

# Perspectivas actuales en el tratamiento del hiperinsulinismo congénito

J.R. Fernández Lorenzo<sup>1</sup>, A. Fernández Marmiesse<sup>2</sup>, J. Barreiro Conde<sup>1</sup>, M.L. Couce Pico<sup>1</sup>  
*Departamento de Pediatría<sup>1</sup>. Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica<sup>2</sup>. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela*

## Resumen

El hiperinsulinismo congénito (HIC) engloba a un grupo de entidades clínica, genética y morfológicamente heterogéneas, que presentan en común una hipoglucemia persistente hipocetósica asociada a valores inapropiadamente elevados de insulina para dichos estados de hipoglucemia. Su diagnóstico se realiza, en muchas ocasiones, demasiado tarde y de forma incompleta debido, entre otras razones, al desconocimiento acerca de esta rara enfermedad, a su resolución muchas veces mortal antes del diagnóstico, a la expresividad altamente variable y heterogénea, que dificulta el diagnóstico, y a una incorrecta clasificación histopatológica de la enfermedad. Sin embargo, el conocimiento reciente de las bases moleculares de esta enfermedad en nuestro país abre un nuevo abanico de posibilidades diagnósticas y terapéuticas.

En el presente trabajo queremos proponer un esquema global de actuación para el tratamiento de esta enfermedad, intentando resumir los conocimientos clínicos y moleculares de los que se dispone hasta el momento, de manera que pueda servir como guía básica para los pediatras que se encuentren en su práctica clínica ante un caso de HIC. El propósito fundamental es contribuir a mejorar tanto el diagnóstico como el pronóstico y el tratamiento de esta enfermedad en nuestro país.

## Palabras clave

Pancreatectomía, hipoglucemia hipocetósica, glucocinasa, glutamato deshidrogenasa

## Abstract

*Title:* Current views on the therapeutic management of congenital hyperinsulinism

Congenital hyperinsulinism comprises a group of clinically, genetically and histopathologically heterogeneous entities; however, all of them coincide in that the patients have recurrent and persistent hypoketotic hypoglycemia associated with abnormally elevated insulin levels. It is often diagnosed too late and employing inadequate means due to, among other reasons, the ignorance with regard to this uncommon disease, the high rate of mortality prior to diagnosis, the wide heterogeneity of the clinical symptoms and treatment responses that make the diagnosis difficult and, in all probability, an erroneous histopathological classification of the disease. However, the recent knowledge of the molecular basis of this disease in Spain opens up new diagnostic and therapeutic possibilities.

In the present review, we propose an overall strategy for the therapeutic management of this disease, summarizing the clinical and molecular concepts available to date, which could serve as basic guidelines for any pediatrician treating a patient with congenital hyperinsulinism. Thus, we attempt to improve the clinical management of this disease in Spain.

## Keywords

Pancreatectomy, hypoketotic hypoglycemia, glucokinase, glutamate dehydrogenase

## Introducción

El hiperinsulinismo congénito (HIC) es la causa más común de hipoglucemia persistente y recurrente en la infancia<sup>1-3</sup>. Requiere un tratamiento urgente y enérgico, pues los episodios repetidos de hipoglucemia prolongada pueden causar un daño neurológico irreversible. No obstante, a pesar de los grandes avances producidos en los últimos años en el conocimiento sobre las bases moleculares del HIC, la incidencia del daño neurológico ha permanecido prácticamente igual, lo que refleja las dificultades existentes para el abordaje de esta enfermedad<sup>4</sup>.

Su incidencia se estima en 1/40.000-50.000 nacidos vivos. En los países en que la consanguinidad es frecuente, como Arabia Saudí, la incidencia puede aumentar hasta una tasa de 1/2.500. También en ciertas poblaciones, como en Finlandia, la incidencia global de la enfermedad es de 1/40.400 nacidos vivos, pero en una pequeña área del centro del país la incidencia aumenta hasta 1/3.200<sup>5</sup>. En España aún no se dispone de datos suficientes para dar una estimación real de su incidencia. Además, debido a su presentación generalmente temprana y a su resolución muchas veces mortal, si no se ataja con rapidez, probablemente la enfermedad esté infradiagnosticada, por lo que algunos casos se han considerado muertes neonatales de causa desconocida.

Se trata de una enfermedad genéticamente heterogénea, dentro de la cual coexisten las herencias dominante y recesiva, con grandes diferencias clínicas y genéticas entre ambas. Según la histopatología pancreática, el HIC se puede clasificar en dos tipos con causas moleculares diferentes: focal y difuso. El HIC focal se caracteriza por la presencia de uno o varios focos de proliferación de células  $\beta$  hipersecretoras de insulina, mientras que en el HIC difuso todas las células betapancreáticas están hipertrofiadas y secretan insulina de forma indiscriminada. Estas dos entidades, clínica y bioquímicamente indistinguibles, requieren un tratamiento específico y poseen un pronóstico muy distinto, por lo que es fundamental la distinción entre ambas. Esto constituye todavía en nuestros días uno de los mayores problemas en el tratamiento del HIC<sup>6</sup>. En concreto, en nuestro país se aplica una clasificación histopatológica sistemáticamente incorrecta, e incluso a veces es inexistente<sup>1</sup>.

La presentación de la enfermedad es variable. La forma más grave y más frecuente de HIC (forma clásica) se presenta en el período neonatal. Debe considerarse la presencia de esta patología en recién nacidos macrosómicos (con un peso  $\geq 3,7$  kg) con una hipoglucemia persistente. Sin embargo, los casos de herencia dominante suelen diagnosticarse más tarde y se inician de una manera menos grave y más fácil de controlar.

## Sintomatología

En el recién nacido la presencia de temblor, hipotonía, apnea, cianosis, irritabilidad, dificultad en la alimentación, palidez o llanto apagado puede ser un síntoma de hipoglucemia. En el lactante mayor y en la primera infancia se pueden observar los siguientes signos: transpiración profusa, palidez, taquicardia, hambre, náuseas, cefalea y, si el cuadro continúa, alteración en el comportamiento, movimientos incoordinados, pérdida del tono muscular, convulsiones y coma. Es importante diferenciar los síntomas adrenérgicos causados por la hipoglucemia de los producidos por el déficit de glucosa en el sistema nervioso central. La sintomatología adrenérgica es consecutiva a un descenso brusco de la glucemia; por el contrario, las situaciones de hipoglucemia crónica o larvada pueden carecer de síntomas clínicos. Ésta es la razón por la que en algunos casos de HIC las hipoglucemias son hallazgos de laboratorio, y no el resultado de la sintomatología clínica. Cuando el paciente presenta un equilibrio metabólico mantenido en la hipoglucemia, los síntomas de su agravamiento son los supeditados a la falta de energía en la célula nerviosa. En ellos, los trastornos de la conducta o las convulsiones pueden representar toda la sintomatología. Un descenso mayor provoca sopor, coma y muerte.

