



Check for updates

## CASO CLÍNICO

## Hipoglucemia hiperinsulinémica congénita persistente, reporte de un caso

Adrián J. Ortega-Vargas<sup>1\*</sup>, Bárbara López-Valle<sup>1</sup>, Karina Barriga-Araujo<sup>2</sup>, Araceli León-López<sup>3</sup> y Yeni Calvillo-Romero<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; <sup>2</sup>Jefatura del Servicio de Neonatología; <sup>3</sup>Unidad de Toco-Cirugía; <sup>4</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Regional de Alta Especialidad, Ixtapaluca, Estado de México, México

### Resumen

La placenta y el hígado son los encargados del metabolismo de los carbohidratos. La glucosa es fundamental para el metabolismo cerebral. La hipoglucemia se define con valores < 47 mg/dl. La hipoglucemía que persiste más de 7 días se atribuye a problemas metabólicos o endocrinológicos y requiere un flujo de glucosa > 12 mg/kg/min para alcanzar normoglicemia. La hipoglucemia hiperinsulinémica congénita persistente (HHCP) es poco común (1:50,000 nacidos vivos), es la causa más común de hipoglucemia persistente secundaria a una secreción inadecuada de insulina, que puede afectar el neurodesarrollo. Hay una forma difusa y una focal, con manifestaciones clínicas idénticas, pero con mecanismos patológicos diferentes. El tratamiento médico es a base de diazóxido y ocreotide. En el 95% de los casos no hay respuesta al tratamiento médico, requiriendo pancreatectomía subtotal. Se utilizó ocreotide y nifedipino. La tomografía computada con emisión de positrones (PET/TC 18F-DOPA) encontró incremento en la capacidad pancreática de insulina, se realizó pancreatectomía. Se egresó sin complicaciones y en seguimiento pediátrico sin alteraciones neurológicas.

**Palabras clave:** Hipoglucemia hiperinsulinémica congénita persistente. Pancreatectomía Subtotal. PET/TC 18F-DOPA.

### Persistent congenital hyperinsulinemic hypoglycemia, case report

### Abstract

The placenta and liver are responsible for the metabolism of carbohydrates. The glucose is fundamental for brain metabolism. Hypoglycaemia is defined as values < 47 mg/dl. Hypoglycaemia that persists for more than 7 days is attributed to metabolic or endocrine problems and requires glucose flow > 12 GKM to reach normoglycemia. Persistent congenital hyperinsulinemic hypoglycemia (PCHH) is uncommon (1:50,000 live births) is the most common cause of persistent hypoglycemia secondary to inadequate insulin secretion, can significantly affect neurodevelopment. There is a diffuse and a focal form, with identical clinical manifestations, but with different pathological mechanisms. The medical treatment is diazoxide and octreotide. In 95% of cases there is no response to medical treatment, requiring subtotal pancreatectomy. Octreotide and nifedipine were used. Positron emission computed tomography (PET/CT 18F-DOPA) found an increase in pancreatic insulin capacity, a pancreatectomy was performed. He was discharged without complications and in pediatric follow-up without neurological alterations.

**Key words:** Persistent congenital hyperinsulinemic hypoglycemia. Subtotal pancreatectomy. PET/CT 18F-DOPA.

### Correspondencia:

\*Adrián J. Ortega-Vargas

E-mail: yayo13esm@gmail.com

0187-5337/© 2021. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 27-06-2019

Fecha de aceptación: 16-08-2021

DOI: 10.24875/PER.19000052

Disponible en internet: 28-12-2021

Perinatol Reprod Hum. 2021;35(1):31-40

[www.perinatologia.mx](http://www.perinatologia.mx)

## Introducción

En la vida fetal, el metabolismo de la glucosa está regulado por múltiples procesos fisiológicos y persiste hasta las primeras semanas de la vida posnatal. El feto conserva una concentración de glucosa alrededor del 70-80% dependiente de la materna, mediante la difusión facilitada a través de la placenta, incrementando las reservas de glucógeno en el hígado, esqueleto y músculo cardíaco por medio de un proceso llamado gluconeogénesis. La glucemia en la vena umbilical es del 80-90% de la materna, al momento del corte del cordón umbilical hay una disminución fisiológica en las primeras dos horas de vida, donde comienza el proceso de glucogenólisis para estabilizar la glucosa a las seis horas de vida, para mantenerla en un rango de 50-70 mg/dl, formando así parte de la adaptación metabólica al nacimiento<sup>1</sup>.

En condiciones normales, la glucosa aporta aproximadamente el 70% de la energía que requiere el cerebro, el otro 30% aproximado depende de otras fuentes energéticas como el lactato y los cuerpos cetónicos, lo que hace un factor protector en los períodos de hipoglucemia en el recién nacido. El perfil dinámico de las tasas metabólicas de la glucosa en la corteza cerebral corresponde a la proliferación sináptica y la arborización dendrítica en el periodo posnatal<sup>2</sup>.

La transferencia placentaria está regulada por factores anatómicos, fisiológicos y bioquímicos<sup>2-5</sup>; los mecanismos de transferencia se muestran en la tabla 1.

En la vida neonatal el 30-70% de la producción de glucosa será por medio de la glucogenólisis, agotando las reservas en un periodo alrededor de 12 horas, siendo más evidente en los recién nacidos pretérmino, peso bajo para la edad gestacional y retardo en el crecimiento intrauterino<sup>6</sup>.

El feto recibe un flujo de glucosa por medio de la placenta de 4-5 mg/kg/min (GKM, glucosa/kilo/minuto) y el neonato tiene la capacidad de producir glucosa a un ritmo de 6-9 mg/kg/min, los cerebros de recién nacidos prematuros tienen un consumo superior de glucosa, lo que los predispone a tener concentraciones séricas de glucosa bajas<sup>7</sup>.

