

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**NESIDIOBLASTOSIS DIFUSA**  
**(HIPOGLUCEMIA HIPERINSULINÉMICA PERSISTENTE DE LA INFANCIA)**  
**ESTUDIO CLINICO PATOLOGICO DE DOS CASOS**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA**  
**JOSELITO HERNÁNDEZ PICHARDO**  
**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN**  
**PEDIATRIA MÉDICA**

**TUTOR DE TESIS: NELLY ALTAMIRANO BUSTAMANTE**



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 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.

NESIDIOBLASTOSIS DIFUSA  
(HIPOGLUCEMIA HIPERINSULINÉMICA PERSISTENTE DE LA INFANCIA)  
ESTUDIO CLINICO PATOLOGICO DE DOS CASOS

---

Dr. José N. Reynes Manzur  
Director de Enseñanza

---

Dr. Guillermo Sólon Santibáñez  
Profesor Titular del Curso de Pediatría

---

Dra. Mirella Vázquez Rivera  
Jefe del Departamento de Pre y Postgrado

---

Dra. Nelly Altamirano Bustamante  
Tutor

---

Dra. Leticia Bornstein Quevedo  
Co-tutor

## **CONTENIDO**

**RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN**

**JUSTIFICACIÓN**

**REPORTE DE CASOS.**

**DISCUSIÓN**

**BIBLIOGRAFÍA**

## RESUMEN

El término nesidioblastosis lo utilizó inicialmente Laidlaw (1938) para indicar la diferenciación anormal de células ductales blásticas en células endocrinas de los islotes pancreáticos secretoras de insulina. En la actualidad se denomina hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia, y, es la causa más importante de hipoglucemia persistente en el recién nacido y en el lactante. Diversos autores han hecho referencia a las anomalías histológicas en la nesidioblastosis y coinciden de modo general que presentan en un incremento en el área total ocupada por células endocrinas, fuera de los islotes de Langerhans, que se distribuyen en grupos entre las células epiteliales ductales. Clínicamente los pacientes desarrollan hipoglucemia intratable y grave, generalmente antes de los seis meses, con convulsiones frecuentes que pueden llevar a daño neurológico con retraso mental y muerte súbita neonatal. El tratamiento de elección es la pancreatectomía casi total. En el Instituto Nacional de Pediatría se han estudiado aproximadamente ocho casos de nesidioblastosis. Sin embargo, únicamente en dos pacientes ha sido posible documentarlos con el estudio postmortem. Debido a que la morbi-mortalidad es alta, se consideró importante realizar un reporte con una revisión amplia de los aspectos clínicos y morfológicos.

Se presentan dos casos, el primero a los 21 días y el segundo al mes de edad, ambos presentaron hipoglucemias graves, persistentes y resistentes al tratamiento. Los estudios de laboratorio: Cociente insulina-glucosa mayor de 0.4 llegando hasta valores de 14.3, con requerimientos de glucosa intravenosa mayores de 6-8 mg/kg/min. A los dos pacientes se les realizó pancreatectomía del 95%, y los especímenes quirúrgicos fueron estudiados a través del microscopio óptico y con técnicas de inmunohistoquímica para cromogranina, sinaptofisina, enolasa neuronal específica, insulina, glucagón, polipéptido pancreático, bombesina y VI. Los hallazgos anatomopatológicos permitieron corroborar el diagnóstico clínico.

Caso 1: Características morfológicas con nesidioblastosis difusa. Aumento en volumen y número de nidos y grupos de células endocrinas. Se realizó inmunohistoquímica y las células endocrinas resultaron intensamente positivas para cromogranina

Caso 2: Aumento en volumen y número de nidos y grupos de células endócrinas en paciente con nesidioblastosis difusa. Positividad para cromogranina en las células  $\beta$  del páncreas.

La nesidoblastosis es un trastorno endocrino poco frecuente, pero debe sospecharse ante un lactante o recién nacido con historia temprana de hipoglucemias graves, persistentes y resistentes al tratamiento. Los estudios anatomopatológicos e inmunohistoquímicos son de vital importancia para corroborar el diagnóstico, el incremento en el área total ocupada por células secretoras de insulina, es el hallazgo morfológico más importante obtenido por nosotros, lo cual coincide con los reportado por otros autores.

## **INTRODUCCIÓN.**

En 1938, Laidlaw, utilizó por primera vez el término de nesidioblastosis para describir la hiperplasia de los islotes de Langerhans asociado, con hipoglucemia severa recurrente, elevación anormal de péptido C, insulina sérica y proinsulina. La nesidioblastosis representa la causa más grave de hipoglucemia en los neonatos, si no es adecuadamente tratada ocasiona daño cerebral grave e incluso la muerte (1, 2, 5,12).

El termino nesidioblastosis ha sido desplazado por diversos sinónimos, incluyendo hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia (HHPI), siendo este el término más comúnmente utilizado. Hay 2 subtipos de HHPI descritos, el primero es la hiperplasia adenomatosa focal y la segunda la hiperplasia adenomatosa difusa, caracterizadas por alteraciones morfológicas y bioquímicas de las células beta. Recientemente se han evidenciado las bases moleculares de esta condición permitiendo el descubrimiento de una serie de mutaciones en los canales de potasio sensibles a ATP [es un complejo funcional del receptor de sulfonilurea 1 y un receptor central de los canales de potasio] que regulan la secreción de insulina. Se han estudiado los genes de las enzimas glucocinasa y glutamato deshidrogenasa (1,2).

La HHPI es una enfermedad heterogénea desde el punto de vista clínico, genético y fisiopatológico. La mayoría de los casos son esporádicos, sin embargo, las

formas familiares raras, se asocian a consanguinidad e involucran defectos en cuatro genes (9,14):

1. Gen del receptor de alta afinidad por las sulfonilurea de las células beta del páncreas.
2. Gen rectificador central de los canales de potasio.
3. Gen de la glucocinasa.
4. Gen glutamato deshidrogenasa

Aunque existe poca información con respecto a la frecuencia de la enfermedad, la incidencia estimada en EUA es de 1/50,000 niños (14). La principal causa de muerte es la hipoglucemia grave prolongada sin tratamiento. Las complicaciones que ocasionan la mayor morbilidad son convulsiones, retraso en el desarrollo, y déficit neurológico focal secundario a disfunción neurológica permanente (21).

Los niveles de glucosa, cetonas y niveles de insulina podrían obtenerse en los pacientes con hipoglucemia (glucosa sérica menor de 60 mg/dl). La definición de hipoglucemia en neonatos es dependiente de la edad gestacional por lo tanto los valores pueden ser aun mas bajos que los que se describen aquí.

- El hallazgo de hipoglucemia no cetósica en asociación con niveles elevados de insulina (mayor de 10  $\mu$ U/mL) apoyan el diagnóstico de hiperinsulinismo.
- La relación insulina-glucosa puede ser mayor de 0.4 (valor normal menor de 0.3)

- Glucosa/Kg/min sostenida por arriba de 10 mg/kg/min es consistente con una exagerada actividad de la insulina.

Los niveles de la hormona de crecimiento y el cortisol están usualmente elevados en la toma de muestra durante los episodios de hipoglucemia (respuesta normal y apropiada a la hipoglucemia) y son normales dentro de los períodos normoglicemia.

El uso de glucosa intravenosa mayor de 10 mg/kg/min para mantener normoglicemia sustenta el diagnóstico de nesidioblastosis (1,12).

Para identificar lesiones focales es posible utilizar ultrasonografía, tomografía computarizada o resonancia magnética, sin embargo, en algunos casos son lesiones muy pequeñas y difíciles de identificar por estos métodos. En el caso de nesidioblastosis difusa, no hay estudios de imagen disponibles para el diagnóstico. (14).

Morfológicamente se han clasificado en dos subtipos: focal y difusa (9). En su forma clásica la nesidioblastosis difusa muestra aumento del volumen de células endocrinas, los cuales forman nidos con variabilidad de tamaño y células sueltas que alternan con la porción exócrina (Figura 1). Aunque las células  $\beta$  son las más prominentes, también se ha identificado aumento en el número de otros tipos celulares. Estas células son grandes con núcleos gigantes (mayor área que en islotes normales) y citoplasma eosinófilo. La presencia de nucleomegalia (Figura



2) se ha propuesto como un marcador de nesidioblastosis difusa, ya que en la forma focal no se observa (1, 9, 10,19).

