



## Nesidioblastosis en el adulto

### Nesidioblastosis in adults.

Jeniffer Alejandra García-Rodríguez,<sup>1</sup> Carlos Alberto Salcido-Carmona,<sup>1</sup> Claudia Alejandra Ortega-Valdez,<sup>2</sup> Edwin Leopoldo Maldonado-García<sup>3</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** Entre las causas de hipoglucemia hiperinsulinémica en el adulto la nesidioblastosis representa el 7%.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 43 años con antecedentes de diabetes mellitus e hipertensión arterial primaria que inició con cuadros de hipoglucemia que persistieron durante 5 meses, por lo que se suspendió la insulina. Ingresó al hospital debido a una convulsión tónico-clónica generalizada e hipoglucemia de 10 mg/dL, se realizó prueba de ayuno con hipoglucemia a las 8 h de 65 mg/dL, insulina 14.2  $\mu$ UI/mL y péptido C 2.52 ng/mL, y se refirió a tercer nivel hospitalario, donde se realizó resonancia magnética nuclear y estimulación intraarterial selectiva de páncreas que no fueron concluyentes. En sesión médico-quirúrgica se decidió realizar pancreatectomía distal. El reporte histopatológico fue de hiperplasia de células de islotes de Langerhans, inmunohistoquímica: cromogranina A +, sinaptofisina +, enolasa neuronal +, CD 56 + y Ki67 < 1%.

**CONCLUSIONES:** La nesidioblastosis en el adulto es una enfermedad poco frecuente con aumento en su incidencia.

**PALABRAS CLAVE:** Nesidioblastosis; hiperinsulinismo; pancreatectomía.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Among the causes of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults, nesidioblastosis accounts for 7%.

**CLINICAL CASE:** A 43-year-old female patient with a history of diabetes mellitus and primary arterial hypertension that began with hypoglycaemia that persisted for 5 months; insulin was suspended. Patient was hospitalized due to generalized tonic-clonic seizure and hypoglycaemia of 10 mg/dL, fasting test was performed with hypoglycemia at 8 h of 65 mg/dL, insulin 14.2  $\mu$ UI/mL and peptide C 2.52 ng/mL; she was referred at the third level hospital, where nuclear magnetic resonance and selective intra-arterial pancreatic stimulation were performed with inconclusive results. In the medical surgical session it was decided to perform distal pancreatectomy. Histopathological report was of islet cell hyperplasia of Langerhans, immunohistochemistry: chromogranin A +, synaptophysin +, neuronal enolase +, CD 56 + and Ki67 < 1%.

**CONCLUSIONS:** Nesidioblastosis in adults is a rare disease with an increased incidence.

**KEYWORDS:** Nesidioblastosis; Hyperinsulinism; Pancreatectomy.

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Adscrita al servicio de Endocrinología. Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 25, Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>3</sup> Cirugía general. Curso de alta especialidad de cirugía endoscópica, Centro Médico ABC, Ciudad de México.

**Recibido:** 24 de junio 2019

**Aceptado:** 10 de agosto 2019

#### Correspondencia

Jeniffer Alejandra García Rodríguez  
jeniffer\_garcia@ucol.mx

**Este artículo debe citarse como:** García-Rodríguez JA, Salcido-Carmona CA, Ortega-Valdez CA, Maldonado-García EL. Nesidioblastosis en el adulto. Med Int Méx. 2021; 37 (2): 267-274. <https://doi.org/10.24245/mim.v37i2.3303>



común (**Cuadro 1**). En la arteriografía del páncreas entre el ostium del tronco celiaco y la arteria gastroduodenal se observó un vaso arterial accesorio, a la administración de medio de contraste se observó una captación homogénea y total de páncreas que sugirió un aporte nutricional total a la glándula pancreática. Además, a 1 cm en sentido caudal entre la cabeza y el cuerpo del páncreas se identificó un área de opacificación ovalada de 9 x 8 mm y bordes poco definidos.

Los resultados de la EISP no fueron concluyentes para insulinoma; sin embargo, se identificó hiperinsulinismo sérico con glucosa de 6 mg/dL, insulina de 79  $\mu$ U/mL, péptido C de 10.2 ng/mL y relación insulina/glucosa de 13.

Con base en estas alteraciones y la persistencia de hipoglucemia a pesar de tratamiento médico, decidió presentarse el caso en sesión médico-quirúrgica donde se llegó a la conclusión de pancreatomelectomía distal. Durante la cirugía no se detectó ningún tumor a la palpación pancreática, ni con ultrasonido transoperatorio.