La incidencia general de hipoglucemia en recién nacidos de término es del 5-7% y del 3.2-14.7% en prematuros, y en el 70% de los casos es transitoria<sup>8</sup>.

Para el metabolismo cerebral es fundamental el aporte de oxígeno y glucosa. Dado que el consumo cerebral de oxígeno es relativamente menor, cobra mayor importancia el de glucosa, por lo que la deficiencia de glucosa sérica puede generar una encefalopatía

severa. Se desconoce cuál es el límite inferior crítico de glucosa para mantener la integridad neuronal del recién nacido, ya que hay circunstancias que la incrementan o la modifican (hipoxia, isquemia, flujo sanguíneo cerebral y utilización cerebral de glucosa).

Los efectos nocivos en el desarrollo cognitivo secundario a hipoglucemia se han encontrado en concentraciones por debajo de los 45 mg/dl que persiste después de los tres días de vida, dejando claro que la duración y el grado de hipoglucemia es decisiva. El lóbulo occipital, la corteza visual primaria y las áreas visuales extraestriadas son susceptibles a la lesión secundaria a hipoglucemia, ya que llegan a afectar el desarrollo del nervio óptico<sup>9</sup>.

## Metabolismo y secreción de insulina

El páncreas está conformado por alrededor de un millón de islotes de Langerhans, que representa aproximadamente el 2% del peso de este. Se encuentran cuatro tipos de células generando una conexión autocrina<sup>10</sup>. En la tabla 2 se describen los tipos de células pancreáticas y en la figura 1 la localización topográfica.

El equilibrio en las concentraciones de glucosa depende del equilibrio entre glucagón e insulina, hormonas pancreáticas secretadas por las células  $\alpha$  y  $\beta$  respectivamente. El glucagón incrementa los niveles de glucosa (glucogenólisis) y la insulina los disminuye al favorecer la introducción de glucosa a las células, principalmente en músculo estriado, hígado y tejido graso, para su metabolismo (glucólisis) o almacenamiento (gluconeogénesis)<sup>10</sup>.

Para hacer una adecuada secreción de insulina (Fig. 2) posterior a la absorción del alimento en el tubo digestivo, incrementan las concentraciones de glucosa en sangre, siendo esto detectado por las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans (sensores energéticos: glucosa), iniciando en el retículo endoplásmico rugoso la formación de preproinsulina, que es enviada al aparato de Golgi en forma de preinsulina, donde van a tener efecto las enzimas proteolíticas para liberar las moléculas de insulina y péptido C, las cuales serán acumuladas en gránulos, los cuales serán expulsados hacia la membrana celular; al ser fusionadas ambas membranas se secretará por exocitosis el contenido del gránulo al torrente sanguíneo<sup>10</sup>.

La insulina es una hormona polipeptídica de 51 aminoácidos producida por las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans del páncreas, sus funciones están relacionadas con el metabolismo de nutrientes. Es la hormona anabólica por excelencia, ya que favorece la

**Tabla 1.** Tipos de transferencia placentaria

Tipos de transferencia placentaria			
Tipo	Mecanismo	Energía	Moléculas
Difusión simple	La concentración de sustancias a los lados de la barrera tiende a igualarse Influyendo en la velocidad de transferencia: tamaño de molécula y grado de ionización	Peso < 600 Da  Sin gasto de energía	Agua Oxígeno Bióxido de carbono Sodio, potasio, cloro, iodo, hierro, fósforo
Difusión facilitada	Coexiste con un componente de difusión simple, pero aumenta la constante de difusión Son utilizados los transportadores de glucosa (independientes del sodio). Isoformas identificadas: GLUT 1-12	Sin gasto de energía  Isoformas estudiadas en la placenta: GLUT 1, 3 y 12	Glucosa (madre-hijo)  Lactato (hijo-madre)
Trasporte activo	Se realiza en contra de un gradiente de concentración	Consumo de energía (dependiente del sodio)	Aminoácido (hijo-madre)
Pinocitosis	Los solutos son invaginados hacia la membrana celular		Inmunoglobulina G (madre-hijo) Bacterias Virus Parásitos

GLUT: transportador de glucosa.

**Tabla 2.** Tipos de células pancreáticas

Célula	%	Secreción	Estructura	Función
A o $\alpha$	25	Glucagón	29 aminoácidos 3,485 Da	Metabolismo de glucógeno
B o $\beta$	60	Insulina	51 aminoácidos 5,808 Da	Metabolismo de glúcidos
D o $\delta$	10	Somatostatina	14 aminoácidos 1,637 Da	Hormona inhibidora de la hormona del crecimiento
PP	5	Polipéptido pancreático	36 aminoácidos 4,200 Da	Efecto en glucógeno y secreciones gastrointestinales

introducción de glucosa a la célula, donde por medio de la glucólisis y la cadena respiratoria se obtiene energía (ATP, trifosfato de adenosina)<sup>11</sup>.

En el feto, un signo característico es la macrosomía secundario al efecto de la insulina como factor de crecimiento principal para la mitogénesis y embriogénesis por la secreción del factor de crecimiento insulínico tipo 1, además favorece la acumulación de grasa y volumen de los órganos (excepto cerebro)<sup>12</sup>.