## Genes asociados al hiperinsulinismo

Los genes *ABCC8* y *KCNJ11*, que codifican para las dos subunidades del canal de potasio dependiente de ATP ( $K_{ATP}$ ), presente en la membrana de las células betapancreáticas, están implicados en un alto porcentaje de casos de hiperinsulinismo

neonatal grave clásico. En concreto, en nuestro país se detectan mutaciones en *ABCC8* hasta en un 68% de los casos<sup>1</sup>. La mayoría de las mutaciones en estos genes son recesivas; sin embargo, se han detectado casos de mutaciones en *ABCC8* que se transmiten de forma dominante; éstas causan un fenotipo de la enfermedad menos grave que el clásico y suelen responder al tratamiento con diazóxido<sup>8-12</sup>.

El gen que codifica para la glucocinasa (GCK) se ha asociado con formas dominantes de la enfermedad de aparición más tardía, y con una clínica menos grave que responde a diazóxido<sup>13,14</sup>. Sin embargo, recientemente se ha descrito por vez primera una mutación en este gen que provoca un hiperinsulinismo grave con características similares al clásico, y que no responde a diazóxido<sup>15</sup>. El rango de fenotipos clínicos causados por las mutaciones en *GCK* oscila entre una deficiencia completa de secreción de insulina (diabetes) y un hiperinsulinismo extremo.

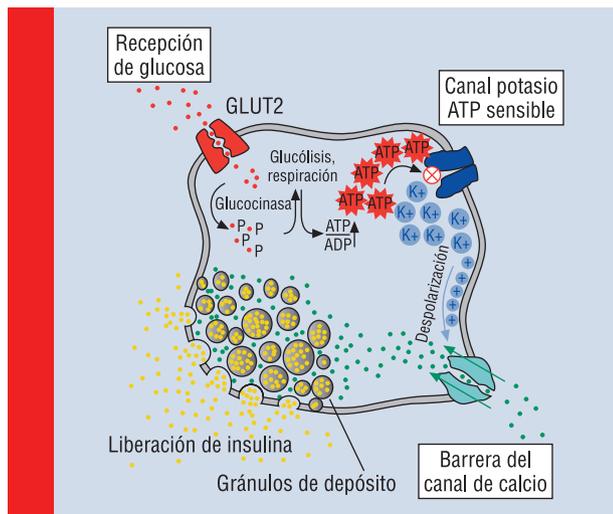
El gen que codifica para la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH) también ha sido asociado a formas de HIC dominantes y ligeras, que responden a diazóxido, cuya características distintivas son la elevación del nivel de amonio en plasma y una respuesta secretora insulínica aguda a la leucina<sup>16-19</sup>. Los casos asociados a la enzima L-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCHAD) y al receptor de la insulina IRG son excepcionales<sup>20-22</sup>, y ambos pueden diferenciarse bioquímicamente, como veremos más adelante.

## ¿Por qué mutaciones en estos genes provocan una disregulación de la secreción de insulina?

### *ABCC8/KCNJ11*

La primera fase de la secreción de insulina en las células  $\beta$  se debe a la llamada vía dependiente de los canales  $K_{ATP}$ , y produce la descarga de los gránulos de insulina previamente formados y preparados en la membrana de la célula (figura 1). Para formar un canal  $K_{ATP}$  funcional, se requieren 4 subunidades de la proteína SUR1 (codificada por el gen *ABCC8*) y otras 4 de KIR6.2 (codificada por *KCNJ11*), las cuales se ensamblan para formar el canal octamérico (SUR1/KIR6.2)<sub>4</sub>.

Un incremento en la glucosa extracelular provoca el transporte de ésta al interior de la célula  $\beta$  por un transportador de glucosa dependiente de su concentración, denominado GLUT2. La GCK, enzima que controla el paso limitante de la glucólisis, fosforiliza la glucosa a glucosa-6P, lo que permite su entrada en la vía glucolítica y produce un incremento del ATP respecto al ADP en el interior celular. Este aumento del cociente ATP/ADP produce el cierre de los canales  $K_{ATP}$  de la célula  $\beta$ , determinando la despolarización de la membrana celular y la consecuente activación de los canales de calcio dependientes de voltaje (VDCC). La entrada del  $Ca^{2+}$  al interior celular, con un gradiente mayor de 10.000 veces fuera que dentro, va a provocar, en último término, la secreción de insulina. El canal  $K_{ATP}$  acopla el metabolismo celular con la actividad eléctrica de la célula  $\beta$  y, por tanto, desempeña un papel decisivo en la primera fase de secreción de insulina.



**Figura 1.** Mecanismo de la secreción de insulina por las células betapancreáticas

### Glucocinasa

La glucocinasa, codificada por el gen *GCK*, controla el paso limitante de velocidad de la glucólisis en la célula  $\beta$  (figura 1). Si una mutación provoca una ganancia de función de la enzima (incremento de su afinidad por la glucosa), la fosforilización de la glucosa se produciría en concentraciones más bajas de glucosa en plasma y, por tanto, provocaría un aumento en la tasa de glucólisis, produciéndose la secreción de insulina en concentraciones mucho más bajas de glucosa en sangre, lo que daría lugar a un hiperinsulinismo leve.

### Enzima glutamato deshidrogenasa

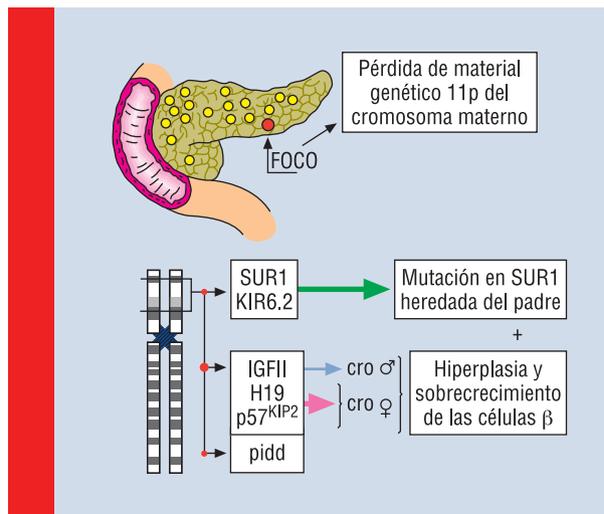
El aumento de actividad de la GDH incrementa la tasa de oxidación del glutamato en las células  $\beta$ , lo que en último término provoca un aumento de la secreción de insulina debido, al igual que en el caso de la *GCK*, al incremento del cociente ATP/ADP. En el hígado, la excesiva actividad de la GDH hace decrecer la concentración de glutamato y, por tanto, la de N-acetilglutamato, un activador alostérico esencial de la carbamil fosfato sintetasa, primera enzima del ciclo de la urea. De este modo, el ciclo está inhibido, con el consiguiente aumento de amonio en plasma.