El estudio histopatológico no reveló hallazgos macroscópicos en el páncreas distal y el reporte histológico fue de hiperplasia de células de islotes de Langerhans. Los resultados de inmunohistoquímica fueron: cromogranina positiva, sinaptofisina positiva, enolasa neuronal, CD 56 positivo y Ki67 índice de proliferación bajo < 1%. **Figura 2**

La paciente tuvo evolución tórpida con cuadros repetitivos de hipoglucemia, debido a lo anterior se realizó duodenopancreatectomía más hepatoyeyunoanastomosis más gastroyeyunoanastomosis, el reporte histopatológico fue de pancreatitis crónica con focos de necrosis enzimática, sin evidencia de tumor.

Se hospitalizó nuevamente un mes posterior al procedimiento quirúrgico debido a un cuadro de cetoacidosis diabética.

Finalmente se concluyó el diagnóstico de nesidioblastosis del adulto. Actualmente la paciente está en tratamiento con insulina glargina 15 UI al día y sustitución de enzimas pancreáticas exógenas.

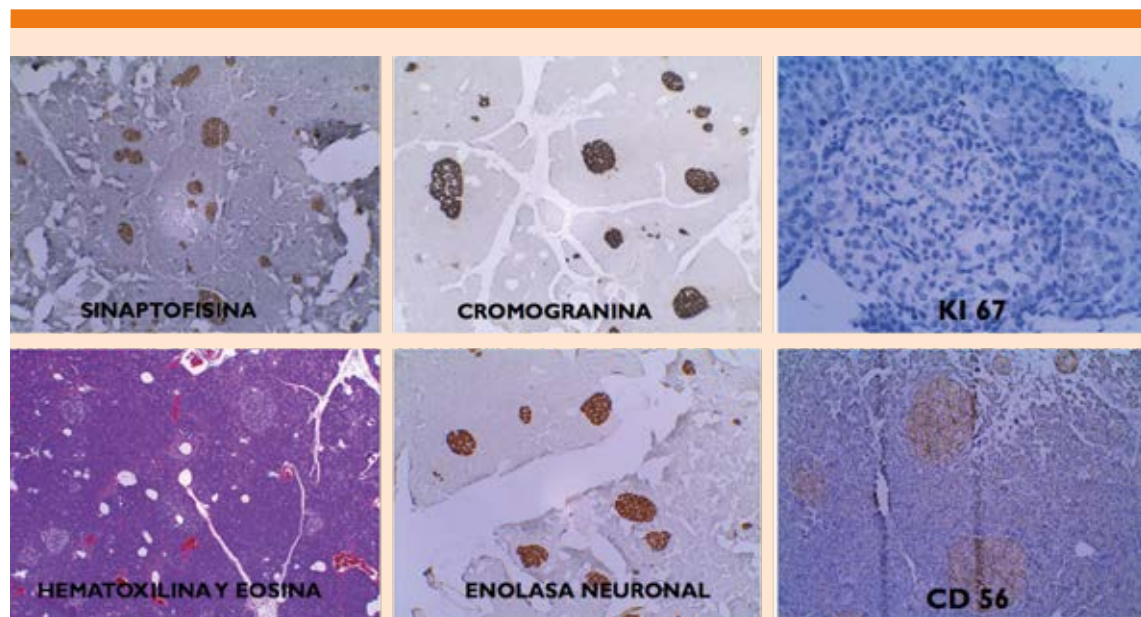
## DISCUSIÓN

La primera descripción respecto a la nesidioblastosis la realizó en 1983 George F Laidlaw, en la que diferenció al nesidioblastoma como un adenoma compuesto de islotes de Langerhans de la nesidioblastosis, una neoformación de islotes pancreáticos provenientes del epitelio ductal. Acuñó el término con sus raíces en el griego *nesidion* por islas (islote) y *blastos* por célula.<sup>4,5</sup>

La nesidioblastosis en pediatría representa el primer lugar como causa de hipoglucemia hiperinsulinémica congénita, su incidencia reportada es de 1 en 40,000 nacidos vivos en el norte de Europa<sup>4</sup> y se han encontrado dos mutaciones

