

Nota clínica

Hipoglucemia por hiperinsulinemia endógena en el adulto

V. CAMPOS, J.C. FERRER, I. MASCARELL, A.L. ABAD, J.F. MERINO Y F. PIÑÓN

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari La Fe. Valencia. España.

HYPOGLYCEMIA DUE TO ENDOGENOUS HYPERINSULINISM IN AN ADULT

Introduction: Nesidioblastosis is a well-known cause of hypoglycemia in neonates. However, it is poorly understood in adults, creating both diagnostic and therapeutic dilemmas.

Case report: A 63-year-old man presented with hyperinsulinemic hypoglycemia. An insulinoma was not identified prior to or during surgery, and subtotal pancreatectomy was performed. Histological examination revealed the presence of nesidioblastosis.

Conclusion: We identified a patient with severe hyperinsulinemic hypoglycemia due to diffuse islet cell disease. This etiology should always be considered in patients with a preoperative presumptive diagnosis of insulinoma. In these cases, partial pancreatectomy is indicated, although the optimal treatment remains to be determined.

Key words: Nesidioblastosis. Adult. Hypoglycemia. Hyperinsulinism.

Introducción: La nesidioblastosis es una causa conocida de hipoglucemia en recién nacidos. Sin embargo, en adultos permanece poco entendida, creando un dilema tanto diagnóstico como terapéutico. Exponemos el caso de un paciente varón de 63 años que presenta hipoglucemia hiperinsulinémica en el que no se identificó la existencia de insulinoma antes ni durante la cirugía, practicándosele una pancreatectomía subtotal. La histología mostró la existencia de una nesidioblastosis.

Conclusión: Identificamos un paciente con hipoglucemia hiperinsulinémica grave ocasionada por una proliferación difusa de los islotes pancreáticos, por lo que pensamos que esta entidad debe ser tenida en consideración ante un paciente que se intervenga con el diagnóstico de insulinoma no identificado previamente. En estos casos debe considerarse la realización de una pancreatectomía subtotal, a pesar de que el tratamiento óptimo está por determinar.

Palabras clave: Nesidioblastosis. Adulto. Hipoglucemia. Hiperinsulinemia.

INTRODUCCIÓN

El término *nesidioblastosis* fue introducido en la literatura médica por George F. Laidlaw, en 1938, para definir una proliferación difusa de islotes de células procedentes del epitelio de los ductos pancreáticos¹. En 1970 Thomas relacionó la nesidioblastosis con la presencia de hipoglucemia insulínica en niños², y en algunos casos se han descrito formas familiares que se relacionan con mutaciones en el gen del receptor de las sulfonilureas (*SUR1*)³ o del gen de los canales de potasio (*Kir6.2*)⁴. En adultos, en cambio, esta enfermedad se ha considerado extremadamente infrecuente, incluso existen autores que ponen en duda la existencia de la misma como causa de hipoglucemia⁵. En la bibliografía de lengua inglesa se han descrito 36 casos desde el año 1975⁶. Dada la rareza de esta enfermedad en el adulto, y que supone un difícil problema, tanto diagnóstico como terapéutico, a continuación describimos un caso diagnosticado en nuestro servicio.

CASO CLÍNICO

Varón de 63 años en el que 6 meses antes de ser estudiado en nuestro servicio aparece cuadro ocasional de sudoración, mareo, temblor, astenia y sensación de hambre que remitían tras la toma de alimento. Ingresado

Correspondencia: Dr. V. Campos-Alborg.
Servicio de Endocrinología. Hospital Universitari La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: v.campos@valenciamail.net

Manuscrito recibido el 26-8-2003; aceptado para su publicación el 17-12-2004.

TABLA 1. Test de glucagón (1 mg intramuscular)

	Glucemia (mg/dl)	Insulina (μ U/mL)	Péptido C (μ U/ml)	Cociente I/G
Basal	35	19	5,3	0,5
30 min	105	52	9,5	0,5
60 min	110	39	10,4	0,35

en otro hospital se constata hipoglucemia (33 mg/dl) durante uno de estos episodios, y es diagnosticado de hipoglucemia reactiva como manifestación inicial de una diabetes mellitus tipo 2. Pese a las medidas dietéticas se repiten las crisis, motivo por el cual nos es remitido para diagnóstico.

