósticos que no fueron empleados, entre los que se destacan la dosificación de proinsulina y péptido C, las pruebas de ayuno o estimulación se deben hacer con estricta vigilancia, dado el peligro de secuelas neurológicas por la hipoglucemia severa que se produce. Estos estudios nos permiten el diagnóstico de hiperinsulinismo, habitualmente relativo, pero no definen causa precisa, por lo que rápidamente debe ensayarse

tratamiento médico, encaminado a conservar valores de glucemia por encima de 60mg/dl, que se logra a través de la administración intravenosa continua de glucosa .

Se debe plantear la presencia de una nesidioblastosis toda vez que no se encuentre tumor en la imagenología convencional ni en la exploración quirúrgica, teniendo en cuenta los criterios diagnóstico de nesidioblastosis difusa en adultos (Tabla 1 )<sup>19,20</sup>. Usualmente, los pacientes no presentan en la exploración ninguna señal o síntoma característicos cuando están en condiciones euglucémicas. La presencia de hepatomegalia sugiere un desorden metabólico como galactosemia, enfermedades de almacenamiento del glucógeno o fructosemia<sup>20,21</sup>.

Tabla 1. CRITERIOS HISTOPATOLÓGICOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE NESIDIOBLASTOSIS EN ADULTOS

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
Exclusión de insulinoma por examen Macroscópico, microscopico e Inmunohistoquímico	Muestra irregular y crecimiento ocasional de los islotes
Células beta múltiples con núcleo agrandado e hiperromático y citoplasma claro y abundante	Incremento en el número de los islotes
Islotes con distribución espacial normal en varios tipos de celulares	Islote con estructura lobulada
No actividad proliferativa de las células endocrinas	Macronucleolo en la célula beta

## TRATAMIENTO

El tratamiento inicial consistirá en el control de la hipoglucemia mediante la infusión de glucosa. Los corticoides inducen la glucogenesis y pueden ser útiles para el control de los niveles de glucosa a corto plazo <sup>13</sup>.

El diazóxido es un agente antihipertensivo que relaja los músculos lisos de las arteriolas periféricas y, aunque está químicamente emparentado con las tiazidas, no tiene efectos diuréticos. El diazóxido, inhibe la secreción pancreática de insulina y favorece la secreción hepática de la glucosa. En la actualidad se está enfatizando para el tratamiento de la nesidioblastosis, en el uso del diazóxido de 10-25 mg/kg/d con lo que, en ocasiones, se logra estabilizar la glucemia, sin embargo, se ha demostrado la aparición secundaria de hipertricosis y manifestaciones de extrapiramidalismo. Se debe indicar en pacientes con hipoglucemias moderadas o severas y no rebeldes al tratamiento médico, como una de las primeras indicaciones terapéuticas <sup>15,16</sup>. También se ha utilizado hormona de crecimiento (HGH), con disminución importante del cuadro extrapiramidal e incremento posterior de la velocidad de crecimiento y del apetito, con un excelente control de la glucosa en sangre.<sup>12</sup> Se han utilizado además análogos de la somatostatina (octreótide), con los cuales hasta el momento no se ha demostrado buena tolerancia, a pesar de ser un importante inhibidor de la secreción de la insulina, al parecer es útil sola y por breve tiempo. Todavía se utiliza y es de gran valor el tratamiento quirúrgico en los casos severos donde el tratamiento médico no resulta útil <sup>17</sup>.

Debe realizarse pancreatocmía subtotal (90 %) y dejar pequeña porción al nivel de colédoco. En ocasiones, los cuadros sucesivos de hipoglucemias severas han llevado a la pancreatocmía total, no es común la necesidad de la intervención de Whipple, es decir, lograr extirpar cuidadosamente todo el tejido pancreático, dejando intactos y viables el conducto biliar y el duodeno <sup>11,12, 13, 19</sup>.