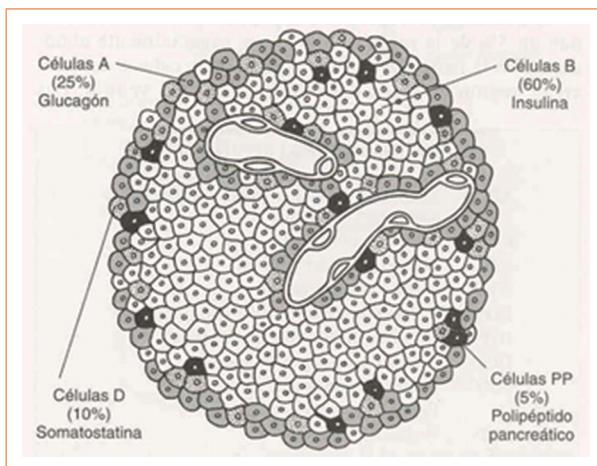
Se describió por primera vez la hipoglucemia hiperinsulinémica congénita persistente (HHCP) en 1938 por Laidlaw como una proliferación ductoendocrina difusa de células  $\beta$ ; en 1988 McKusick la nombra nesidioblastosis con rangos autosómicos recesivos. Tiene una incidencia

de 1:40.000-50.000 recién nacidos vivos. Se identificó el gen en el cromosoma 11p14-15.1 y posteriormente se rastreó el gen SUR en 11p15.1<sup>13-15</sup>.

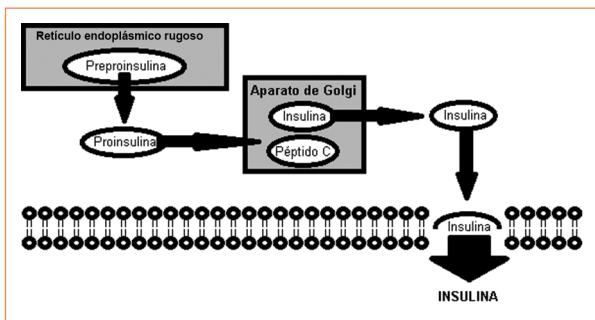
### Hipoglucemia persistente

Se define como aquella que requiere infusión de glucosa > 12 GKM por un periodo mayor de siete días para alcanzar concentraciones séricas normales de glucosa<sup>16,17</sup>. Las causas se describen en la tabla 3.

Dentro de las manifestaciones clínicas de HHCP se encuentran: palidez, diaforesis, hipoactividad, irritabilidad, rechazo al alimento, taquicardia, cianosis, macrosomía, hepatomegalia, temblores, convulsiones, hasta



**Figura 1.** Islote de Langerhans: distribución topográfica.



**Figura 2.** Secreción de insulina.

coma; que pueden tener falta de respuesta al tratamiento, generando crisis hipoglucémicas agudas, graves y prolongadas<sup>18</sup>.

Se debe de considerar HHCP cuando se presentan las manifestaciones clínicas, exploración física, relación glucosa: insulina < 5, infusions de glucosa > 12 GKM, ausencia de cetonemia, cetonuria y acidosis al momento de la hipoglucemia, incremento de la glucemia > 30 mg/dl posterior a la administración de glucagón<sup>19</sup>.

En la figura 3 se encuentra el algoritmo para el estudio inicial del paciente; se requieren niveles de insulina, cortisol, hormona del crecimiento (en periodo de hipoglucemia).

El objetivo del tratamiento urgente es mantener las concentraciones de glucosa sérica normales y evitar periodos de hipoglucemia. La vía parenteral es la de elección para la corrección de glucosa en forma rápida. A los pacientes con hipoglucemia sintomática se

**Tabla 3.** Causas de hipoglucemia persistente

Hiperinsulinismo	Hiperplasia de células β pancreáticas Macrosomía Síndrome de Beckwith-Wiedeman Hipoglucemia hiperinsulínémica congénita persistente
Anormalidades endocrinológicas	Panhipopituitarismo Hipotiroidismo Deficiencia de hormona de crecimiento
Trastornos metabólicos hereditarios	Anormalidades en el metabolismo de los carbohidratos Anormalidades en el metabolismo de los aminoácidos Trastorno de ácidos orgánicos Defectos en la oxidación de ácidos grasos

les debe administrar un bolo de dextrosa al 10% (200 mg/kg = 2 ml/kg) e incremento de 2 en la GKM, tomando controles cada 30-60 minutos y ajustando soluciones en una forma dinámica. En caso de llegar a una infusión de GKM de 13, se debe iniciar corticosteroides<sup>20-23</sup>. También se cuenta con tratamiento médico específico y quirúrgico (Tabla 4).

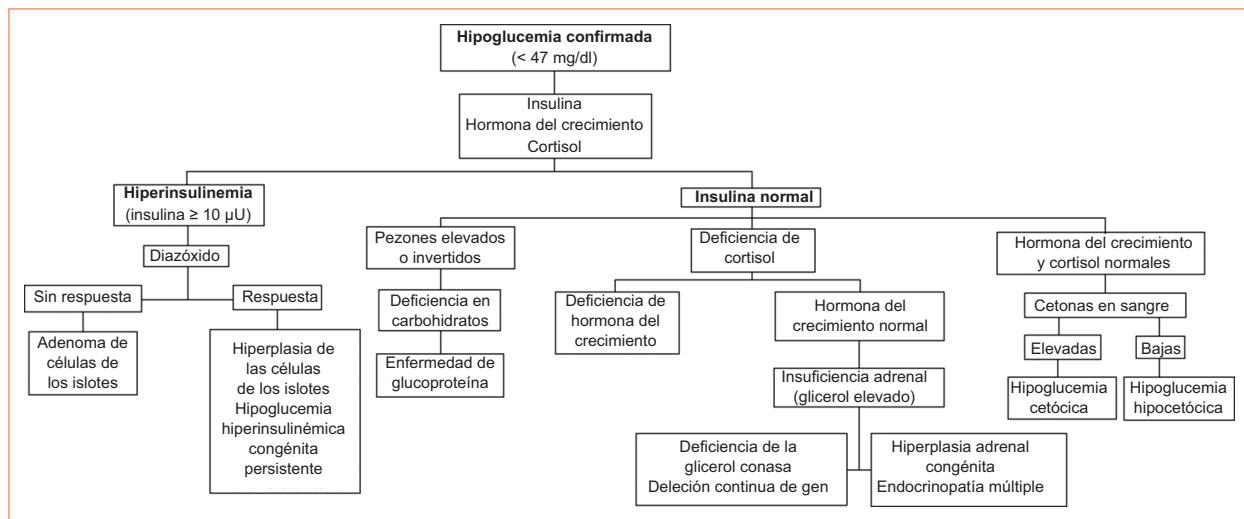
Aunque se han descrito múltiples mutaciones genéticas que favorecen la presencia de hiperinsulinemia (ABCC8, KCNJ11, GLUTD1, GCK, HADH, SLC16A1, UCP2, HNF4A y HNF1A)<sup>21</sup>, en la forma neonatal y severa se asocian<sup>24-27</sup>:

- Mutaciones en el canal K-ATP de las células β (receptor para la sulfonilurea 1 [SUR<sup>1</sup> gen ABCC83 y el rectificador de la corriente de potasio [Kir6.<sup>2</sup> gen KCNJ11] en el cromosoma 11p15.1).
- Mutaciones en el gen de la enzima glutamato deshidrogenasa (generadora de ATP en el ciclo del ácido cítrico, generando despolarización de la membrana celular y secreción de insulina).
- Mutaciones en la enzima glucocinasa (sensor de las concentraciones séricas de glucosa).

Histopatológicamente se pueden encontrar dos tipos de afecciones, aunque clínicamente son indistinguibles<sup>28,29</sup>:

- Focalizada (30%): hiperplasia nodular de las células del islote de Langerhans, células secretoras de insulina hipertróficas y núcleos gigantes.
- Difusa (70%): involucra todo el páncreas, islotes de tamaño irregular, pérdida de la relación núcleo: citoplasma, núcleos hiperchromáticos y complejos ducto-insulares con hipertrofia de las células insulínicas.

La mayor parte de ultrasonidos, tomografías y resonancias magnéticas se reportan sin alteraciones<sup>30</sup>. Se



**Figura 3.** Algoritmo diagnóstico de hipoglucemia persistente.

ha realizado la estimulación arterial selectiva con calcio por cateterismo y la determinación de insulina, pero siendo un procedimiento riesgoso, invasivo, complejo, con un valor predictivo limitado, se considera con una baja precisión diagnóstica<sup>31,32</sup>.

Es de suma importancia diferenciar la presentación difusa y focal, ya que la estrategia de tratamiento y pronóstico son diferentes. Por lo que se ha utilizado la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada con 18F-fluoro-l-DOPA (PET/TC 18F-DOPA) en el diagnóstico diferencial de ambas formas o para demostrar lesiones ectópicas en el duodeno o yeyuno<sup>33</sup>.

La PET/TC 18F-FDOPA se realiza con una infusión de glucosa que permite mantener normoglucemia en el paciente, bajo sedación y sin medicamentos que interfieran con la función de las células  $\beta$  del páncreas (glucagón) o retirarse en las 12 horas previas al estudio. Ya que se utiliza un radiofármaco, se debe de hidratar en forma adecuada al paciente para que se elimine lo antes posible. Se administran 4.2 MBq/kg de 18F-DOPA 60 minutos antes por vía intravenosa y se realiza el estudio de PET durante 10-15 minutos. En este estudio también se pueden visualizar ganglios basales del cerebro, vesícula biliar, vía biliar y eliminación renal. El análisis de imágenes pancreáticas se hace mediante las regiones: cabeza, cuerpo y cola, estableciéndose un índice entre el foco de máxima captación y la captación promedio del resto del páncreas. El punto de corte establecido es de 1.2-1.5 a partir del cual el estudio es compatible con la forma

focal de hiperinsulinismo congénito. Aunque lesiones menores de 1 cm, con forma plana, cercanas al riñón y vesícula biliar pueden generar falsos positivos y negativos. El aumento en la captación de la PET/TC 18F-DOPA se debe a una mayor densidad de células  $\beta$  y no por la secreción de insulina, siendo la forma de distribución homogénea en todo el páncreas en la forma difusa, aunque se pueden presentar varias formas focales en el mismo paciente<sup>34</sup>. En la figura 4 se da el ejemplo de PET/TC con imagen tanto focal como difusa.

La PET/TC 18F-DOPA es el estudio de elección para el diagnóstico diferencial de la forma focal y difusa del hiperinsulinismo congénito, con una sensibilidad del 85%, especificidad del 96% y valor predictivo positivo del 96%<sup>35</sup>.

## Presentación del caso clínico

Madre de 31 años, secundaria incompleta, soltera, O+, niega toxicomanías; producto de la gestación 1, fecha última de menstruación 28/01/2015 (33.5 semanas de gestación [SDG]), mal control prenatal (tres consultas desde el segundo trimestre), se diagnosticó diabetes gestacional en el segundo trimestre (273 mg/dl, hemoglobina glucosilada [HbA1c] 9.7%) con tratamiento (insulina NPH [Neutral Protamine Hagedorn]/rápida: mañana 24/8 UI, tarde 6/6 UI) e hipertensión arterial gestacional sin tratamiento.