La exploración física mostraba: peso 88 kg, talla 177 cm, índice de masa corporal (IMC) $28,1 \text{ kg/m}^2$; presión arterial 130/70 mmHg, sin adenopatías palpables, palpación del cuello, auscultación cardiopulmonar, palpación abdominal, exploración neurológica, pulsos y extremidades sin alteraciones. El hemograma era normal y la bioquímica mostró una glucemia de 42 mg/dl. El resto de la analítica de rutina fue normal. En el test de ayuno se evidenció, tras 19 h, un cuadro de hipoglucemia clínica y bioquímica (38 mg/dl), con una insulinemia en ese momento de $19 \mu\text{U/ml}$ y el péptido C $5 \mu\text{U/ml}$. La determinación de sulfonilureas en orina fue negativa. Un test de 1 mg de glucagón intramuscular ofreció los valores de glucosa, insulina y péptido C reflejados en la tabla 1. También se midieron los valores séricos de anticuerpos antiinsulina que mostraron un porcentaje de fijación del 8,5% (normal, hasta 7%). Previamente se realizaron estudios hormonales de hormonas contrainsulares, y función tiroidea que fueron normales.

Ante la sospecha clínica de insulinoma y con objeto de localizar la lesión, se practicó una tomografía computarizada (TC) abdominal no helicoidal y una arteriografía selectiva del tronco celíaco que fueron normales. Ante la presencia de valores elevados de insulina y la repetición de nuevas crisis de hipoglucemia grave sin localización de tumor pancreático, se indicó la realización de una laparotomía en la que se observó un páncreas macroscópica y ecográficamente normal y como consecuencia de ello se procedió a realizar una pancreatectomía distal del 80-85%.

El estudio histológico del páncreas extirpado mostró una hiperplasia difusa e hipertrofia de los islotes de Langerhans, con el diagnóstico anatomopatológico de nesidioblastosis (fig. 1). El paciente permaneció durante los primeros meses sin precisar tratamiento insulínico. En un control posquirúrgico previo a la insulinoterapia, la glucemia fue de 128 mg/dl, la insulinemia de $11 \mu\text{U/ml}$, el péptido C de $2,8 \mu\text{U/ml}$, el cociente insulina/glucosa de 0,1, el colesterol de 256 mg/dl y los triglicéridos de 460 mg/dl; el resto de parámetros bioquímicos fueron normales.

Posteriormente, al año de la intervención, el paciente precisó ser tratado con insulina por la aparición de diabetes mellitus secundaria, y actualmente a los 7 años de la pancreatectomía mantiene unas necesidades de insulina de 0,5 U/kg de peso y día.

DISCUSIÓN

Entre los procesos patológicos que cursan con hipoglucemia insulínica, la nesidioblastosis es uno de los más infrecuentes en la edad adulta, especialmente si no se asocia a otras enfermedades como MEN-1, Zo-

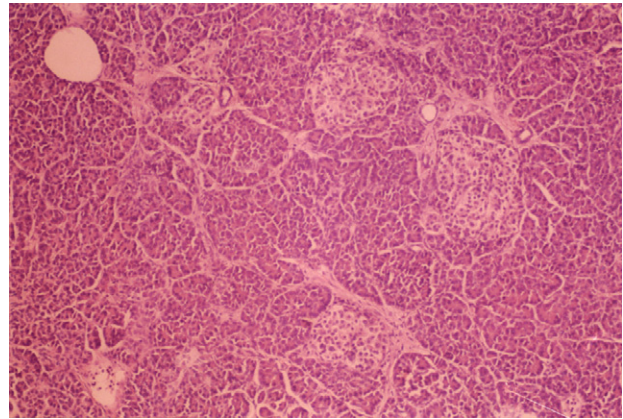


Fig. 1. Imagen histológica en la que se aprecia hiperplasia e hipertrofia difusa de los islotes pancreáticos.

llinger-Ellison, fibrosis quística y síndrome diarrea-hipocaliemia⁷. El caso que nos ocupa presentaba síntomas característicos de hipoglucemia reactiva muchos meses antes del diagnóstico, hecho que resulta frecuente en los pacientes con nesidioblastosis. No obstante, en el estudio diagnóstico del paciente se aprecian todos los datos bioquímicos característicos de las hipoglucemias por exceso de insulina, de modo que en el test de ayuno se produjo sintomatología de hipoglucemia, con valores de glucosa en sangre de 38 mg/dl junto con valores plasmáticos de insulina y péptido C elevados, a las 19 h de iniciado, hecho que no sucede en todos los casos de nesidioblastosis. De hecho, hay autores que definen como característico de la nesidioblastosis la existencia de un test de ayuno de 72 h negativo, extraordinariamente raro en casos de insulinoma⁸. En cambio, sí es un hecho muy propio la existencia de un índice insulina/glucosa elevado⁹, como mostraba nuestro paciente. Dado que una posible causa de hipoglucemia es la tumoral se procedió a administrar glucagón evaluando, de esta forma, si se producía un aumento de la glucemia que pusiera de manifiesto que el mecanismo de la hipoglucemia era dependiente del efecto de la insulina¹⁰.

