Tratamiento quirúrgico de la hipoglucemia hiperinsulínica persistente en pediatría.

Dres. O. Acha, R. Majluf, I. Bergadá, J.C. Chavin, A. Vizcaíno, R. Ibarra, H. Chemes, J.C. Cresto.

Departamento de Cirugía, División Endocrinología, Servicio de Anatomía Patológica, Hospitales de Niños "Dr. Ricardo Gutierrez" y "Dr. Pedro de Elizalde". Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Entre 1989 y 1994, 7 pacientes fueron tratados con pancreatectomía subtotal por hipoglucemia hiperinsulinémica persistente. Los pacientes que presentaron sintomatología en la primera semana de vida, sufrieron formas más graves y requirieron ser operados con urgencia, mientras que aquellos con presentación tardía, pudieron ser controlados sin cirugía hasta edades mayores (13 meses, 16 años, 19 años). En todos se realizó tratamiento médico y se indicó la intervención quirúrgica por hipoglucemia intratable o signos neurológicos evolutivos.
La resección del 90-95% del páncreas resultó un tratamiento efectivo para la hipoglucemia por hiperinsulinemia. De los pacientes operados, sólo dos presentaron secuelas adjudicables a la intervención. Un paciente necesitó resección total luego de dos reintervenciones porque presentaba lesiones de nesidioblastosis predominantemente en la región cefálica del páncreas. El otro presentó una pancreatitis y fístula pancreática, que curó con tratamiento médico.
Todos los niños presentaron hiperplasia de los islotes de Langerhans, en algunos casos difusa y en otros localizada, indetectables en el acto quirúrgico. Parece evidente que cuando áreas de hiperplasia persisten en el páncreas remanente, pueden determinar la persistencia de la enfermedad.

Palabras clave: Nesidioblastosis - Hipoglucemia hiperinsulínica - Pancreatectomía.

Summary

Hyperinsulinemic persistent Hypoglycemia (HPH) may cause SNC damage early in life. Some patients do not respond to medical treatment and required subtotal pancreatectomy (STP).
Between 1989 and 1994 subtotal pancreatectomy was performed in 7 patients. In four of them, HPH required constant glycose IV administration.
In the remaining 3 patients, hypoglycemia responded to medical treatment until 13 months, 16 years and 19 years of age respectively, when 90-95% pancreatectomy was indicated.
Islet cells localized or diffuse hyperplasia (Nesidioblastosis), was present in all of the resected specimens and is responsible for HPH. No external or macroscopic features could be used for detection of those affected areas.
Only 2 patients presented surgical complications after STP. One patient underwent 2 reoperations and a further total pancreatectomy before glycemia could be stabilized. Areas of nesidioblastosis were found in the cephalic portion of the resected pancreas. Another patient presented with a postoperative pancreatitis and pancreatic fistula with a spontaneous and uneventful resolution.
STP is effective for the treatment of HPH if medical treatment fails in achieving normoglycemia.

Index words: Nesidioblastosis - Hyperinsulinemic hypoglycemia - Pancreatectomy.

Resumo

Entre 1989 e 1994, sete pacientes foram tratados com pancreatectomia subtotal por hipoglicemia hiperinsulínica persistente. Os pacientes que apresentaram sintomatologia na primeira semana de vida foram os mais graves e precisaram ser operados com urgência, enquanto aqueles com apresentação tardia puderam ser controlados sem cirurgia até idades maiores (13 meses, 16 anos, 19 anos).
Em todos os pacientes foi realizado tratamento clínico e se indicou a intervenção cirúrgica por hipoglicemia intratável com sinais neurológicos evolutivos. A ressecção de 90-95% do pâncreas foi um tratamento efetivo para a hipoglicemia por hiperinsulinemia. Dos pacientes operados, apenas 2 apresentaram seqüelas atribuidas à intervenção. Um paciente necessitou de ressecção total após duas reintervenções porque apresentava nesiodioblastose predominantemente na região cefálica do pâncreas. O outro apresentou pancreatite e fístula pancreática, que posteriormente curou com tratamento clínico.
Todas as crianças apresentavam hiperplasia das ilhotas de Langerhans, em alguns casos difusa e em outros localizada,

indetectáveis no ato cirúrgico. Parece evidente que quando áreas de hiperplasia persistem no pâncreas remanescente podem determinar a persistência da enfermidade.

