

## Hiperinsulinismo congénito

R. Plácido Paías, E. Piñán López, I. Sáez Díaz, M. Portillo Márquez, M. García Reymundo  
*Servicio de Pediatría. Hospital de Mérida (Badajoz)*

*Title:* Congenital hyperinsulinism

---

### **Sr. Director:**

El hiperinsulinismo congénito (HIC) es la causa más frecuente de hipoglucemia grave, persistente y recurrente en la infancia<sup>1-8</sup>. Se define por la regulación anómala de la secreción de insulina en presencia de hipoglucemia<sup>1,4,5,7,8</sup>.

Su incidencia se estima en 1/40.000-50.000 nacidos vivos<sup>7</sup>. En los países en que la consanguinidad es frecuente, como Arabia Saudí, la incidencia puede aumentar hasta alcanzar una tasa de 1/2.500<sup>2-4,7</sup>.

El HIC puede estar presente en varios síndromes de sobrecrecimiento (Beckwith-Wiedemann, Perlman, Sotos, Kabuki, Usher, Timoteo, Costello, trisomía 13 o mosaicismo de Turner)<sup>7</sup>. Engloba un grupo heterogéneo de trastornos con genética e histología diferentes<sup>3,7,8</sup>. Existen formas de herencia recesiva y dominante. Histológicamente, se produce una proliferación de células  $\beta$ -hipersecretoras de insulina; presenta una forma focal y otra difusa, indistinguibles clínicamente, pero con pronóstico y tratamiento diferentes<sup>1,2,5,8</sup>.

Exponemos el caso de una recién nacida pretérmino, primera hija de padres sanos no consanguíneos. El embarazo fue controlado, de curso normal, y el parto eutócico, espontáneo, a las 35 semanas de edad gestacional. El test de Apgar fue de 8 y 9, al minuto y 5 minutos, respectivamente. El peso al nacer fue de 2.530 g (p25-50), la longitud de 47 cm (p75-90) y el perímetro craneal de 31,5 cm (p25-50).

A los 30 minutos del nacimiento, coincidiendo con una hipoglucemia severa, presentó cianosis, hipotonía, bradicardia y crisis convulsiva generalizada, que cedió espontáneamente.

En los días siguientes continuaba con una hipoglucemia persistente, precisando elevados aportes de glucosa intravenosa, de hasta 20 mg/kg/min, y alimentación con fórmula suplementada con dextrinomaltoza a débito continuo.

El quinto día de vida los valores de insulina eran de 29  $\mu\text{U/mL}$  y las cifras de péptido C de 5,56 ng/mL (con glucemia de 10 mg/dL), cetonuria negativa y cetonemia de 0,3 mmol/L. El resto de determinaciones analíticas, incluido el amonio y el lactato en sangre, el cortisol y la hormona del crecimiento, fueron normales.

Inicialmente (del 4.º al 7.º día), se administró hidrocortisona a 10 mg/kg, y a partir del 7.º día, al confirmarse el hiperinsulinismo, se inició tratamiento con diazóxido hasta dosis de 20 mg/kg, pero no se apreció mejoría, por lo que tras 12 días de tratamiento se cambió a octreótida (1  $\mu\text{g/kg/6 h}$ ), con buena respuesta inicial, lo que permitió disminuir moderadamente el aporte i.v. de glucosa.

En la ecografía transfontanelar realizada a los 5 días se apreciaba una hiperecogenicidad de los surcos aracnoideos y unos menores índices de resistencia. En el electroencefalograma aparecían signos de afectación cerebral difusa.

El día 22 de vida, a las 72 horas de iniciar el tratamiento con octreótida, la paciente presentó un cuadro de vómitos y abundantes restos biliosos a través de la sonda nasogástrica, abdomen distendido y doloroso a la palpación, con marcada circulación superficial. En la radiografía de abdomen se detectó una neumatosis intestinal con presencia de aire intramural y en el territorio de la porta, compatible con enterocolitis necrosante. Tras la estabilización hemodinámica y la administración de antibioterapia empírica, se realizó una laparotomía urgente, en la que se observaron extensas áreas de necrosis intestinal. A pesar del tratamiento, la evolución fue desfavorable y la paciente falleció a las 48 horas.