Existen estudios que han puesto de manifiesto la existencia de diferentes tipos de autoanticuerpos en el suero de pacientes con nesidioblastosis e hipoglucemia hiperinsulinémica, incluso se ha llegado a sugerir una relación entre su presencia y la proliferación de los islotes pancreáticos¹¹. En el caso de un donante con nesidioblastosis se encontraron anticuerpos frente al islote pancreático, pero curiosamente el patrón de tinción fue diferente al que presentan los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, recordando a los anticuerpos frente a las células productoras de glucagón¹². En nuestro caso sólo se estudió la presencia de anticuerpos antiinsulina que se valoraron como negativos. Hay que recordar que estos anticuerpos pueden encontrarse elevados en personas con hipoglucemia autoinmune¹³, sin hipoglucemia y, en raros casos, en pacien-

tes con insulinoma. Por tanto, su determinación puede inducir más a confusión que a esclarecer el diagnóstico, aunque pueden ser de ayuda dado que pueden falsear los resultados de la medición de insulina por radioinmunoanálisis¹⁴. En el caso que nos ocupa se realizó la determinación en una fase inicial del estudio pensando en la posibilidad de que el paciente presentara hipoglucemia de naturaleza autoinmune.

Ante la existencia de hipoglucemia hiperinsulinémica hay que descartar la presencia de un insulinoma. La determinación de proinsulina ha resultado de gran utilidad para el diagnóstico, ya que el 90% de los pacientes con insulinoma muestran un valor igual o superior al punto de corte al inicio del ayuno, y el 82% al final de éste⁵. Existen pocos datos de los valores de proinsulina en pacientes con nesidioblastosis, y de hecho en este paciente no fue determinada, aunque en un caso de una serie reciente los valores de proinsulina no fueron detectables⁶.

Las técnicas de imagen utilizadas para la localización de un insulinoma son la TC, la resonancia magnética (RM), la ecografía transesofágica, la arteriografía selectiva del tronco celíaco y las técnicas radioisotópicas, aunque la negatividad de estas exploraciones no permite excluir su existencia¹⁵. El estímulo con calcio en la arteria esplénica, mesentérica superior o las arterias gastroduodenales, y la posterior medición de insulina en la vena hepática derecha pueden resultar de ayuda en la localización de insulinomas⁸. En nuestro paciente no pudo localizarse lesión alguna en la TC, la RM y la arteriografía selectiva del tronco celíaco, por lo que, ante la persistencia de la sintomatología, se decidió la intervención quirúrgica, en la que tampoco se evidenció lesión.

La resección pancreática es el tratamiento definitivo, aunque su extensión es controvertida, la pancreatectomía casi total parece la opción más lógica, dada la naturaleza difusa del proceso, aunque trae como consecuencia una alta incidencia de diabetes mellitus secundaria y cierto grado de insuficiencia exocrina⁶. En nuestro paciente únicamente se puso de manifiesto la insuficiencia endocrina. Hay autores que opinan que la realización de pancreatectomías del 70-75% disminuiría la incidencia de insuficiencia pancreática exocrina y endocrina¹⁶, aunque existen casos de persistencia de sintomatología, por lo que se hace necesario un seguimiento de los pacientes para detectar posibles recaídas. Ante la reaparición de la sintomatología se aconseja asociar tratamientos médicos como el diazóxido, un inhibidor de la secreción de insulina, esteiroides y glucagón, por su efecto contrainsular, y recientemente análogos de la somatostatina de acción prolongada, que se han mostrado eficaces en estos casos de recidiva tras la cirugía ablativa¹⁷.

El diagnóstico de nesidioblastosis es siempre histológico, y se caracteriza por la existencia de un parénquima uniforme sin evidencia de tumor, junto con aumento del tamaño y número de islotes mostrando características displásicas¹⁸, este cuadro histológico es

el que se pudo evidenciar en el estudio histológico del páncreas del paciente. En cualquier caso, hay que ser cautos a la hora de atribuir a estos hechos histopatológicos la presencia de hipoglucemia hiperinsulinémica en estos pacientes. En series de autopsias se han descrito cambios semejantes hasta en un 36% de los casos, en personas sin hipoglucemia¹⁹. Existen autores que cuestionan la existencia de este proceso en función de estos datos, insistiendo en la necesidad de mejorar las técnicas de localización y dado que en muchos de los pacientes se presentan como hipoglucemias posprandiales⁵. Frente a éstos; otros aseguran que existe un síndrome de hipoglucemia de origen pancreático no producida por insulinoma, y que además es diferente de las formas familiares que existen en la infancia relacionadas con mutaciones en el gen del receptor de las sulfonilureas y del canal de potasio²⁰. En cualquier caso, no existe suficiente experiencia para clarificar la correlación entre las manifestaciones clínicas y los hallazgos histológicos encontrados en estos pacientes.

