RAEM REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

*Caso Clínico*

# *HIPOGLUCEMIA HIPERINSULINÉMICA OCASIONADA POR NESIDIOBLASTOSIS PRIMARIA. REPORTE DE UNA FAMILIA AFECTADA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN ECUADOR*

**QUISHPE D.P[1], FREIRE G.C[1], RUIZ R.M[1], REYES C.A[2], GUADALUPE R.A[3], QUISHPE M.L[4], SALAZAR-VEGA J.L [1]***

[1]Servicio de Endocrinología, Hospital Eugenio Espejo, Quito, Ecuador
[2]Servicio de Cirugía General, Hospital Eugenio Espejo, Quito, Ecuador
[3]Servicio de Genética, Hospital Eugenio Espejo, Quito, Ecuador
[4]Servicio de Patología, Hospital Eugenio Espejo, Quito, Ecuador

**INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO**

Historia del artículo:
Recibido: 15/08/2025
Revisión: 17/09/2025
Aceptado: 03/10/2025

Palabras clave:
nesidioblastosis
hipoglucemia hiperinsulinémica
familia

## RESUMEN

La nesidioblastosis primaria (NP) es una causa extremadamente infrecuente de hipoglucemia hiperinsulinémica. La presentación familiar de esta entidad es aún más rara.

Describimos los casos de una familia cuyos integrantes (hija caso A y progenitor caso B) presentaron de forma asincrónica cuadro clínico compatible con la tríada de Whipple, confirmación de hipoglucemia hiperinsulinémica y se descartaron diagnósticos diferenciales. Los estudios de localización tumoral fueron negativos (caso A: ultrasonografía endoscópica, angiografía abdominal, prueba de estimulación intraarterial selectiva con calcio y ultrasonografía transoperatoria). En ambos pacientes luego de la cirugía (pancreatectomía subtotal distal) se logró remisión de hipoglucemias. Histopatológico compatible con nesidioblastosis. En el estudio del exoma familiar (secuenciación masiva) no se encontraron variantes identificables.

Conocida la historia del caso A con antecedente de hipoglucemias ocasionadas por NP, el diagnóstico y manejo del caso B se efectuó rápidamente, evitando procedimientos invasivos y procurando la intervención quirúrgica temprana que finalizó con resolución del cuadro clínico. El desenlace favorable en ambos casos involucró atención interdisciplinaria y métodos diagnósticos de alta complejidad y cirugía asistida por robot, recursos disponibles en un centro hospitalario público de tercer nivel con experiencia en manejo de pacientes con neoplasias endocrinas.

*Autor para correspondencia: jorge.salazar@hee.gob.ec

Keywords:
nesidioblastosis
hyperinsulinemic hypoglycemia
family

## ABSTRACT

Primary nesidioblastosis (PN) is an extremely rare cause of hyperinsulinemic hypoglycemia. Familial presentation of this entity is even rarer.
We describe the cases of a family whose members (daughter Case A and parent Case B) presented asynchronously with clinical symptoms compatible with Whipple's triad, confirmation of hyperinsulinemic hypoglycemia, and differential diagnoses were ruled out. Tumor localization studies were negative (case A: endoscopic ultrasonography, abdominal angiography, selective intra-arterial calcium stimulation test and transoperative ultrasonography). In both patients after surgery (distal subtotal pancreatectomy) hypoglycemia remission was achieved. Histopathology was compatible with nesidioblastosis. In the study of the family exome (massive sequencing) no identifiable variants were found.
Knowing the history of case A with a history of hypoglycemia caused by PN, the diagnosis and management of case B was carried out quickly, avoiding invasive procedures and seeking early surgical intervention that ended with resolution of the clinical picture. The favorable outcome in both cases involved interdisciplinary care and highly complex diagnostic methods and robotic-assisted surgery, resources available in a third level public hospital with experience in the management of patients with endocrine neoplasms.

## INTRODUCCIÓN

La nesidioblastosis se define como la proliferación difusa de células endocrinas pancreáticas, que compromete alteraciones en su distribución y diferenciación[1]. En pacientes que padecen obesidad y son sometidos a determinadas modalidades de cirugía bariátrica la aparición de nesidioblastosis secundaria puede complicar su evolución, en estos casos, la incidencia de nesidioblastosis reportada es de menos de 1%[2]. Las formas primarias de nesidioblastosis se presentan usualmente en niños. La nesidioblastosis primaria (NP) en adultos es una etiología infrecuente de hipoglucemia hiperinsulinémica (0.5% de casos), siendo posible su presentación familiar, aún más rara[1,2].
Presentamos el caso de una familia con hipoglucemia hiperinsulinémica con reporte histopatológico de nesidioblastosis en quienes la pancreatectomía subtotal distal provocó remisión de las hipoglucemias.

### PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

CASO ÍNDICE (A):
Paciente femenina de 17 años, con antecedente familiar relevante: hermano mayor fallecido a los 11 años con síntomas sugerentes de hipoglucemia (crisis convulsivas) sin confirmación bioquímica. Historia de 3 meses de evolución caracterizada por astenia, cefalea, diaforesis y somnolencia, en su mayoría episodios nocturnos y al amanecer que ceden parcialmente luego de ingerir alimentos. En hospital de su localidad, se constató glucemia de 16 mg/dL concomitante a síntomas. Tras estudios hormonales se confirmó hipoglucemia hiperinsulinémica. Persistió con hipoglucemias de difícil control e internación por 7 semanas, con aporte intravenoso de dextrosa, también recibió glucagón en 4 ocasiones. Sin lesiones pancreáticas evidentes en resonancia magnética, ni hallazgos positivos en Octreoscan + SPECT CT y tampoco en ultrasonografía endoscópica. Fue referida al Servicio de Endocrinología en el Hospital de referencia nacional para neoplasias endocrinas. Se realizó test de ayuno con una duración de 8 horas (Tabla I) y además, una nueva tomografía de abdomen que fue negativa para lesiones pancreáticas (Figura 1).
Por hipoglucemias persistentes se complementó tratamiento con fenitoína y verapamilo. Además, se indicó realización de angiografía abdominal y test de estimulación intraarterial selectiva con calcio donde no se constató hipersecreción asociada a un territorio vascular específico ni tampoco imagen sugerente de tumor (Figura 2).
Se efectuó laparotomía con ultrasonografía pancreática transoperatoria, también negativa. Al realizar pancreatectomía distal, los controles de glucemia transquirúrgicos comprobaron resolución de hipoglucemia. El resultado histopatológico demostró nesidioblastosis (sin lesión tumoral dominante) (Figura 3).
En controles ambulatorios la paciente se mantuvo normoglucémica. No obstante, cinco años después de la cirugía, presentó hiperglucemia, con requerimiento de insulinoterapia basal (Insulina Tresiba).

CASO PROGENITOR (B)
Dos años después del alta del caso A, el padre de la paciente (caso B) varón de 44 años, presentó cuadro caracterizado por diaforesis, astenia y parestesias en extremidades (glucemia 49

mg/dL). En base a antecedente familiar, se realizó referencia y atención inmediata en Hospital de Especialidades donde el test de ayuno fue positivo (duración de 38 horas) (Tabla II). La tomografía pancreática no demostró lesiones.

Se efectuó pancreatectomía corpo-caudal asistida por robot. El páncreas presentaba un aspecto macroscópico normal. En postquirúrgico se disminuyó progresivamente infusión de dextrosa hasta suspenderla, con remisión de hipoglucemias. La biopsia fue compatible con nesidioblastosis. En controles ambulatorios presentó hiperglucemias no severas que requirieron tratamiento con agentes orales (metformina e inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4).

Debido al cuadro clínico familiar se realizó el estudio de exoma completo por Next Generation Sequence (NGS) en el cual no se obtuvo variantes patogénicas ni probablemente patogénicas relacionadas con el diagnóstico primario.

## DISCUSIÓN

El estudio inicial de la hipoglucemia se basa en el reconocimiento clínico de la tríada de Whipple, la comprobación posterior de hiperinsulinemia y el descarte de otras etiologías, tanto por estudios bioquímicos (medición de insulina, péptido C, metabolitos de sulfonilureas, β-hidroxibutirato, anticuerpos anti-insulina, etc.)[4,5,6] como por imágenes (tomografía, resonancia magnética, gammagrafía, ecoendoscopía y cateterismo bajo estímulo con calcio)[7]. La confirmación diagnóstica de nesidioblastosis se obtiene con el estudio histopatológico (hipertrofia e hiperplasia de las células β y de los islotes pancreáticos en los acinos y cerca de los ductos pancreáticos)[8]. El manejo de la NP incluye diazóxido (no disponible en Ecuador)[6,9] y otros recursos farmacológicos con efectividad variable (glucocorticoides, fenitoína, calcioantagonistas, octreótide, etc.). La remisión de hipoglucemias puede alcanzarse mediante la pancreatectomía subtotal (resección del 60 al 80%)[10].