## CASO CLÍNICO

Nombre: AVB

Sexo: Femenino

Edad: 32 años

Edo. Civil: Casada

Origen y residencia: Edo. De México

### **ANTECEDENTES HEREDO FAMILIARES**

No hay antecedentes familiares de Diabetes Mellitus sin otros de importancia para el padecimiento actual

### **ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS**

Habitación tipo urbana con todos los servicios intra-domiciliarios básicos

Alimentación: Desde noviembre del 2001 realiza 3-4 tiempos de alimentación con una colación nocturna, siendo su alimentación principalmente carbohidratos con azúcares simples, hasta su ingreso al servicio.

Tabaquismo: Negativo

Ingesta de bebidas alcohólicas: Negativo

Ejercicio: Negativo

### **ANTECEDENTES GINECO-OBSTETRICOS**

Menarca: 13 años Ritmo 28x4 días. G: 1 P: 1

Papanicolaou: Abril 2002 Negativo para malignidad

Método de planificación familiar: Preservativo

### **ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS**

Sin importancia para el padecimiento actual

### **PADECIMIENTO ACTUAL**

Lo inicia hace 6 años aproximadamente al notar ocasionalmente mareo leve matutino al levantarse persistiendo por algunas horas que mejoraba con la ingesta de alimentos, sin presentar otros síntomas.

Desde hace 1 años presenta somnolencia importante matutina que aumenta gradualmente dificultándole despertar hasta que se le administraba algún alimento o bebida con lo que desaparecía la somnolencia.

Posteriormente presenta mareo por algunos segundos en ocasiones asociado a diaforesis moderada que se presentaba intermitentemente, inicialmente se presentaba únicamente durante el transcurso de la mañana gradualmente se llegó a presentar a cualquier hora del día. En una ocasión presenta rápidamente " deterioro del estado de despierto " sic, ignora durante cuanto tiempo que remitió al dársele de tomar un vaso con refresco sin relajación de esfínteres ni déficit neurológico posterior.

Los eventos se incrementan en frecuencia presentándolo 1-3 veces por semana asociándose temblor fino distal de extremidades superiores, diplopía ocasional, dismetría, bradialia, brapsiquia, que de igual forma mejoraba con la ingesta de alimentos,

Acude a médico particular en noviembre del 2001 quien solicita química sanguínea en donde se detecta glucosa venosa de ayuno de 33 mg/dL encontrándose asintomática indicándole que incremente el número de tiempos de alimentación a 3-4 por día con lo que nota discreta mejoría, con incremento gradual de peso reportando un peso promedio de 56 kg con aumento de 10 kg desde entonces hasta la fecha actual.

Acude a valoración por nuestro servicio en abril del 2002 solicitando en la consulta externa glucosa venosa de ayuno reportándose de 56 mg/dL decidiendo su ingreso para estudio.

### **EXPLORACIÓN FÍSICA**

TA 120/80 FC 60 x min Temp. 37 ° C Peso 67 Kg Talla 1.61 metros IMC 25.8

reportando un peso promedio de 56 kg con aumento de 10 kg desde entonces hasta la fecha actual.

Acude a valoración por nuestro servicio en abril del 2002 solicitando en la consulta externa glucosa venosa de ayuno reportándose de 56 mg/dL decidiendo su ingreso para estudio.

### EXPLORACIÓN FÍSICA

TA 120/80 FC 60 x min Temp. 37 ° C Peso 67 Kg Talla 1.61 metros IMC 25.8

Paciente femenino con edad aparente similar a la cronológica, complexión media, sin alteraciones de postura o marcha, alerta orientada en tiempo, lugar y persona.

Funciones Mentales Superiores: Sin compromiso, juicio, memoria, cálculo normales.

Pares craneales: Sin alteraciones

Cráneo sin alteraciones, ojos con pupilas isocóricas normoreflexicas, fondo de ojo normal, cavidad oral bien hidratada con caries dental en molares inferiores.

