

## Hipoglucemia hiperinsulinémica endógena como informe de caso: síndrome de hipoglucemia pancreatogénica no insulinoma (NIPHS)

María Fernández-Riesgo<sup>1</sup>, Javier Ena<sup>1</sup>, Isabel Selles<sup>1</sup>, Roberto Abellán-Ponce<sup>1</sup>, José Ramón Domínguez-Escribano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna Hospital Marina Baja, Villajolosa, Alicante, España

<sup>2</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de San Juan de Alicante, Alicante, España

Recibido: 13/03/2024

Aceptado: 15/07/2024

En línea: 31/08/2024

**Citar como:** Fernández-Riesgo M, Ena J, Selles I, Abellán-Ponce R, Domínguez-Escribano JR. Hipoglucemia hiperinsulinémica endógena como informe de caso: síndrome de hipoglucemia pancreatogénica no insulinoma (NIPHS). Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (agosto); 9(2): 82-84. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n2a13>.

**Cite this as:** Fernández-Riesgo M, Ena J, Selles I, Abellán-Ponce R, Domínguez-Escribano JR. Endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia as a case report: non-insulinoma pancreatogenic hypoglycemia syndrome (NIPHS). Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (August); 9(2): 82-84. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n2a13>.

Autor para correspondencia: María Fernández-Riesgo. [maria.fernandezr@outlook.com](mailto:maria.fernandezr@outlook.com)

### Palabras clave

- ▷ Hiperinsulinismo
- ▷ Hipoglucemia
- ▷ Pancreatogénica

### Resumen

La hipoglucemia hiperinsulinémica endógena en personas no diabéticas es una causa a tener en cuenta en pacientes que no padecen diabetes con hipoglucemia. Su interés radica en su baja incidencia y en la importancia de conocer su diagnóstico y tratamiento. Presentamos el caso de una mujer de 40 años con episodios frecuentes de hipoglucemia cuyo diagnóstico definitivo fue hipoglucemia pancreatogénica no insulinoma mediante el test de sobrecarga oral de glucosa, que mostró valores de insulina y péptido C anormalmente elevados en relación a la glucemia capilar. Tras iniciar tratamiento médico (lanreótido) tuvo lugar la resolución de la sintomatología.

### Keywords

- ▷ Hyperinsulinism
- ▷ Hypoglycemia
- ▷ Pancreatogenous

### Abstract

Endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia in non-diabetic people is a cause to take into account in non-diabetic patients with hypoglycemia. Its interest lies in its low incidence and the importance of recognizing its diagnosis and treatment. We present the case of a 40-year-old woman with frequent episodes of hypoglycemia whose definitive diagnosis was non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia using the oral glucose overload test, which showed abnormally high insulin and C-peptide values in relation to capillary blood glucose. In our case, the resolution of the symptoms took place with medical treatment (lanreotide).

### Puntos destacados

- ▷ El síndrome de hipoglucemia pancreatogénica no insulinoma es una entidad a tener en cuenta en pacientes sin diabetes con hipoglucemias posprandiales y tras el ejercicio.
- ▷ A diferencia de la nesidioblastosis, la hipoglucemia pancreatogénica se presenta en la edad adulta y no se relaciona con alteraciones genéticas en los canales  $K_{ATP}$ .

año<sup>3</sup>. Por otro lado, la hipoglucemia hiperinsulinémica no insulinoma (NIPHS) representa alrededor del 4% de los casos de hipoglucemia hiperinsulinémica endógena, siendo una entidad más infrecuente, cuya incidencia exacta aún no es conocida por su difícil diagnóstico y superposición con otros cuadros<sup>3</sup>.

No obstante, según últimas investigaciones bibliográficas realizadas, se han llegado a encontrar 460 publicaciones con los términos MeSH correspondientes, haciendo referencia solo a los casos pancreáticos.

## Introducción

La hipoglucemia no asociada a diabetes mellitus es una entidad infrecuente, que a menudo presenta desafíos diagnósticos y terapéuticos<sup>1</sup>. Existen múltiples causas de hipoglucemia y para su clasificación se utilizan criterios basados en el momento de aparición (ayuno o postprandial) y en el tipo de paciente (con diabetes o sin diabetes) (tabla 1)<sup>2</sup>.

