

# Manejo quirúrgico de la hipoglucemia hiperinsulínica persistente.

## Nuestra experiencia con 12 casos.

Dres. F.R. Prieto, L. Korman, M.L. Bay, S. Galli, H. Questa

Servicios de Cirugía General, Nutrición y Anatomía Patológica, Hospital J.P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

### Resumen

Se revisaron las historias clínicas de 12 pacientes portadores de Hipoglucemia Hiperinsulínica Persistente que recibieron tratamiento quirúrgico entre marzo de 1988 y junio de 2001 en el Hospital Garrahan de Buenos Aires. Once presentaron síntomas en las primeras horas o semanas de vida. Tres de ellos padecían enfermedad focal y 9 enfermedad difusa. Los resultados muestran en aquellos con enfermedad focal que la identificación preoperatoria de un nódulo hipersecretor se registró en un caso; las resecciones parciales del páncreas incluyendo la lesión, permitieron el control de la hipoglucemia sin aparición de diabetes posterior. A los 9 niños con enfermedad difusa se los sometió a resecciones pancreáticas variables; en 3 se logró controlar la hipoglucemia con resecciones del 90 al 98% del páncreas; 6 debieron ser reoperados por mala respuesta a la resección inicial, efectuándoseles pancreatomectomía casi total a 4 de ellos y del 90 y 98% respectivamente, a los restantes. En todos menos uno se logró control de la hipoglucemia. Cinco niños de este grupo han desarrollado como secuela diabetes controlable, sumada en 2 de ellos a insuficiencia pancreática. En 4 pacientes se registró daño neurológico de variada gravedad por evolución de la enfermedad previa a los tratamientos. El dosaje selectivo de insulina en el territorio de drenaje venoso del páncreas en 5 de 6 pacientes mostró rendimiento satisfactorio como predictor de extensión de la enfermedad.

**Palabras clave:** Hipoglucemia hiperinsulínica - Pancreatectomía - Diabetes.

### Summary

Medical records of 12 patients with persistent hyperinsulinic hypoglycemia operated on at Hospital Garrahan between March 1988 and June 2001 are revised. Eleven had symptoms at early hours or weeks of life. Three had localised disease and nine had diffuse disease. In those with localised one, partial pancreatectomy including the lesion controlled hypoglycemia until now. Of the 9 patients with diffuse disease, three responded to 80 – 90 % pancreatic resection; all but one patient controlled hypoglycemia. Five patients of this group developed controllable diabetes, 2 of these with aggregated pancreatic failure. Four patients had neurological damage due to disease progression before treatment was instituted. Selective insuline measurement in pancreatic venous return showed as a good predictor of disease extension in 5 of 6 patients.

**Index words:** Hypoglycemia – Hyperinsulinism – Pancreatectomy

### Resumo

Foram revisadas as histórias clínicas de 12 pacientes portadores de Hipoglicemia Hiperinsulínica Persistente que receberam tratamento cirúrgico entre março de 1988 e junho de 2001 no Hospital Garrahan de Buenos Aires. Onze apresentaram sintomas nas primeiras horas ou semanas de vida. Três deles tinham doença focal e nove difusa. Os resultados mostram naqueles com doença focal que a identificação pré operatória de um nódulo hipersecretor ocorreu em um caso; as ressecções parciais do pâncreas incluindo a lesão, permitiram o controle da hipoglicemia sem o aparecimento de diabetes a posteriori. As 9 crianças com doença difusa foram submetidas a ressecções pancreáticas variáveis; em 3 conseguiu-se controlar a hipoglicemia com ressecções de 90 a 98% do pâncreas; 6 necessitaram reoperação por má resposta à ressecção inicial, efetuando-se pancreatomectomia quase total em 4 e de 90 y 98% respectivamente nos restantes. Cinco crianças deste grupo desenvolveram como seqüela diabetes controlável, somada em dois delas a insuficiência pancreática. Em 4 pacientes houve dano neurológico de gravidade variável pela evolução da doença previamente aos tratamentos. A dosagem seletiva de insulina no território de drenagem venosa do pâncreas em 5 de 6 pacientes mostrou rendimento satisfatório como fator preditivo da extensão da doença.

**Palavras chave:** Hipoglicemia hipersulínica – Pancreatectomia – Diabetes

## Introducción

La hipoglucemia hiperinsulínica persistente (HHP) es una afección grave e infrecuente. El cuadro clínico se caracteriza por la excesiva secreción de insulina por las células B de los islotes del páncreas y puede ser mortal o generar grave morbilidad, particularmente secuelas neurológicas, siendo la más frecuente el retardo mental, cuya prevención depende del diagnóstico precoz de la enfermedad.