Palavras chave: Nesidioblastose - Hiperglicemia hiperinsulínica - Pancreatectomia.

Introducción

La hipoglucemia neonatal se presenta en 4/1000 recién nacidos de término, y en 16/1000 recién nacidos prematuros. La mayoría de ellos responde a la administración endovenosa de glucosa. Sin embargo, un grupo puede continuar presentando episodios de hipoglucemia[1]. Para caracterizar clínicamente a este grupo ha sido utilizado el término "hipoglucemia hiperinsulínica persistente de la infancia" (HHPI) y para referirse a su fundamento anatomopatológico, los términos "nesidioblastosis", "hiperplasia difusa de los islotes" o "displasia de las células de los islotes"[2].

La etiología de esta enfermedad es desconocida. Se ha postulado la existencia de una desregulación en la proliferación endócrina del páncreas fetal[3], aunque algunos autores mencionan la existencia de un gen autosómico recesivo para los casos asociados con adenomatosis endócrina múltiple familiar[4].

El diagnóstico se realiza en un neonato con episodios reiterados de hipoglucemia, acompañados de insulinemia simultánea inadecuadamente elevada y descenso concomitante de ácidos grasos y cuerpos cetónicos. Para corroborarlo son necesarias varias determinaciones de laboratorio.

El tratamiento médico debe ser inmediato para prevenir el daño cerebral. Consiste inicialmente en la administración endovenosa de flujos elevados de glucosa, acompañados de medicación hiperglucemiante.

La HHPI intratable o la reaparición de síntomas neurológicos en pacientes con buena respuesta inicial, indican la necesidad de la pancreatectomía subtotal (90-95%).

Material y método

Entre 1989 y 1994, 7 pacientes fueron sometidos a pancreatectomía subtotal por hipoglucemia hiperinsulinémica persistente (Cuadro 1). Dos fueron mujeres y 5 varones.

Para el diagnóstico se utilizaron los dosajes de glucemia, insulinemia, péptido C, Beta-hidroxibutirato (B-OH), ácidos grasos no esterificados (NEFA) y relación glucosa/insulina durante pruebas de ayuno prolongado cuidadosamente controladas[5]. Para estudiar topográficamente el área del páncreas se realizó ecografía en 7 pacientes, tomografía computada en 2 y angiografía en uno de ellos. En todos los casos se realizó el tratamiento médico previo, con flujos elevados de glucosa asociado a fármacos hiperglucemiantes, como el diazóxido, los corticoides, la somatostatina y su análogo sintético, el octatride[6]. En el tratamiento prolongado la medicación fue dieta y diazóxido[7].

Caso	1	2	3	4	5	6	7
Peso nacimiento	3.300	4.100	4.000	4.800	2.700	3.500	3.800
Inicio (días)	1	4	1	2	150	60	90
Diagnóstico (días)	14	35	44	53	300	90	120
Tratamiento médico	D- 1m 6d M- d:12 s:8/10	5m 3d d:20 s:8/10	3m 21d d:25	3m 12d d:20 o:30	11a 6m 14a-19a* d:10/15	16a d:10/15	13m 24d d:20 0:33
Secuelas	no	R.M./E T.M.	R.M./E. A.C.	R.M.	T.M.	T.M.	R.M./E.
Indicación Quirúrgica	H.I.	H.I.	H.I.	H.I.	S.N.	S.N.	H.I.
Tratamiento Actual		Ins. Prol Antic.	Antic.		Prol.		Antic.
Edad Actual	4a 6m	4a 6m	2a 7m	3a 1m	19a	16a	1a 7m

cuadro 1: *evolución de la enfermedad y tratamiento efectuado.*
D: tiempo durante el cual se realizó tratamiento médico.
M: medicación utilizada, d: diazóxido expresado en mg/kg/día, s: somatostatina expresada en wg/kg/hora, o: octatride expresado en mg/kg/día.
RM: retraso madurativo, E: epilepsia, T.M.: trastornos motores, A.C.: atrofia cerebral, H.I.: hipoglucemia intratable, S.N.: signos neurológicos, Ins: insulina, Antic: anticonvulsivantes, Prol: prolipase.
•: recidiva de la enfermedad.