Figura 1. Aumento en el volumen de células endocrinas que forman grupos y nidos pequeños.

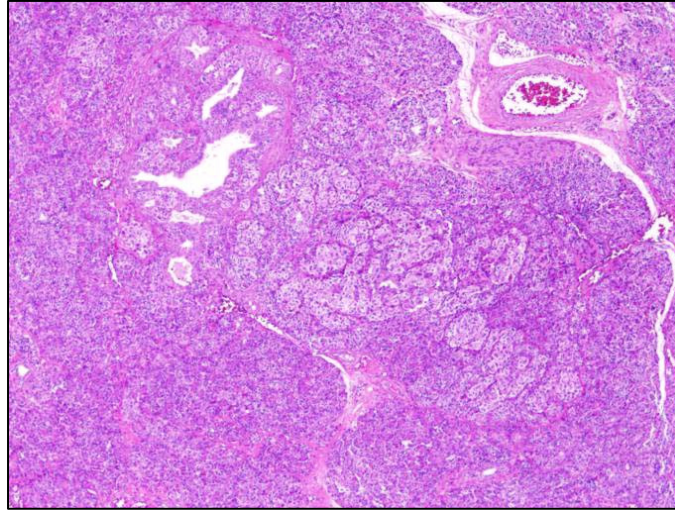
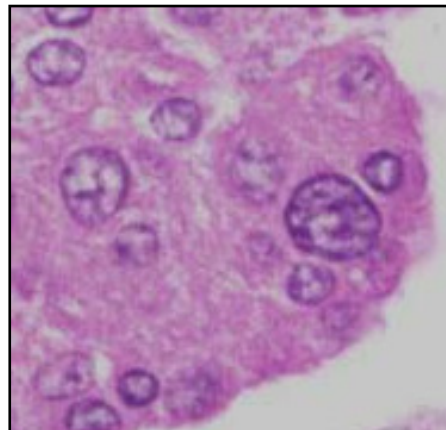


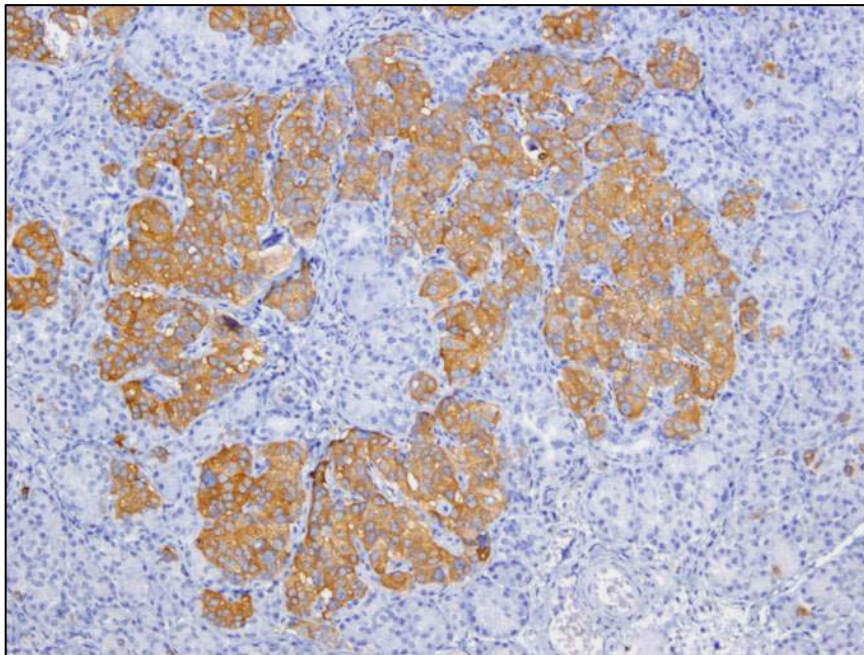
Figura 2. Nesidioblastosis difusa. Se observa nucleomegalia en células  $\beta$  de los islotes de Langerhans.



En la forma focal se observa una proliferación de células de los islotes localizada y bien delimitada en el páncreas. Morfológicamente, muestran patrón lobulado que recuerda la estructura normal de los islotes de Langerhans. Este patrón lobulado de mini-islotes es la característica morfológica que diferencia la nesidioblastosis focal de un adenoma (10).

En ambos, las células proliferantes producen diversas hormonas, sin embargo, solamente la producción de insulina produce un síndrome clínico grave (Figura 3).

Figura 3. Positividad para insulina en células  $\beta$  de los islotes de Langerhans en nesidioblastosis difusa.



El tratamiento de la hipoglucemia es esencial. Los pacientes pueden requerir de infusión continua de glucosa, así mismo también se puede administrar glucagon de urgencia para mantener niveles sanguíneos de glucosa adecuados. Corticoesteroides como la prednisona, la prednisolona y metilprednisolona incrementan la gluconeogénesis. Aunque su acción no es inmediata, pueden ser utilizados por periodos cortos para mantener los niveles de glucosa adecuados. Los efectos adversos del uso prolongado de los esteroides limitan su uso a largo plazo, ya que reduce la respuesta inmune como efecto temprano. El uso a largo plazo puede causar catarata y disminución de la densidad ósea. Los corticoesteroides, por lo general, no son utilizados mas que por un breve período; el diazóxido el octreótido y el nifedipino son terapias de mantenimiento a largo plazo.

El diazóxido es un agente antihipertensivo que relaja el músculo liso de las arteriolas periféricas, se ha relacionado con los fármacos tiazídicos pero no tiene efecto diurético. El diazóxido inhibe la secreción pancreática de insulina, estimulando la liberación de glucosa hepática y la liberación de catecolaminas. El diazóxido no causa retención de agua y sodio y puede ser utilizada en pacientes con insuficiencia cardiaca y congestiva o con pobre reserva cardiaca. La hipertrichosis, las fascies toscas, la disminución de niveles de inmunoglobulina G y coma hiperosmolar no cetósico se han asociado con su utilización a largo plazo. Los pacientes deben de ser monitorizados por hipotensión secundaria, especialmente, durante su administración IV ya que reduce rápidamente la presión sanguínea. Con frecuencia se usa para el tratamiento de la hipoglucemia (14).

El octreótido (sandostatina) es un análogo de la somatostatina de acción prolongada. Tiene una serie de funciones endocrinas, incluyendo la inhibición de la liberación de insulina. La mayoría de los pacientes desarrollan tolerancia al octreótido requiriendo incremento de las dosis. Su utilización a largo plazo es limitada ya que suprime la hormona de crecimiento y disminuye el crecimiento lineal. Los efectos adversos del octreótido pueden ser tan graves que el crecimiento del niño deber ser cuidadosamente vigilado durante la terapia. Entre las complicaciones tardías se han reportado la presencia de cálculos biliares y retención aguda de orina. También, el octreótido suprime la hormona estimulante de tiroides, pero clínicamente el hipotiroidismo es raro. Es común la distensión abdominal leve (2, 4,6).

El Nifedipino es un bloqueador de los canales de calcio que ayuda a reducir el transporte de calcio hacia las células  $\beta$ , lo cual es necesario para evitar la secreción de insulina. Los efectos ocurren con dosis más bajas que las utilizadas para la angina de pecho. Los efectos adversos observados a dosis bajas son mínimos (4).

Los pacientes deben de utilizar un glucómetro en casa para medir los niveles de glucosa y acudir a revisiones periódicas con el médico para reajustar las dosis de los medicamentos. Cuando hay cambio de medicamentos se deben de monitorizar mas frecuentemente los niveles de glucosa o después del ajuste de dosis. Durante la enfermedad, disminuye la succión oral, lo que da un alto riesgo de hipoglucemia. Los pacientes con vómitos persistentes, requieren de

hospitalización para la administración de glucosa intravenosa hasta que toleren la vía oral.

