

HIPERINSULINISMO

Tratamiento quirúrgico de las formas focales de hiperinsulinismo

Leopoldo Martínez, Gloria Chocarro

Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Madrid (España)

Resumen

El tratamiento quirúrgico del hiperinsulinismo ha experimentado cambios importantes en los últimos años. Los avances tanto en el diagnóstico genético de la enfermedad como en el tratamiento médico, han permitido identificar a los pacientes candidatos a ser operados¹. De grandes series de resecciones pancreáticas completas con poca base científica y anatómica con sus consiguientes complicaciones y secuelas², hemos pasado a procedimientos más limitados, basados en hallazgos objetivos y que permiten limitar los efectos secundarios³. Histológicamente existen dos tipos de hiperinsulinismo congénito: difusos (60-70% de los pacientes) y focales, que se pueden diferenciar mediante un estudio genético. Las formas difusas se asocian a mutaciones homocigóticas recesivas o heterocigóticas compuestas en los genes ABCC8 y KCNJ11, mientras que las focales se asocian a la pérdida de heterocigosidad de los genes *Katp* paternos⁴. Otro de los grandes avances en esta enfermedad ha sido el descubrimiento de una prueba de imagen funcional capaz de delimitar también la extensión de la enfermedad. La tomografía con emisión de positrones marcados con 18F-DOPA también es capaz de diferenciar las formas focales de las difusas, permitiendo además localizar en las primeras el lugar o lugares donde se encuentra la lesión^{5, 6}. El último pilar en el que se asienta un tratamiento quirúrgico científico es la anatomía patológica⁷. Para realizar un procedimiento correcto es fundamental contar con patólogos experimentados que, en plazos breves de tiempo, con una sola tinción y de forma intraoperatoria, sean capaces de informar como normal o patológica una muestra pancreática. En este artículo resumimos parte de nuestra experiencia en el tratamiento quirúrgico de las formas focales de hiperinsulinismo, insistiendo tanto en los criterios diagnósticos como en el tipo de intervención realizada.

PACIENTES

CASO 1

Paciente recién nacida a término de peso adecuado para su edad gestacional. Entre sus antecedentes familiares destaca que su madre fue diagnosticada a los 18 años de una forma no clásica de déficit de 21 hidroxilasa, motivo por el que durante la gestación se realizó una biopsia corial que fue normal y se realizó tratamiento corticoideo prenatal empírico. Al segundo día de vida ingresa en la UCI neonatal por hipoglucemia persistente que terminó confirmándose como hiperinsulínica. El tratamiento médico con diazóxido, hidrocortisona y altos aportes de glucosa no lograron evitar algún episodio de hipoglucemia de hasta 35mg% que necesitaron ingresos de forma periódica. El PET-TAC demostró una lesión aislada en la cabeza del páncreas y el estudio genético fue compatible con una forma focal, motivos por los que fue remitida a nuestro servicio para su tratamiento quirúrgico.

Fue intervenida a los 2 meses de vida con un peso de 5.040 g (>p97) y una talla de 56 cm (>p97), evidenciándose en el proceso uncinado del páncreas una tumoración violácea que se extirpó completamente y fue informada en la biopsia intraoperatoria como compatible con hiperplasia pancreática (Figura 1). Tras decidir no continuar con la intervención, la paciente evolucionó de forma favorable, no necesitando aportes adicionales ni medicación hiperglucemiante desde el segundo día postoperatorio. Seis años más tarde, la paciente está asintomática.

CASO 2

Paciente recién nacido a término de peso elevado para su edad gestacional que presentó de forma



Figura 1. Imagen intraoperatoria en la que se señala con la pinza de disección la lesión situada en el proceso uncinado pancreático.

precoz una hipoglucemia recurrente acompañado al inicio de temblor. Tras confirmarse el diagnóstico de hipoglucemia hiperinsulínica, se realizó un PET-TAC que demostraba la captación patológica del isótopo a nivel de la cabeza pancreática (Figura 2), así como un estudio genético que confirmó una mutación en el gen *ABCC8*. Fue intervenido a los 2 meses de vida con un peso de 6350 g (>p97). Al no encontrarse una lesión palpable evidente, se practicó la resección de la cabeza pancreática con disección y preservación de la vía biliar y una anastomosis yeyuno-pancreática a un asa en Y-de-Roux. El informe anatomopatológico fue de hiperplasia focal de células C con focos de nesidioblastosis. El paciente presentó glucemias normales desde el mismo día de la intervención, persistiendo así durante los últimos 4 años.

