

Extensión de la pancreatomecía en la hipoglucemia hiperinsulínica persistente: nueva estrategia*

V. Martínez Ibáñez¹, M. Gussinyer², N. Torán³, J. Lloret¹, P. Abad¹, A. Carrascosa²

¹Departamento de Cirugía Pediátrica. ²Servicio de Endocrinología Pediátrica. ³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital «Vall d'Ebron. Barcelona.

RESUMEN: Introducción. La hipoglucemia hiperinsulínica persistente de inicio neonatal (HHPN) es una entidad poco frecuente pero de graves consecuencias para el paciente pediátrico.

El objetivo de este trabajo es razonar nuestra estrategia quirúrgica que se basa en nuestra experiencia y en los hallazgos patológicos.

Material y métodos. Se trata de un estudio retrospectivo de los 29 casos tratados en nuestro hospital valorando la eficacia del tratamiento médico y quirúrgico. En los 15 pacientes intervenidos quirúrgicamente se han realizado estudios morfológicos y morfométricos, así como inmunohistoquímicos para insulina, somatostatina y glucagón, y se han podido establecer distintas formas de HHPN focal o difusa.

Resultados. Revisamos 29 casos estudiados, 25 se diagnosticaron en el primer año de vida y en cuatro en la 1ª y 2ª infancia. De los 25 casos de HHPN, uno falleció a las 7 horas de vida. Doce recibieron sólo tratamiento médico de los que uno falleció a los 45 días de vida y los restantes 11 pacientes se estabilizaron; y 12 pacientes, además de tratamiento médico, recibieron tratamiento quirúrgico. En dos de ellos se observó adenoma que se extirpó y se curaron. En los restantes 10 se practicó pancreatomecía subtotal (uno se informó como normal y se curó, y 9 como forma difusa). De los nueve casos de forma difusa, 4 fallecieron, tres se estabilizaron y dos fueron reintervenidos mediante pancreatomecía total. De los cuatro pacientes diagnosticados en la 1ª y 2ª lactancia, tres se intervinieron (2 por adenoma y en uno pancreatomecía subtotal por la forma difusa y después se estabilizó) y el otro caso se estabilizó sólo con tratamiento médico.

Conclusiones. Actualmente realizamos tratamiento médico sólo en todas las formas de HHPN. Si el diagnóstico es de HHPN focal, practicamos pancreatomecía parcial. Según el resultado de la biopsia, en caso de hiperplasia de islotes o la forma mixta realizamos pancreatomecía total, y en casos de nesidioblastosis mantenemos la pancreatomecía subtotal.

PALABRAS CLAVE: Hipoglucemia infantil; Hiperinsulinismo; Pancreatomecía.

Correspondencia: V. Martínez Ibáñez, C/ Manuel Girona 86, 7-2 D, 08034 Barcelona.

*Trabajo presentado en la XXXIX Reunión de la SECP. Santander, 2000.

Recibido: Mayo 2000

Aceptado: Diciembre 2002

PANCREATOMECTOMY LEVEL IN THE PERSISTENT HYPERINSULINIC HYPOGLYCEMIA

ABSTRACT: Introduction. Persistent neonatal and infantile hyperinsulinemic hypoglycemia (PNHH) is a rare entity which remains to be elucidated but associated with severe lesions in pediatric patients.

The aim of this study is to present our current surgical strategy face to this disease, based on our pathology findings and clinical experience.

Material and methods. It is a retrospective study of 29 patients treated at our centre, medically and surgically. In 15 surgical patients, morphologic, morphometric and immunohistochemical studies for insulin, somatostatin and glucagon were performed and consequently it has been possible to establish a focal and different forms of a diffuse type.

Results. Out of 29 patients studied, 25 were diagnosed before their first year old and 4 patients between the first and second infancy. Of the 25 first patients, one died at 7 hours postpartum. Twelve patients only received medical treatment, one of them died at 45 days of life and the remaining 11 patients had good outcome. Another 12 patients received in addition surgical treatment. In 2 of them we observed adenoma which was removed and patients cured. In the remaining 10 patients a subtotal pancreatectomy was performed. (One case was informed as normal and cured and the other 9 had the diffuse type). Of these 9 patients with diffuse type, 4 died, 3 cured and 2 underwent second surgery. Out of the 4 patients diagnosed in infancy, 3 underwent surgery (2 adenomas and 1 diffuse type) and the other one received only medical treatment.

Conclusions. Currently, we give medical treatment in all types and forms of PNHH. If the patient is resistant, we dismiss adenoma. If this is diagnosis we remove it. If the type is diffuse, near-total pancreatectomy is performed with a peroperative biopsy. In cases of hyperplasia or mixed form we recommend a total pancreatectomy and in case of nesidioblastosis we recommend a partial pancreatectomy.