Dada la evolución rápida y fatal de esta paciente, no se pudieron realizar pruebas de imagen sobre el páncreas.

Se realizó estudio genético *post mortem* (para los genes *ABCC8* y *KCNJ11*) utilizando sangre de la muestra del cribado de metabolopatías, con resultado positivo en la paciente y en su padre. Se halló una mutación en el exón 5, en heterocigosis, con cambio de citosina por timina en posición 74(c.742C>T), que conlleva un cambio de arginina por codón de parada en posición 248(p.Arg248\*).

En el HIC hay un fallo en la supresión de liberación de insulina por parte de las células  $\beta$ , en situaciones de hipoglucemia, al mantenerse permanentemente cerrados los canales  $K_{\text{ATP}}$ , lo que conlleva la apertura espontánea de los canales de calcio y una liberación inapropiada de insulina para el nivel de glucemia existente<sup>5,8</sup>.

Se han descrito diversas mutaciones genéticas en las proteínas del receptor de sulfonilurea ( $\text{SUR}_1$ ) ligado al canal de potasio ( $\text{Kir}_{6,2}$ ) dependiente de ATP ( $K_{\text{ATP}}$ ), en la membrana de las células  $\beta$  pancreáticas<sup>2,4,5,8</sup>. Los genes más frecuentemente implicados son el *ABCC8*, que codifica la proteína  $\text{SUR}_1$ , y el *KCNJ11*, que codifica

la proteína KIR<sub>6,2</sub>, ambos ubicados en la región 11p15.1<sup>1-3</sup>. Otros genes asociados al HIC son los siguientes: *GCK*, *GLUD1*, *HADHSC*, *SCL16A1*, *HNF4A*, *HNF1A* y *UCP2*<sup>2-4</sup>.

El HIC de inicio neonatal se manifiesta, en la mitad de los pacientes, en las primeras 72 horas de vida en forma de crisis convulsivas<sup>10</sup>, como sucedió en este caso.

En el recién nacido, la presencia de temblor, hipotonía, apnea, cianosis, irritabilidad, dificultad en la alimentación, palidez o llanto débil pueden ser un síntoma de hipoglucemia. En el lactante mayor y en la primera infancia suele manifestarse en forma de náuseas, sudoración, palidez, taquicardia y convulsiones<sup>2,3,7,10</sup>.

Para confirmar el diagnóstico es imprescindible extraer las muestras de sangre en el momento que se constata la hipoglucemia, ya que la mayoría de estos exámenes pierden valor si no se analizan en este contexto<sup>10</sup>.

Los criterios diagnósticos de HIC son: hipoglucemia hipocetonémica, elevación de insulina y péptido C durante la hipoglucemia, requerimientos elevados de glucosa (>15 mg/kg/min) para alcanzar una glucemia >46 mg/dL, y respuesta glucémica exagerada al glucagón (>30 mg/dL)<sup>3-5,7,8</sup>.

La forma difusa por alteración de la línea germinal afecta a todo el páncreas, mientras la focal, debida a una pérdida de material del gen *SUR1* materno que lleva a una sobreexpresión del paterno, afecta parcialmente a la proliferación anormal de las células pancreáticas<sup>2,3,8</sup>.

La tomografía por emisión de positrones se utiliza para diferenciar las formas de HIC. La captación de 18F-Dopa aumenta en las células β que producen tasas más altas de insulina, lo que permite localizar y tratar las lesiones focales<sup>1,2,5,7</sup>.

El tratamiento hay que administrarlo lo más precozmente posible, para evitar secuelas neurológicas irreversibles. Se precisan aportes de glucosa continuos, añadiendo fármacos escalonadamente<sup>2-9</sup>.

El diazóxido es el fármaco de elección en dosis de 10-15 mg/kg/día, con respuesta en las formas focales y resistencia en las difusas<sup>4</sup>. En los pacientes no respondedores se han obtenido resultados parciales con octreótida en dosis de 2,5-10 µg/kg/6 h<sup>2-5,7</sup>. Otros fármacos utilizados son el nifedipino (0,5-2 mg/día) y glucagón (1-20 mg/kg/h), como tratamiento de emergencia<sup>2,3,7</sup>.