La causa más frecuente de hipoglucemia hiperinsulinémica endógena es el insulinoma, con una incidencia aproximada de cuatro casos por millón por

#### Exógena:

- Secundaria a fármacos
- Accidentes e intoxicaciones

#### Endógena:

- Insulinoma
- Enfermedades funcionales de la célula beta
  - Hipoglucemia pancreatogénica no insulinoma (NIPHS)
  - Hipoglucemia post bypass gástrico
- Enfermedades autoinmunes relacionadas con la insulina

**Tabla 1.** Causas principales de hipoglucemia en el paciente no diabético.

## Caso clínico

### Antecedentes y enfermedad actual y exploración física

Mujer de 40 años de edad, española con antecedentes de hemitiroidectomía por cáncer folicular de tiroides hacía 8 años (normofunción tiroidea tras la cirugía), nódulo tiroideo no tóxico con anticuerpos antitiroideos negativos y gastritis crónica de origen no filiado, cuyo tratamiento habitual era ácido acetilsalicílico 100 mg (1 comprimido al día), pantoprazol 20 g (1 comprimido cada día), diazepam 5 mg (1 comprimido al día) y anovulatorios orales por menorragias. Sin antecedentes familiares de interés. Ingresó en Medicina Interna por cuadros de pérdida de consciencia de un año y siete meses de evolución, con una frecuencia de una vez al mes en el último año.

Los episodios tenían una instauración brusca, sin relajación de esfínteres, con pródomos adrenérgicos/colinérgicos (mareo, taquicardia, palpitaciones, náuseas, diaforesis y movimientos anormales involuntarios). La duración del cuadro era de 60-90 minutos, siendo la pérdida de consciencia de un minuto. La ingesta de carbohidratos hacía desaparecer los síntomas. Un estudio de sobrecarga oral con 75 g glucosa mostró hipoglucemia a los 150 minutos (glucemia 50 mg/dL; insulina simultánea 8,29 ng/mL) con desaparición de los síntomas tras la administración de 10 mL de glucosa hipertónica al 50%.

A la exploración física presentaba TA: 126/79 mmHg, FC 83 lpm, peso 52 kg, talla 160 cm, IMC 20,3 kg/m<sup>2</sup>, presencia de cicatriz de tiroidectomía y el resto del examen físico normal.

### Pruebas complementarias

La analítica inicial en ayunas ponía de interés una glucemia 69 mg/dL, colesterol total 225 mg/dL, HDL 81 mg/dL, LDL 120 mg/dL y fósforo 3,9 mg/dL presentando hemograma, bioquímica y coagulación normales. La monitorización de la glucemia capilar realizada cada 2 horas desde Urgencias objetivaba su ascenso con la ingesta alimentaria progresivamente (69 - 90 - 99 - 121 mg/dL).

Ingresada en planta analíticas más ampliadas mostraron glucosa (75 mg/dL), cortisol (26,4 µg/dL), hormonas tiroideas (TSH y T4 normales, a pesar de antecedente de tiroidectomía y no encontrarse en tratamiento con levotiroxina), insulina basal 0,5 µU/mL y péptido C (0,7 ng/mL). Durante el ingreso se realizó un test de ayuno, suspendiéndose a las 19 horas por malestar general, palpitaciones, movimientos anormales de las extremidades, sudoración, calor facial y bajo nivel de consciencia (glucemia capilar de 60 mg/dL objetivada en ese momento).

La exploración física mostró disartria y un reflejo cutáneo plantar flexor. El ECG, ecocardiograma, Holter y RM craneoencefálica fueron normales. Tras la admi-

nistración de glucagón y 10 mL de glucosa hipertónica al 50% hubo una recuperación total de los síntomas.

También se realizó una medición continua de glucosa intersticial comprobándose valores entre 45 y 70 mg/dL, de distribución muy irregular pero predominantemente diurnos y postprandiales, o desencadenados por el ejercicio físico. Se solicitó ecografía abdominal, RM abdominal, PET-TC con Galio-68 y ecoendoscopia que descartaron la presencia de una tumoración pancreática. Se amplió el estudio analítico que incluyó negatividad de anticuerpos antiinsulina, anti-IA2 y anti-GAD, concentración de 3-beta-hidroxiacetato indetectable, acetoacetato de 0,032 mmol/L, glucosa 77 mg/dL, proinsulina <0,6 pmol/L, insulina basal 4,2 uU/mL y sulfonilureas no detectables.