### ¿Cuál es la diferencia genética entre la forma difusa y la focal?

#### Hiperinsulinismo congénito focal

Representa el 40-60% de los casos esporádicos<sup>23,24</sup>. Muchos estudios<sup>14,23,25-29</sup> demuestran la pérdida de material genético (región 11p15 que contiene los genes *ABCC8* y *KCNJ11*) del cromosoma 11 heredado de la madre. Esta pérdida se limita a los focos de hiperplasia y está asociada a una mutación heredada en el alelo paterno de *ABCC8*.

La pérdida del material cromosómico materno se produciría durante el desarrollo embrionario en una única célula pancreática,



**Figura 2.** Causas moleculares del hiperinsulinismo congénito focal

lo que provoca una lesión proliferativa monoclonal. Por tanto, éste es un mecanismo no mendeliano.

La pérdida somática de la región 11p15 heredada de la madre va a producir la pérdida de los supresores tumorales H19 y *p57<sup>KIP2</sup>*, que sólo expresa el cromosoma materno (por un fenómeno conocido como *imprinting* genómico). Todo ello, junto con la expresión del factor de crecimiento autocrino IGF2, que sólo expresa el cromosoma paterno, va a producir la hiperplasia focal. La pérdida del alelo materno de *ABCC8*, junto con la mutación de *ABCC8* en el alelo paterno, conduciría a la pérdida de heterocigosidad que provocaría el hiperinsulinismo (figura 2).

Por tanto, la combinación de un mecanismo mutacional somático espontáneo en el cromosoma materno con una mutación heredada en el cromosoma paterno va a producir las formas focales de HIC.

### Hiperinsulinismo congénito difuso

En este caso no hay pérdida de heterocigosidad, como en los casos focales, sino que se produce supuestamente por la existencia de dos mutaciones en *ABCC8/KCNJ11*, una en cada alelo<sup>23,30-32</sup>.

## Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Los criterios diagnósticos para el HIC se indican en la tabla 1. El diagnóstico implica la determinación en el momento de la hipoglucemia de:

- Metabolitos en sangre: glucosa, insulina/péptido C, cortisol/hormona del crecimiento (GH), cuerpos cetónicos, ácidos grasos libres, pH, amonio, lactato/piruvato, aminoácidos, carnitina total y libre, acilcarnitinas (hidroxibutirilcarnitina).
- Metabolitos en orina: cetonas, sustancias reductoras y ácidos orgánicos.

## TABLA 1

**Criterios diagnósticos del hiperinsulinismo congénito**

- Hipoglucemia (glucosa en sangre <3 mmol/L) en ayunas y posprandial persistente
- Requerimiento de glucosa >8-10 mg/kg/min para mantener el nivel de glucosa en sangre >3 mmol/L a partir de los 5-7 días de vida en el caso de presentación neonatal
- Insulina detectable en el momento de la hipoglucemia (generalmente mayor de 3 mU/L) y concentración elevada de péptido C en plasma, aunque unos valores normales de insulina y péptido C no excluyen el diagnóstico
- Disminución de la concentración de ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos en sangre en el momento de la hipoglucemia
- Respuesta positiva a la administración de glucagón en el momento de la hipoglucemia
- Concentración de amonio en sangre ligeramente elevada y respuesta secretora aguda a la leucina en presencia de HIC provocado por mutaciones de la glutamato deshidrogenasa
- Concentración plasmática de hidroxibutirilcarnitina persistentemente elevada, y excreción urinaria específica de ácido L-hidroxi-glutárico en la forma de HIC asociada a la enzima SCHAD
- Niveles elevados de insulina en ayunas a pesar de la existencia de niveles normales de péptido C, y de la reducción en el aclaramiento de la insulina exógena en el caso de mutaciones en el receptor de la insulina IRG

HIC: hiperinsulinismo congénito.

La correcta obtención de las muestras biológicas en el momento de la crisis asegura un porcentaje muy elevado de éxitos, pero si los exámenes complementarios son incompletos en el momento de la hipoglucemia, o se realizan una vez transcurrido el episodio agudo, puede resultar difícil el diagnóstico preciso.

El cortisol y la GH están normalmente elevadas en muestras tomadas durante un episodio de hipoglucemia (respuesta normal y apropiada a la hipoglucemia), pero están dentro del rango de referencia durante los periodos de normoglucemia.

Los estudios de pH, lactato/piruvato y amonio deben realizarse para excluir otras enfermedades metabólicas, ya que estos niveles en los pacientes con hiperinsulinismo se encuentran dentro de los rangos de referencia, excepto en los casos de HIC asociados a mutaciones en la GDH, en los que el amonio se encuentra elevado.

La medida de ácidos orgánicos en orina y acilcarnitinas plasmáticas también debe investigarse para excluir defectos de la oxidación de los ácidos grasos. Hay que tener presente que la C4-OH carnitina y el 3-OH glutárico en orina están elevados en los pacientes con HIC por defectos en la SCHAD.

Ninguna característica clínica típica está asociada al HIC. La presencia de hepatomegalia sugiere un trastorno metabólico distinto (glucogenosis, galactosemia, fructosemia u otros). En todos los tipos de hiperinsulinismo es frecuente observar rasgos faciales característicos, como frente amplia, nariz grande y bulbosa con columela corta, *filtrum* corto y labio superior fino. Asimismo, el hiperinsulinismo puede formar parte de sín-

dromes genéticos, como el síndrome de Usher tipo Ic, o de defectos congénitos de la glucosilación. Igualmente, algunos pacientes con síndromes de Beckwith-Wiedemann, Perlman o Sotos han presentado hiperinsulinismo.