La forma difusa suele ser refractaria al tratamiento, y requiere una pancreatometomía subtotal. En algunas formas focales podría realizarse una pancreatometomía selectiva<sup>1,3-5,8,9</sup>.

Esta paciente tenía una mutación de sentido erróneo en el exón 5 del gen *ABCC8*, que se verificó también en su padre. La asociación a una pérdida de material genético (región 11p15) del cromosoma 11 heredado de la madre conlleva la pérdida de los supresores tumorales H19 y p57KIP2, que sólo expresa el cromosoma materno (*imprinting* genómico)<sup>1,2</sup>. Esto, junto con la expresión del factor de crecimiento IGF2, que sólo expresa

el cromosoma paterno, va a producir la hiperplasia focal<sup>1,2</sup>. La pérdida del alelo materno de *ABCC8*, junto con la mutación de *ABCC8* en el alelo paterno, conduciría a la pérdida de heterocigosidad responsable del hiperinsulinismo<sup>2,3</sup>.

Aunque en la enterocolitis necrosante se acepta un mecanismo etiológico multifactorial, esta paciente era prematura tardía y recibió alimentación hiperosmolar. El cuadro se desarrolló durante el tratamiento con octreótida, complicación que ha sido descrita en neonatos tratados con este fármaco<sup>10</sup>.

## Bibliografía

1. Ismail D, Kapoor RR, Smith VV. The heterogeneity of focal forms of congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(1): 94E-99E.
2. Ismail D, Smith VV, Lonlay P, Ribeiro MJ, et al. Familial focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 24-28.
3. Fernández Lorenzo JR, Fernández Marmiesse A, Barreiro Conde J, et al. Perspectivas actuales en el tratamiento del hiperinsulinismo congénito. *Acta Pediatr Esp.* 2009; 67(3): 103-111.
4. Le Quan Sang KH, Arnoux JB, Mamoune A, et al. Successful treatment of congenital hyperinsulinism with long-acting release octreotide. *Eur J Endocrinol.* 2012; 166: 333-339.
5. Chahin S, Guzmán Gómez G, Dussan I, Hoyos-Martínez A. Hiperinsulinismo congénito: nuestra casuística y revisión de la literatura. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014; 5(2): 29-35.
6. Fernández-Marmiesse A, Salas A, Vega A, Fernández-Lorenzo JR, Barreiro J, Carracedo A. Mutation spectra of *ABCC8* gene in Spanish patients with hyperinsulinism of infancy (HI). *Hum Mutat.* 2006; 27: 214.
7. Petraitienė I, Barauskas G, Gulbinas A, et al. Congenital hyperinsulinism. *Medicine.* 2014; 50: 190-195.
8. Gálvez Aguilar MI, Espino Aguilar R, Acosta Gordillo L, et al. Síndrome de hiperinsulinismo congénito por mutación del receptor SUR1. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014; 5(2): 59-63.
9. Bobadilla Montes de Oca PV, Hinojosa Cruz N, Núñez Hernández JA, et al. Reporte de un caso de hiperinsulinismo por hiperplasia de células beta. *Arch Inv Mat Inf.* 2012; 4(3): 159-166.
10. Laje P, Halaby L, Adzick NS, et al. Necrotizing enterocolitis in neonates receiving octreotide for the management of congenital hyperinsulinism. *Pediatr Diabetes.* 2010; 11: 142-147.

Fecha de recepción: 25/02/15. Fecha de aceptación: 10/04/15.

**Correspondencia:** R. Plácido Paías. Servicio de Pediatría. Hospital de Mérida. Polígono Nueva Ciudad, s/n. 06800 Mérida (Badajoz). Correo electrónico: raquelpaías@gmail.com

**Cómo citar este artículo:** Plácido Paías R, Piñán López E, Sáez Díaz I, Portillo Márquez M, García Reymundo M. Hiperinsulinismo congénito. *Acta Pediatr Esp.* 2015; 73(8): e229-e232.