La distinción entre lesión focal y difusa es crítica en la planeación de un tratamiento quirúrgico, el cual está indicado si la terapia médica no mantiene normoglicemia, si se identifica una lesión discreta o si los familiares del paciente son incapaces de llevar a cabo una terapia médica adecuada (5,19).

En un estudio, el 50% de los pacientes con hiperinsulinismo congénito requirió de pancreatometomía para obtener un adecuado control de la glucosa (5). Si la lesión focal puede ser identificada se realiza escisión y el pronóstico es excelente. Muchos pacientes mantienen rangos de valores de glucosa dentro de parámetros normales sin necesidad de medicamentos o de dieta integral. Algunas lesiones focales son tan pequeñas que es imposible identificarlas por TAC, RM, USG o hasta en el transoperatorio. La toma de muestras venosa pancreática o intraarterial después de la administración de calcio puede ayudar a identificar una lesión focal.

Si una lesión focal se encuentra durante o después de la cirugía, la lesión puede ser extirpada localmente sin resear más del páncreas (10). Ocasionalmente, puede haber lesiones focales múltiples. La respuesta del paciente para mantener normoglucemias sin glucosa intravenosa refleja la presencia de focos secretores persistentes. El estudio transoperatorio de diferentes áreas del páncreas puede ayudar a determinar si la patología es difusa o local. Algunos investigadores han

reportado con éxito la distinción de lesiones focales o difusas utilizando radionúclidos los cuales están actualmente en investigación.

En lesiones focales el cirujano lleva a cabo una pancreatometomía parcial (10). Se ha reportado la experiencia con diversos grados de pancreatometomía en niños. Sin embargo, se mantiene aún en controversia. La pancreatometomía mayor del 95% o subtotal es el procedimiento más aceptado en el tratamiento de estos niños (13). La resección de menos del 95% del páncreas se asocia con un índice más alto de falla en el tratamiento, siendo necesario en ocasiones reoperar.

Cuando se realiza un 98% de resección de pancreática, este procedimiento se asocia con un porcentaje más alto de diabetes postoperatoria, sin embargo los pacientes con menor grado de resección pancreática permanecen con el riesgo de recidiva en el futuro. Considerando el procedimiento usado, el paciente puede requerir de terapia médica continua. Puede requerir de una nueva intervención quirúrgica, si el manejo médico no es capaz de mantener niveles normales de glucemia. En casos refractarios se ha llevado a cabo una pancreatometomía total. En niños la pancreatometomía se lleva a cabo generalmente dentro de los primeros 2 meses de vida. Algunos autores han considerado la criopreservación de las células de los islotes pancreáticos para que en un futuro realizar autotransplante. La técnica y seguridad asociado a este concepto no ha sido completamente desarrollada.

El seguimiento de los pacientes es multidisciplinario y debe incluir a varios especialistas:

- Por el endocrinólogo pediatra.
- Cirujano pediatra.
- Nutriólogo (especialmente en el cuidado de diabetes mellitus)
- Genetista.

La complicación más peligrosa de la hipoglucemia es el daño cerebral o incluso la muerte si no se trata apropiadamente. La hipoglucemia puede ocurrir aún con un óptimo tratamiento médico o quirúrgico (21). Las complicaciones de la cirugía incluyen sangrado, infección local y posteriormente insuficiencia exócrina e intolerancia a la glucosa o franca diabetes mellitus (14). Las complicaciones del tratamiento médico primariamente están relacionadas con los efectos adversos de los medicamentos.

Con respecto al pronóstico, si hay una lesión única focal y es extirpada, el paciente usualmente mantiene los niveles de glucosa dentro de rangos normales, sin necesidad de medicación o de alimentación continua. La hipoglucemia puede ser fácilmente controlable después de una pancreatectomía parcial y puede resolverse en meses o años o persistir de por vida (2).

## **JUSTIFICACIÓN.**

La hipoglucemia hiperinsulinémica de la infancia es la causa más grave de hipoglucemia en el recién nacido. Aunque su incidencia es baja (1/50,000 nacidos vivos), las secuelas son muy graves y con gran repercusión psicomotriz, por lo tanto, se considero de vital importancia el reconocimiento de esta patología dentro del abordaje de la hipoglucemia persistente en el recién nacido, así como el reconocimiento de casos refractarios a tratamiento convencional y su manejo adecuado.

En el Instituto Nacional de Pediatría se han estudiado aproximadamente 8 casos de nesidioblastosis. Sin embargo, únicamente en dos pacientes ha sido posible documentarlos con el estudio postmortem. Debido a que la morbi-mortalidad es alta, se consideró importante realizar un reporte con una revisión amplia de los aspectos clínicos y morfológicos.



## REPORTE DE CASOS.

### **Caso 1.**

Masculino de 21 días de vida, originario de Netzhuacoyotl. Producto de la GII, PII, embarazo normoevolutivo, control prenatal a partir del segundo trimestre, parto eutócico a las 39 semanas de gestación, salida de líquido meconial, apgar 3/7, peso 3,400 g, talla 49 cm. Requirió incubadora y oxígeno durante 24 hrs. Padres aparentemente sanos, no consanguíneos, hermano de 7 años de edad aparentemente sano.

**Padecimiento actual:** A las 24 hrs de vida ingresa al Hospital de Moctezuma con el diagnóstico de probable sepsis neonatal temprana tratado con ampicilina y cefotaxima. Se colocó onfalocclisis (con el que permaneció 15 días). El 22 de julio se traslada al Hospital Pediátrico de Iztacalco por hipoglucemias refractarias al tratamiento con aporte alto de glucosa de 25 mg/Kg/min (GKM), hidrocortisona y diazóxido. Presentó crisis convulsivas tratadas con fenobarbital y apneas por lo que requirió de ventilación mecánica durante 5 días. Continuó con el doble esquema antibiótico por 14 días.

Se aborda por la hipoglucemia, los laboratorios de este día con insulina 86.9 mUI/mL, glucosa central 72 mg/dl, relación insulina/glucosa 1.21, relación glucosa /insulina 0.43. por continuar con hipoglucemias se refiere al Instituto nacional del pediatría.

Los datos de evolución metabólica se concentran en el cuadro 1.

Cuadro 1. Evolución metabólica de paciente con nesidioblastosis difusa.

fecha	glucosa (mg/dL)	Insulina mU/mL	G/I	I/G	Glucosa capilar	kcal/Kg (Soluciones 25%)	Hidrocortisona mg/m2/día	diazoxido mg/kg/día
300704	86.9	72	1.21	0.43				
040804	4	23.7	0.16					
090804	22/102				0-92	171	320	6.8
100804	121				20-210		320	10
110804	129				18-500	158	320	10
120804	25/43/34	32.5	2.8	0.57	0-236	150	160	10
170804					150-418	224	120	10
180804	279-303				49-475	189	25	5
190804	39	36.1	1.08		34-445	202	25	7
200804	39	28.6	1.5	14.3	73-201	202	25	7
220804	82	83.6	0.38		41-467	190	25	7
230804	55/89/182				31-457	190	25	10
240804					62-318	190	25	12
300804	71	86	0.86	2.52	97-208	164	12	12
020904	233				97-500	232	-	12
040904					73-340	188	-	12

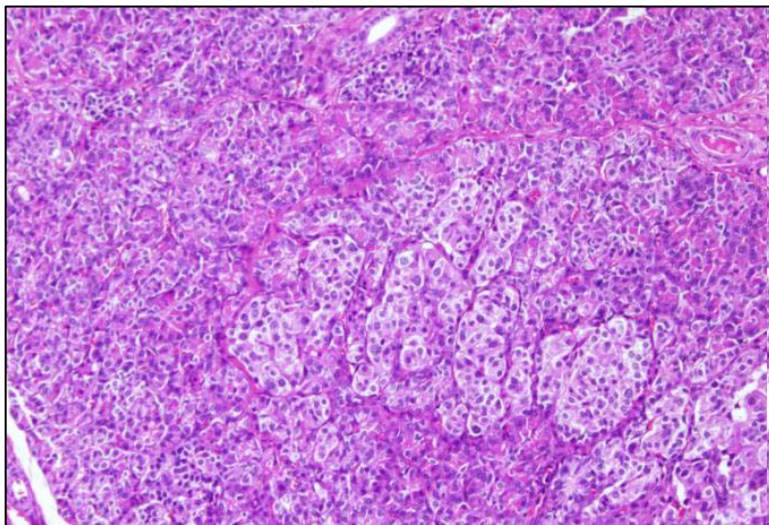
A su ingreso al hospital con signos vitales normales, somatometría normal para la edad. Hipoactivo, fascies cushingnoide, hipotonía generalizada, cianosis generalizada, diaforesis profusa, pupilas isocóricas, polipneico, movimientos respiratorios normales pero con hipoventilación basal bilateral. Ruidos cardíacos rítmicos con soplo holosistólico plurifocal GI. Abdomen sin visceromegalias. Neurológico; moro débil/incompleto, débil búsqueda presente, succión débil, prensión débil, nociceptivo presente, paso de miembros, reflejos de enderezamiento y marcha ausentes e hiporreflexia en extremidades.