## Tratamiento

El tratamiento y la respuesta a éste serán muy diferentes según el tipo de HIC que padezca el paciente, de modo que es crucial establecer una correcta clasificación, genética e histopatológica, para mejorar tanto el tratamiento como el pronóstico de estos pacientes (figura 3). Las formas dominantes, además de ser menos graves, responden muy bien al tratamiento farmacológico (diazóxido), y no suele ser necesaria la cirugía. La forma recesiva asociada a los genes *ABCC8/KCNJ11* (tanto focal como difusa), a menudo no responde, o lo hace de forma muy limitada, al tratamiento farmacológico<sup>7,23</sup>, aunque se han descrito excepciones a estos casos<sup>33</sup>.

En la actualidad, a una gran parte de los pacientes con la forma más grave de HIC se les practica una pancreatomecía del 95%, ante la imposibilidad de controlar las hipoglucemias de otro modo, aunque los especialistas en el manejo de la enfermedad aconsejan tratamientos cada vez más conservadores<sup>34-36</sup>. El tratamiento conservador implica hacer lo posible por evitar la pancreatomecía usando todos los medios disponibles: alimentación continua (sonda nasogástrica o gastrostomía si es necesario) y fármacos. En principio, esta opción resulta más difícil y trabajosa, pero con ella se evitan las graves secuelas derivadas de la pancreatomecía subtotal, como es abocar al paciente a una diabetes insulino-dependiente de por vida<sup>35</sup>.

Si con todas estas medidas no se logra controlar las hipoglucemias y se tiene que optar por la resección quirúrgica del páncreas, hay que resaltar la importancia de una diferenciación preoperatoria de las dos formas de HIC: focal y difusa. En los casos de HIC focal, lo ideal sería localizar la lesión y realizar una pancreatomecía parcial de la zona afectada, que curaría al paciente por completo sin el riesgo de desarrollar una diabetes. El problema radica en la dificultad para distinguir preoperatoriamente los dos tipos de HIC, y en la localización del foco antes y/o durante la intervención<sup>1</sup>. En cualquier caso, la finalidad del tratamiento es prevenir el daño neurológico debido a la hipoglucemia, establecer un patrón normalizado de alimentación respecto al contenido, el volumen y la frecuencia de las comidas, y mantener la integridad de la familia, ya que esta enfermedad puede tener una gran repercusión sobre la convivencia.

El tratamiento puede subdividirse en tres etapas:

### Estabilización inicial del niño

El tratamiento inmediato es esencial. Esta fase implica suministrar al niño glucosa intravenosa o frecuentes alimentaciones enterales con polímeros de glucosa para mantener concentraciones de glucosa en plasma mayores de 50 mg/dL.