Existen 2 genes principales responsables de NP que afectan al canal de potasio sensible a ATP en la membrana de las células β: ABCC8 (OMIN:600509) y KCNJ11 (OMIN:600937) localizadas en el cromosoma 11p15.1. Su efecto clínico es la secreción anómala y persistente de insulina. Otros genes han sido involucrados en el origen de esta entidad[5,6,7,8] pero aproximadamente en 21 al 55% no se ha identificado causa genética[11], como sucedió en el caso de la familia presentada.

La atención multidisciplinaria en un centro de tercer nivel, posibilitó el desenlace favorable de ambos pacientes. El seguimiento a largo plazo es mandatorio por la posibilidad de recaída (recidiva de hipoglucemias) o desarrollo de diabetes mellitus secundaria a insuficiencia pancreática endocrina.

**Tabla I**. Test de ayuna modificado

| | | |
|---|---|---|
| Glucosa: 39.2 mg/dL | (60.0 - 100.0) | Fotometría |
| Insulina: 29.98 uU/mL | (2.6 - 24.9) | Electroquimioluminiscencia |
| Péptido C: 4.13 ng/ml | (1.1-4.4) | Electroquimioluminiscencia |

**Tabla II**. Test de ayuno modificado

| | | |
|---|---|---|
| Glucosa: 49.3 mg/dL | (74.0 - 106.0) | Fotometría |
| Insulina: 12.7 uU/mL | (2.6 - 24.9) | Electroquimioluminiscencia |
| Péptido C: 5.4 ng/ml | (1.1-4.4) | Electroquimioluminiscencia |

**Figura 1**. Tomografía simple y contrastada de abdomen con enfoque en páncreas: sin lesiones evidentes.

**Figura 2**. Test de estimulación intraarterial selectiva con calcio (descripción en el texto).

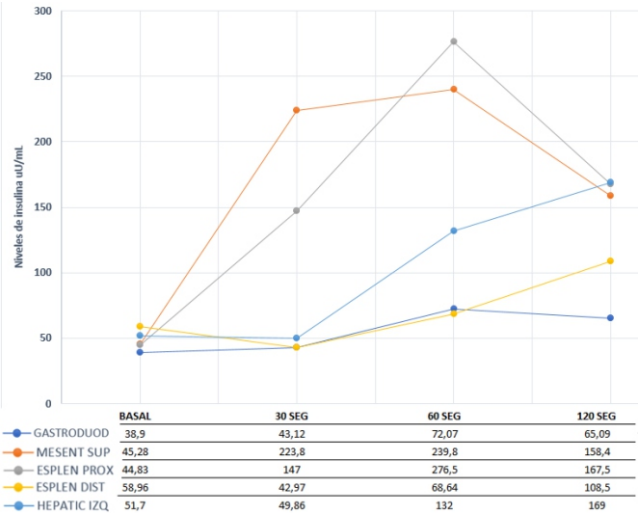


**Figura 3**. Descripción microscópica: parénquima pancreático constituido por islotes de Langerhans en asociación íntima con conductos formando complejos dúctulo-insulares, algunos proliferados formando grupos de varios tamaños, con núcleos hipercromáticos, con leve pleomorfismo nuclear.

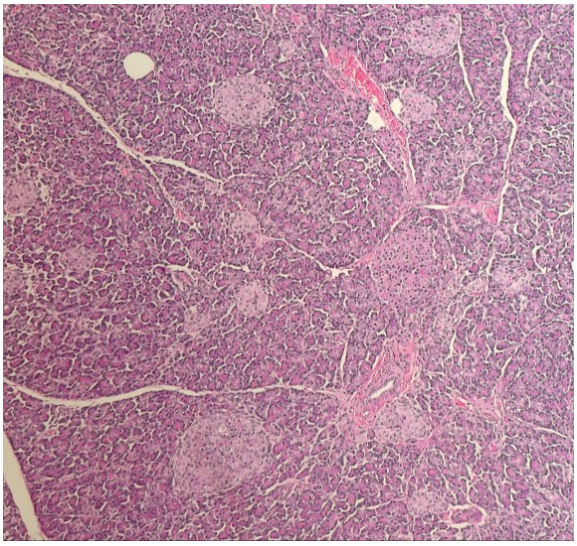
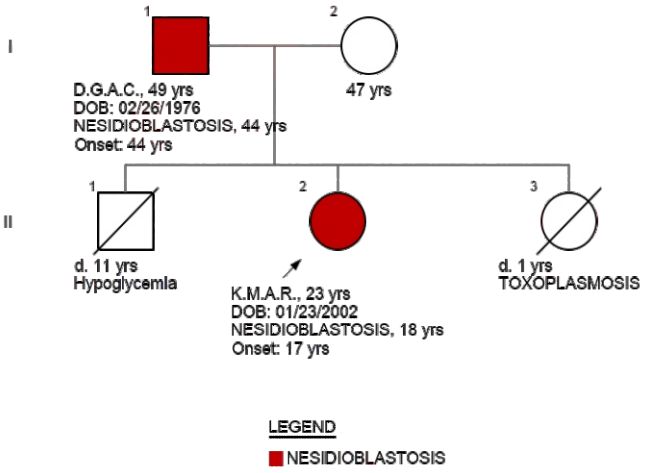