Cuello sin lograrse palpar tiroides, pulsos carotídeos normales sin presencia de soplos.

Tórax normolíneo, mamas simétricas sin alteraciones, área cardiaca sin alteraciones, área pulmonar sin alteraciones.

Abdomen blando no se encuentran visceromegalias, sin puntos dolorosos, peristalsis presente adecuada en frecuencia e intensidad.

Extremidades: Con adecuado tono, reflejos osteotendinosos normales, llenado capilar normal.

### EVOLUCION

Durante su estancia se presentó el día 1 Mayo del 2002 somnolencia matutina rápidamente progresiva llegando al estupor presentando crisis convulsiva tónico clónica con duración de menos de 1 min. se realiza glucosa capilar reportándose de 31 mg/dL por lo que se administra solución glucosada al 50% 25 cc revirtiendo la sintomatología recuperando estado de despierto .

El 8 de Mayo del 2002 durante la mañana posterior a ayuno para tomar de muestras séricas, presenta nuevamente indiferencia al medio, bradialia, bradipsiquia se documenta glucosa de 32 mg/dL administrándose nuevamente solución glucosada revirtiendo la sintomatología.

Se realiza laparotomía diagnóstica y terapéutica, con biopsia trasoperatoria reportando hipertrofia de células de los islotes, con núcleos crecidos e hiperromáticos por lo que se procede a resección corpocaudal del páncreas del 80%. Curso trasoperatorio sin complicaciones.

Se realizaron mediciones de glucosa durante y posterior a cirugía con elevación de glucosa a 90 mg/dl, el seguimiento a los 2 meses mostró glucemia en ayuno de 188 mg/dl por lo que se inicia insulina a dosis de 0.3 UI/Kg/día.

Cursó con embarazo del 2003 al 2004 sin complicaciones prenatales, ni posterior al parto, solo se realizó ajuste de insulina

### ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE

FECHA	ESTUDIO	RESULTADO
16 ABRIL 2002	PERFIL DE LÍPIDOS, TIROIDES	NORMAL
17 ABRIL 2002	USG ABDOMINAL	NORMAL
2 MAYO 2002	CARGA DE GLUCOSA (75 g) ORAL CON CURVA DE INSULINA / GLUCOSA	INSULINA GLUCOSA BASAL : 8.90 $\mu$ U/ml (6.0-27.0 $\mu$ U/ml ) 46 mg/dl 30 MIN. 118 mg/dl 60 MIN.

reportando un peso promedio de 56 kg con aumento de 10 kg desde entonces hasta la fecha actual.

Acude a valoración por nuestro servicio en abril del 2002 solicitando en la consulta externa glucosa venosa de ayuno reportándose de 56 mg/dL decidiendo su ingreso para estudio.

### EXPLORACIÓN FÍSICA

TA 120/80 FC 60 x min Temp. 37 ° C Peso 67 Kg Talla 1.61 metros IMC 25.8

Paciente femenino con edad aparente similar a la cronológica, complexión media, sin alteraciones de postura o marcha, alerta orientada en tiempo, lugar y persona.

Funciones Mentales Superiores: Sin compromiso, juicio, memoria, cálculo normales.

Pares craneales: Sin alteraciones

Cráneo sin alteraciones, ojos con pupilas isocóricas normoreflexicas, fondo de ojo normal, cavidad oral bien hidratada con caries dental en molares inferiores.

Cuello sin lograrse palpar tiroides, pulsos carotídeos normales sin presencia de soplos.

Tórax normolíneo, mamas simétricas sin alteraciones, área cardiaca sin alteraciones, área pulmonar sin alteraciones.

Abdomen blando no se encuentran visceromegalias, sin puntos dolorosos, peristalsis presente adecuada en frecuencia e intensidad.

Extremidades: Con adecuado tono, reflejos osteotendinosos normales, llenado capilar normal.