**Cuadro 1.** Prueba de estimulación arterial selectiva con gluconato de calcio

Arteria	Mesenté rica superior	Esplénica	Gastroduodenal	Gastroduodenal 2	Hepática común
Basal	122.2	92.6	137.5	167.8	176.9
60s	182.2	144.4	203.9	180.8	186.6
120s	192.9	111.8	202.7	180.8	236.3
60/B	1.49	1.55	1.48	1.48	1.07
120/B	1.57	1.2	1.47	1.47	1.07



**Figura 2.** Resultados de inmunohistoquímica.

principales que afectan al canal de potasio sensible a ATP, ABCC8 (SUR1) y KCNJ11 (Kir 6.2), se encuentran en el cromosoma 11p15-15.1. La alteración produce el cierre del canal, favoreciendo la despolarización de la membrana celular, lo que permite la entrada de calcio al citoplasma, lo que a su vez ocasiona una secreción continua de insulina y su cuadro clínico. Las mutaciones son espontáneas en el 95% de los casos y se ha observado la transferencia familiar como herencia somática recesiva.<sup>6-9</sup>

En el adulto la principal causa de hipoglucemia hiperinsulinémica endógena es el insulinoma (80% de los casos) y se cree que la nesidioblastosis representa el 7%.<sup>10</sup>

El primer caso se comunicó en 1975 y hasta el momento se han reportado poco más de 100 casos en la bibliografía médica, los reportes de casos no se relacionan con otras alteraciones, a excepción de la neoplasia endocrina múltiple 1

(NEM-1), insulinomas y granulomas pancreáticos. Las mutaciones en la mayoría de los casos fueron esporádicas.<sup>11</sup>

La nesidioblastosis representa la hiperplasia e hipertrofia de los islotes pancreáticos, dependiente en parte del aumento del tamaño de las células beta, tanto en su núcleo como en su citoplasma, en los acinos y cerca de los ductos pancreáticos.<sup>12</sup> Se ha observado aumento del reporte de casos en pacientes que se realizaron cirugía bariátrica con técnica de derivación enteral Y de Roux, hipoglucemias hiperinsulinémicas endógenas en las que se realizó pancreatectomía distal y se reportó nesidioblastosis en estudios de histopatología.<sup>13,14</sup> Se cree que puede surgir debido a un estado catabólico por el adelgazamiento abrupto de los pacientes que ocasiona la elevación de somatomedina (IGF-1).

En experimentos con murinos se ha observado que la IGF-1 produce hiperplasia de los islotes



pancreáticos, así como la apoptosis de las células B.<sup>13,14</sup>

El cuadro clínico incluye hipoglucemias que pueden estar relacionadas o no con la ingesta de alimentos, en cualquier horario. Los pacientes pueden padecer alteraciones cognitivas debido a cuadros persistentes de neuroglucopenia con daño cerebral irreversible. En algunas ocasiones se han establecido diagnósticos erróneos, como epilepsia, con resultados catastróficos. Durante los cuadros de hipoglucemia ocurre la tríada de Whipple con alivio sintomático posterior a la ingesta o administración intravenosa de glucosa.<sup>15</sup>

Nuestra paciente inició sus síntomas con hipoglucemias, recibía tratamiento con insulina isófana debido a diagnóstico de diabetes mellitus, por lo que la sospecha inicial fue de una sobredosificación de insulina; sin embargo, los cuadros de hipoglucemia continuaron durante cinco meses y culminaron en una convulsión tónico-clónica generalizada que propició su hospitalización.

El abordaje diagnóstico inicial recomendado por la Sociedad de Endocrinología para el tratamiento de hipoglucemia en pacientes no diabéticos es la prueba de ayuno de 72 horas, durante la cual se toman muestras de sangre periférica para: glucosa, insulina, péptido C, proinsulina y B-hidroxibutirato cada 6 horas hasta alcanzar una glucosa sérica de 60 mg/mL, a partir de este momento las muestras se toman cada una o dos horas. Las muestras recolectadas solo se procesan cuando la glucemia sérica es menor a 60 mg/dL. El estudio termina cuando la glucosa sérica alcanza una concentración menor a 45 mg/dL; sin embargo, puede terminarse la prueba si presenta una concentración sérica de glucosa menor a 55 mg/dL. Para el diagnóstico de hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno recomienda lo siguiente: glucosa < 55 mg/

dL, insulina > 3  $\mu$ UI/mL, péptido C > 0.6 ng/dL, proinsulina > 5 pmol/L, B-hidroxibutirato < 2.7 nmol/L. Las guías clínicas de la Sociedad también recomiendan que en caso de hiperinsulinemia endógena se tome muestra para anticuerpos contra insulina.<sup>16,17</sup>

En nuestro caso se realizó la prueba de ayuno que culminó a la 48 horas con una glucosa sérica de 51 mg/dL, insulina 4.10  $\mu$ UI/mL y péptido C 0.92 ng/dL, siendo positiva.