En resumen, la nesidioblastosis del adulto se caracteriza por lo infrecuente del proceso, la dificultad del diagnóstico diferencial, así como por la dificultad de llevar a cabo una aproximación terapéutica ideal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Farley DR, Van Herden JA, Myers JL. Adult pancreatic nesidioblastosis. Unusual presentations of a rare entity. *Arch Surg.* 1994;129:329-32.
2. Tse-Ling F, Warner NE, Kumar D. Pancreatic nesidioblastosis in adults. *Diabetes Care.* 1989;12:108-14.
3. Dunne MJ, Kane C, Shepherd RM, Sánchez JA, James RFL, Johnson PRV, et al. Familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and mutations in the sulfonylurea receptor. *N Engl J Med.* 1997;336:703-6.
4. Nestorowicz A, Inagaki N, Gonoi T, Schoor KP, Wilson BA, Glaser B, et al. A nonsense mutation in the inward rectifier potassium channel gene, Kir6.2 is associated with familial hyperinsulinism. *Diabetes.* 1997;46:1743-8.
5. Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, Libutti SK, Alexander SR, Doppman JL, et al. Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3222-6.
6. Witteles RM, Strauss FH, Sugg SL, Koka MR, Costa EA, Kaplan EL. Adult-onset nesidioblastosis causing hypoglycemia. An important clinical entity and continuing treatment dilemma. *Arch Surg.* 2001;136:656-63.
7. Fong TL, Warner NE, Kumar D. Pancreatic nesidioblastosis in adults. *Diabetes Care.* 1989;12:108-14.
8. Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Lloyd RV, Natt N, Van Herden JA, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome: an update in 10 surgically treated patients. *Surgery.* 2000;128:937-45.
9. Lechleitner M, Hoppichler F, Dzien A, Feichtinger H, Bodner E, Patsh JR. Nesidioblastosis in a young woman and the impact of hyperinsulinaemia on triglyceride metabolism. *J Intern Med.* 1995;237:117-8.
10. Hoff AO, Vassilopoulou-Sellin R. The role of glucagon administration in the diagnosis and treatment of patients with tumor hypoglycemia. *Cancer.* 1998;82:1585-92.
11. Wilkin TJ, Bone AJ, Webster KA. Nesidioblastosis. Antibody-mediated stimulation of pancreatic islet? *Diabetes Care.* 1990; 81.

12. Conget I, Sarri Y, Somoza N, Vives M, Novials A, Ariza A, et al. β -cell function abnormalities in islet from an adult subject with nesidioblastosis and autoantibodies against the islet cells. *Pancreas*. 1996;14:71-5.
13. Archambeaud-Mouveroux F, Huc MC, Nadalon S, Fournier MP, Canivet B. Autoimmune insulin syndrome. *Biomed Pharmacoter*. 1989;43:581-6.
14. Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Eng J Med*. 1995;332:1144-52.
15. McHenry C, Newell K, Chejfec G, Barbato A, Lawrence AM, Brooks M, et al. Adult nesidioblastosis. An unusual cause of fasting hypoglycemia. *Am Surg*. 1989;55:366-9.
16. Šumarac-Dumanović M, Micić D, Popović V. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia in adults: presentations of two cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:2328-9.
17. Mozell EJ, Woltering EA, O'Dorisio TM, Phillipson BE, Fletcher J, Fletcher WS, et al. Adult onset nesidioblastosis: response of glucose, insulin and secondary peptides of therapy with sandostatin. *Am J Gastroenterology*. 1990;85:181-8.
18. Kim HK, Shong YK, Han DJ, Cho Y, Lee IC, Kim GS. Nesidioblastosis in an adult with hyperinsulinemic hypoglycemia. *Endocr J*. 1966;43:163-7.
19. Karnauchow PN. Nesidioblastosis in adult without insular hyperfunction. *Am J Clin Pathol*. 1981;78:511-3.
20. Service FJ, Natt N, Thompson GB, Grant CS, Van Heerden JA, Andrews JC, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1582-9.