Cuatro pacientes fueron operados antes del año de vida, por HHPI. Los tres restantes fueron intervenidos a los 13 meses, 16 y 19 años respectivamente, por reaparición de síntomas neurológicos luego de responder inicialmente al tratamiento con dieta y diazóxido.

El procedimiento quirúrgico se llevó a cabo por una incisión transversa supraumbilical, con sección de ambos músculos rectos, y el abordaje pancreático

fue intermesogastrocólico. Se descendió el ángulo hepático del colon, efectuando una maniobra de Kocher, para exponer y palpar correctamente la cabeza del páncreas. Se realizó la ligadura minuciosa de las ramas de los vasos esplénicos y pancreáticos dorsales partiendo del hilio esplénico hacia los vasos mesentéricos, conservando el bazo en todos los pacientes. Se seccionó el parénquima pancreático con electrobisturí, a 1 o 2 cm. hacia la derecha de los vasos mesentéricos, previa individualización palpatoria de la vía biliar.

En los dos pacientes mayores se intentó la identificación del conducto de Wirsung, para ligarlo con un punto por transfixión con material reabsorbible lento. Sólo se drenó el lecho pancreático en uno de ellos. En los lactantes se suturó la superficie de sección pancreática con un surget del mismo material, dejando drenaje en los tres primeros casos.

El examen histológico se realizó con las tinciones habituales y estudios de inmunohistoquímica.

Resultados

El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico y tratamiento, osciló entre 14 y 300 días (media 91 días)(Cuadro 1). Por el comienzo de los síntomas se pudieron diferenciar claramente dos grupos.

Los pacientes de inicio precoz (antes de los 4 días de vida) necesitaron flujos de glucosa elevados para mantener una glucemia normal (15 ug/kg/m en promedio). En ellos, el procedimiento quirúrgico se realizó antes de los 4 meses por no poder prescindir de la vía endovenosa para mantener la glucemia.

Los pacientes de comienzo tardío, presentaron síntomas a los 2, 3 y 5 meses respectivamente. Inicialmente se obtuvo una buena respuesta al diazóxido y dieta adecuada (Cuadro 1). En ellos la cirugía se indicó a los 13 meses, 16 años y 19 años, por reaparición de crisis hipoglucémicas y/o síntomas neurológicos.

El diagnóstico tardío provocó que 6 de los 7 pacientes tuvieran lesiones neurológicas al comenzar su estudio. Pese a ello algunos evolucionaron favorablemente desde el punto de vista de su cociente intelectual.

Todos los niños tuvieron glucemias bajas, y la relación insulina/glucosa durante las crisis o el ayuno fue elevada (mayor de 1 en 5 casos, y de 0.9 y 0.6 en los dos restantes). Simultáneamente todos presentaron un marcado descenso en los neveles de NEFA y B(OH) (Cuadro 2). El tratamiento médico mejoró la respuesta metabólica en todos los pacientes, pero salvo en los casos 5 y 6, no permitió su control en forma prolongada.

En 6 pacientes se logró normalizar la glucemia con la pancreatectomía subtotal en una sola intervención, prescindiendo de agentes hiperglucemiantes. La paciente restante (nº2), que tuvo una resección inicial del 80%, fue sometida a dos nuevas intervenciones (pancreatectomías del 90% y luego total), hasta lograr la estabilidad en la glucemia.

Los estudios anatomopatológicos demostraron en todos los casos: hiperplasia de células beta, aumento e irregularidad del tamaño de los islotes, células endócrinas distribuidas en forma de regueros entre los acinos exócrinos, o en íntima relación con los conductos, y modificaciones celulares tales como hipercromasia o gigantismo nuclear. Esto se presentó en forma difusa o localizada en alguna zona del páncreas. Una paciente presentó marcado predominio de los focos de nesidioblastosis en la cabeza pancreática, siendo precisamente quien necesitó dos reintervenciones y pancreatectomía total para normalizar su cuadro metabólico.