Muchos pacientes responden al tratamiento médico basado en el manejo equilibrado de altos flujo de glucosa, octreótide y/o diazóxido, que suelen lograr el control de los episodios severos de hipoglucemia. Sin embargo ante el fracaso de un tratamiento médico, se indica la cirugía de resección pancreática.

Actualmente se admite la existencia de 2 formas de HHP, una caracterizada por hiperplasia adenomatosa focal (HF) y la otra por una anomalía difusa de las células B de los islotes del páncreas (HD)<sup>1-3</sup>.

La fisiopatología íntima de la HHP no es aún bien conocida, en consecuencia se advierten diferentes criterios acerca de la magnitud apropiada de la resección pancreática<sup>1-5</sup>.

El propósito de esta comunicación es evaluar la experiencia en el manejo interdisciplinario con el servicio de nutrición de los pacientes operados por HHP.

## Material y método

El siguiente es un estudio retrospectivo de 12 pacientes atendidos entre Marzo de 1988 y Junio de 2001.

Con la finalidad de detectar lesiones focales hipersecretoras de insulina en el área del páncreas, fueron utilizados los siguientes estudios de imágenes: ecografía en 9 pacientes; TAC en 5 y arteriografía selectiva del tronco celíaco en 5. Con el mismo objetivo en los últimos 6 pacientes se utilizó la cateterización venosa del territorio pancreático efectuándose dosajes de insulina sectoriales, procurando delinear un mapa de la hipersecreción<sup>6-7</sup>.

En la cirugía se efectuó la exploración visual y manual del páncreas y de sus áreas vecinas: los epiploes, paredes gástricas e hilio esplénico, complementando la búsqueda con ecografía.

Todo nódulo sospechoso de hiperplasia focal se extirpó para biopsia urgente; ante la negatividad de hallazgos patológicos se realizó biopsia de la cola del

páncreas y aguardamos el informe de congelación; confirmada una hiperplasia difusa indicamos realizar pancreatectomía del 95%, conservando el bazo.

## Resultados

La edad de comienzo de los síntomas varió entre las primeras horas de vida y los 6 años; en su mayoría se manifestaron en la etapa perinatal como puede observarse en la tabla 1.

	< de 24 hs	< de 48 hs.	de 1 a 3 meses	alejado
n:	7	2	2	1 (6 años)

Tabla 1: Comienzo de los síntomas.

Las manifestaciones clínicas fueron esencialmente neurológicas: convulsiones y temblores o mioclonías en todos los casos, sumadas en algunos a síntomas vegetativos, apnea, hipotonía, hipotermia o rechazo del alimento.

Dentro de los diagnósticos por imágenes preoperatorios, la ecografía y la TAC resultaron de utilidad para localizar nódulos sospechosos. En un caso en el que ambos estudios mostraron una imagen dudosa en el páncreas, fue luego identificada por angiografía y correspondió a una hiperplasia focal reconocida en la exploración quirúrgica (caso 5).

La toma de muestras de sangre en las venas esplénica, pancreatoduodenales y la porta se realizó por cateterismo en 6 pacientes; sus resultados sugirieron enfermedad difusa, confirmada luego en la operación en 3 casos; en tanto que las determinaciones de insulina indujeron a pensar en enfermedad focal en los 3 restantes, en 2 de los cuales concordó con los hallazgos operatorios, no así en el tercero que resultó finalmente una hiperplasia difusa.

Agrupamos en la tabla 2 los datos de las operaciones efectuadas, los hallazgos y la evolución de nuestros pacientes.

## Discusión

Se mantienen en la actualidad dudas y controversias respecto al tratamiento quirúrgico ideal para la HHP cuando está indicada. La resolución de la hipoglucemia se define como aquella situación en que el paciente puede ser externado sin

Caso	edad	resección (*)	reoperación	A.P	control	evolución
1	6 m	90%	7 m. casi total	D	7 a	diabetes
2	10.m	98%		D	10 a	diabetes + insuf. pancreatica.
3	1 m.	75%	4 m. casi total	D	4 a	retr.mental mod.+ hipo e hipergl.
4	2 m	97%		D	6 a	ret. madurativo
5	6 a	75%		F	5 a	normal
6	3 m	90%		F	13 a	normal
7	4 a	75%	14 a.casi total	D	2 a	diabetes +retr. madurativo
8	4 m	cola p		F	2 a	normal
9	3 m	50%	5 m. 95%	D	2 a	normal
10	2 m	85%	18 m. casi total	D	5 a	diabetes + insuf.pancreat.
11	3 m	cola p.	4 m. 90%	D	1 a	retr. madurat. severo
12	5 m	90%		D	1 m	controlado c/ medic.