CASO 3

Paciente de 3 meses de vida y 6580 g de peso que es trasladado a nuestro centro con diagnóstico de hiperinsulinismo congénito focal. Su historia comienza a las 8 horas de vida en forma de una crisis comicial secundaria a hipoglucemia grave de 5 mg%, siendo diagnosticado poco después de

hiperinsulinismo que necesitó medicación y altos aportes de glucosa oral. El estudio genético identificó una mutación en heterocigosis del alelo paterno en el gen *ABCC8*. El PET-TAC demostró una lesión hipercaptante en la cabeza del páncreas. Durante la laparotomía se apreció una tumoración palpable en la superficie anterior de la cabeza del páncreas, justo sobre el proceso uncinado. El informe intraoperatorio fue de hiperplasia pancreática por lo que se decidió extirpar parcialmente la cabeza del órgano. Desde las horas siguientes a la intervención se mantuvieron cifras de glucemia normales con aportes basales y sin medicación. Tres meses más tarde, el paciente continúa asintomático.

DISCUSION

El tratamiento quirúrgico del hiperinsulinismo ha cambiado durante la última década al mismo tiempo que lo ha hecho su diagnóstico. La descripción de las mutaciones responsables de algunas formas⁸ y el desarrollo de una prueba de imagen funcional, así como la mejoría en el tratamiento médico, han provocado que el papel del cirujano pediátrico también se modifique⁹. Hemos pasado de una época en la que las resecciones pancreáticas

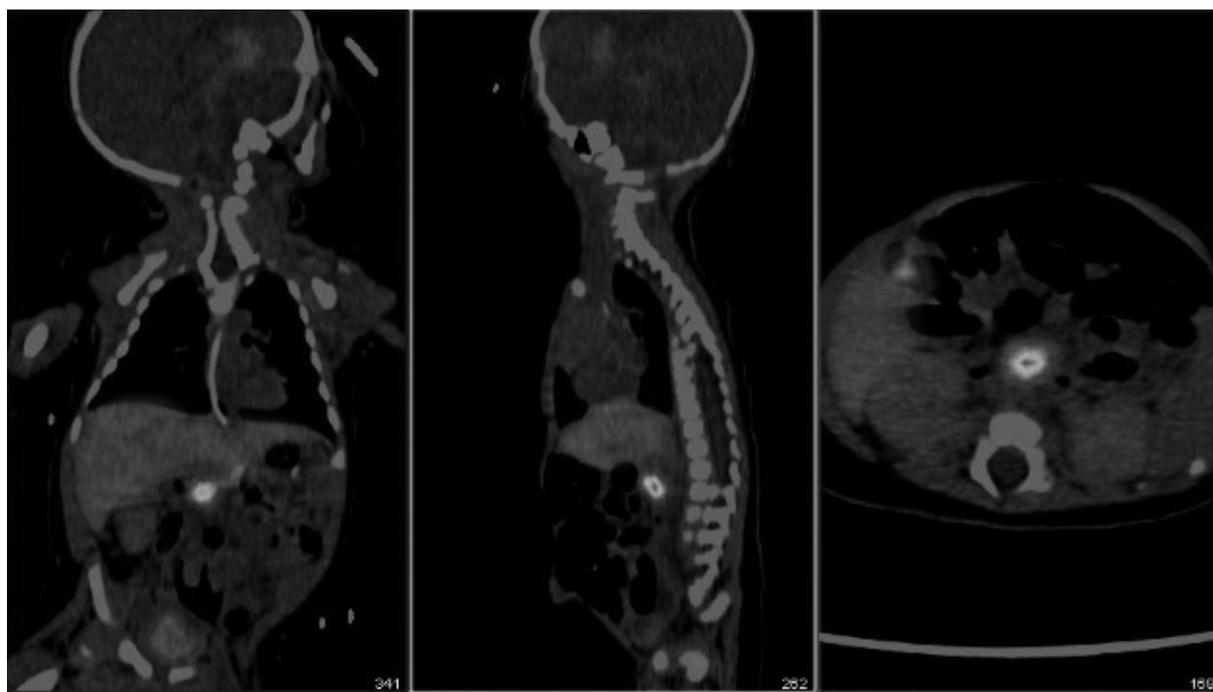


Figura 2. Imagen tomada del PET-TC que muestra una lesión hipercaptante en la cabeza del páncreas.

casi completas y empíricas eran la norma, a otra en la que se planean intervenciones limitadas basadas en pruebas.