### EVOLUCION

Durante su estancia se presentó el día 1 Mayo del 2002 somnolencia matutina rápidamente progresiva llegando al estupor presentando crisis convulsiva tónica clónica con duración de menos de 1 min. se realiza glucosa capilar reportándose de 31 mg/dL por lo que se administra solución glucosada al 50% 25 cc revirtiendo la sintomatología recuperando estado de despierto .

El 8 de Mayo del 2002 durante la mañana posterior a ayuno para tomar de muestras séricas, presenta nuevamente indiferencia al medio, braditalia, bradipsiquia se documenta glucosa de 32 mg/dL administrándose nuevamente solución glucosada revirtiendo la sintomatología.

Se realiza laparotomía diagnóstica y terapéutica, con biopsia trasoperatoria reportando hipertrofia de células de los islotes, con núcleos crecidos e hiper cromáticos por lo que se procede a resección corpocaudal del páncreas del 80%. Curso trasoperatorio sin complicaciones.

Se realizaron mediciones de glucosa durante y posterior a cirugía con elevación de glucosa a 90 mg/dl, el seguimiento a los 2 meses mostró glucemia en ayuno de 188 mg/dl por lo que se inicia insulina a dosis de 0.3 UI/Kg/día.

Cursó con embarazo del 2003 al 2004 sin complicaciones prenatales, ni posterior al parto, solo se realizó ajuste de insulina

### ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE

FECHA	ESTUDIO	RESULTADO
16 ABRIL 2002	PERFIL DE LÍPIDOS, TIROIDES	NORMAL
17 ABRIL 2002	USG ABDOMINAL	NORMAL
2 MAYO 2002	CARGA DE GLUCOSA (75 g) ORAL CON CURVA DE INSULINA / GLUCOSA	INSULINA GLUCOSA BASAL : 8.90 $\mu$ U/ml (6.0-27.0 $\mu$ U/ml ) 46 mg/dl 30 MIN. 118 mg/dl 60 MIN.

7 MAYO 2002	BIOMETRÍA HEMÁTICA, QUÍMICA SANGUÍNEA, EXAMEN GENERAL DE ORINA, DEPURACIÓN DE CREATININA, PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA	Normal
7 MAYO 2002	CORTISOL URINARIO	21 µg/24 hrs (20.90) con GLUCOSA 32 mg/dl
9 MAYO 2002	<b>BASAL</b> ACTH CORTISOL SERICO PEPTIDO C <b>PRUEBA DE AYUNO</b>	GLUCOSA 17.80 pg/ml (0-18.0) 36 mg/dl 237.0 ng/ml (50-250) 4.5 ng/ml (0.9-4)
	ACTH CORTISOL SERICO PEPTIDO C	96 pg/ml 32 mg/dl + Síntomas de hipoglucemia 321 ng/ml 32 mg/dl + Síntomas de hipoglucemia 5.0 ng/ml
14 MAYO 2002	TAC DE PÁNCREAS	Cabeza de páncreas de tamaño y forma normal probable hipoplasia de cuerpo y cola.
17 MAYO 2002	USG TRANSENDOSCOPICO	Cabeza con ecogenicidad heterogénea, tamaño y aspecto normal, cuello y conducto normal, cola de dimensiones pequeñas pb. Hipoplasia con escaso parénquima.
17 MAYO 2002	CURVA DE INSULINA / GLUCOSA EN RESPUESTA A LA ADMISTRACION 1 mg DE GLUCAGÓN SUBCUTÁNEO	INSULINA GLUCOSA BASAL : 11.90 µU/ml (6.0-27.0 µU/ml ) 39 mg/dl 5 MIN. 44 mg/dl 10 MIN. 37.80 µU/ml 68 mg/dl 15 MIN. 82 mg/dl 30 MIN. 118 mg/dl 60 MIN. 13.70 µU/ml 126 mg/dl 90 MIN. 32.8 µU/ml 70 mg/dl
19/mayo/2002	GLUCAGÓN	191.07 pg/ml (55-177 pg/ml) con GLUCOSA de 39 mg/dl
27 MAYO 2002	MONITOREO GLUCOSA CAPILAR DE 24 HRS.	07:00hrs 50mg/dl 11:00 67 (postprandial) 14:00 40 16:00 126 (postprandial) 19:00 73 22:00 88 (postprandial) 24:00 84 02:00 75 04:00 57