A.P: anatomía patológica; D: enfermedad difusa; F: lesión focal; (\*) Estimación mencionada en el parte operatorio

Tabla 2: Operaciones efectuadas, anatomía patológica y evolución.

medicación para su glucemia, sin alimentación continua y libre de diabetes. Este logro está fuera de lo previsible y aún en aquellos casos en que se lo obtiene, no parece siempre totalmente clara su relación con la magnitud de la pancreatectomía.

Es indudable el beneficio de identificar en el preoperatorio un posible nódulo hipersecretor. En tal sentido la experiencia recogida con 6 pacientes a los que se les efectuaran dosajes de insulina en el territorio del drenaje venoso del páncreas con cateterismo selectivo, demostró que ésta técnica resulta muy valiosa en la predicción del tipo de enfermedad. Es previsible que ajustando detalles de metodología, el estudio gane en especificidad. Las imágenes no nos han proporcionado rendimiento satisfactorio.

En las lesiones focales identificadas durante la cirugía, cuando es posible una resección pancreática económica, se minimiza o aleja el desarrollo de diabetes<sup>5-7-8</sup>. De hecho ningún paciente operado de nuestra serie con lesión focal, cuyos controles abarcaron 2, 5 y 13 años respectivamente, han presentado diabetes hasta el momento. Lamentablemente sin embargo, la identificación prequirúrgica o el reconocimiento macroscópico intraoperatorio de pequeños nódulos hipersecretorios es infrecuente y a veces imposible, por lo que en su mayoría el diagnóstico surge del estudio diferido de la pieza de resección, constituida ésta por la mayor parte del páncreas.

La hiperplasia difusa es la lesión más frecuente: así se lo señala casi sin excepciones en toda la literatura y se confirma en nuestras observaciones<sup>3-4-9</sup>.

Muchos autores afirman que el mejor control de la hipoglucemia en la enfermedad difusa se logra con resecciones del 95 al 98 % de la masa del páncreas, diferencia porcentual que parece teñida de subjetividad tanto como las estimaciones operatorias<sup>10</sup>. La pancreatectomía "casi total", reservada para las reoperaciones, es definida como la que incluye en la resección a todo el tejido pancreático visible conservando sólo la integridad el duodeno y los mínimos islotes que rodean a un colédoco intrapancreático<sup>4</sup>.

Sin embargo no todas las opiniones apoyan una pancreatectomía inicial tan extensa, fundamentándose en que puede lograrse el control clínico con resecciones menores al tiempo que se reduce el riesgo de complicaciones y de diabetes futura<sup>5-8-9</sup>.

Sin embargo, en nuestros casos con displasia difusa de los islotes no se logró la remisión estable de la hipoglucemia con resecciones menores del 95%. Ninguno de los 6 pacientes con una pancreatectomía inicial menor pudo mantenerse euglicémico, pese a medicación complementaria postoperatoria y todos debieron reoperarse para completar la pancreatectomía casi total; uno de ellos curiosamente portador de páncreas anular (caso 10).

Asumimos que nuestra proporción de reoperaciones es indeseablemente alta. Puede cuestionarse el grado

de precisión en las estimaciones de magnitud de las resecciones iniciales: para esta evaluación retrospectiva, dichos valores han surgido de los protocolos de operaciones realizadas por distintos cirujanos; asimismo las decisiones sobre la extensión de páncreas a extirpar fueron siempre compartidas por el cirujano con especialistas del servicio de nutrición en el quirófano.

Se conoce que la pancreatectomía máxima es seguida inexorablemente de diabetes<sup>3-4</sup> como secuela a veces temprana, otras dentro de la primera década de vida. Especulamos que las resecciones insuficientes antes comentadas tuvieron por objeto la conservación de tejido pancreático en prevención de diabetes. Merece un comentario el hecho que la resección pudiera haberse estimado adecuada al tomarse en cuenta cifras intraoperatorias de glucemia en ascenso hasta la franca hiperglucemia, al progresarse en la disección pancreática. Es probable que en este punto se hubieran limitado algunas resecciones pensando en disminuir el riesgo de diabetes postoperatoria.