No se realizaron las determinaciones faltantes debido a ausencia de reactivo en laboratorio, los anticuerpos contra insulina no se cuantificaron debido a que el síndrome de Hirata se ha reportado predominantemente en poblaciones asiáticas, siendo extremadamente raro en nuestra población.<sup>16</sup>

Debido a que el diagnóstico diferencial entre el insulinoma y la nesidioblastosis por clínica no es posible, se utilizan estudios de imagen, como tomografía axial computada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN) en búsqueda del tumor. Estos estudios tienen alta sensibilidad de, incluso, 95% para el diagnóstico del insulinoma, por lo que se recomienda la aplicación de gluconato de calcio selectivamente a la vasculatura pancreática con cateterismo selectivo del drenaje venoso cuantificando la insulina basal y posterior a la administración del calcio a los 30, 60 y 120 minutos, siendo ésta positiva cuando existe un incremento del 50% y debido a la distribución venosa, la posible localización del insulinoma.<sup>18,19,20</sup> El ultrasonido transoperatorio es de gran utilidad debido a la posibilidad de detección de hasta el 95% de los insulinomas.<sup>21,22</sup>

En nuestra paciente se realizó una RMN que no mostró alteraciones y se prosiguió con el estudio de estimulación selectiva con calcio que no fue concordante con insulinoma.



El diagnóstico definitivo de nesidioblastosis depende de la histopatología, existen criterios para el diagnóstico microestructural. Los criterios mayores son: a) la exclusión de un insulinoma por examen macroscópica, microscópica e inmunohistoquímica, b) múltiples células b con núcleos hipercromáticos elongados y abundante citoplasma claro, c) islotes pancreáticos con distribución espacial normal de varias estirpes celulares y d) índice de proliferación bajo con Ki-67. Los criterios menores son: a) islotes con forma irregular y en algunas ocasiones elongados, b) aumento del número de islotes, c) macronúcleolos en células b e islotes lobulados. Todos los criterios mayores están presentes, los menores solo en algunos casos.<sup>23,24</sup> La nesidioblastosis puede manifestarse como focal o difusa debido a la afectación segmentaria o total de los islotes pancreáticos; sin embargo, no muestra adenomas, a diferencia del insulinoma. En adultos normalmente solo existen casos de manifestación difusa.<sup>25,26,27</sup> En el reporte histopatológico de nuestro caso se menciona el cumplimiento de todos los criterios mayores y el segundo criterio menor.

El tratamiento inicial de la nesidioblastosis incluye diazóxido que actúa como agonista de los canales de potasio sensibles a ATP, produciendo hiperpolarización de la membrana celular con la consiguiente disminución en el influjo citoplasmático de calcio, y así disminuir la liberación de insulina; sin embargo, este tratamiento ha resultado ineficaz en la mayoría de los casos y se prescribe como puente para la cirugía, aunado a infusiones intravenosas de glucosa.<sup>28,29</sup>

El tratamiento definitivo es mediante la pancreatometomía, se prefiere la distal o subtotal con una extracción del 60 al 80% del páncreas, debido a que solo el 10% tiene insuficiencia exocrina y endocrina con diabetes mellitus, en algunos casos los pacientes continúan con hipoglucemias y es necesaria la extracción completa del páncreas.<sup>30,31</sup>

En nuestro caso se realizó pancreatometomía parcial, durante la cirugía se realizó ultrasonido que excluyó la existencia de un insulinoma y, debido a que la paciente continuó con hipoglucemias, se realizó técnica de Whipple.

## CONCLUSIONES

La nesidioblastosis en el adulto es una enfermedad poco frecuente que representa, junto con el insulinoma y la hipoglucemia autoinmunitaria, las causas de hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno, la última es todavía mucho menos frecuente en nuestra población.