**CATETERISMO SELECTIVO CON MUESTREO DE INSULINA  
(12/JUNIO/2002)**

Muestras	insulina
Basal	38.17
M1	25.854
M2	27.77
M3	25.45
M4	12.68
M5	25.64
M6	20.32
M7	9.61
M8	13.67
M9	15.51

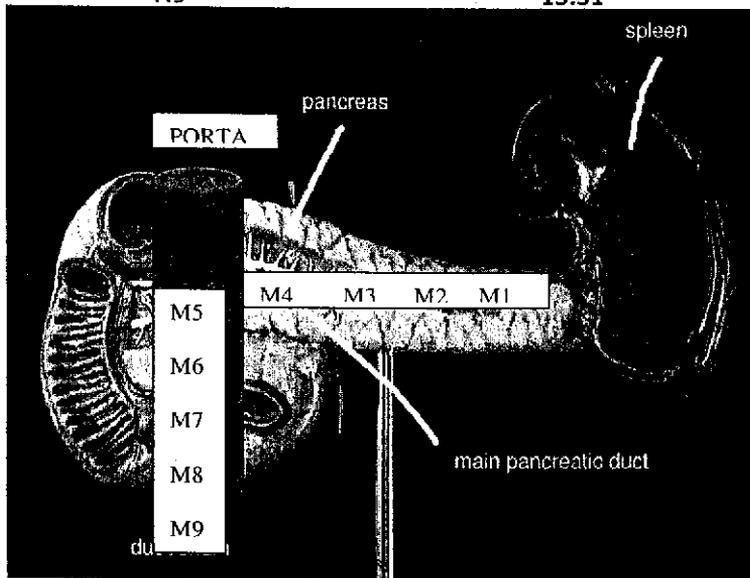


Imagen 1. ULTRASONIDO TRASENDOSCÓPICO DE PÁNCREAS  
E HÍGADO



Imagen 2. TOMOGRAFÍA COMPUTADA DE ABDOMEN CON  
CORTES FINOS EN PÁNCREAS E HÍGADO

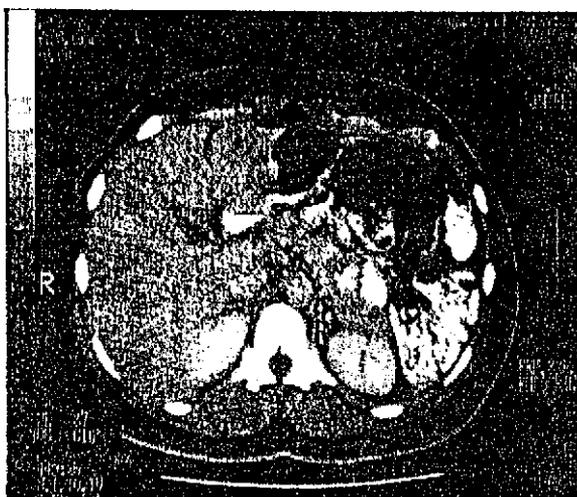


Imagen 3. Tinción con hematoxilina y eosina que muestra los islotes del páncreas con núcleos de la célula beta: Grandes, hiperromáticos, sin actividad