Glucemia capilar de 0. Gasometría venosa: pH 7.42, PO<sub>2</sub> 36.9, PCO<sub>2</sub> 38.5, HCO<sub>3</sub> 24.4, SO<sub>2</sub> 75.4%, con control de glucemia capilar de 94 mg/dL.

El tratamiento en este momento fue ayuno, bolo de solución glucosada al 10%, soluciones 150/4/3 con GKM 26 concentración al 25%, oxígeno a 5 Lt/min, USG transfontanelar sin alteraciones cerebrales. USG abdominal normal.

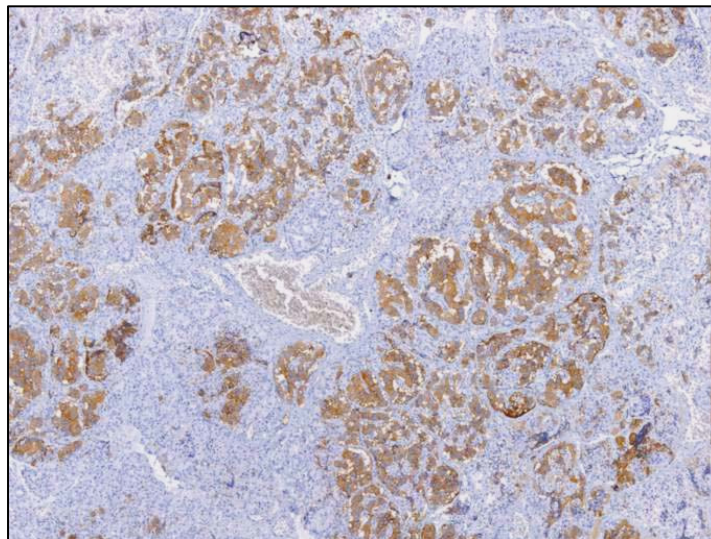
Considerándose el diagnóstico de hipoglucemia hipeinsulinémica persistente de la infancia se realiza pancreatectomía subtotal del 95% del páncreas, sin complicaciones. El espécimen resecado peso 3.0 g. Por la superficie externa era amarillo y lobulado. Al corte la consistencia era media y su superficie amarillo pálido y ligeramente lobulada. Morfológicamente, se observó aumento en el número y densidad de la porción endocrina del páncreas. Las células proliferantes mostraban patrón de crecimiento difuso con formación de grupos y nidos de células endocrinas. Estas células eran grandes, con nucleomegalia y citoplasma eosinófilo (Figura 4).

Figura 4. Características morfológicas en paciente con nesidioblastosis difusa. Aumento en volumen y número de nidos y grupos de células endocrinas.



Se realizó inmunohistoquímica para cromogranina, sinaptofisina, enolasa neuronal específica, insulina, glucagón, polipéptido pancreático, bombesina y VIP. Las células endocrinas resultaron intensamente positivas para cromogranina (Figura 5) e insulina (Cuadro 2). Se realizó el diagnóstico de nesidioblastosis difusa (hiperinsulinemia hipoglucémica persistente de la infancia).

Figura 5. Inmunohistoquímica para cromogranina en nesidioblastosis difusa. Positividad intensa en células endócrinas.



Cuadro 2. Resultados de inmunohistoquímica en paciente con nesidioblastosis difusa.

Cromogranina	+++
Sinaptofisina	+++
ENE	++
Insulina	+++
Glucagon	Neg
Somatostatina	Neg
PPP	+
Bombesina	+
VIP	Neg

En su evolución presenta fiebre (38.5), hipoglucemia sintomática con glicemia capilar de 0 mg/dL. Se pide hemocultivo. Se agrega tratamiento con dicloxacilina, amikacina considerando sepsis intrahospitalaria, incrementándose la GKM a 26 mg/DI vía central., hidrocortisona 100mgm2, tramadol 2 mgkgdo, gluconato de calcio 100mgkgd, sulfato de magnesio 30mgkgd, furosemide 1 mgkgdo. Del 16-190804 se agregan distermias, salvas de polipnea, de hasta 70 respiraciones por minuto, e hipertensión probablemente secundaria a volumen. Se inicia estimulación enteral a las 72 hrs presentando vómitos y distensión abdominal. Se inicia ayuno y NPT. La RX de tórax mostró una atelectasia. Abordándose proceso infeccioso la BH mostró Hb de 11, leucocitos 123,000, linfocitos 16%, segmentados de 76%, plaquetas 184 mil, EGO ph 7.', DU 1,015, turbio, 98 leucocitos, nitritos positivos, bacterias abundantes. Se considera sepsis de foco

urinario se toma urocultivo y se aísla Klebsiella Pneumoniae el cual es sensible a TMP SMZ dejándose este esquema a 10mgkgd. La depuración de creatinina se encontró en 18, FENA 0.36, FeK 68.7, CrUr:16.4, siendo valorado por el servicio de nefrología consideran la posibilidad de una tubulopatía.

La evolución no es adecuada, se agregan datos de respuesta inflamatoria sistémica se encuentra el paciente polipneico, taquicárdico, con fiebre, malas condiciones generales, y datos de dificultad respiratoria (SA 2), con hipoventilación bilateral y escasos estertores crepitantes diseminados. El urocultivo de control de 72 hrs resultó negativo. RX toracoabdominal con crecimiento de silueta cardiaca ICT 0.59, ápex redondeado y ligeramente hacia abajo. Distensión abdominal y niveles hidroaereos. El USG transfontanelar mostró dilatación ventricular simétrica. Valorado por el servicio de cardiología tomándose ECG encontrándose ritmo sinusal. Eje abajo y ala derecha, leve infradesnivel en V1, V2, onda T normales. Las alteraciones son `probablemente secundarias a sobrecarga diastólica. pudiera considerando la posibilidad de insuficiencia valvular dejándose manejo con digoxina , furosemide y restricción hídrica.

Continua con fiebre con factores de riesgo para infección la cual se asociò a catéter, retirándose este el 030904; la BH del 280804 con Hb de 14, leucocitos de 19,700, linfocitos 10%, segmentados 86%, 151 mil plaquetas. VSG 26, PCR 3.28. se toman hemocultivos periférico y central reportados negativos. Suspendiéndose TMP SMZ y se inicia meropenem.

El 310806 es valorado por el servicio de gastroalimentación para el inicio de la dieta, indicando hidrolizado de proteínas para estimulación. 040904 persiste con fiebre de hasta 39.3, por el antecedente de catéter se deberá de descartar endocarditis bacteriana (un día previo se había colocado catéter safeno izquierdo, la BH de este día con H b de 12, leucocitos 20,200, linfocitos 17%, segmentados 78%, 335 mil plaquetas. VSG 44, PCR 1.37. se agrega manejo con Vancomicina a 20 mg/kgd (pensando en S. epidermidis meticilinoresistente).

Continúa con datos de respuesta inflamatoria sistémica, febril, en malas condiciones generales, datos de dificultad respiratoria, disminuye la diuresis, con mayor dificultad respiratoria. Presenta paro cardiorrespiratorio irreversible a las maniobras de reanimación. Se realizó estudio postmortem.