KEY WORDS: Infantile hypoglycemia; Hyperinsulinism; Pancreatectomy.

INTRODUCCIÓN

Las hipoglucemias persistentes secundarias a hiperinsulinismo son la causa más frecuente de hipoglucemias en el primer año de la vida y revisten una gravedad singular, pudiendo dejar secuelas neurológicas graves e irreversibles. Este

tipo de hipoglucemia es consecuencia de una producción no controlada de insulina que conlleva un exceso de paso de glucosa a tejidos periféricos y músculo, entre otros, y provoca una hiperplasia e hipertrofia del tejido adiposo. Esta clínica de hipoglucemias graves junto a una moderada macrosomía, es más evidente en el período neonatal y primer año de la vida, que es cuando habitualmente se diagnostica esta entidad. A pesar de esta clínica común, la morfología del tejido pancreático en estos casos presenta una diversidad de lesiones que han hecho que se interpreten como hiperplasia difusa de las células de los islotes, nesidioblastosis de las células B, microadenomatosis, adenomatosis focal, insulinoma congénito o nesidioblastoma, e incluso a veces se le ha dado como páncreas normal⁽¹⁾.

Esta disparidad de lesiones en el páncreas endocrino, paradójicamente, asociado a esta presentación clínica común ha hecho que las series publicadas puedan ser confusas. De hecho, el tratamiento médico puede llegar a ser discrepante, puesto que la respuesta clínica no es única, la experiencia de los centros no es muy grande y las terapias recomendadas a veces son poco efectivas.

Frente a una entidad confusa, con pocos parámetros objetivos, la cirugía ha optado por simplificar las técnicas recomendadas, mediante la búsqueda y extirpación de un insulinoma que resuelva definitivamente la hipoglucemia, o bien practicando una pancreatectomía parcial con la idea de reseca el tejido pancreático suficiente para disminuir las células que producen insulina de forma no controlada pero sin llevar al paciente a un estado de diabetes. Lo cual significa, en realidad, una pancreatectomía parcial que puede llegar a ser subtotal, en una o varias intervenciones quirúrgicas y con el riesgo de que el paciente pueda presentar nuevas crisis de hipoglucemias graves^(2,3).

Desde hace años nuestro grupo de endocrinólogos pediátricos y patólogos ha investigado la hipoglucemia persistente por hiperinsulinismo, recogiendo una serie amplia de pacientes, y ha podido observar una tipificación de las lesiones, lo que ha permitido establecer una correlación entre la patología hallada y la evolución clínica y, como consecuencia, hemos variado nuestra estrategia médica y quirúrgica⁽⁴⁾.

El objetivo de este estudio es presentar estos hallazgos patológicos que se correlacionan con la evolución clínica y la nueva manera de aproximarnos terapéuticamente a esta enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Presentamos un estudio de 29 casos de hipoglucemia persistente secundaria a hiperinsulinismo, en los que se ha observado su evolución clínica frente al tratamiento médico y quirúrgico, en los que ha hecho falta. En el tejido pancreático extirpado se han realizado estudios de morfología, mor-

fometría y se han utilizado técnicas de inmunohistoquímica para insulina, somatostatina y glucagón.

De los pacientes estudiados, 25 fueron diagnosticados en el período neonatal o de lactante (86%) y en cuatro casos el diagnóstico se realizó en la 1ª y 2ª infancia.

En un caso el paciente después de una pancreatectomía subtotal se curó pero el tejido pancreático estudiado se informó como normal. En cuatro casos se trató de hiperinsulinismo secundario a adenoma (focal) y en todos ellos el procedimiento quirúrgico fue curativo. En los 24 restantes casos el hiperinsulinismo fue de tipo difuso. El diagnóstico se realizó por la clínica y el estudio del cociente glucemia/insulina inferior a 3 (normal > 5). El tratamiento en el hiperinsulinismo tiene dos vertientes: el tratamiento de los episodios de hipoglucemia y el tratamiento etiológico.

En las crisis de hipoglucemia que son extraordinariamente graves en el período neonatal y de lactante, por el riesgo de graves e irreversibles lesiones neurológicas, administramos 0,1 mg/kg intramuscular de glucagón, seguido de la administración endovenosa continua de glucosa en cantidad necesaria para mantener la normoglucemia. La infusión de glucosa intravenosa ha de mantenerse un tiempo suficiente aunque el menor posible para poder iniciar precozmente la administración enteral de nutrientes. El riesgo que comporta la alimentación enteral continua es la exacerbación de la hipoglucemia al estimular la secreción de insulina. Por ello la administramos en gastroclisis continua, mediante una fórmula láctea enriquecida con dextrinomaltoza, con el fin de aportar la mínima carga osmótica, evitar la diarrea y la alteración consecuente de la absorción de los nutrientes que estamos administrando.