**Figura 4**. Familiograma: con evidencia de 3 miembros de la familia con síntomas de hipoglucemia, uno de ellos fallecido.




## CONCLUSIONES

El caso índice, paciente quien debutó con hipoglucemias severas y diagnóstico final de NP, posterior a pancreatectomía subtotal evolucionó rápidamente hacia la remisión. Dada la historia del caso índice (A), se facilitó el diagnóstico y manejo del progenitor, evitando procedimientos invasivos y procurando la intervención quirúrgica precoz que finalizó con resolución del cuadro clínico. En la evolución desde el postoperatorio hasta la actualidad (68 meses en el caso A y 50 meses en el caso B) únicamente el caso A requirió insulinoterapia, el caso B se mantiene en uso de fármacos orales. En el contexto diagnóstico de nesidioblastosis primaria familiar, fue fundamental el consejo genético. A pesar del estudio del exoma del caso índice, no se ha logrado precisar el sustrato genético.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de este artículo no poseen conflictos de intereses.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Los pacientes correspondientes a los casos clínicos presentados, dieron su autorización firmando el respectivo consentimiento informado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Hadab M.** Report Nesidioblastosis: a review of anaesthetic implications. Sudan Medica Journal. 2016; 52(3):140-145.
2. **Awramiszyn N, Paz J, Suárez J, Rodríguez C, Somocurcio J, Ramírez E, et al.** Hipoglucemia hiperinsulinémica por nesidioblastosis asociada a pérdida de peso no quirúrgica. Revista Médica Instituto Mexicano del Seguro Social. 2020; 58(4):528-535.
3. **García J, Salcido C, Ortega C, Maldonado E.** Nesidioblastosis en el adulto. Medicina Interna de México. 2021; 37(2): 267-274.
4. **Pérez L, Rivas E, García K.** Nesidioblastosis del adulto. Informe de un caso. MediSur. 2021; 19(5):858-862.
5. **Almánzar R, Rosario A, Díaz Z, Figueroa J, & Segura M.** Nesidioblastosis en una escolar, a propósito de un caso. Ciencia y Salud. 2018; 2(3):63-68.
6. **Ramírez L, Sotelo J, Rojas P, Macías M, Orozco R, Fuentes C.** Nesidioblastosis en el adulto: reporte de un caso. Cirugía y Cirujanos. 2015; 83(4):324-328.
7. **Thompson S, Vella A, Thompson G, Rumilla K, Service F, Grant C, et al.** Selective arterial calcium stimulation with hepatic venous sampling differentiates insulinoma from nesidioblastosis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015; 100(11):4189-97.
8. **Taha M, Qintar M, Sibai F.** Hypoglycemia due to an adult-onset nesidioblastosis, a diagnostic and management dilemma. Avicenna Journal of Medicine. 2012; 2(2):45.
9. **Then C, Nam Y, Seissler J, & Lechner A.** Refractory idiopathic non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia in an adult: case report and review of the literature. JOP: Journal of the pancreas. 2013; 14(3):264-8.
10. **Dardano A, Daniele G, Lupi R, Napoli N, Campani D, Boggi U, et al.** Nesidioblastosis and Insulinoma: A Rare Coexistence and a Therapeutic Challenge. Frontiers in Endocrinology. 2020; 11:10.
11. **Hewat T, Johnson M, Flanagan S.** Congenital Hyperinsulinism: Current Laboratory-Based Approaches to the Genetic Diagnosis of a Heterogeneous Disease. Frontiers in Endocrinology (Lausanne). 2022; (13):873254.