En corazón se observaron numerosos polimorfonucleares en miocardio, así como una vegetación única en tricúspide asociada a endocarditis bacteriana. En hígado se observó venulitis a expensas de polimorfonucleares. Y el cerebro presentó trombos sépticos. Otros hallazgos fueron neumonía meconial residual y cardiopatía congénita tipo CIV con cardiomegalia e hipertrofia de ventrículo derecho

En el estudio de autopsia se identificó aproximadamente 3 g. de tejido pancreático residual (Figura 6), el cual mostraba las mismas alteraciones morfológicas descritas en la biopsia.

Figura 6. Pieza macroscópica de autopsia que muestra la porción de páncreas residual.



### Caso 2.

Se trata de paciente femenino de 1 mes de edad, hija de madre y padre de 27 años de edad aparentemente sanos, no consanguíneos. Producto de la GI, con control prenatal de manera regular en C. de Salud. 3 USG obstétricos reportados como normales. Se obtiene por cesárea a las 40 SDG por doble circular de cordón, aparentemente sin complicaciones se reporta apgar de 8/9, peso: 4,300 g, talla 54 cms. Padecimiento actual: lo inicia a las 24 hrs de vida con “hipoglucemia sintomática” de 12 mg/dL, manejándose con bolos de glucosa y esteroide (no especificándose dosis), a pesar de esto continua con hipoglucemias agregándose crisis convulsivas, por lo que realiza abordaje el servicio de Endocrinología en el Hospital General de Morelia en donde se coloca catéter en yugular externa (2) y un último en la subclavia derecha para manejo de infusión de glucosa. Se realiza



USG abdominal reportándose discreta hepatomegalia, sin otras alteraciones. Los niveles séricos de insulina 28.5. es manejada con Cefotaxime por infección asociada a catéter y es referida al INP. En la prehospitalización presenta crisis convulsiva caracterizada por movimientos tónico-clónicos de miembros superior derecho de 2 min. de duración. A su ingreso con somatometría y signos vitales normales de acuerdo a la edad. Macrosómica, activa, reactiva, con adecuada coloración de tegumentos, buen estado de hidratación. FA puntiforme, cara redonda, puente nasal deprimido, mejillas prominentes, cuello corto. Catéter subclavio derecho con hiperemia y aumento de la temperatura local y escasa secreción amarilla, tórax con campos pulmonares bien ventilados. Ruidos cardiacos con soplo holosistólico C2-2, pulsos periféricos normales. Abdomen blando, con hígado a 2 cms DBC. Ingresando con el DX de hipoglucemias en estudio y crisis convulsivas de etiología a determinar en la tabla 2 se muestra la evolución metabólica. A su ingreso presenta crisis convulsiva caracterizada por movimientos tónicos del hemicuerpo derecho de 5 minutos de duración manejándose con ayuno soluciones calculadas 150/3/2, con GKM 8, DFH 15mg/kgd (impregnación) y 7 mg/kgd (mantenimiento), dicloxacilina 100mg/kgd y cefotaxime 150mg/kgd. Persiste con crisis convulsivas no asociada a hipoglucemia (DXTX 133 mg/dL), BH, electrolitos séricos, gasometría venosa normal.

Se toma hemocultivo y se aísla bacilo gram negativo con morfología de enterobacteria. La BH con Hb de 15.5, leucocitos 11,700, segmentados 82%, linfocitos 10% plaquetas de 9,000. Presentando nueva convulsión sin hipoglucemia, con hematuria en EGO por lo que se transfunden concentrados

plaquetarios. Se agrega fenobarbital al manejo dosis de impregnación 15mg/kgd, y dosis de mantenimiento 5 mg/kgd. Insulina 20.4, y relación insulina / glucosa 0.44. Se considera hiperinsulinismo.

Continúa con cefotaxime y dicloxacilina retirándose catéter subclavio, realizándose venodisección de safena izquierda. Es valorado este día por el servicio de endocrinología quien considera diagnósticos como fetopatía diabética aunque no tuviera antecedentes, así como síndrome de Beckwith Wiedemann y recomiendan la realización de relación glucosa insulina en caso de hipoglucemia menor a 40 mg/dL.

Continúa presentando hipoglucemias de hasta 32 mg/dL sintomáticas, con hiperinsulinismo. Crisis convulsivas, fiebre. Ha sido manejada con bolos de glucosa al 10% a 2 ml/kgd, y sols IV GKM de 10 a 14. Agregándose al manejo diazóxido de 4 mg/kgd e hidrocortisona 50 mgm2sc por falta de un control adecuado de las hipoglucemias. El USG abdominal reportó hepatomegalia con ecogenicidad disminuida del parénquima, probablemente secundaria a proceso inflamatorio difuso.

EEG con actividad continua delta-theta, sin actividad paroxística. ES normales.

Urocultivo; negativo, relación glucosa / insulina 0.84 suspendiéndose DFH.

Genética no apoya el diagnostico de síndrome de Beckwith Wiedemann..

Se aísla en hemocultivo periféricos y central K. pneumonie y E. faecalis por lo que se cambia esquema a meropenem 20mg/kgdo, suspendiéndose dicloxacilina y

cefotaxime. BH con Hb de 9.3, leucocitos de 8,200, linfocitos 24%, plaquetas de 122,000.

Valorado por el servicio de cardiología por la presencia de soplo secundario a cardiopatía congénita acianógena, encontrándose soplo mesosistólico en mesocardio, 2do ruido normal., borde hepático palpable a 2 cms

DBC. EKG ritmo sinusal, taquicárdico, FC 160 X", eje eléctrico abajo y a la derecha, Onda P acuminada, probable dilatación de la aurícula derecha, hay crecimiento ventricular izquierdo más que derecho, se debe de completar el estudio con ecocardiograma.

Continúa con hipoglucemias de hasta 20mg/dL e irritabilidad con GKM 26 mgs/dL, por lo que se incrementa el diazóxido a 20 mg/kgd y según evolución se valorará pancreatectomía. En el USG abdominal se encontró aparente lobulación del páncreas. Relación glucosa insulina: 1.46 DXTX 27 mgs/dL, insulina de 39.6 toma de las 15:30 hrs, a las 21 hrs. nueva hipoglucemia sintomática de 20 mgs/dL, relación G/I de 3.5 e insulina de 71.3. Na de 121, K 4.2, Alb 1.7. EU Na 12.7, K 21.8, Cl 41.

En la evolución presenta incremento de la polipnea con aleteo nasal y tiros intercostales, con aumento de peso 870 grs. e en 8 días y balance positivo por lo que se considera sobrecarga hídrica, se administra dosis de furosemide a 1 mg/kgdo c/8 hrs. La GKM se encuentra en 23. Se realiza ecocardiograma

reportando conducto arterioso persistente 5x6x3 mm, hipertrofia septal asimétrica no obstructiva hipertensión arterial pulmonar de 40 mmHg.

Mejora clínicamente, afebril, sin convulsiones, mejor control de las glicemias.

Edema en extremidades inferiores. Na 131, K 4.6, Creat 0.3, Alb 1.8 , Glu 67. el 210605 presenta hipoglucemias sintomáticas de hasta 20 mg/dL con aporte de dosis máxima de diazóxido a 24 mg/kgd, glucosa de 42 mg7d.

Se considera la pancreatoclectomía. El aporte calórico en 1108 cal/día (VO; IV; NPT).

Se inicia alimentación por STP con adecuada tolerancia, disminución progresiva del aporte calórico IV y aumento del mismo VO. Hidrocortisona a 100mgm2scd, diazóxido a 24 mg/kgd.

La TAC de páncreas: mostró un páncreas morfológicamente normal. Glándula suprarrenal izquierda con lesión hipodensa de 4 mm localizada en su interior.

Presenta datos de insuficiencia cardiaca descompensada, balance positivo, con LT a 156 ml/kgd y diurético. La RX de tórax mostró infiltrado intersticial bilateral. Se ingresa al servicio de terapia intensiva, donde se decide realizar intubación orotraqueal por datos de insuficiencia respiratoria. Amerita manejo con ayuno, sals IV 45ml/kgf con GKM 10, NPT 90ml/kgd con GKM 13, dobutamina 10mcg/kgmin, furosemide 1 mg/kgd, hidrocortisona 100mgm2scd, diazòxido 25mg/kgd, meropenem 60mg/kgd, FNB 5mg/kgd, ranitidina 3 mg/kgd, gluconato de calcio 100mg/kgd. BH Hb 9.0, leucocitos 9,900, N 65%, L 24%, Mo 10%, plaquetas 259 mil.