En tres casos hubo complicaciones quirúrgicas. En un paciente se ligó la arteria esplénica por haberla lesionado, manteniendo buena vitalidad y funcionamiento del bazo por irrigación a través de los vasos

Caso	1		2		3		4		5		6		7	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Glucemia mg%	5	75	20	-	8	56	17	64	23	77	12	74	12	53
Insulina uU/ml	22	8	18	-	9	-	35	5	•14	4	30	1	14	ND
Péptido C ng/ml	-	0.15	-	-	0.2	0.1	-	-	-	0.2	-	0.05	0.6	0.1
B (OH)	0.02	0.67	0.07	0.59	0.03	2.3	0.05	-	-	0.52	-	0.53	0.06	2.70
NEFA	0.36	1.00	0.46	1.07	0.40	0.9	0.20	-	-	0.74	-	1.64	0.07	0.87
Ind. 1	4.4	0.11	0.9	-	1.2	-	2.0	0.08	0.6	0.05	2.5	0.01	1.2	-
Ind. 2	-	0.1	-	-	1.25	0.09	-	-	-	0.13	-	0.03	2.5	0.09
Ayuno	5	15	3	15	6	22	4	-	13	24	12	24	3	20

Cuadro 2: *B (OH): β-hidroxibutirato, mmoles/l; NEFA: ácidos grasos libres no esterificados, mmoles/l; Ind.1: Indice insulina-glucosa, Ind.2: Indice péptido C (convertido a insulina)/glucosa; Ayuno: número de horas, ND: no detectable.*
**: El estudio se realizó postcirugía.*
***: El estudio se realizó con el tratamiento médico.*

gástricos cortos. Otro presentó una pancreatitis hemorrágica y obligó a su reintervención para lavado y drenaje de la cavidad, persistiendo una fístula pancreática durante 8 meses, que curó luego de un mes de tratamiento con octatride. El restante presentó fístula pancreática de escaso débito durante 45 días.

La insuficiencia pancreática exócrina con malabsorción intestinal (SMA), se observó en dos casos (nº 2 con resección total y nº5 con pancreatitis postquirúrgica), que respondieron satisfactoriamente al aporte oral de enzimas. La insuficiencia pancreática endócrina se presentó en una paciente (nº 2, con pancreatectomía total). Su diabetes es tratada actualmente con dieta e insulina.

Las secuelas neurológicas fueron las siguientes. El paciente nº4 presentó una atrofia cerebral. Los niños nº2, 3 y 7 desarrollaron epilepsia y en los niños nº 2, 3, 5, 6 y 7 se comprobó algún tipo de trastorno motor. De los 7 niños, 4 presentaron algún retraso madurativo (nº2, 3, 4, 7) y de los 3 restantes, 2 tienen un cociente intelectual normal con escolaridad secundaria y universitaria (nº 5 y 6). El tercer niño (nº1) sin secuelas neurológicas, fue diagnosticado precozmente e intervenido antes de los dos meses de vida por hipoglucemia intratable (Cuadro 1).

Discusión

La primera pancreatectomía para el tratamiento de la hipoglucemia hiperinsulínica en un niño de un año, fue realizada por Graham y Hartman en 1934 en un niño de un año de edad, y consistió en la exéresis del 80% de la glándula[8]. El término nesidioblastosis fue introducido por Laidlaw en 1938, para referirse al incremento difuso de las células de los islotes pancreáticos encontradas en los neonatos con hipoglucemias severas[9].

Es difícil considerar límites bioquímicos estrictos para definir la hipoglucemia. Los criterios establecidos por Cornblath y Schwartz, difundidos en 1966, consideraban que la hipoglucemia más baja tolerada era: prematuros 20 mg%, en neonatos y durante los 3 primeros días de vida 30 mg%, en lactantes y mayores 40 mg%[6]. Sin embargo este concepto bioquímico no siempre se correlaciona con el estado clínico del paciente. Debido a ello, Lafranchi considera que el límite inferior más prudente es de 40 mg%, incluyendo a niños, lactantes, neonatos pequeños para la edad gestacional y prematuros[10].