Actualmente se puede afirmar que las formas focales de hiperinsulinismo son casi la única indicación quirúrgica de esta enfermedad. Antes de la cirugía, la combinación de las pruebas genéticas y el PET-TAC con 18F-DOPA permiten, casi con un 70% de seguridad, localizar anatómicamente el lugar de la lesión^{10, 11}.

Técnicamente se trata de una intervención que comienza con una laparotomía transversa supraumbilical y una abertura de la transcavidad de los epiplones, lo que permite la exposición de la cara anterior del páncreas. Se realiza al mismo tiempo una maniobra de Kocher duodenal para poder inspeccionar la cabeza de la glándula también en su cara posterior. Una vez expuesta, se inspecciona en su totalidad y se palpa en busca de lesiones que, a veces como en dos de los casos expuestos, son muy evidentes pero que en otras son imposibles de delimitar^{4, 12}.

Si la lesión es palpable o visible, se debe enviar una muestra al patólogo para que, de forma intraoperatoria, informe de la naturaleza patológica de la misma y de la extensión de la lesión. Suele ser útil remitir en el mismo momento un pequeño fragmento de glándula macroscópicamente normal que permita una comparación con la patológica¹³. Si la lesión focal ha sido totalmente extirpada, la intervención puede darse por concluida.

Cuando el foco se encuentra en el espesor de la cabeza del páncreas, se debe realizar una pancreatometomía cefálica, disecando y respetando para ello la vía biliar dentro de la glándula. Para permitir el drenaje pancreático se debe reconstruir la continuidad mediante una pancreático-yeyunostomía a un asa en Y-de-Roux¹⁴. En el caso de que la lesión se encuentre en la cola o el cuerpo del páncreas, se debe proceder la disección de la cola respetando los vasos esplénicos, la coagulación bipolar de los vasos pancreáticos y, por último, la resección suficiente de la glándula. Estos son los casos en los que el abordaje laparoscópico estaría más indicado^{4, 12, 15-17}.

En general no es necesaria la colocación de ningún tipo de drenaje, y el paciente puede reiniciar la tolerancia oral tan pronto como recupere el peristaltismo. En la mayoría de los pacientes se puede reducir la medicación hiperglucemiante y los aportes extra de glucosa ya desde el mismo día de la intervención. En 48-72h, si la resección de la lesión ha sido completa, el paciente debe mantener glucemias normales con sus aportes basales.

Se puede afirmar que la intervención quirúrgica del hiperinsulinismo focal puede ser técnicamente sencilla pero que, en la mayoría de los casos requiere un equipo con experiencia en cirugía hepato-bilio-pancreática. Hay muchos factores que pueden favorecer el éxito de la intervención¹². Uno de ellos es el estudio exhaustivo del PET-TAC, que permite anticipar con una exactitud aproximada el lugar de la lesión^{11, 18, 19}. Otro es la existencia de un equipo

de patólogos con conocimiento de la enfermedad y que participen de la planificación desde el preoperatorio, esperen la muestra y sean capaces de emitir un diagnóstico en pocos minutos^{12, 13}. Es importante perder todo el tiempo necesario en la inspección y palpación de la glándula, lo que suele permitir la localización de la lesión, siempre con suma delicadeza, pues el páncreas es muy friable y sangra con facilidad. En el caso de resecciones cefálicas, es muy útil la disección de la vía biliar primero en la cara anterior del hilio hepático pasando un vessel-loop a su alrededor de forma que, una vez traccionado desde la cara posterior, permite visualizar el colédoco a este nivel reseca el tejido pancreático a su alrededor¹⁴. Todas estas maniobras deben realizarse siempre con ayuda de magnificación ocular de al menos 2,5 aumentos. Si en esta disección se daña el conducto biliar, es obligatoria la realización de una hepático-yeyunostomía. Para la reconstrucción del drenaje pancreático debe tenerse en cuenta que el conducto pancreático nunca es visible y que la pancreático-yeyunostomía debe realizarse de forma que se asegure un correcto vaciamiento. La fragilidad y el pequeño tamaño de los tejidos hacen que todas estas suturas se deban hacer con materiales específicos y con suma delicadeza. Las resecciones de cola y cuerpo pancreáticos son más sencillas y pueden, en manos expertas, hacerse mediante un abordaje laparoscópico^{4, 12, 17}.