Una vez el paciente ha sido diagnosticado de hiperinsulinismo se inicia el tratamiento etiológico con diazóxido a dosis de 20 mg/kg/día. El objetivo final es evitar las crisis de hipoglucemia y mantener una pauta de alimentación discontinua durante el día, combinada con una pauta continua durante la noche y graduar la dosis de diazóxido según necesidad. Hacia los 4-5 años valoramos la tolerancia al ayuno, suspendiendo la alimentación enteral nocturna y posteriormente se retira de forma gradual el diazóxido hasta la dosis de 7 mg/kg/día en la que ya se puede suspender totalmente.

No es fácil mantener un tratamiento eficaz en estos pacientes y es particularmente difícil cuanto menor es la edad del paciente. Cuando a pesar del máximo tratamiento médico no se consigue evitar las crisis, el tratamiento quirúrgico queda como último recurso. En los casos de recién nacidos o lactantes, los resultados post-quirúrgicos son poco alentadores cuando no existe una lesión pancreática localizada (focal). En estos casos desafortunados, se recomienda una pancreatectomía que incluya el 90-95% de la glándula, preservando únicamente pequeñas zonas de tejido pancreático periduodenales (pancreatectomía subtotal) con la pretensión de que esta pequeña porción de tejido del páncreas permita mantener su función exocrina y la desaparición de las crisis hi-

pogluécimas. Sin embargo, en algunos casos este tipo de cirugía es insuficiente y es menester una pancreatomecía total, lo que conlleva una insuficiencia exocrina y endocrina y consecuente diabetes.

En caso de ser un hiperinsulinismo secundario a un adenoma o insulinoma bien localizado, el tratamiento quirúrgico es de elección.

La preparación de la intervención quirúrgica ha de llevarse a cabo con extremada meticulosidad, administrando alimentación parenteral total, glucosa y somatostatina en perfusión endovenosa continua y todo ello, al menos durante tres días antes de la intervención y en el postoperatorio, con el fin de reducir las crisis de hipoglucemia y los riesgos de pancreatitis post-quirúrgica.

RESULTADOS

De los 25 casos diagnosticados antes del primer año de vida (período neonatal-lactante) de los que 19 eran varones (76%), uno falleció a las 7 horas de vida, 12 recibieron sólo tratamiento médico de los que uno falleció a los 45 días de vida y los restantes 11 pacientes se estabilizaron. Otros 12 pacientes necesitaron además del tratamiento médico, cirugía. En dos de estos pacientes se observó adenoma que se extirpó y ambos se curaron. De los restantes 10 en los que se hizo cirugía, se practicó pancreatomecía subtotal. En un caso el estudio patológico de la pieza reseçada se informó como normal y el paciente se curó, y en los restantes 9 se diagnosticó hiperinsulinismo de tipo difuso; en dos de estos pacientes se estableció diabetes, uno de ellos falleció y el otro presentó buena evolución, y en los restantes siete casos persistieron las crisis hipoglucémicas graves a pesar del tratamiento quirúrgico (subtotal). Tres de éstos fallecieron, dos se estabilizaron con tratamiento médico asociado a análogos de somatostatina y bloqueadores del canal del calcio y dos fueron reintervenidos practicando una pancreatomecía total con buena evolución y consecuente diabetes.

De los cuatro pacientes, todos ellos varones, diagnosticados en la 1ª y 2ª infancia (12 m-12 a), uno recibió sólo tratamiento médico y se estabilizó y los otros tres recibieron además tratamiento quirúrgico. En dos de ellos se observó un adenoma y se resecó, curándose ambos pacientes, y al tercero se le practicó pancreatomecía subtotal, a pesar de lo cual persistieron las crisis de hipoglucemias. Se asoció al tratamiento médico rutinario análogos de somatostatina y bloqueadores del canal del calcio y se estabilizaron.

En consecuencia, de los 12 casos de hiperinsulinismo diagnosticados antes del primer año de vida que fueron intervenidos, 4 fallecieron (16%), tres se curaron, uno evolucionó bien aunque con diabetes establecida, dos se estabilizaron con tratamiento médico más agresivo (análogos de somatostatina y bloqueadores del canal del calcio) y dos se reoperaron con pancreatomecía total (8%).