Utilizando este último criterio, Sexson comprobó que el porcentaje de neonatos con hipoglucemia aumentaba de 8.1 a 20.6% respecto de los criterios inicialmente sustentados por Cornblath, destacando además la importancia de una técnica correcta en las determinaciones[11].

Las causas más probables de hipoglucemia transitoria o permanente varían según la edad del paciente. Cuando aparece un aumento en la utilización de la glucosa debido a hiperinsulinismo, como en los hijos de madres diabéticas o en los niños con poliglobulia o eritroblastosis fetal, la hipoglucemia suele presentarse a las pocas horas de vida y habitualmente se resuelve rápidamente. La persistencia de hipoglucemia fuera del período neonatal suele deberse a errores congénitos del metabolismo, a alteraciones hormonales, o a hiperinsulinismo orgánico (nesidioblastosis). El hiperinsulinismo orgánico, cuya etiología es desconocida, es la causa más frecuente de hipoglucemia grave persistente.

Los síntomas y los signos de hipoglucemia se deben a la falta de glucosa para el metabolismo cerebral (confusión, irritabilidad, trastornos visuales, cefaleas, convulsiones), y al aumento de la secreción de catecolaminas en respuesta a la hipoglucemia (temblor, palidez, sudoración, taquicardia). En el neonato, estos últimos suelen ser poco frecuentes, presentando a menudo hipotonía muscular, cianosis, apnea, letargo, convulsiones y coma. Debe pensarse en esta patología en neonatos con un peso mayor de 4 kg y que presenten hipoglucemia persistente. Debe sospecharse ante convulsiones, hipotonia, con alteraciones electroencefalográficas inespecíficas.

Los niveles de glucemia serán bajos, y debe realizarse el dosaje simultáneo de insulina plasmática durante el ayuno. En estas condiciones la relación insulina/glucosa estará alterada al igual que el efecto insulínico a nivel celular, expresado por los valores de NEFA y B(OH). Es importante realizar varias determinaciones para corroborar el diagnóstico. Las pruebas de sobrecarga de leucina son peligrosas e innecesarias para el diagnóstico.

A partir de la orientación clínica, el diagnóstico es fundamentalmente bioquímico, ya que la alteración pancreática es histológica y no produce cambios demostrables macroscópicamente por imágenes.

La confirmación diagnóstica debe realizarse en forma urgente con el objetivo de elevar los niveles de glucemia y prevenir así el daño del sistema nervioso, ya que es muy variable su tolerancia a la hipoglucemia. Algunos niños que sufren reiterados episodios, permanecen sin daños significativos, mientras que otros con valores cercanos al normal, desarrollan graves secuelas neurológicas[12]. En nuestros pacientes la mayoría de las lesiones neurológicas fueron previas al diagnóstico. Durante su evolución, en los dos pacientes mayores operados tardíamente (nº5 y 6), el tratamiento fue suspendido en forma transitoria por problemas familiares, quedando con secuelas motoras leves, aunque presentan una inteligencia normal.

El tratamiento clínico siempre precedió al quirúrgico. Todos los pacientes fueron operados con valores normales de glucemia. En algunos casos se recurrió a la somatostatina asociada al aporte de glucosa endovenoso[13].

No hubo mortalidad en la serie estudiada y las secuelas postquirúrgicas fueron escasas (SMA 2 pacientes, diabetes 1 paciente). La distribución irregular

de las lesiones histológicas hace que el 95% de resección pancreática no asegure la curación, porque pueden quedar zonas con nesidioblastosis en la porción residual del páncreas.

Un factor que parece agravar el daño cerebral, es la inhibición de la lipólisis provocada por los elevados niveles de insulina, que impide que el tejido nervioso utilice los cuerpos cetónicos como fuente alternativa de energía (hipoglucemia no cetósica). Esta hipótesis no está confirmada ya que el aporte experimental de B(OH) en pacientes con hipoglucemia insulínica inducida, no mejora el cuadro clínico[14]. Thomas citó un aumento en el número de secuelas neurológicas cuanto más tiempo transcurría entre el diagnóstico y la intervención quirúrgica, aunque no encontró evidencias estadísticamente significativas[15]. No hay dudas sin embargo que el diagnóstico tardío se asocia con secuelas neurológicas.