La diabetes secuelar desarrollada luego de resección pancreática por HHP ha resultado de manejo relativamente sencillo para los expertos.

No hemos encontrado mayores referencias que se ocupen de la insuficiencia pancreática postoperatoria. Evaluaciones en niños pancreatectomizados<sup>3</sup>, mencionan la rareza con que se ha observado esteatorrea y la habitual normalidad registrada en los parámetros de crecimiento en estos casos. En nuestra casuística la insuficiencia pancreática se observó en 2 niños luego de resección máxima. Esta secuela se maneja habitualmente bien con suplemento enzimático.

Si luego de la resección pancreática parcial y medicación adecuada no es posible controlar la hipoglucemia, está indicada la reoperación para efectuar la pancreatectomía "casi total". El intervalo entre ambas intervenciones dependerá de la situación clínica; por lo general la expectativa de una posible estabilización suele comprender unas pocas semanas.

En 3 pacientes de la serie se registró retraso madurativo, en uno de ellos severo; estos niños, todos portadores de enfermedad difusa, habían sido operados entre el primero y tercer mes de vida y dos de ellos reoperados por falta de respuesta; la secuela es imputable a la demora en el diagnóstico o al inadecuado manejo de las crisis hipoglucémicas.

En conclusión:

1- Esta revisión nos ha mostrado que nuestros casos de enfermedad focal se han resuelto afortunadamente sin secuelas.

2- La mayoría de los portadores de HHP difusa (n = 6) con resección inicial menor del 95% necesitaron de reoperación:

3- De éstos, luego de la pancreatectomía casi total (n = 4) todos presentan diabetes. Los dos reoperados cuyas resecciones alcanzaron 90 y 95%, normalizaron la glucemia y aún no presentan diabetes, con 2 años o menos de seguimiento.

4- El dosaje de insulina en el territorio pancreático probablemente se impongan como un estudio válido para reconocer eventuales áreas de hipersecreción de insulina.

## Bibliografía

1. Sempoux C, Guiot Y, Lefevre A et al: Neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia: heterogeneity of the syndrome and keys for differential diagnosis. *J Clin Endocrinol Metabol*; 83: 1455-1461, 1998.
2. Taguchi T, Suita S, Hirose R: Histological Classification of nesidioblastosis: Efficacy of immunohistochemical study of neuron-specific enolase. *J Pediatr Surg*; 26: 770-774, 1991.
3. Sylyansky J, Fisher S, Filler R et al: Is 95 % pancreatectomy the procedure of choice for treatment of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of the neonate?. *J Pediatr Surg*; 32: 342- 346, 1997.
4. Levvorn HN, Nance ML, Ferry RJ et al. Congenital hyperinsulinism and the surgeon: lesson learned over 35 years. *J Pediatr Surg*; 34: 786-793, 1999
5. Kubota A, Yonekura T, Usui N, et al: Two cases of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia that showed spontaneous regression and maturation of the Langerhans islets. *J Pediatr Surg*; 35: 1661-1662. 2000.
6. Brunelle F, Negre V, Barth MO: Pancreatic venous sampling in infant and children with primary hiperinsulinism. *Pediatr Radiol*; 1989, 19 :100-103.
7. Dubois J, Brunelle F, Touati G, et al: Hyperinsulinism in children: diagnostic value of pancreatic venous sampling correlated with clinical, pathological and surgical outcome in 25 cases. *Pediatr Radiol*; 25: 512-516, 1995.
8. Warden MJ, German JC, Buckingham B: The surgical management of hyperinsulinism in infancy due to nesidioblastosis. *J Pediatr Surg*; 23: 462-465, 1988.

9. Craver R, Hill HB: Cure of hypoglycemic hyperinsulinism by enucleation of a focal islet cell adenomatous hyperplasia. *J Pediatr Surg*; 32: 1526-1527, 1997.
10. Reyes GA, Fowler CL, Pokorny WJ: Pancreatic anatomy in children: emphasis on its importance to pancreatectomy. *J Pediatr Surg*; 28: 712-715, 1993.

Trabajo presentado en el IV Congreso del CIPESUR,  
Noviembre de 2001, Montevideo, Uruguay

Dr. Fermín Prieto  
Combate de los Pozos 1881  
(1245) Buenos Aires  
Argentina