Por el servicio de cardiología se sugiere manejo quirúrgico, considerando que cerrando el conducto será menos complicado manejar la hipervolemia. Se coloca catéter subclavio derecho presentando posterior a esto desaturaciones importantes. Se toma RX de tórax con imagen compatible con derrame pleural bilateral, se realiza toracocentesis obteniéndose 30 m de líquido serohemático, con control radiográfico mostrando neumotórax derecho y derrame pleural. Se agrega derrame pleural izquierdo requiriendo la colocación de sello pleural. Se incrementa dosis de furosemide 2 mgkgd, se aumenta el aporte de líquidos IV así como dosis de hidrocortisona a 150 mgm2scd por hipoglucemias de 43 mg/dL, y se retira catéter subclavio. Bajo tratamiento con ayuno, NPT 90mlkgd con GKM 13, LIV 72 mlkgd con GKM 105, FNB 5 mgkgd, gluconato de calcio 100mgkgd.

Evolución UTI: bajo sedación y relajación., incremento del edema y anasarca, soplo eyectivo GIV, hepatomegalia 8x6x4 cms DBC. Datos de fuga al 3er. espacio y fuga capilar. Se incrementa dosis de furosemide 3-5mgkgdo. Inicia infusión de albúmina a 1.5% con apoyo inotrópico: dobutamina 20mcgkgmin e infusión de dopamina 3 mcgkgmin.la RX de tórax con cardiomegalia y opacidad heterogénea del lado izquierdo.

Visto por infectología agregándose al manejo vancomicina a 40mgkgd para cobertura estafilococos meticilino resistentes.

Posteriormente presenta taquicardia de hasta 300 por minuto con posterior fibrilación ventricular, requiriendo de desfibrilación en 2 ocasiones a 2 joules/Kg entrando en frecuencia nuevamente. Cursa con alcalosis metabólica por el uso de diurético, acompañada de hipocalcemia que requiere de manejo con 5 bolos de potasio (1.5mEqKgd) e incremento de este en las soluciones llegando a 5 mEqKg. Inician manejo con espironolactona 0.5 mgkgd

ES Na 143, K 1.9, posterior al manejo don las cargas de K en 2.9, DXTX 31 mg/dL.

El manejo Ayuno, NPT 90mlkgd, LIV 72 mlkgd, dobutamina en infusión, midazolam en infusión, vecuronio en infusión, albúmina al1.5%, meropenem, vancomicina, ranitidina, 3mgkgd, furosemide 4 mgkgd, espironolactona 3 mgkgd, FNB 5mgkgd, diazóxido 25 mgkgd,

Se realiza sesión conjunta con los servicios de endocrinología, nefrología, cirugía, UTI y cirugía. Se llega a la conclusión de que la única opción de la paciente es la pancreatectomía, conscientes del riesgo que tiene la paciente por encontrarse inmunocomprometida, desnutrida factores de riesgo para infección.

BH Hb 10.6, leucocitos 6,100, N 75%, L 25%, plaquetas 145,000. TP 100%, TTP 30.6". Na 137, K 2.5, Mg 1.6, Ca 9.3, DXTX 90.

Se pasa a quirófano para la realización pancreatectomía en malas condiciones generales, orointubada, compresiones altas de ventilador, apoyo con aminas, con

descontrol hidroelectrolítico, dosis altas de esteroide, e insuficiencia cardiaca en tratamiento con DX de PCA

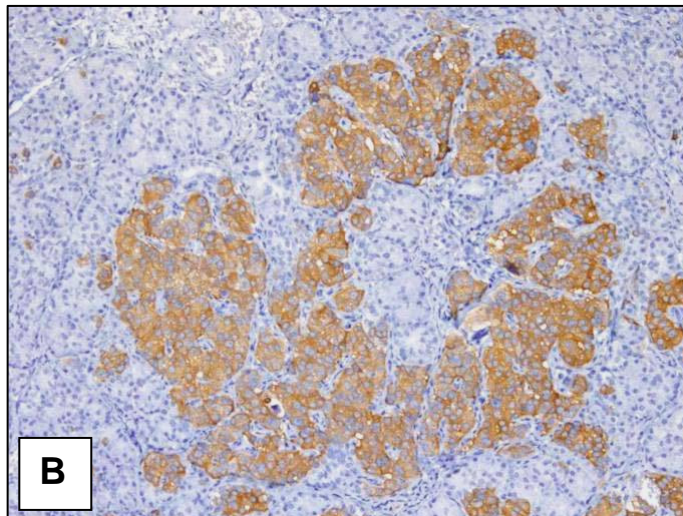
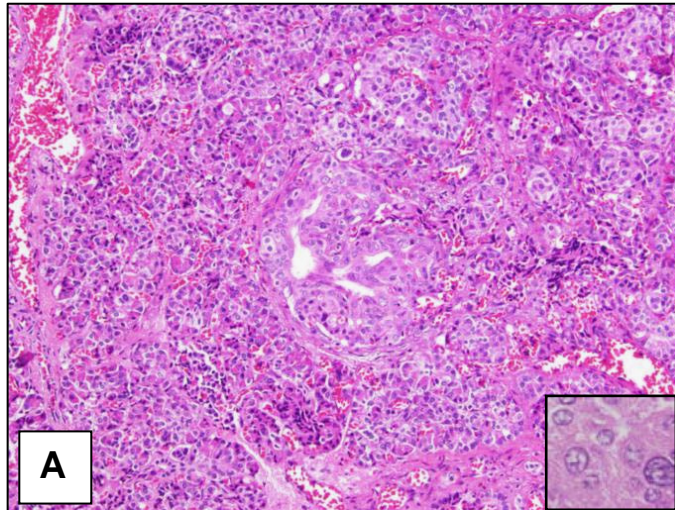
El espécimen quirúrgico correspondía a cola, cuerpo y parte la cabeza del páncreas. Histológicamente se observó aumento en la densidad y volumen de la porción endocrina con numerosas células grandes con nucleomegalia. La inmunohistoquímica mostró positividad intensa para marcadores endocrinos genéricos e insulina (Figura 7). Se realizó el diagnóstico de nesidioblastosis difusa.

A las 15:30 hrs. presenta sangrado incidental por vena esplénica dando puntos de hemostasis y posteriormente se liga por persistencia de sangrado, así mismo cursa con de saturaciones acompañadas de bradicardia y de hipotensión, incrementándose la infusión de dobutamina sin obtener adecuada respuesta y se inicia dopamina a 15 mcg/kg/min sin respuesta. Cae en paro hemodinámico, manejado con compresiones cardíacas y adrenalina en 3 bolos con dosis total de 300 mcg, se continuó con maniobras durante 30mins, sin obtener respuesta y se decide suspensión de las mismas. Se realizó estudio postmortem.