Acude al servicio de urgencias por presentar edema de pies importante, trabajo de parto y cifras

**Tabla 4.** Tratamiento médico y quirúrgico de la hipoglucemía hiperinsulinémica congénita persistente (HHCP)

Medicamento	Efecto	Dosis	Efectos Adversos
Diazóxido	Agente antihipertensivo, tratamiento de hipoglucemia, vasodilatador Inhibe la secreción de insulina (mantiene la función de los canales K-ATP)	5-15 mg/kg/día cada 8-12 horas  Administración: oral 1 horas preprandial o posprandial	Hipotensión, taquicardia, fiebre, convulsiones, exantema, hirsutismo, púrpura, alopecia, cetoacidosis diabética, estado hiperosmolar no cetónico, neutropenia, trombocitopenia, sangrado, eosinofilia, anemia
Octreótida	Análogo de la Somatostatina  Inhibe la secreción de insulina, hormona del crecimiento, glucagón, secretina, motilina, polipéptido pancreático	1-10 mcg/kg/día cada 6-8 horas (se han utilizado hasta 40 mcg/kg/día)  Administración IV: administrar en 15-30 minutos	Arritmias, bradicardia, edema periférico, fiebre, cefalea, alopecia, equimosis, hipopotasemia, hipotiroidismo, diarrea, anemia, hematomas
Hidrocortisona	Corticoesteroide sistémico Tratamiento de insuficiencia suprarrenal y choque séptico  Disminuye la utilización periférica de glucosa	5 mg/kg/día cada 8-12 horas o 1-2 mg/mg/dosis cada 6 horas  Preparación: diluir a 1 mg/ml e infundir en 3-5 minutos	Supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal e inmunosupresión (uso prolongado)
Glucagón	Promueve la glucogenólisis y gluconeogénesis hepática, incrementando los niveles de glucemia	20-200 mcg/kg/dosis cada 20 minutos en caso necesario Infusión continua de 10-20 mcg/kg/hora (máximo 1 mg/día)  Preparación: diluir a 1 mg/ml	Hipertensión, taquicardia, náuseas, vómitos, hiponatremia, trombocitopenia
Nifedipino	Bloqueador de los canales de calcio  Inhibe la contracción de microfilamentos de los gránulos de insulina y bloquea la secreción de insulina	1-5 mg/kg/dosis cada 4-6 horas	Rubicundez, hipotensión, taquicardia, edema periférico, púrpura, trombocitopenia, leucopenia, anemia, elevación de enzimas hepáticas
Pancreatectomía subtotal	75-99% de resección		Recurrencia 5% (proliferación pancreática) Baja estatura Bajo peso Intolerancia a la glucosa Diabetes mellitus tipo 1 (75%) Retraso mental

K-ATP: canales de potasio sensibles a ATP; IV: intravenoso.

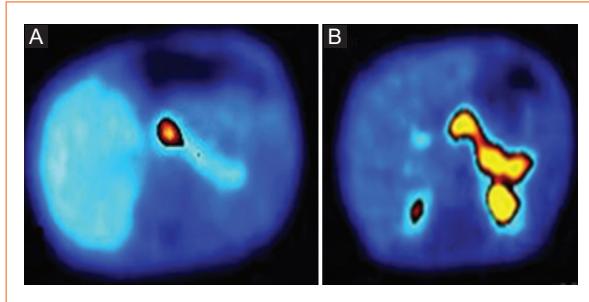
tensionales elevadas (138-148/93-96 mmHg), sin pérdidas transvaginales, datos de bajo gasto o encefalopatía hipertensiva. Fondo uterino de 31 cm, frecuencia cardíaca fetal de 134-146 x'. Los laboratorios maternos a su ingreso se encuentran dentro de rangos normales, solo con dislipidemia (colesterol 238 mg/dl, triglicéridos 376 mg/dl).

Se inició manejo con nifedipino, alfa-metil-dopa e hidralazina, se administró solo una dosis de dexametasona 8 mg previo al nacimiento.

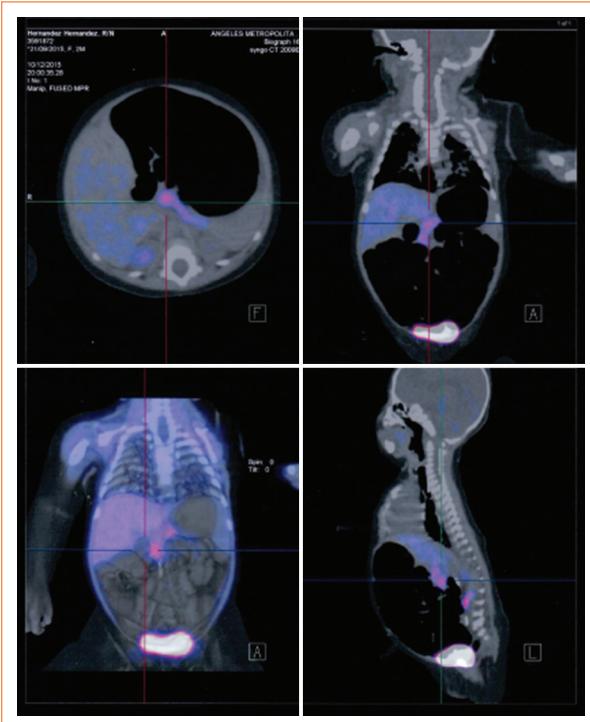
Al estabilizar la tensión arterial, se interrumpió el embarazo vía abdominal. Nace niña de 34 semanas, con abundante líquido amniótico, placenta normal, cordón umbilical ingurgitado; vigorosa, se realizan maniobras básicas de reanimación.

Peso 2,920 g (percentil > 90%), talla 49 cm (percentil > 90%), perímetro cefálico 33 cm (percentil 89%), Apgar 7/8. Sin malformaciones evidentes.