Se solicitó también panel de mutaciones más implicadas en hipoglucemia (ABCC8, KCNJ11, GLUD1, GCK, HK1, HADH, HFN1A, SLC16A1, UCP2, PGM1) que resultó negativo. Un test de sobrecarga oral con 75 g de glucosa ampliado a 240 minutos mostró resultados anormalmente elevados en las concentraciones de insulina y péptido C en relación con los valores de glucemia (**tabla 2**).

### Evolución

La paciente recibió tratamiento con dieta, fraccionando los carbohidratos en 5 tomas no superiores a 40 gramos por toma, acarbosa 50 mg cada 8 horas y se le proporcionó un lector continuo de glucosa (*Abbott FreeStyle libre 3 [Abbott Diabetes Care, Inc.]*). A pesar del tratamiento la paciente continuó con hipoglucemias leves, rápidamente detectadas.

Con la alta sospecha de NIPHS, se realizó un test de sobrecarga oral de glucosa por constatar la presencia de hiperinsulinismo endógeno, que mostró valores de insulina y péptido C anormalmente elevados en relación a la glucemia capilar (**tabla 2**). Tras ello, se inició tratamiento con diazóxido 25 mg al día, añadiendo hidroclorotiazida para evitar la presencia de edemas maleolares. Por presentar intolerancia a diazóxido (síndrome vertiginoso), se sustituyó por lanreótido 60 mg cada 28 días, comprobándose mediante monitorización continua de glucosa una glucemia promedio de 99 mg/dL y en rango de 70-180 mg/dL todo el tiempo, refiriendo la paciente resolución de la clínica.

### Diagnóstico

Síndrome de hipoglucemia pancreatogénica no insulinoma (NIPHS).

### Discusión y conclusiones

La dificultad del diagnóstico del NIPHS pone de manifiesto la necesidad de ser metódico durante el proceso y es una entidad a tener en cuenta en pacientes sin diabetes con hipoglucemia postprandial y tras el ejercicio.

MEDICIONES				
MINUTOS	GLUCOSA (mg/dL)	PÉPTIDO C (ng/mL)	INSULINA (µUI/L)	COCIENTE INSULINA/GLUCOSA
30'	91	5,90	45	0,49
60'	75	6,80	19,70	0,26
90'	66	4,40	7,50	0,11
120'	73	4,10	16,40	0,22
150'	75	Anulada	2,70	0,03
180'	78	2,90	1,60	0,02
240'	50	2,90	8,29	0,17

**Tabla 2.** Resultados del test de sobrecarga con 75 g de glucosa prolongado a 240 min junto a los cocientes insulina/glucosa calculados para cada tiempo.

El primer reto diagnóstico en la hipoglucemia sin diabetes consiste en descartar la causa farmacológica. Los fármacos más implicados son la insulina y los secretagogos como las sulfonilureas, aunque hay muchos otros descritos hasta el momento (quinolonas, betabloqueantes, IECA...). En este caso la determinación de sulfonilureas fue negativa y se mantuvo una estrecha vigilancia para comprobar la ausencia de fármacos hipoglucemiantes.

El siguiente paso consistió en confirmar la presencia de hiperinsulinismo endógeno. Los pacientes con insulinismo endógeno presentan concentraciones plasmáticas inapropiadamente elevadas de insulina, péptido C y proinsulina en el contexto de concentraciones bajas de glucosa plasmática en ayunas. Según las guías de práctica clínica más recientes, los hallazgos diagnósticos críticos están presentes cuando las concentraciones de glucosa plasmática en ayunas confirmadas son preferiblemente inferiores a 45 mg/dL (2,5 mmol/L) o inferiores a 55 mg/dL (3,0 mmol/L), siendo en tales casos las concentraciones plasmáticas de insulina superiores a 3  $\mu$ U/mL (18 pmol/L), las concentraciones plasmáticas de péptido C de al menos 0,6 ng/mL (0,2 nmol/L) y concentraciones plasmáticas de proinsulina de al menos 5,0 pmol/L e idealmente un cociente insulina/glucosa  $>0,4^4$ .