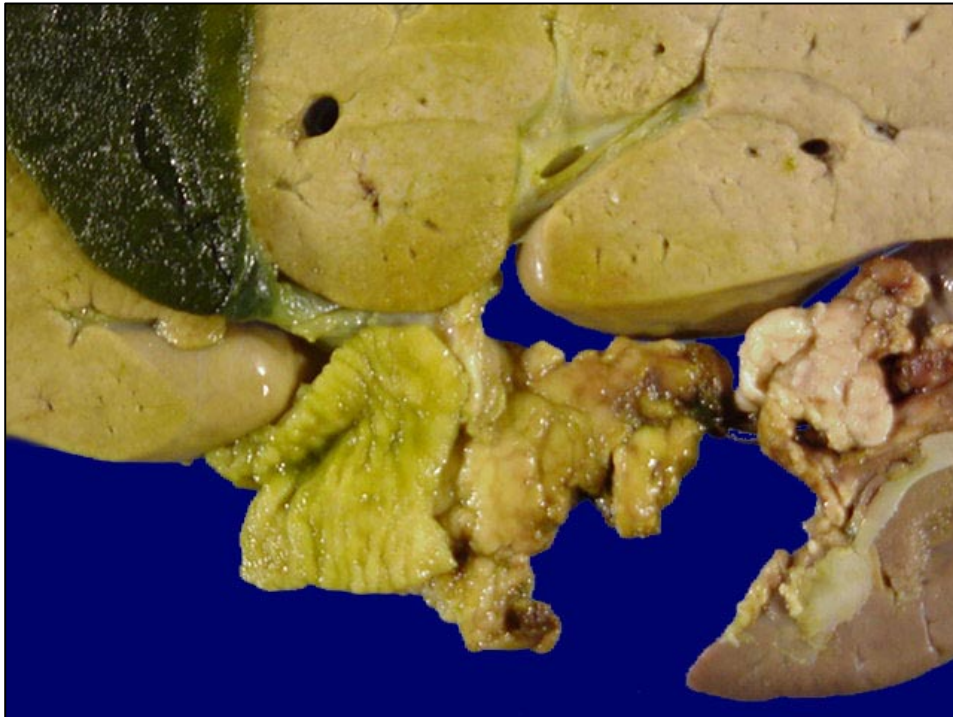


Figura 7. A. Aumento en volumen y número de nidos y grupos de células endocrinas en paciente con nesidioblastosis difusa. B. Positividad para cromogranina en las células  $\beta$  del páncreas.



En el estudio postmortem se identificó lactante macrosómico con obesidad y visceromegalia. El páncreas residual correspondía a aproximadamente el 5% del volumen total (Figura 8). Los cambios morfológicos son similares a la biopsia. En corazón se identificó cardiomegalia con hipertrofia de ventrículo derecho asociada a cardiopatía congénita acianógena de tipo persistencia de conducto arterioso. Los pulmones presentaban daño alveolar difuso, así como enfisema intersticial y datos de hipertensión pulmonar.

Figura 8. Pieza macroscópica de autopsia que muestra la porción de páncreas residual, aproximadamente 5%.



## DISCUSIÓN

La hipoglucemia hiperinsulinémica es la causa más común de la persistencia de hipoglucemia en la infancia y se define como la concentración de glucosa menor de (40 mg/dl). Esta condición metabólica se asocia a alteraciones morfológicas pancreáticas. La porción endocrina muestra hiperplasia con aumento en la densidad y volumen de islotes de Langerhans y nidos de células endocrinas (nesidioblastosis). Desde el punto de vista funcional se caracteriza por una pérdida de la regulación en la producción y secreción de insulina con dependencia de calcio.

Los dos pacientes que informamos presentaron hipoglucemia refractaria al tratamiento en las primeras horas de vida extrauterina. Eran productos a término, macrosómicos (>3.5 kg). La nesidioblastosis se presenta antes de los tres meses de edad, frecuentemente con hipoglicemia severa refractaria al tratamiento<sup>1</sup> como fue el caso de nuestros pacientes. Los signos patognomónicos de hiperinsulinismo se muestran en el **cuadro 1**, un cociente insulina:glucosa mayor de 0.4 llegando hasta valores de 14.3, con requerimientos de glucosa mayores de 6-8mg/kg/min. Se observa una respuesta pobre al diazoxido, por lo que se realiza pancreatectomía del 95%.

---

Todos los datos anteriores nos permiten proponer que en estos pacientes la causa genética de la nesidioblastosis podría ser una mutación en el gen que codifica para el receptor de las sulfonilureas (SUR1) de acuerdo con lo descrito por Tanizawa y cols (24). de las características clínicas de los pacientes con mutaciones en el gen SUR1.

Los hallazgos histopatológicos del páncreas revelan al examen macroscópico un páncreas en peso y forma normal. Microscópicamente, hay aumento en el volumen y densidad de células endocrinas e islotes de Langerhans con células grandes de núcleos grandes (2 0 3 veces más grande que células normales) y citoplasma abundante. Estas células forman grupos grandes, nidos y se disponen sueltas entre los acinos pancreáticos. Las tinciones de inmunohistoquímica muestran positividad difusa para marcadores endocrinos genéricos (cromogranina, sinaptofisina y enolasa neuronal específica). La insulina es la hormona que muestra mayor positividad, sin embargo, también hay células endocrinas positivas para otras hormonas como glucagon, somatostatina, bombesina y polipéptido pancreático. Aunque se ha demostrado que estas células producen numerosas hormonas, la única que produce síndrome clínico es la insulina. El significado biológico de la producción de otras hormonas se desconoce.

Si bien en estos pacientes se confirmó el diagnóstico de nesidioblastosis con respuesta al tratamiento quirúrgico, ambos presentaron falla cardíaca severa que les produjo la muerte.

La relevancia de este estudio es poner en evidencia la forma de llegar a un diagnóstico oportuno y un tratamiento eficaz que garantice la supervivencia de los pacientes con nesidioblastosis sin secuelas neurológicas secundarias.

## **BIBLIOGRAFÍA.**

1. Cilleespie R. S. Nesidioblastosis. *Pediatric Nephrologist*. Driscoll Children's Hospital 2002; 11: 1-11.
2. Charles A. Stanley: *Clin Pediatr Nort* 1997; 2: 385-96.
3. Gil L, Benjamin G, Abed A: Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (nesidioblastosis) in clinical remission: High Incidence of diabetes mellitus and persistent beta-Cell dysfunction at Long-term follow-up. *J Clin Endocrinol and Metabol* 1994; 80 (2): 386-92.
4. Ashraf T, Issa A., Assin D, Mauric. Growth and endocrine function after near total pancreatectomy for hyperinsulinaemic. *Arch Dis Chil* 1996; 74: 379-85.
5. Edidin D, Farrel E, Gould V. Factitious Hypersinsulinemic hypoglycemia in infancy: Diagnostic Pitfalls. *Clin Pediatr* 2000; 39: 117-119.
6. Milner R: Nesidioblatosis unraveled. *Arch Dis Child* 1996; 74: 369-72.
7. Sheperd M, Karen E, et al. Hypeinsulinism of infancy towards an understanding of unregulated insuline release. *Arch Dis Child fetal & Neonatal* 2000; 82: 87-97.
8. Tanizawa Y, et al. Genetic Analysis of Japanese Patients with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Diabetes* 2000; 49: 114-120.
9. Meisnner T, Otonkosky T, et al. Exercise induced hypoglycaemic hyperinsulinism. *Arch Dis Child* 2001; 84: 254-57.
10. Petraki C, Karavana V, Revelos K, Luo LY. Immunohistochemical localization of human kallikreins 6 and 10 in pancreatic islets. *Histochem J* 2002; 34: 313-22.
11. Stanley C. Hiperinsulinismo de lactantes y niños: *Clin Pediatric Nort* 1999; 2: 385-95.
12. Aaron L, David B, Emanuel L. Pancreatic diseases in children. *Pediatrics Clin of North Am* 1996; 43: 125-55.

13. Robert C, William H. Impaired formation of the Ternary Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein Complex in Patients With Hypoglycemia due to non islet Cell Tumors. *J Pediatric Endocrinol & Metabol* 1990; 73: 696-99.
14. Firdevs B, Feyza D, Demet D, Ruveyde B, Nurcing S, Hulya G: Successful therapy with calcium channel blocker (nifedipine) in Persistent Neonatal Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Diabetes* 1999; 12: 873-78.
15. Benjamín G, Harry J, Hedí H: Persisten Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Long-term octreotide treatment without pancreatectomy. *Dept. Endocrinol Metabolism, Hadassha University Hospital Jerusalem*. 1993; 1: 644-50.
16. Martignoni ME, Kated H. Cased report. Nesidioblastosis with glucocagon-Berrocal- Reactive islet cell Hyperplasia. *Pancreas* 2003; 4: 402-407.
17. Aynsley A., Polak J., Bloom S., Gough M., Keeling J: Nesidioblatosis of the pancreas: Definition of the syndrome and the management of the severe neonatal Hyperinsulinemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child* 1998; 23: 496-508.
18. Berrocal T, Alvarez A, Pinilla I, Lasaletta L. Pancreatic regeneration after near-total pancreatectomy in children with nesidioblastosis. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 1066-70.
19. Cesare B, Enzo C, Luciano B, Patricia B, Giuseppe C. A case of familial nesidioblastosis: Prenatal diagnosis of foetal hyperinsulinism. 1992; 81: 853-55.
20. Joycelyn A, Lane R. Case Report: Liver glycogen synthase deficiency-a cause of ketotic hypogluccemia. *Pediatrics* 2001; 108: 495-7.
21. Comité d'étude du foetus et du nouveau-né: Por le dépistage des nouveau-nè vulnerables à l'hypoglycémie. *Paediatrics and child Health* 2004; 9: 733-40.
22. Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, Saudubray J, et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal & Neonatal* 2002; 82:98-107.
23. Barbara P, Sylvia S, Edith S, Georg H, Vladimir M: Oral beta hydroxibutirato supplementation in two patients with Hyperinsulinemic hypoglycemia:

- Monitoring of beta hydroxybutyrate levels in blood and cerebrospinal fluid, and in the brain by in vivo. Magnetic resonance Spectroscopy. *Pediatric Res* 2002; 52(2): 301-305.
24. Jan B, MD. Recent advances in hyperinsulinism and the pathogenesis of diabetes mellitus. *Curr Opin Ped* 1990; 2: 758-65.
25. Hussain K, Thornton P, Otonkoski, Ansley G. Severe transient neonatal hyperinsulinism associated with Hyperlactaemia in non-asphyxiated infants. *J Pediatric Endocrinol & Metabol* 2004;17: 203-9.
26. Glaser B, Sesavan P, Heyman M, Davis E, et al. Brief report: Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation. *N Engl J of Med* 1998; 338 (4): 226-30.
27. Colin G., Louis E, Charles N, Jhon L, Jhon J. Neonatal Infantile hypoglycemia due to insulin excess: New aspects of diagnosis and surgical management. From the departments of surgery, Pediatrics and pathology, University of North Carolina School of Medicine 1976; 1: 5-8.
28. Lucas A, Morley R. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycemia. *BMJ* 1998; 297: 1304.
29. Nanao K, Anzo M, Hasegawa Y. Morning hypoglycemia leading to death in a child with congenital hypopituitarism. *Acta Paediatr* 1999; 1173-74.
30. Stanley CA. Hyperinsulinism in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 363-74.
31. Aynsley-Green A. Disorders of blood glucose homeostasis in the neonate. In: Robertson NRC, ed. *Textbook of Neonatology*, 2<sup>nd</sup> ed. Edinburgh: Churchill Livingstone 1992: 777-798.
32. Lazarine D, Pahl M, Damiani D, Dichtchekian V, Setian N, Okay Y. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: *J Ped* 2000; 76 (2):162-68.



33. Kulkarni V, Upadhyay V. Nesidioblastosis with necrotising enterocolitis An enigma. *Pediatr Surg Int* 2000; 16: 426-28.
34. Chetty R, Mini-symposium: Endocrine Pathology. Potpourri of pancreatic and periampullary pathology. *Curr Diag Pathol* 2000; 6: 165-70.
35. Fukuzawa R, Umezawa A, Morikawa Y, Kim K. Ch. Nesidioblastosis and mixed hamartoma of the liver in Beckwith-Wiedemann syndrome: Case study including analysis of H19 methylation and insulin-like. Growth factor 2 genotyping and imprinting. *Pediatric and Dev Path* 2001; 4: 381-90.
36. Kondo T, Tomita S, Adachi H, et al. A case of hyperinsulinemia of undetermined origin, successfully treated with long-acting octreotide. *Endocrin J* 2005; 5: 511-17.
37. Kuobota BA., Yonokekura T, Usui N, Kosumi T, Yamauchi K, et al. Two cases of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia that showed spontaneous regression and maturation of the Langerhans islets. *J Ped Surg* 2000;35; 11: 1661-62.
38. Mali M, Bagry H, Vas L. Anaesthetic management of a case of nesidioblastosis for subtotal pancreatectomy. *Paediatric Anaesthesia* 2002; 12: 80-84.
39. Bulun A, Sarici U, Soyer O, Teksam O, Yardakok, Caglar M. The triad nesidioblastosis, congenital neuroblastoma and glomerulocystic disease of the newborn: A case report. *Turkish J Pediatr* 2005; 47: 298-302.
40. Yusuda K, Koda N, Kadowaki H, Ogawa Y, Kimura S, Kadowaki T, Akanuma Y. A Japanese case of congenital hyperinsulinism with hyperammonemia due to a mutation in glutamate dehydrogenase (GLUD!) gene. *Int Med* 2001; 40: 32-37.
41. Hirshberg B, libutti S, Alexander R, Bartlett D, Cocran C, Livi A, Chang R, Shawker T. Blind distal pancreatectomy for occult insulinoma an inadvisable procedure. *J Am Coll Surg* 2002; 194 (6); 761-64.

42. Zhao X, Stabile B, Mo J, Wang J, French S. Nesidoblastosis coexisting with islet cell tumor and intraductal papillary mucinous hyperplasia. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 1344-47.
43. Bin-Abbas BS, Al-Ashwal A. Diabetes in a nonpancreatomized child with nesidioblastosis. *Diabetes Care*: 2004; 27(2): 626-27.
44. Carpenter T, Trautmann M, Baron AD. Hyperinsulinemic with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med* 2005; 353(20): 2192-94.
45. Taguchi BT, Suita S, Onkubo K, Ono J. Mutations in the sulfonylurea receptor in relation to the long-term outcome of persistent Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatric Sur* 2002; 37(4): 593-98.
46. Culberson D, Mancini E, Shah A, Haynes J, Ballas S, Charles P, Vinchinsky E. Nesidioblastosis in sickle cell disease.. *Pediatric Pathol and Molecular Med* 2001; 20: 155-65.
47. Nachum Z, Ben-Shlomo I, Rakover Y, Winer E, Shalev E. Early brain atrophy in persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr* 2001; 141:706-09.
48. Kassem S, Ariel I, Thornton P, Scheiberg I, Glaser B.  $\beta$ -Cell proliferation and apoptosis in the developing normal human pancreas and in hyperinsulinism of infancy. *Diabetes*. 2000; 49: 1325-33.
49. Geoffrey J, Geoffrey B, Thompson M et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med* 2005; 353: 249-54.
50. Rahier J, Guiot Y, Sempoux C. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: A heterogeneous syndrome unrelated to nesidioblastosis. *Arch Dis Child Fetal neonatal* 2000; 82: 108-12.
51. Semakula C, Pambuccian S, Gruessner R. et al. Clinical case seminar. Hypoglycemia after pancreas transplantation. Association with allograft nesidioblastosis and

- expression of islet Neogenesis-associated peptide. *J Clin Endocrinol & Metabol* 2002; 87 (8) 3548-54.
52. Grant CS. Insulinoma. *Best practice & Research Clin Gastroenterology* 2005; 195 (5): 783-98.
53. Cummings DE, Gastric bypass and nesidioblastosis-too much o a good thing for islets?. *N Eng J Med* 2005; 21: 300-302.
54. House MG, Schulick RD. Endocrine tumors of the pancreas. *Curr Opin Oncol* 2006; 18: 23-29.
55. Ma WY, Won J, Tnag KT, Ling HD. Severe hypoglycemic coma due to insulin autoimmune syndrome. *J Chin med Assoc* 2005; 68(2): 82-86.
56. Cosgrove K, Shepherd R, Fernandez E, Natarajan D, Dunne M. Causes and therapy of hyperinsulinism in infancy. *Curr Opin Endocrinol & Diabetes* 2004; 11: 31-38.
57. Yasuda K, Koda N, Kadowaki H, et al. Case report. A Japanese case of congenital hyperinsulinism with hyperammonemia due a mutation in glutamate dehydrogenase (GLUD1) gene. *Int Medicine* 2001; 432-37.
58. Tanizawa Y, Matsuda K, Mastuo M, Ohta Y, et al. Genetic analysis of Japanese patient UIT persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Nucleotide-binding fold-2 mutation impairs cooperative binding of adenine nucleotides to Sulfonylurea receptor 1. *Diabetes* 2000; 49(1): 114-20.