La manifestación clínica del caso comunicado es particular debido a que inicialmente la paciente fue diagnosticada con diabetes mellitus de una evolución aproximada de 19 años en control regular con insulina isófana subcutánea, comenzó con cuadros de hipoglucemia que se atribuían a la administración inadecuada de la insulina y a alteraciones dietéticas; sin embargo, continuó con cuadros hipoglucémicos que condicionaron su ingreso a un hospital. Durante el protocolo diagnóstico se detectó hiperinsulinismo endógeno y en la angiografía pancreática se observó un pequeño tumor no funcional, el estudio histopatológico final concluyó en el diagnóstico de nesidioblastosis. La relación entre diabetes mellitus, tumor pancreático no funcional y nesidioblastosis pudiera no ser causal, derivar de una alteración metabólica ocasionada por una insuficiencia pancreática endógena crónica, en compensación, ocasionando en algunas ocasiones mutaciones *de novo*. Es fascinante el estudio de este caso, porque el hecho de inicialmente depender de insulina exógena para el control glucémico y evolucionar a un estado de hiperinsulinismo endógeno en un páncreas que se piensa como insuficiente nos propone nuevas interrogantes respecto al tratamiento de la diabetes mellitus. ¿Será posible recuperar la función de los islotes de Langerhans con terapia molecular?