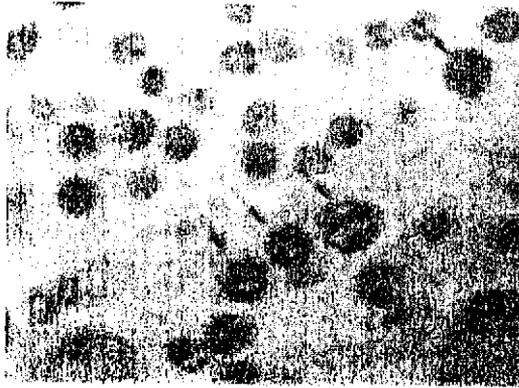
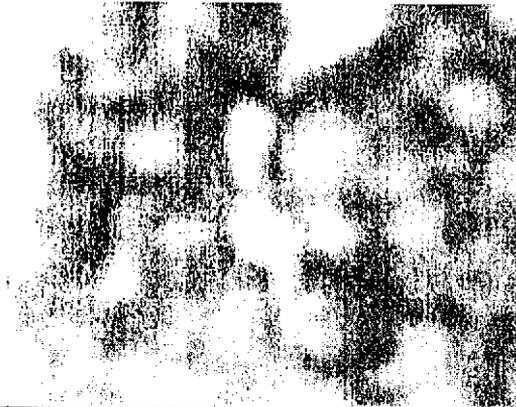


Imagen 4 INMUNOHISTOQUÍMICA  
CON TEJIDO POSITIVO FUERTEMENTE PARA INSULINA



Archivos de patología. H.G.M. 12/Agosto/2002  
Anticuerpos monoclonales utilizados obtenidos de  
Dako corp fueron: antiinsulina, antigastrina ,  
antiglucagón y antipolipéptido pancreático

## DISCUSIÓN

Desde hace varios años se han reportando casos aislados y últimamente serie de casos de nesidioblastosis en adultos como una entidad rara que va en aumento ya sea asociada a otras patologías o como consecuencia de cirugía de bypass gástrico <sup>1,12, 13, 22</sup>.

Dentro de las causas de hiperinsulinemia orgánica las 2 entidades reconocidas son: 1) insulinoma esporádico o asociado a MEN 1 y 2) nesidioblastosis <sup>20, 21</sup>.

La nesidioblastosis definida como la hipertrofia de las células beta que se originan en el epitelio ductal, contribuyen en menos del 4% a los casos de hiperinsulinismo orgánico en el adulto. En los casos de nesidioblastosis en neonatos han sido atribuidos a mutaciones inactivadas de los genes de los canales  $K^{ATP}$  de la membrana celular, esto no es el caso de los adultos ya que se ha demostrado un incremento en el polimorfismo en el gen MEN1 sobre el exon 2 y recientemente publicados por Anlauf M et al en una serie de 15 casos reportados en adultos alemanes y austriacos <sup>19</sup>.

El cuadro clínico de los pacientes con nesidioblastosis se caracteriza por la presencia de síntomas neuroglucopénicos y adrenérgicos, corroborando la existencia de hipoglucemia, es esencial demostrar la concurrencia de hiperinsulinemia en una determinación asilada o durante una prueba de ayuno de 72 hrs

En nuestra paciente se presentó con hipoglucemia e hiperinsulinemia orgánica, se contemplo al insulinoma como primera posibilidad por lo que se realizó arteriografía ya que es el estudio más sensible para la localización de insulinoma resultando negativo. La presencia de nesidioblastosis en adultos es una entidad rara observada en adultos, cuyo diagnóstico es imposible por el cuadro clínico, pruebas bioquímicas o por estudios de imagen, motivo por el cual se han usado criterios histopatológicos para establecer el diagnóstico <sup>19, 20</sup>.