Por antecedentes maternos (diabetes gestacional-insulina, peso grande para la edad gestacional),



**Figura 4.** Ejemplo de PET/TC 18F-DOPA. **A:** Captación pancreática en la cabeza del páncreas (focal). **B:** Captación pancreática en todo el páncreas (difusa). PET/TC:tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada con 3,4-dihidroxi-6-18F-fluoro-L-fenilalanina.



**Figura 5.** PET/TC F18-DOPA realizada a la paciente, llegando al diagnóstico de hipoglucemia hiperinsulinémica congénita persistente tipo difuso.

se inició control metabólico, se detectaron hipoglucemias sintomáticas desde las primeras 24 horas, glucemia de 35 mg/dl, diaforesis, hipoactividad y convulsiones (mioclonías de extremidades, no agotables, que duraron más de 10 segundos), requiriendo incremento progresivo de GKM hasta llegar a 13, hidrocortisona (1 mg/kg/dosis), logrando mantener glucemias por arriba de 47 mg/dl en las primeras 48 horas de vida. Al llegar la segunda semana de vida, con presencia de hipoglucemias asintomáticas a pesar de contar con aporte de glucosa parenteral, se inicia abordaje de hipoglucemia persistente.

En figura 6 se muestran los niveles de glucosas (mg/dl) en los diferentes momentos del internamiento de la paciente.

En la tabla 5 se muestran los resultados de biometrías hemáticas, glucosa, insulina, cortisol y hormona del crecimiento tomadas en forma seriada, tanto de controles como en presencia de hipoglucemia. Con índice glucosa: insulina de 1.77, con valores normales de cortisol y hormona del crecimiento.

En el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca no se cuenta con diazóxido, por lo que se inició tratamiento con octreótida con incrementos progresivos hasta dosis máxima de 50 mcg/kg/día, sin presentar mejoría, por lo que se agrega nifedipino (25 mcg/kg/día), con lo que se logra mantener estabilidad, se hace reducción de GKM de 1/día y se inicia la vía oral; al llegar a vía oral a 100 ml/kg/día y GKM de 3 se mantuvieron glucemias en límites normales (~60 mg/dl).

Al no lograr la retirada de aporte de glucosa parenteral se realizó PET/TC F18-DOPA, donde se reportó: estudio con zonas de concentración anormal altas del

radiotrazador en cabeza, cuello y cuerpo del páncreas, compatible con hiperinsulinismo difuso (Fig. 5). Se presentó el caso al servicio de cirugía pediátrica y se realizó pancreatectomía subtotal del 95%.

Sin presentarse complicaciones en el procedimiento quirúrgico, se reinició alimentación enteral con incrementos progresivos, con tomas mínimas de 80 ml (160 ml/kg), y se inició prednisolona por uso prolongado de octreótida (supresor de eje suprarrenal), lográndose egreso y seguimiento en consulta externa.

## Discusión

El término nesidioblastosis se mencionó por primera vez en 1938 por Laidlaw para describir esta patología<sup>36</sup>, en la actualidad es más utilizado el término de HHCP, donde en forma congénita (herencia autosómica recesiva) hay una alteración en las células β de los islotes de Langerhans. La glucosa es el principal nutriente energético que estimula la secreción de insulina de los gránulos de almacenamiento. Se han identificado dos formas: una forma difusa y una focal, con manifestaciones clínicas idénticas, pero con mecanismos patológicos diferentes. La forma focal caracterizada

**Tabla 5.** Estudios de laboratorio realizados en la estancia hospitalaria

	22/09/15	12/10/15	12/11/15	14/12/15	19/12/15
Hb (mg/dl)	15.9	14.9	14.1	13.9	13.3
Hto (%)	48.8	47.3	44.3	44.1	40.9
Leucocitos	13,400	6,400	6,900	22,900	15,900
Neutrófilos (%)	74	30	25	72	66
Bandas (%)	2	0	0	0	0
Plaquetas	152,000	317,000	219,000	282,000	463,000
Procalcitonina	1.05				0.06
	01/10/15	05/12/15	18/12/15		
Glucosa	27	32			
Glucagón	115				
ACTH	19.4	17.1			
Cortisol	4.2	2.36			
Insulina	15.2	13.09	3.6		
HC	9.02	7.55			
TSH		5.14			
Péptido C			1.91		

Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; ACTH: hormona adrenocorticotropa; HC: hormona del crecimiento; TSH: hormona estimulante de la tiroide, tirotropina.

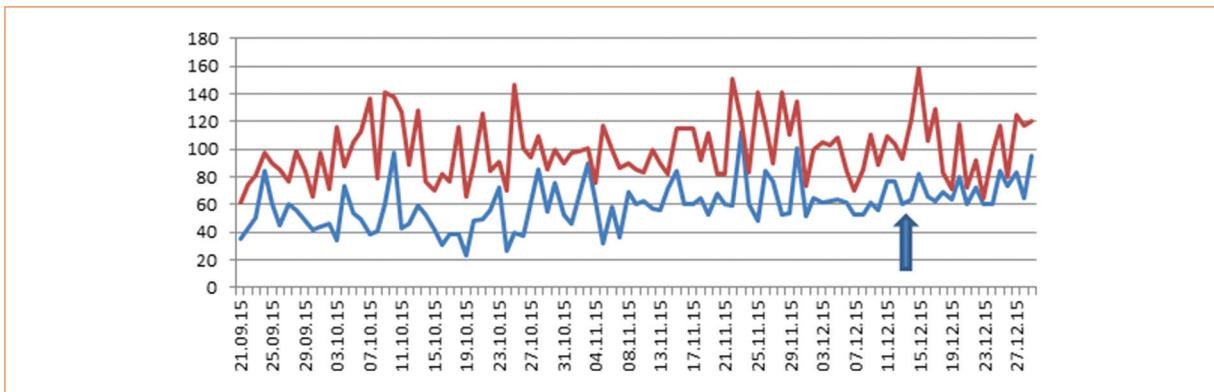
por un tumor localizado a los islotes (pérdida del cromosoma 11p15); la forma difusa es un desorden heterogéneo que involucra anomalías tanto en el receptor de la sulfonilurea, así como en los canales de potasio dependientes de ATP.