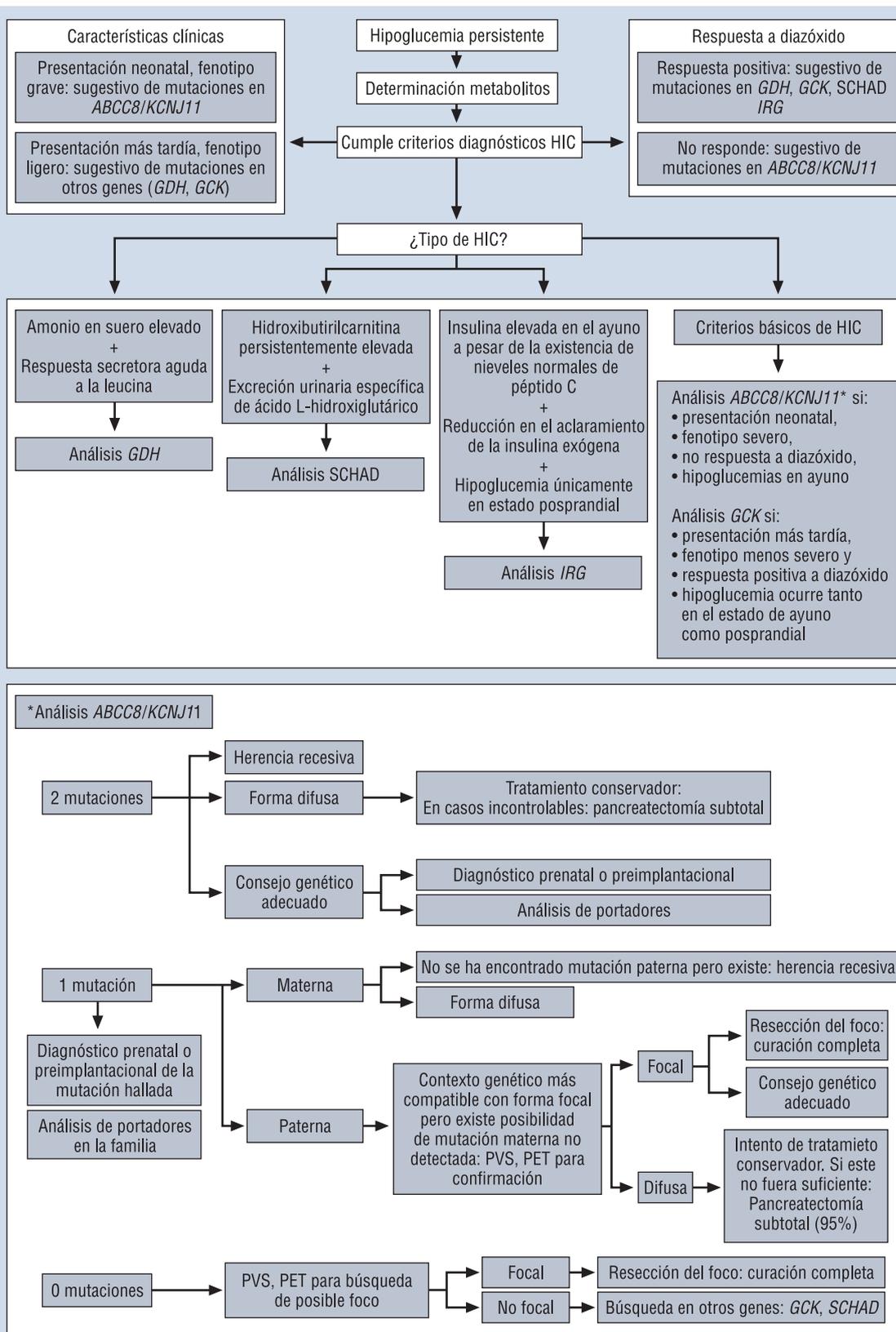


Figura 3. Algoritmo del hiperinsulinismo

## Terapia farmacológica

### GLUCAGÓN

El glucagón moviliza la glucosa almacenada en forma de glucógeno hepático incrementando la tasa de glucogenólisis y gluconeogénesis, y se administra como tratamiento de emergencia para mantener unos adecuados niveles de glucosa en sangre. La administración de glucagón se realiza normalmente mediante infusión intravenosa continua en tasas de 5-10 µg/kg/h durante 2-3 días, y después en una dosis de 1 mg durante la crisis de hipoglucemia. Sin embargo, una de las principales contraindicaciones es el hecho de que, además de movilizar la glucosa, la hormona también actúa como un potente inductor de la secreción de insulina. Por esta razón, el glucagón tiende a utilizarse junto con los inhibidores de la secreción de insulina. Debido a que el glucagón actúa en gran número de tejidos, los efectos secundarios de su administración incluyen náuseas, vómitos, aumento de los niveles circulantes de GH, incremento de la contractilidad miocárdica y disminución de la secreción de enzimas gástricas y pancreáticas.

### CORTICOIDES

Los corticoides (prednisona, prednisolona y metilprednisolona) aumentan la gluconeogénesis. Aunque esta acción no es inmediata, estos corticoides podrían ser útiles a corto plazo para mantener los niveles de glucosa. Los efectos adversos del uso prolongado de corticoides limitan su uso a largo plazo. La respuesta disminuida del sistema inmunitario es uno de sus efectos más tempranos; su uso a largo plazo podría causar obesidad, cataratas y descenso de la densidad ósea. Por tanto, los corticoides se emplean normalmente durante un breve periodo.

### DIAZÓXIDO, ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA Y NIFEDIPINO

Son los fármacos indicados para el tratamiento a largo plazo. Una vez estabilizado el nivel de glucosa en sangre, se introducen estos agentes farmacológicos para intentar inhibir la secreción de insulina. Se ha propuesto una progresión lógica a través de varias terapias. Un principio esencial es introducir cada terapia o el cambio de dosis evaluando siempre previamente la respuesta a la terapia o una dosis anterior.

### DIAZÓXIDO Y ANÁLOGOS

El diazóxido, administrado en una dosis de 15 mg/kg/día en el neonato y de 10 mg/kg/día en niños mayores en 3 dosis al día (máximo 20 mg/kg/día), es la piedra angular del tratamiento médico del HIC, ya que este fármaco es un inhibidor efectivo de la secreción de insulina y puede administrarse oralmente<sup>37,38</sup>.

Sin embargo, este agente farmacológico no es bien tolerado por algunos pacientes debido a sus efectos secundarios adversos. Es un agente antihipertensivo que relaja el músculo liso en las arteriolas periféricas y causa retención de sodio y agua, por lo que debe emplearse con cautela. Se suele administrar conjuntamente con el diurético clorotiazida. En cuanto a los efectos adversos del diazóxido, se han descrito hipertriosis, embrocamiento de las facciones, descenso de los niveles de IgG

y comas hiperosmolares no cetóticos, especialmente con el uso a largo plazo de este fármaco.

Se debe realizar un seguimiento de la hipotensión de los pacientes mientras toman diazóxido, especialmente durante la administración intravenosa de glucosa, porque la presión sanguínea podría reducirse rápidamente. Usualmente se administra de forma oral para el tratamiento de la hipoglucemia.

Los pacientes HIC-*GCK*, HIC-*GDH* y HIC-*SCHAD* responden muy positivamente al diazóxido. Sin embargo, debido a que este fármaco actúa sobre los canales  $K_{ATP}$ , los pacientes con HIC- $K_{ATP}$  presentan poca o ninguna respuesta al diazóxido, excepto en casos excepcionales<sup>34</sup>.

### ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA (OCTREÓTIDA)

Son agentes ampliamente utilizados en el tratamiento del HIC, tanto a corto como a largo plazo. Las dosis empleadas varían entre 3 y 20 µg/kg/día en 3-4 inyecciones subcutáneas o por infusión continua.

La somatostatina es un potente inhibidor de la secreción de insulina. La terapia con octreótida puede alejar o posponer la cirugía, pero la mayoría de los pacientes desarrollan con el tiempo tolerancia a la octreótida, y requieren dosis cada vez mayores.

La experiencia de tratamiento con octreótida a largo plazo es limitada. La supresión de la GH y, como consecuencia de ello, el descenso lineal del crecimiento, podrían ser importantes efectos adversos de este medicamento. Por tanto, los parámetros de crecimiento de los pacientes tratados a largo plazo con octreótida deberían registrarse cuidadosamente. Se ha descrito la presencia de cálculos renales y biliares como complicación tardía. La octreótida suprime la TSH, pero el hipotiroidismo clínico es muy raro. La diarrea y la hinchazón abdominal son efectos adversos comunes y normalmente transitorios.

### NIFEDIPINO

El uso de este fármaco en el tratamiento del HIC es relativamente nuevo<sup>39,40</sup>. Es un bloqueador de los canales de calcio dependientes de voltaje, que ayuda a reducir la entrada de calcio al interior de la célula  $\beta$ , hecho imprescindible para que se produzca la secreción de insulina. Este efecto aparece con dosis mucho más bajas que las empleadas tradicionalmente para otras indicaciones de este medicamento, como la angina de pecho (0,5-2 mg/kg/día). Los efectos adversos con estas dosis son mínimos. En el síndrome de hiperinsulinismo/hiperamoniemia suele ser efectiva una dieta restringida en leucina.

### Clasificación del hiperinsulinismo congénito

Una vez instaurado en el niño el tratamiento inmediato adecuado y se ha conseguido estabilizar la glucemia, el siguiente objetivo debería ser la clasificación del tipo de HIC que padece el paciente (figura 2), tanto desde el punto de vista molecular como anatomopatológico. La pancreatectomía del 95%, realizada por defecto en todos los casos de HIC sin distinción, no es justificable por más tiempo<sup>4</sup>. Para realizar dicha clasifi-

cación, en primer lugar nos orientarán las características clínicas del caso. La presentación neonatal y la gravedad (ambas estrechamente relacionadas) serán sugestivas de hiperinsulinismo asociado a *ABCC8/KCNJ11*, mientras que cuanto más tardía sea la presentación y menos grave el fenotipo inclinará hacia formas dominantes asociadas a *GDH*, *GCK* e *IRG*. También la respuesta al tratamiento con diazóxido debería ser orientativa para el clínico, ya que una respuesta positiva disminuye las probabilidades de encontrar mutaciones en *ABCC8/KCNJ11*, aunque siempre hay excepciones. Los hallazgos bioquímicos son fundamentales a la hora de identificar las formas menos frecuentes de HIC. Una forma asociada a *GDH* deberá tener niveles plasmáticos elevados de amonio y se esperará una respuesta secretora insulínica aguda a la leucina. Si estuviésemos ante una forma asociada a la *SCHAD* (casos aislados), el paciente debería tener la hidroxibutirilcarnitina persistentemente elevada en plasma y una excreción urinaria específica de ácido L-hidroxiglutarico. Los casos asociados a *IRG* (también aislados) presentan las hipoglucemias únicamente en estado posprandial, un nivel de insulina elevado en el ayuno a pesar de la existencia de niveles normales de péptido C, y una reducción en el aclaramiento de la insulina exógena.