De los tres pacientes diagnosticados en la 1ª y 2ª infancia que se intervinieron quirúrgicamente, dos se curaron después de la extirpación del adenoma observado y el tercero sufrió una pancreatomecía subtotal con persistencia de crisis hipoglucémicas que se estabilizaron con tratamiento médico más agresivo.

DISCUSIÓN

Aunque el síndrome de la hipoglucemia hiperinsulínica persistente neonatal hace tiempo que se conoce, su patogénesis permanece todavía poco clara. Hay dos formas claramente diferenciadas: el tipo focal que consiste en una tumoración adenomatosa de los islotes (insulinoma) que se beneficia claramente de un tratamiento quirúrgico, mediante la resección de este tumor, y el tipo difuso⁽⁵⁾. El estudio histológico realizado con tejido pancreático de los pacientes intervenidos en nuestro centro, permite clasificar este tipo difuso en forma hiperplásica cuando se observa un aumento del tamaño y número de los islotes; en nesidioblastosis cuando el número de islotes es menor de lo normal y las células endocrinas se hallan distribuidas de forma anárquica por toda la glándula pancreática, y en la forma mixta cuando se combinan los islotes hiperplásicos con zonas de nesidioblastosis. Las técnicas inmunohistoquímicas realizadas en estas muestras pancreáticas han puesto en evidencia que las células secretoras de insulina, somatostatina y glucagón se distribuyen de forma distinta según los tipos histológicos descritos. Así, en el tipo de hiperplasia hay un claro predominio de células beta y alfa sin alteraciones en las células delta y el número de islotes es el doble de la muestra normal, mientras que en el tipo de nesidioblastosis se incrementa el área ocupada por células beta y delta, manteniéndose el número de las células alfa en la normalidad: en cambio, el número de islotes es menor que en los controles. En la forma mixta, el número de células beta es moderado, manteniéndose las áreas ocupadas por las células alfa y delta y el número de islotes ligeramente superior al de los controles⁽⁶⁾.

En nuestra experiencia, los adenomas tras la resección quirúrgica se curan, como es de esperar. El paciente que ha padecido una pancreatomecía subtotal y cuyo tejido pancreático ha sido considerado histológicamente normal y se curó, probablemente fue debido a un insulinoma reseçado y no objetivado en el estudio patológico.

El problema está en el tipo difuso, tenemos una mala experiencia con la forma hiperplásica (3 casos, todos fallecidos). La hiperplasia presenta un mayor número de islotes, de células beta (insulina) y alfa (glucagón) y en cambio una cantidad normal de células delta (somatostatina) y, por tanto, estamos ante la causa más directa de hiperinsulinismo con una disminución del freno que representa la somatostatina. Algunos de estos casos fallecieron antes de iniciar el tratamiento médico. La hiperplasia correspondería a la forma de

Tabla I Valores medios de la densidad espacial de los diferentes tipos de células secretoras

<i>Hipoglucemias hiperinsulinemicas, datos morfometricos</i>			
	<i>Insulina</i>	<i>Somatost.</i>	<i>Glucagon</i>
Control	25,06%	6,37%	9,06%
F. Mixta	19,32%	12,03%	11,21%
Hiperplasia	46,12%	10,20%	42,01%
Nesidioblastosis	42,36%	32,12%	12,22%

peor pronóstico con un páncreas maduro con crecimiento y proliferación de los islotes y desproporción de las células endocrinas y, por tanto, la máxima expresión de la lesión clínico-patológica.

También hay un grave problema con la forma mixta (4 casos de los que 3 fallecieron). La evolución de las formas mixtas probablemente son tan desfavorables debido al predominio de las características morfológicas de hiperplasia. A pesar de estos resultados, la histología nos está indicando que el número de islotes contabilizados es parecido al normal, aunque en el estudio morfométrico la insulina (normal = 2,41, forma mixta = 21,4) es el doble de la somatostatina (normal = 1,08, forma mixta = 10,6) y el triple del glucagón (normal = 1,11, forma mixta = 9,8)⁽⁶⁾ (Tabla I).

El caso de la nesidioblastosis está caracterizado por un número de islotes menor de lo normal con cordones de células endocrinas de distribución anárquica, aumento de células beta y también de somatostatina con una fuerte tendencia a la recurrencia, a pesar del tratamiento. En nuestros cinco casos de nesidioblastosis intervenidas, todos han evolucionado bien, aunque en tres casos se ha establecido diabetes y dos de los cuales tras una pancreatomecía total como segunda intervención.

En nuestra casuística, la displasia celular aislada de células beta, se presenta tanto en las formas de hiperplasia de los islotes como en nesidioblastosis e incluso en los adenomas (Fig. 1).