En el caso clínico presentado, los factores de riesgo para hipoglucemia fueron la prematuridad (33.5 SDG), hijo de madre con diabetes gestacional (segundo trimestre, glucemias de 273 mg/dl y HbA1c 9.7%), peso y talla grandes para la edad gestacional (2,920 g y 49 cm), presentando hipoglucemias sintomáticas (diaforesis, hipooactividad, glucemias capilares y centrales por debajo de 47 mg/dl) que requirieron incremento de GKM hasta 13, el uso de hidrocortisona fue necesario hasta la segunda semana de vida. Se realizó diagnóstico de hiperinsulinismo<sup>37,38</sup> con las manifestaciones clínicas, exploración física, la persistencia de hipoglucemias y la necesidad de aporte de GKM > 12, junto con relación de glucosa: insulina < 5 (1.7 y 2.4), llegando así al diagnóstico de hiperinsulinismo. Se solicitó PET/TC (Fig. 6).

El tratamiento médico se realiza con diazóxido (derivado benzotiadiazina, inhibidor del receptor de la sulfonilurea) y octreótida (análogo de la somatostatina,

inhibe el influjo del calcio) y en los casos que se corrobore una alteración focal o difusa de hiperinsulinismo (caso clínico), se necesitará realizar el tratamiento quirúrgico. Hasta en el 95% de los casos no hay respuesta al tratamiento médico, requiriendo pancreatectomía subtotal (preservar la porción subyacente entre el conducto biliar común y el duodeno), aunque es el pilar del tratamiento, incrementa el riesgo de morbimortalidad perioratoria, así como de diabetes mellitus tipo 1<sup>37-39</sup>.

En el paciente presentado no se utilizó diazóxido, ya que no contamos con el medicamento. La literatura menciona que la combinación de octreótida y nifedipino es una alternativa de tratamiento, dado el mecanismo de secreción de insulina<sup>38,39</sup>. Al no presentar mejoría y confirmar hiperinsulinismo difuso, se realizó pancreatectomía subtotal el 14 de diciembre, sin complicaciones, logrando reiniciar alimentación enteral con adecuada tolerancia, suspensión progresiva de nutrición parenteral y controles tras el procedimiento quirúrgico dentro de rangos normales (Fig. 6). Egresó el 29 de diciembre sin complicaciones. En el seguimiento pediátrico con adecuada tolerancia a los carbohidratos y controles de insulina en rangos



**Figura 6.** Niveles de glucosa (mg/dl) antes y después de la cirugía (día de cirugía marcada con flecha).

**Tabla 6.** Estudios de laboratorio realizados en la consulta externa

	27/05/16	30/03/17	06/09/17	13/04/18	23/10/18	09/05/19
Glucosa	107	71	96	94	99	97
Insulina	7.4	1.4	2.0	2.5	3.3	3.2
Péptido C	1.54	0.6	0.77	0.94	0.96	1.02

normales (**Tabla 6**), siendo valorado por el servicio de neurología, donde no se encontraron alteraciones<sup>40</sup>.

## Conclusión

Es indispensable el control prenatal para prevenir, detectar y tratar comorbilidades tanto en la madre como en el feto. La HHCP es poco frecuente, pero los pacientes requieren monitorización estrecha por el riesgo neurológico; posteriormente a la pancreatectomía se debe mantener en vigilancia la posible progresión a diabetes dependiente de insulina a mediano plazo. Aunque en la literatura está reportado el uso combinado de octreótida y nifedipino, en nuestro paciente no se logró una retirada completa de la nutrición parenteral, requiriendo el tratamiento quirúrgico. Dadas las comorbilidades asociadas a la pancreatectomía subtotal se debe realizar seguimiento por un grupo multidisciplinario: pediatras, endocrinólogos, gastroenterólogos, nutriólogos, neurólogos y rehabilitación.

## Agradecimientos

Al Servicio de Neonatología y Hospital Regional de Alta Especialidad Ixtapaluca por las facilidades para acceder al expediente clínico.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