Los casos asociados a los genes *GDH*, *GCK*, *IRG* serán en general formas leves (salvo excepciones), que no requerirán cirugía para el control de las hipoglucemias. En los casos excepcionales en que se necesite realizar una pancreatometomía no tendremos ninguna duda en la clasificación histopatológica, ya que estas formas serán difusas con total seguridad.

En los casos sugestivos de mutaciones en *ABCC8/KCNJ11*, se recomienda el análisis genético previo a la pancreatometomía y realizar una tomografía por emisión de positrones (PET) del páncreas con 18F-fluoro-L-Dopa. Se observa una acumulación anormal de fluoro-L-Dopa en el páncreas de los pacientes con lesión focal, pero los pacientes con hiperinsulinismo difuso presentan una distribución difusa del trazador. La técnica PVS (*pancreatic venous sampling*) era la más empleada hasta hace muy poco tiempo, en la que se toman muestras venosas de la cabeza, el istmo, el cuerpo y la cola del páncreas para determinar los niveles de glucosa, insulina y péptido C. Los pacientes con hiperinsulinismo focal tendrán altos niveles de insulina y péptido C en una o varias muestras contiguas, y bajas concentraciones en las otras tomas de muestras pancreáticas. Si el análisis genético proporciona un resultado de 2 mutaciones en *ABCC8*, se puede clasificar de inmediato el caso como difuso. En estos casos es recomendable intentar inicialmente un tratamiento conservador para evitar la cirugía, y sólo en el caso de resultar imposible o peligroso para el paciente se recomendaría realizar una pancreatometomía subtotal (del 95%). Este resultado permitiría además la realización de un consejo genético adecuado y la posibilidad de ofrecer un diagnóstico prenatal a los padres en el caso de futuros embarazos.

En caso de encontrar una única mutación materna, asumiríamos en principio que no hemos encontrado la paterna, pero

existe, aunque no se puede descartar que la mutación sea dominante (menos probable). En cualquiera de los dos casos estaríamos ante una forma difusa de la enfermedad, es decir, al menos hemos descartado la «focalidad». El tratamiento recomendado sería el mismo que en el supuesto anterior.

Si el resultado del análisis genético fuese una única mutación paterna, sería sugestivo de una forma focal, aunque no podríamos descartar la existencia de una mutación materna que no hemos podido detectar con la metodología empleada. En estos casos sería recomendable realizar una de las técnicas recomendadas anteriormente (PVS, PET) para intentar la confirmación de la focalidad del HIC. En caso positivo, el tratamiento debería ser la resección de la zona afectada, con lo que se consigue la curación total del paciente sin riesgo de desarrollo de diabetes mellitus posterior. Una vez confirmada la focalidad, se podría establecer un consejo genético adecuado a la familia, de manera que las posibilidades de tener otro niño con esta enfermedad serían mucho menores que en el caso de la forma recesiva (2 mutaciones), ya que se necesitaría, además de la transmisión paterna del alelo mutado (con un 50% de probabilidad), la pérdida espontánea de material genético 11p15 materno de nuevo (probabilidad muy baja). En el caso de que las técnicas PVS/PET no confirmasen la focalidad, no conoceríamos la mutación materna. En esta situación el consejo genético no sería posible por completo, pero conociendo la mutación paterna y el cromosoma materno que ha heredado el niño enfermo podríamos hacer un diagnóstico prenatal orientativo para una prevención adecuada al nacimiento.

En el caso de que el resultado del análisis genético fuese negativo (no se hallara la mutación ni en *ABCC8* ni en *KCNJ11*), lo adecuado sería buscar en los otros genes relacionados, intentar la clasificación histopatológica con los métodos propuestos (PVS, PET) y, en virtud del resultado, decantarnos por una pancreatometomía parcial curativa, o por el mantenimiento de un tratamiento conservador en caso de enfermedad difusa.

### Tratamiento quirúrgico

Las indicaciones para la cirugía incluyen la demostración de una hiperplasia focal adenomatosa, o bien la imposibilidad de controlar la enfermedad utilizando todos los medios al alcance del clínico.

Los niños que presentan HIC difuso requieren la realización de una pancreatometomía del 95% en primera instancia para controlar la enfermedad. Después de este procedimiento existe un alto riesgo de desarrollar insuficiencia pancreática endocrina y exocrina. La extensión de la pancreatometomía necesaria para conseguir curar el HIC ha sido objeto de varios estudios. En la revisión llevada a cabo por Shilyansky et al. resolvieron las hipoglucemias en sólo el 54% de los 220 pacientes sometidos a pancreatometomía <95%, en comparación con el 64% de los 83 pacientes sometidos a pancreatometomía del 95%, y el 97% de los 74 pacientes sometidos a pancreatometomía del 98%<sup>41</sup>.

En los pacientes con la forma focal, existe la posibilidad de realizar una pancreatectomía parcial y preservar el tejido pancreático sano. Los focos de hiperplasia no suelen visualizarse macroscópicamente durante la cirugía, y la eliminación de la lesión requiere una microdissección intraoperatoria y un examen histopatológico inmediato.

### Complicaciones posquirúrgicas

Los niños a los que se haya realizado una pancreatectomía del 95% podrían presentar complicaciones relacionadas con la diabetes mellitus, insuficiencia pancreática exocrina, problemas de alimentación y más episodios de hipoglucemia.

El riesgo de desarrollar diabetes mellitus posteriormente es elevado. Este riesgo parece incrementarse con la extensión de la pancreatectomía; sin embargo, este riesgo es significativo incluso con la realización de procedimientos quirúrgicos más conservadores<sup>41,42</sup>.