Es posible que estas lesiones nos estén mostrando una entidad evolutiva, la nesidioblastosis, con una lesión morfológica incipiente que correspondería a la nesidioblastosis, una forma de transición de peor pronóstico que sería la forma mixta con presencia de nesidioblastosis y crecimiento de islotes, y finalmente la hiperplasia que correspondería a la forma de peor pronóstico (Fig. 1). Necesitamos una muestra mayor para concretar si esta teoría evolutiva comporta secuencialidad.

Por otra parte, la forma histológica de hiperplasia no nos debe confundir con la hiperplasia adenomatosa o focal que se cita en la literatura⁽⁵⁾ y que se cura con resección de la tumoración. Hay series con un gran predominio de este tipo focal (40% versus 17%) y que presentan consecuentemente, mejores resultados.

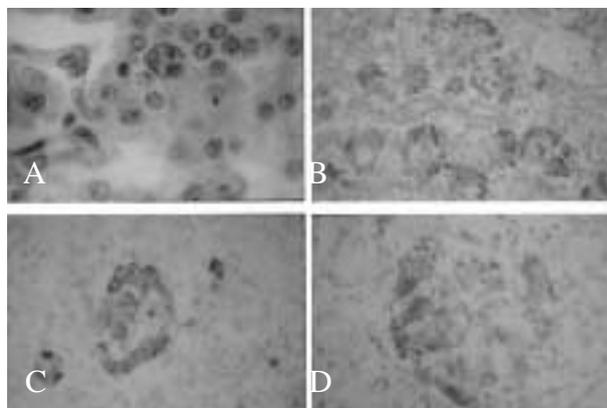


Figura 1. A) Imagen 100 x, inmunohistoquímica para insulina, donde se observa islote en la forma de hiperinsulinismo difuso. B) Imagen 100 x, inmunohistoquímica para insulina, donde se observa la forma mixta. C) Imagen 100 x, inmunohistoquímica para insulina, donde se observa la forma de nesidioblastosis. D) Imagen por inmersión H-E 400 x, donde se observa la displasia celular en un caso de hiperinsulinismo focal.

En conclusión, cabe pensar que los datos morfológicos y morfométricos y los estudios inmunohistoquímicos obtenidos parecen establecer una correlación con la evolución clínica y, sobre todo, nos sugieren nuevas estrategias para disminuir las graves complicaciones observadas. Una biopsia pancreática sería conveniente, puesto que nos daría una mayor seguridad en el diagnóstico y por ende en el tratamiento conservador que podría ser más sólido y agresivo.

Pero la biopsia pancreática y su eficiencia todavía no están claras; por ello, hoy en día si los pacientes se pueden controlar con tratamiento médico, dieta y diazóxido, no hay duda de la terapéutica recomendada. En caso de fracaso y consecuente intervención quirúrgica realizamos pancreatomecía subtotal a la espera del resultado de la biopsia peroperatoria. En el caso de que sea una forma hiperplásica o forma mixta llevaríamos a cabo una pancreatomecía total. En el caso de nesidioblastosis, realizaríamos una pancreatomecía subtotal y seríamos más agresivos en el tratamiento médico si persistieran las crisis hipoglucémicas.

BIGLIOGRAFÍA

- Schiller M, Krausz M, Meyer SH, Lijovetzry G, Landau H. Neonatal hyperinsulinism. Surgical and pathologic considerations. *J Pediatr Surg* 1980;**15**:16-20.
- Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and childhood. En: Landau H y Schiller M Ch. *Pediatric surgery of the liver, pancreas and spleen*, 13. Saunders Editor, 1991.
- Rahier J, Sempoux C, Fournet JC, Poggis F, Brunelle F, Nihoul-Feketé C, Saudubray JM, Jaubert F. Partial or near-total pancreatectomy for resistant neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia: the pathologist's role. *Histopathology* 1998;**32**:15-19.

4. Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez Hierro F. En: *Hipoglucemia*. Capítulo 57. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia, págs. 927-942. Gussinyé M, Torán N, Carrascosa A. Edimsa, 1995.
5. Sempoux C, Guiot Y, Lefevre A, Nihoul-Feketé C, Jaubert F, Saudubray JM, Rahier J. Neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia: Heterogeneity of the syndrome and keys for differential diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;**83**(5):1455-1461.
6. Castro-Forns M, Torán N, Moragas A, Ferrer C, García A, Gussinyé M, Carrascosa A. Estudio morfológico y morfométrico del páncreas en casos de hipoglucemia hiperinsulínica y un síndrome de Beckwith-Wiedemann. *Patología* 1994;**27**:5-12.