Histológicamente los cambios reportados en nuestra paciente fueron caracterizados por la presencia de células de los islotes con núcleo agrandados e hipercromáticos, encontrándose en casi todas las células de los islotes y el estudio de inmunohistoquímica con fuerte positividad para anticuerpos antiinsulina, lo cual se correlaciona a lo reportado en la literatura.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Laidlaw GF. Nesidioblastoma, the islet tumor of the pancreas. *Am J Pathol.* 1938;14:125-134
- 2.- Yacovac WC, Baker L, Hummler K. Beta cell nesidioblastosis in idiopathic hypoglycemia of infancy. *Pediatrics.* 1971;79:226-231
- 3.- Sandler R, Horwitz DL, Rubenstein AH, et al. Hypoglycemia and endogenous hyperinsulinism complicating diabetes mellitus: application of the C-peptide assay to diagnosis and therapy. *Am J Med* 1975;59:730-736
- 4.- Albers N, Löhr M, Bogner U, et al. Nesidioblastosis of the pancreas in an adult with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Am J Clin Pathol.* 1989;91:336-340
- 5.- Campbell IL, Harrison LC, Ley CJ, et al. Nesidioblastosis and multifocal pancreatic islet cell hyperplasia in an adult: clinicopathologic features and in vitro pancreatic studies. *Am J Clin Pathol.* 1985;84:534-541
- 6.- Harness JK, Geelhoed GW, Thompson NW, et al. Nesidioblastosis in adults: a surgical dilemma. *Arch Surg.* 1981;116:575-580
- 7.- Kaczirek K, Soleiman A, Schindl M, et al. Nesidioblastosis in adults: a Challenging cause of organic hyperinsulinism. *Eur J Clin Invest.* 2003;33:488-492
- 8.- Service FJ, Natt N, Thompson GB, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 ;84 :1582-1589
- 9.- Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome: an update in 10 surgically treated patients. *Surgery.* 2000;128:937-944
- 10.- Van Der Wal BC, De Krijger RR, de Herder WW, et al. Adult hyperinsulinemic hypoglycemia not caused by an insulinoma: a report of two cases. *Virchows Arch.* 2000;436:481-486
- 11.- Witteles RM, Straus FH II, Sugg SL, et al. Adult-onset nesidioblastosis causing hypoglycemia: an important clinical entity and continuing treatment dilemma. *Arch Surg.* 2001; 136:656-663

- 12.- Espinoza de los Monteros AL, Robledo F, Cabrera L, et al. Nesidioblastosis como una manifestación extracolónica asociada a poliposis familiar adenomatosa. *Rev Gastroenterol Mex.* 2001; 66: 46-49
- 13.- de Lonlay P, Fournet JC, Rahier J, et al. Somatic deletion of the imprinted 11p15 region in sporadic persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy is specific of focal adenomatous hyperplasia and endorses partial pancreatectomy. *J Clin Invest.* 1997;100:802-807
- 14.- Glaser B, Kesavan P, Heyman M, et al. Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation. *N Engl J Med.* 1998;338:226-230
- 15.- Sempoux C, Guiot Y, Dahan F, et al. The focal form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: morphological and molecular studies show structural and functional differences with insulinoma. *Diabetes.* 2003;52:784-794
- 16.- Stanley CA, Lieu YK, Hsu BY, et al. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med.* 1998;338:1352-1357
- 17.- Thomas PM, Cote GJ, Wohlik N, et al. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science.* 1995;268:426-429
- 18.- Verkarre V, Fournet JC, de Lonlay P, et al. Paternal mutation of the sulfonylurea receptor (SUR1) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia. *J Clin Invest.* 1998;102:1286-1291
- 19.- Anlauf M, Wieben D, Perren A et al. Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia in 15 adults with diffuse nesidioblastosis. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:524-533
- 20.- Gregory A Kaltsas et al. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocrine Review* 2004; 25: 458-511
- 21.- Canto Jairala JA, Herrera MF, Gamboa Domínguez A et al. Los tumores endocrinos del páncreas en una institución mexicana. *Rev Invest Clin* 1997;49:25-30
- 22.- Service FJ et al. Hyperinsulinemic Hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-Bypass surgery. *N Engl J Med* 2005;353:249-254