## REFERENCIAS

- Babińska A, Jaśkiewicz K, Karaszewski B, Łukiański M, et al. Nesidioblastosis - a rare cause of hypoglycaemia in adults. *Exp Clin Endocrinol Diab* 2005; 113 (06): 350-353. doi. 10.1055/s-2005-865599.
- Witteles R. Adult-onset nesidioblastosis causing hypoglycemia. *Arch Surg* 2001; 136 (6): 656. doi. 10.1001/archsurg.136.6.656.
- Valli V, Blandamura S, Pastorelli D, Merigliano S, et al. Przetrwała hipoglikemia hiperinsulinemiczna współistniejąca z nieaktywnym wyspiakiem trzustki. *Endokrynologia Polska* 2015; 66 (4): 356-360. doi. 10.5603/EP.2015.0045.
- Zumkeller W. Nesidioblastosis. *Endocr Related Cancer* 1999; 6: 421-428. doi. 10.1677/erc.0.0060421
- Jabri A, Bayard C. Nesidioblastosis associated with hyperinsulinemic hypoglycemia in adults: review of the literature. *Eur J Intern Med* 2004; 15 (7): 407-410. doi. 10.1016/j.ejim.2004.06.012.
- Dravecka I, Lazurova I. Nesidioblastosis in adults. *Neoplasma* 2014; 61 (03): 252-256. doi. 10.4149/neo\_2014\_047.
- Klöppel G, Anlauf M, Raffel A, Perren A, et al. Adult diffuse nesidioblastosis: genetically or environmentally induced? *Hum Pathol* 2008; 39 (1): 3-8. doi. 10.1016/j.humpath.2007.09.010.
- Gilis-Januszewska A, Piątkowski J, Skalniak A, Piwońska-Solska B, et al. Nieinsulinowa hipoglikemia trzustkowa u dorosłych — przegląd genetyki. *Endokrynologia Polska* 2015; 66 (4): 344-354.
- Palladino A, Stanley C. Nesidioblastosis no longer! It's all about genetics. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (3): 617-619. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0164>.
- Ramírez-González L, Sotelo-Álvarez J, Rojas-Rubio P, Macías-Amezcuza M, et al. Nesidioblastosis en el adulto: reporte de un caso. *Cirugía y Cirujanos*. 2015; 83 (4): 324-328. doi. 10.1016/j.circir.2015.05.020.
- Yu R, Nissen N, Dhall D, Heaney A. Nesidioblastosis and hyperplasia of a-cells, microglucagonoma, and nonfunctioning islet cell tumor of the pancreas. *Pancreas* 2008; 36 (4): 428-431. doi. 10.1097/MPA.0b013e31815ceb23.
- Fong T, Warner N, Kumar D. Pancreatic nesidioblastosis in adults. *Diabetes Care* 1989; 12 (2): 108-114. <https://doi.org/10.2337/diacare.12.2.108>.
- Ünal B, Uzun Ö, Başsorgun C, Erdoğan O, et al. A rare complication of gastric bypass (weight loss) surgery. *Int J Surg Pathol* 2014; 23 (1): 68-70. doi. 10.1177/1066896914554833.
- Taha M, Qintar M, Sibai F. Hypoglycemia due to an adult-onset nesidioblastosis, a diagnostic and management dilemma. *Avicenna J Med* 2012; 2 (2): 45. doi. 10.4103/2231-0770.99164.
- Kaczirek K, Niederle B. Nesidioblastosis: An old term and a new understanding. *World J Surg* 2004; 28 (12): 1227-1230. doi. 10.1007/s00268-004-7598-7.
- Cryer P, Axelrod L, Grossman A, Heller S, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (3): 709-728. doi. 10.1210/jc.2008-1410.
- Lozano-Melendez E, Aguilar-Soto M, Graniel-Palafox L, Ceceña-Martínez L, et al. Adult nesidioblastosis in chronic kidney disease. *Case Rep Endocrinol* 2019; 2019: 1-6. <https://doi.org/10.1155/2019/7640384>.
- Thompson S, Vella A, Thompson G, Rumilla K, et al. Selective arterial calcium stimulation with hepatic venous sampling differentiates insulinoma from nesidioblastosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (11): 4189-4197. doi. 10.1210/jc.2015-2404.
- Tsujino M, Sugiyama T, Nishida K, Takada Y, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome: a rare case of adult-onset nesidioblastosis. *Int Med* 2005; 44 (8): 843-847. doi. 10.2169/internalmedicine.44.843.
- Kenney B, Tormey CA, Qin L, Sosa JA, et al. Adult nesidioblastosis. Clinicopathologic correlation between preoperative selective arterial calcium stimulation studies and post-operative pathologic findings. *JOP* 2008; 9 (4): 504-11.
- Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (6): 829-837. doi. 10.3748/wjg.v19.i6.829.
- Christ E, Wild D, Antwi K, Waser B, et al. Preoperative localization of adult nesidioblastosis using 68Ga-DOTA-exendin-4-PET/CT. *Endocrine* 2015; 50 (3): 821-823. doi. 10.1007/s12020-015-0633-7.
- Maeda Y, Yokoyama K, Takeda K, Takada J, et al. Adult-onset diffuse nesidioblastosis causing hypoglycemia. *Clin J Gastroenterol* 2012; 6 (1): 50-54. doi. 10.1007/s12328-012-0335-0.
- García-Santos E, Manzanares-Campillo M, Padilla-Valverde D, Villarejo-Campos P, et al. Nesidioblastosis. A case of hyperplasia of the islets of Langerhans in the adult. *Pancreatology* 2013; 13 (5): 544-548. doi. 10.1016/j.pan.2013.06.009.
- Kowalewski A, Szyłberg Ł, Kasperska A, Marszałek A. The diagnosis and management of congenital and adult-onset hyperinsulinism (nesidioblastosis) – literature review. *Pol J Pathol* 2017; 2: 97-101. doi. 10.5114/pjp.2017.69684.
- Qin H, Li Z, Qu L, Liu Y, et al. A rare case of focal nesidioblastosis causing adult-onset hypoglycemia. *Exp Ther Med* 2015; 10 (2): 723-726. doi. 10.3892/etm.2015.2541.
- Yasoshima H, Nakata Y, Ohkubo E, Matsuno Y, et al. An autopsy case of pancreatic and ectopic nesidioblastosis. *Pathol Int* 2001; 51 (5): 376-379. doi. 10.1046/j.1440-1827.2001.01209.x.
- De Heide LJM, Laskewitz AJ, Apers JA. Treatment of severe postRYGB hyperinsulinemic hypoglycemia with pasireotide: A comparison with octreotide on insulin, glucagon, and

- GLP-1. Surg Obes Related Dis 2014; 10 (3): e31-e33. doi. 10.1016/j.soard.2013.11.006.
29. Schwetz V, Horvath K, Kump P, Lackner C, et al. Successful medical treatment of adult nesidioblastosis with pasireotide over 3 years. Medicine 2016; 95 (14): e3272. doi. 10.1097/MD.0000000000003272.
30. Kaczirek K, Soleiman A, Schindl M, Passler C, et al. Nesidioblastosis in adults: a challenging cause of organic hyperinsulinism. Eur J Clin Invest 2003; 33 (6): 488-492. doi. 10.1046/j.1365-2362.2003.01158.x.
31. Davi MV, Pia A, Guarnotta V, Pizza G, et al. The treatment of hyperinsulinemic hypoglycaemia in adults: an update. J Endocrinol Invest 2016; 40 (1): 9-20. doi. 10.1007/s40618-016-0536-3.

#### AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **[www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login)** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.