1. Kalhan S, Parimi P. Gluconeogenesis in the fetus and neonate. *Semin Perinatol.* 2000;24(2):94-106.
2. Page KR. The physiology of the human placenta. Inglaterra: Kings Lynn and Gulliford Biddles; 1993.
3. Gluckman PC. Maternal - placental - fetal interactions in the endocrine regulation of fetal growth: Role of somatotrophic axes. *Endocrine.* 2002;19(1):81-9.
4. Janson T, Powell T, Illsley N. Nonelectrolyte solute permeabilities of human placental microvillous and basal membranes. *J Physiol.* 1993;468:261-74.
5. Purizaca-Benites M. La placenta y la barrera placentaria. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2008;54:270-8.
6. Fejerman N, Fernández Álvarez E. Neuropatología pediátrica. 3.<sup>a</sup> edición. Editorial Médica Panamericana; 2010.
7. Besson Duvanel C, Fawer C, Cotting J, Hohlfeld P, Matthieu JM. Long-term effects of neonatal hypoglycemia on brain growth and psychomotor development in small-for-gestational-age preterm infants. *J Pediatr.* 1999;134:492-8.
8. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: Suggested operational thresholds. *Pediatrics.* 2000;105:1141-5.
9. Nabin P, Chakraborty A, Anstice N, Jacobs RJ, Hegarty JE, Harding JE, et al. Neonatal hypoglycaemia and visual development. *Neonatology.* 2017;112:47-52.
10. Glasgow AM. Hipoglucemia. En: Hung W, editor. Endocrinología pediátrica clínica. San Luis, MO, EE.UU.: Mosby Yaer Book; 1992. pp. 332-354.
11. González Hernández A. Principios de bioquímica clínica y patología molecular. 2.<sup>a</sup> edición. Elsevier; 2014.
12. Ferrara C, Patel P, Becker S. Biomarkers of insulin for the diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia in infants and children. *J Pediatr.* 2016;168:212-9.
13. Milner RD. Nesidioblastosis unravelled. *Arch Dis Child.* 1996;74:369-72.
14. Prabudh G, Subhasis RC. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: An overview of current concepts. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2012;17(3):99-103.
15. Kistler CH, Spiering K. Nesidioblastosis: a case study. *J Perinat Neonatal Nurs.* 1998;11(4):65-74.
16. Sperling MA, Menon RK. Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28(4):695-708.
17. Yager JY. Hypoglycemic injury to the immature brain. *Clin Perinatol.* 2002;29(4):651-74.
18. Kahler SG. Metabolic disorders associated with neonatal hypoglycemia. *Neo Reviews.* 2004;9:377-81.
19. Al-Rabeeah A, Al-Ashwals A. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: Experience with 28 cases. *J Pediatr Surg.* 1995;30:1119-21.
20. Cowett RM, Loughead JL. Neonatal glucose metabolism: Differential diagnoses, evaluation and treatment of hypoglycemia. *Neonatal Netw.* 2002;21(4):9-19.
21. Jain A, Aggarwal R, Jeevasanker M, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Hypoglycemia in the newborn. *Indian J Pediatr.* 2008;75(1):63-7.
22. Hussain K, Aynsley-Green A. Hyperinsulinaemic hypoglycemia in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(1):65-7.
23. Kapoor RR, Flanagan SE, James C, Shield J, Ellard S, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycemia. *Arch Dis Child.* 2009;94(6):450-7.
24. Arya VB, Guemes M, Nessa A, Alam S, Shah P, Gilbert C, et al. Clinical and histological heterogeneity of congenital hyperinsulinism due to paternally inherited heterozygous ABCC8/KCNJ11 mutations. *Eur J Endocrinol.* 2014;171:685-95.
25. Glaser B, Thornton P, Otonkoski T, Junien C. Genetics of neonatal hyperinsulinism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;82:79-86.
26. Kukuvitis A, Deal C, Arbour L, Polychronakos C. An autosomal dominant form of familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy not linked to the sulfonylurea receptor locus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1192-4.
27. Thomas PM, Cote GJ, Wohlk N, Haddad B, Mathew PM, Rabl W, et al. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science.* 1995;268:426-9.
28. Staines-Orozco H, González-Aguirre A, Soto-Germes S, Staines-Alarcón R. Hipoglucemia hiperinsulinémica persistente del neonato: caso clínico y revisión de la literatura. *Revista Mexicana de Cirugía Pediátrica.* 2005;12(2):90-8.
29. Gourtsoitis S, Moustafellos P, Zavos A, Stratopoulos C, Vericouki C, Hadjiyannakis E. Localization and surgical treatment of insulinomas. *Int J Clin Pract.* 2007;61:558-61.
30. Stanley CA, Thornton PS, Ganguly A, MacMullen C, Underwood P, Bhatia P, et al. Preoperative evaluation of infants with focal or diffuse congenital hyperinsulinism by intravenous acute insulin response test and selective pancreatic arterial calcium stimulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:288-96.
31. Kenney B, Tormey CA, Qin L, Sosa JA, Jain D, Neto A. Adult nesidioblastosis. Clinicopathologic correlation between pre-operative selective arterial calcium stimulation studies and post-operative pathologic findings. *JOP.* 2008;9(4):504-11.
32. Banerjee I, Salomon-Estebanez M, Shah P, Nicholson J, Cosgrove KE, Dunne MJ. Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia. *Diabet Med.* 2019;36(1):9-21.
33. Capito C, Khen-Dunlop N, Ribeiro MJ, Brunelle F, Aigrain Y, Crétolle C, et al. Value of 18F-fluoro-L-dopa PET in the preoperative localization of focal lesions in congenital hyperinsulinism. *Radiology.* 2009;253(1):216-22.
34. Arbizu J, Sancho L. PET/CT con 18F-FDOPA en la diferenciación de las formas focales y difusas del hiperinsulinismo congénito. *Rev Esp Endocrinol Pediatri.* 2015;6:27-31.
35. Laje P. Accuracy of PET/CT Scan in the diagnosis of the focal form of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Surg.* 2013;48(2):388-93.
36. Güemes M, Hussain K. Hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(4):1017-36.
37. Méder Ü, Bodoki G, Balogh L, Körner A, Szabó M, Pruhova S, et al. Severe hyperinsulinemic hypoglycemia in a neonate: Response to sirolimus therapy. *Pediatrics.* 2015;136(5):1369-72.
38. Durmaz E, Flanagan SE, Parlak M, Ellard S, Akcurin S, Bircan I. A combination of nifedipine and octreotide treatment in an hyperinsulinemic hypoglycemic infant. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014;6(2):119-21.
39. Bas F, Daremdjeli F, Demirkol D, Bunkak R, Saka N, Gunoz H. Successful therapy with calcium channel blocker (nifedipine) in persistent neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999;12:873-8.
40. Soliman AT, Alsalmi I, Darwish A, Asfour MG. Growth and endocrine function after near total pancreatectomy for hyperinsulinaemic hypoglycemia. *Arch Dis Child.* 1996;74:379-85.