En resumen, el tratamiento quirúrgico de las formas focales de hiperinsulinismo requiere de un equipo multidisciplinar entrenado, una planificación preoperatoria precisa y una técnica quirúrgica exquisita. Es recomendable que sea realizado por grupos con elevada experiencia en intervenciones hepato-biliares, pues a veces requiere reconstrucciones complejas que aconsejan un conocimiento de la anatomía local muy profundo. Por último, aunque no menos importante, debe facilitarse en todos los casos que los padres participen en la toma de decisiones junto a los médicos responsables. No debe olvidarse que suelen ser pacientes trasladados de otras provincias, con una historia de semanas previas de ingreso hospitalario y con un elevado nivel de ansiedad. Debe informarse con exactitud y sinceridad, anticipando los distintos escenarios postoperatorios posibles.

Referencias Bibliográficas

- Hussain K: Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *Horm Res* 69:2-13, 2008
- Dacou-Voutetakis C, Psychou F, Maniati-Christidis M: Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long-term results. *J Pediatr Endocrinol Metab* 11 Suppl 1:131-141, 1998
- De Leon DD, Stanley CA: Mechanisms of Disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3:57-68, 2007
- Pierro A, Nah SA: Surgical management of congenital hyperinsulinism of infancy. *Semin Pediatr Surg* 20:50-53, 2011
- Mohnike K, Blankenstein O, Christesen HT, et al: Proposal for a standardized protocol for 18F-DOPA-PET (PET/CT) in congenital hyperinsulinism. *Horm Res* 66:40-42, 2006
- Shield JP: Fluorine-18 L-3,4-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography: improving surgery and outcome in focal hyperinsulinism. *Horm Res* 66:43-44, 2006
- Delonlay P, Simon A, Galmiche-Rolland L, et al: Neonatal hyperinsulinism: clinicopathologic correlation. *Hum Pathol* 38:387-399, 2007
- Flanagan SE, Kapoor RR, Hussain K: Genetics of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia. *Semin Pediatr Surg* 20:13-17, 2011
- Adzick NS, Thornton PS, Stanley CA, et al: A multidisciplinary approach to the focal form of congenital hyperinsulinism leads to successful treatment by partial pancreatectomy. *J Pediatr Surg* 39:270-275, 2004
- Treglia G, Mirk P, Giordano A, et al: Diagnostic performance of fluorine-18-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in diagnosing and localizing the focal form of congenital hyperinsulinism: a meta-analysis. *Pediatr Radiol* 42:1372-1379, 2012
- Zani A, Nah SA, Ron O, et al: The predictive value of preoperative fluorine-18-L-3,4-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography-computed tomography scans in children with congenital hyperinsulinism of infancy. *J Pediatr Surg* 46:204-208, 2011
- Barthlen W, Mohnike W, Mohnike K: Techniques in pediatric surgery: congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr* 75:304-310, 2011
- Rahier J, Guiot Y, Sempoux C: Morphologic analysis of focal and diffuse forms of congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg* 20:3-12, 2011
- Laje P, Stanley CA, Palladino AA, et al: Pancreatic head resection and Roux-en-Y pancreaticojejunostomy for the treatment of the focal form of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Surg* 47:130-135, 2012

15. Al-Shanafey S: Laparoscopic vs open pancreatectomy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Surg* 44:957-961, 2009
16. Al-Shanafey S, Habib Z, AlNassar S: Laparoscopic pancreatectomy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Surg* 44:134-138; discussion 138, 2009
17. Bax KN, van der Zee DC: The laparoscopic approach toward hyperinsulinism in children. *Semin Pediatr Surg* 16:245-251, 2007
18. Yang J, Hao R, Zhu X: Diagnostic role of 18F-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in patients with congenital hyperinsulinism: a meta-analysis. *Nucl Med Commun* 34:347-353, 2013
19. Yang J, Yuan L, Meeks JK, et al: 18F-DOPA positron emission tomography/computed tomography application in congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 25:619-622, 2012