Desde el principio, la función exocrina del páncreas tiende a estar afectada. Esto se confirma mediante la evaluación de la actividad de la elastasa. A los niños con una actividad elastasa disminuida se les debería realizar una terapia de reemplazo de las enzimas pancreáticas.

Algunos niños continúan presentando episodios de hipoglucemia después de la cirugía. Esto podría deberse a la existencia de una lesión focal en la cabeza del páncreas o a la persistencia de HIC difuso que no responde a la terapia. En este último caso, la hipoglucemia podría deberse a la regeneración de lo que quedaba de páncreas, por lo que podría requerir la realización de una pancreatectomía total, pero a expensas de que el niño padezca diabetes de por vida.

### Pronóstico

En los casos de HIC focal el pronóstico es excelente. Una vez extirpado el foco de hiperplasia mediante pancreatectomía parcial, el paciente normalmente mantiene los niveles de glucosa dentro del rango de referencia, sin la necesidad de medicación o de alimentación continua<sup>43,44</sup>. Además, el riesgo de que el niño desarrolle diabetes mellitus es bajo<sup>7,23</sup>.

En los casos de HIC difuso, la hipoglucemia a menudo persiste incluso después de una pancreatectomía del 95-98%, aunque ésta debería ser más fácil de controlar después de la cirugía; se puede resolver meses o años después, o persistir toda la vida.

A pesar de los grandes avances obtenidos en el conocimiento del hiperinsulinismo, es desalentador que hasta un 50% de los niños con HIC muestren evidencias de daño neurológico<sup>4,42,45-50</sup> y que esta incidencia haya cambiado poco durante los últimos 20 años. Por ello, es necesario hacer un seguimiento neurológico adecuado de estos pacientes.

El tratamiento del HIC conlleva sobreesfuerzos muy importantes en las familias de los pacientes. Para evitar esto, lo

ideal sería proporcionar también un soporte psicológico y social especializado que ayudase a los padres a sobrellevar las cargas asociadas a este tipo de enfermedad. ■

### Bibliografía

1. 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.
2. Lonlay P, Saudubray JM. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JH, eds. *Inborn Metabolic Diseases*, 4.ª ed. Heidelberg: Berlín: Springer Verlag, 2006; 143-149.
3. Stanley CA. Hyperinsulinism in infants and children. *Pediatr Clin North Am.* 1997; 44: 363-374.
4. Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, Saudubray JM, Nihoul-Fekete C, De Lonlay P, et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000; 82: 98F-107F.
5. Otonkoski T, Ammala C, Huopio H, Cote GJ, Chapman J, Cosgrove K, et al. A point mutation inactivating the sulfonylurea receptor causes the severe form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy in Finland. *Diabetes.* 1999; 48: 408-415.
6. Suchi M, MacMullen C, Thornton PS, Ganguly A, Stanley CA, Ruchelli ED. Histopathology of congenital hyperinsulinism: retrospective study with genotype correlations. *Pediatr Dev Pathol.* 2003; 6: 322-333.
7. De Lonlay P, Fournet JC, Tonati G, Gross-Morand MS, Martin D, Sevin C, et al. Heterogeneity of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia. A series of 175 cases. *Eur J Pediatr.* 2002; 161: 37-48.
8. Huopio H, Reimann F, Ashfield R, Komulainen J, Lenko HL, Rahier J, et al. Dominantly inherited hyperinsulinism caused by a mutation in the sulfonylurea receptor type 1. *J Clin Invest.* 2000; 106: 897-906.
9. Huopio H, Otonkoski T, Vauhkonen I, Reimann F, Ashcroft FM, Laakso M. A new subtype of autosomal dominant diabetes attributable to a mutation in the gene for sulfonylurea receptor 1. *Lancet.* 2003; 361: 301-307.
10. Thornton PS, Macmullen C, Ganguly A, Ruchelli E, Steinkrauss L, Crane A, et al. Clinical and molecular characterization of a dominant form of congenital hyperinsulinism caused by a mutation in the high affinity sulfonylurea receptor. *Diabetes.* 2003; 52: 2.403-2.410.
11. Glaser B. Dominant SUR1 mutation causing autosomal dominant type 2 diabetes. *Lancet.* 2003; 361: 301-307.
12. Magge SN, Shyng SL, MacMullen C, Steinkrauss L, Ganguly A, Katz LE, et al. Familial leucine-sensitive hypoglycemia of infancy due to a dominant mutation of the beta-cell sulfonylurea receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 4.450-4.456.
13. Christesen HB, Jacobsen BB, Odili S, Buettger C, Cuesta-Muñoz A, Hansen T, et al. The second activating glucokinase mutation (A456V): implications for glucose homeostasis and diabetes therapy. *Diabetes.* 2002; 51: 1.240-1.246.
14. Glaser B, Kesavan P, Heyman M, Davis E, Cuesta A, Buchs A, et al. Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation. *N Engl J Med.* 1998; 338: 226-230.
15. Cuesta-Muñoz AL, Huopio H, Otonkoski T, Gómez-Zumaquero JM, Nanto-Salonen K, Rahier J, et al. Severe persistent hyperinsulinemic hypoglycemia due to de novo glucokinase mutation. *Diabetes.* 2004; 53: 2.164-2.168.
16. Stanley CA, Lieu YK, Hsu BYL, Burlina AB, Greenberg CR, Hopwood NJ, et al. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1.352-1.357.