En este caso, el diagnóstico de insulinoma y un posible origen autoinmune o genético de hipoglucemia fueron excluidos por la normalidad de las pruebas de imagen y la negatividad de autoanticuerpos y estudio genético. Por otro lado, como los hallazgos bioquímicos del insulinoma y del NIPHS pueden ser similares<sup>5</sup>, para confirmar el diagnóstico puede utilizarse un test de estimulación arterial selectiva (mesentérica superior, gastroduodenal y esplénicas) con gluconato cálcico, de forma que en la recogida de sangre venosa hepática el insulinoma muestra una respuesta focal de secreción de insulina y en el NIPHS la respuesta es generalizada<sup>6</sup>. Sin embargo, una de las limitaciones que presentó este caso fue que esta prueba no fue realizada.

Otra limitación de este estudio fue la ausencia de obtención de una biopsia pancreática. El NIPHS se caracteriza histológicamente por la presencia de hiperplasia difusa de los islotes con núcleos agrandados e hiper cromáticos y citoplasma claro. Esta entidad puede confundirse con la nesidioblastosis, con controvertidas y sutiles diferencias histológicas<sup>7</sup>. La NIPH no se asocia con las mismas mutaciones genéticas en los canales  $K_{ATP}$  descritas en la nesidioblastosis, aunque en estudios experimentales muestran que los canales  $K_{ATP}$  también están alterados.

En cuanto al tratamiento del NIPHS, consiste en la combinación del fraccionamiento alimentario de los carbohidratos y el uso de diferentes fármacos (acarbosa, diazóxido, análogos de somatostatina), y, en los que no se logre eliminar la hipoglucemia, se podría recurrir a la pancreatomectomía parcial, habitualmente distal. Se ha descrito con la pancreatomectomía parcial una tasa de éxito del 70% de desaparición de hipoglucemias con un riesgo de diabetes inferior al 10%<sup>8</sup>. En nuestro caso como previamente se ha mencionado, no fue necesaria la intervención quirúrgica.

## Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso.

## Bibliografía

1. Iqbal F, Witczak J. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome (NIPHS) – a therapeutic challenge. *Endocrine Abstracts*. 2022; 82: 5. <https://doi.org/10.1530/endoabs.82.p5> (último acceso jul. 2024).
2. Ng CL. Hypoglycaemia in nondiabetic patients – an evidence based approach. *Aust Fam Physician*. 2010; 39(6): 399-404. Accesible en: <https://www.racgp.org.au/getattachment/e5311638-b32d-4a11-88b3-9a35e-e268d83/Hypoglycaemia-in-nondiabetic-patients-an-evidence.aspx>. (último acceso jul. 2024).
3. Davi MV, Pia A, Guarnotta V, Pizza G, Colao A, Faggiano A; NIKE Group. The treatment of hyperinsulinemic hypoglycaemia in adults: an update. *J Endocrinol Invest*. 2017; 40(1): 9-20. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0536-3> (último acceso jul. 2024).
4. De Leon DD, Arnoux JB, Banerjee I, Bergadá I, Bhatti T, Conwell LS, *et al*. International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr*. 2023. doi: <https://doi.org/10.1159/000531766> (último acceso jul. 2024).
5. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ. Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(3): 709-28. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1410> (último acceso jul. 2024).
6. Anderson B, Nostedt J, Girgis S, Dixon T, Agrawal V, Wiebe E, *et al*. Insulinoma or non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia? A diagnostic dilemma. *J Surg Case Rep*. 2016; 2016(11): rjw188. doi: <https://doi.org/10.1093/jscr/rjw188> (último acceso jul. 2024).
7. Anlauf M, Wieben D, Perren A, Sipos B, Komminoth P, Raffel A, *et al*. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in 15 adults with diffuse nesidioblastosis: diagnostic criteria, incidence, and characterization of beta-cell changes. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29(4): 524-533. doi: <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000151617.14598.ae> (último acceso jul. 2024).
8. Witteles RM, Straus II FH, Sugg SL, Koka MR, Costa EA, Kaplan EL. Adult-onset nesidioblastosis causing hypoglycemia: an important clinical entity and continuing treatment dilemma. *Arch Surg*. 2001; 136(6): 656-663. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.136.6.656> (último acceso jul. 2024).