Los cambios histopatológicos observados consistieron en una hiperplasia difusa del tejido insular (nesidioblastosis), acompañada por hiperplasia e irregularidad del tamaño de los islotes, así como de modificaciones citológicas, como macrocariosis, probablemente indicativas de una actividad celular aumentada.

La indicación quirúrgica fue siempre el resultado de la evaluación clínica del paciente(hipoglucemia intratable o signos neurológicos demostrativos de agresión al SNC). Los valores bioquímicos de los estudios sólo sirvieron como parámetros de diagnóstico y evolución.

De los pacientes operados, sólo 2 presentaron secuelas atribuibles a la intervención. La resección del 90-95% del páncreas resultó efectiva para el tratamiento de la hipoglucemia por hiperinsulinismo. Las complicaciones se presentaron en la resección total o en los pacientes mayores (pancreatitis y fístula pancreática). En ellos recomendamos el uso de drenajes.

Bibliografía

1. *Langer KC, Filler RM, Wesson DE et al:* Surgical management of persistent neonatal hipoglycemia due to islet cell dysplasia. J Pediatr Surg 19:786-790, 1984.
2. *Filler RM, Weinberg MJ, Cutz E et al:* Current status of pancreatectomy for persistent idiopathic neonatal hypoglycemia due to islet cell dysplasia. Progress Pediatr Surg 26:60-75, 1991.
3. *Heitz PV, Klopel G, Hacki WH et al:* Nesidioblastosis: the pathologic basic of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in infants. Diabetes 26:632-642, 1977.
4. *Vance JE, Stoll RW, Kitabchi AE et al:* Nesidioblastosis in familial endocrine adenomatosis. JAMA 207:1679-1682, 1969.
5. *Labrune PH, Bonnefont JP, Nihoul-Feketè C et al:* Evaluation des méthodes diagnostiques et thérapeutiques de l'hyperuinsuline du nouveau-né et du nourrisson. Arch Fr Pediatrie 46:167-173, 1989
6. *Cornblath M, Schwartz R:* Disorders of carbohydrate metabolism in the infancy. pag. 175-223. Editorial, Blackwell Scientific Publications, USA, 1991.
7. *Grant DB, Dunger DB, Burns EC:* Long-term treatment with diazoxide in childhood hyperinsulinism. Acta Endocrinol, Supp 279:340-345, 1986.
8. *Graham EA, Hartman AF:* Subtotal resection of pancreas for hypoglycemia. Surg Gyn Obst 59:474-479, 1934.
9. *Laidlaw GF:* Nesidioblastoma, the islet tumor of the pancreas. Am Journ Pathol 14:125-134, 1938.
10. *LaFranchi S:* Hipoglucemia durante la lactancia y la niñez. Clin Pediat NA 1027-1050, 1988.
11. *Sexson WR:* Incidence of neonatal hypoglycemia: a matter of definition. J Pediatr 10:149-153, 1984.
12. *Landau H, Perlman M, Meyer S et al:* Persistent neonatal hypoglycemia due to hyperinsulinism: medical aspects. Pediatrics 70:440-445, 1982.
13. *Bergadá I, Aebert E, Enfadaque C et al:* Tratamiento con somatostatina en la nesidioblastosis. Arch Arg Pediatr 89:179-184, 1991.
14. *Frolund L, Kehlet H, Christensen NJ et al:* Effect of ketone body infusion on plasma catecholamin and substrate concentrations during acute hypoglycemia in man. J Clin Metab 50:557-559, 1980.
15. *Thomas CG Jr, Underwood LE, Carney CN et al:* Neonatal and infantile hypoglycemia due to insulin excess: new aspects of diagnosis and surgical management. Ann Surg 185:505-517, 1977.

Trabajo presentado en el 1º Congreso de Cirugía Pediátrica del Cono Sur, Foz de Iguazú, septiembre de 1994.

Dr. O. Acha

Gallo 1330
(1425) Buenos Aires
Argentina