17. Stanley CA, Fang J, Kutyna K, Hsu BY, Ming JE, Glaser B, et al. Molecular basis and characterization of the hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome: predominance of mutations in exons 11 and 12 of the glutamate dehydrogenase gene. *Diabetes*. 2000; 49: 667-673.
18. Miki Y, Taki T, Ohura T, Kato H, Yanagisawa M, Hayashi Y. Novel missense mutations in the glutamate dehydrogenase gene in the congenital hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome. *J Pediatr*. 2000; 136: 69-72.
19. Santer R, Kinner M, Passarge M, Superti-Furga A, Mayatepek E, Meissner T, et al. Novel missense mutations outside the allosteric domain of glutamate dehydrogenase are prevalent in European patients with the congenital hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome. *Hum Genet*. 2001; 108: 66-71.
20. Højlund K, Hansen T, Lajer M, Henriksen JE, Levin K, Lindholm J, et al. A novel syndrome of autosomal-dominant hyperinsulinemic hypoglycemia linked to a mutation in the human insulin receptor gene. *Diabetes*. 2004; 53: 1.592-1.598.
21. Molven A, Matre GE, Duran M, Wanders RJ, Rishaug U, Njølstad PR, et al. Familial hyperinsulinemic hypoglycemia caused by a defect in the SCHAD enzyme of mitochondrial fatty acid oxidation. *Diabetes*. 2004; 53: 221-7.
22. Clayton PT, Eaton S, Aynsley-Green A, Edginton M, Hussain K, Krywawych S, et al. Hyperinsulinism in short-chain L-3-hydroxyacyl-coA dehydrogenase deficiency reveals the importance of beta-oxidation in insulin secretion. *J Clin Invest*. 2001; 108: 457-465.
23. De Lonlay P, Poggi-Travert F, Fournet JC, Sempoux C, Vici CD, Brunelle F, et al. Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. *N Engl J Med*. 1999; 340: 1.169-1.175.
24. Rahier J, Guiot Y, Sempoux C. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: a heterogeneous syndrome unrelated to nesidioblastosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000; 82: 108F-112F.
25. Glaser B, Ryan F, Donath M, Landau H, Stanley CA, Baker L, et al. Hyperinsulinism caused by paternal-specific inheritance of a recessive mutation in the sulfonylurea-receptor gene. *Diabetes*. 1999; 48: 1.652-1.657.
26. Verkarre V, Fournet JC, De Lonlay P, Gross-Morand MS, Devillers M, Rahier J, et al. Paternal mutation of the sulfonylurea receptor (SUR1) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia. *J Clin Invest*. 1998; 102: 1.286-1.291.
27. De Lonlay P, Fournet JC, Rahier J, Gross-Morand MS, Poggi-Travert F, Foussier V, et al. Somatic deletion of the imprinted 11p15 region in sporadic persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy is specific of focal adenomatous hyperplasia and endorses partial pancreatectomy. *J Clin Invest*. 1997; 100: 802-807.
28. Fournet JC, Mayaud C, De Lonlay P, Gross-Morand MS, Verkarre V, Castanet M, et al. Unbalanced expression of 11p15 imprinted genes in focal forms of congenital hyperinsulinism: association with a reduction to homozygosity of a mutation in ABCC8 or KCNJ11. *Am J Pathol*. 2001; 158: 2.177-2.184.
29. Sempoux C, Guiot Y, Rahier J. The focal form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Diabetes*. 2001; 50: 182S-183S.
30. Fournet JC, Junien C. The genetics of neonatal hyperinsulinism. *Horm Res*. 2003; 59: 30-34.
31. Fournet JC, Junien C. Genetics of congenital hyperinsulinism. *Endocr Pathol*. 2004; 15: 233-240.
32. Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RM, Aynsley-Green A, Lindley KJ. Hyperinsulinism in infancy: from basic science to clinical disease. *Physiol Rev*. 2004; 84: 239-275.
33. Dekel B, Lubin D, Modan-Moses D, Quinz J, Glaser B, Meyerovitch J. Compound heterozygosity for the common sulfonylurea receptor mutations can cause mild diazoxide-sensitive hyperinsulinism. *Clin Pediatr*. 2002; 41: 183-186.
34. Glaser B, Landau H, Permutt MA. Neonatal hyperinsulinism. *Trends Endocrinol Metab*. 1999; 10: 55-61.
35. Dacou-Voutetakis C, Psychon F, Maniati-Christidis M. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long term results. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998; 11: 131-141.
36. Martínez-Ibáñez V, Gussinyer M, Toran N, Lloret J, Abad P, Carrascosa A, et al. Pancreatectomy extensión in persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia: a new strategy. *Eur J Pediatr Surg*. 2002; 12: 262-266.
37. Cosgrove KE, Antoine M-H, Lee AT, Barnes PD, De Tullio P, Clayton P, et al. BPDZ 154 activates adenosine 5'-triphosphate-sensitive potassium channels: in vitro studies using rodent insulin-secreting cells and islets isolated from patients with hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 4.860-4.868.
38. Kane C, Lindley KJ, Johnson PRV, James RFL, Milla PJ, Aynsley-Green A, et al. Therapy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Clin Invest*. 1997; 100: 1.888-1.893.
39. Lindley KJ, Dunne MJ, Kane C, Shepherd RM, Squires PE, James RFL, et al. Ionic control of B cell function in nesidioblastosis. A possible therapeutic role for calcium channel blockade. *Arch Dis Child*. 1996; 74: 373-378.
40. Bas F, Darendeliler F, Demirkol D, Bundak 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: 873-878.
41. Shilyansky J, Cutz E, Filler RM. Endogenous hyperinsulinism: diagnosis, management, and long-term follow-up. *Semin Pediatr Surg*. 1997; 6: 115-120.
42. Leibowitz G, Glaser B, Higazi AA, Salameh M, Cerasi E, Landau H. Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (nesidioblastosis) in clinical remission: high incidence of diabetes mellitus and persistent beta-cell dysfunction at long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80: 386-392.
43. Lyonnet S, Bonnefont JP, Saudubray JM, Nihoule-Fekete C, Brunelle F. Localisation of focal lesion permitting partial pancreatectomy in infants. *Lancet*. 1989; 2: 671.
44. Cretolle C, Fekete CN, Jan D, Nassogne MC, Saudubray JM, Brunelle F, et al. Partial elective pancreatectomy is curative in focal form of permanent hyperinsulinemic hypoglycaemia in infancy: a report of 45 cases from 1983 to 2000. *J Pediatr Surg*. 2002; 37: 155-158.
45. Meissner T, Brune W, Mayatepek E. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: therapy, clinical outcome and mutational analysis. *Eur J Pediatr*. 1997; 156: 754-757.
46. Lovvorn HN 3rd, Nance ML, Ferry RJ Jr, Stolte L, Baker L, O'Neill JA Jr, et al. Congenital hyperinsulinism and the surgeon: lessons learned over 35 years. *J Pediatr Surg*. 1999; 34: 786-792.
47. Mahachoklertwattana P, Suprasongsin C, Teeraratkul S, Preeyasombat C. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long-term outcome following subtotal pancreatectomy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000; 13: 37-44.
48. Menni F, De Lonlay P, Sevin C, Touati G, Peigne C, Barbier V, et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics*. 2001; 107: 476-479.
49. Stanley CA. Advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in infants and children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 4.857-4.859.
50. Tyrrell VJ, Ambler GR, Yeow WH, Cowell CT, Silink M. Ten years' experience of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *J Paediatr Child Health*. 2001; 37: 483-488.