



ORIGINAL

Hiperinsulinismo congénito en Gran Canaria



Yeray Nóvoa Medina^{a,b,*}, Ángela Domínguez García^a, Sofía Quintero González^a,
Loida María García Cruz^c y Alfredo Santana Rodríguez^c

^a Unidad de Endocrinología Pediátrica, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria, España

^b Asociación Canaria para la Investigación Pediátrica (ACIP Canarias), Las Palmas de Gran Canaria, España

^c Unidad de Genética Clínica, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria, España

Recibido el 8 de abril de 2020; aceptado el 31 de agosto de 2020

Disponible en Internet el 17 de octubre de 2020

PALABRAS CLAVE

Hiperinsulinismo
congénito;
Incidencia;
Gran Canaria;
Genética;
Hipoglucemia

Resumen

Introducción: El hiperinsulinismo congénito (HC) es una patología seria caracterizada por la aparición de hipoglucemias graves. Las mutaciones patogénicas en los genes *ABCC8* y *KCNJ11* son la causa más frecuente, aunque también se han descrito en otros (*GCK*, *GLUD1*, *HADH*, *HNF1A*, *HNF4A*, *SLC16A1*, *UCP2*, *HK1*) y asociado a diferentes síndromes.

Material y métodos: Revisión retrospectiva de los pacientes con diagnóstico de HC en nuestra unidad durante los últimos 18 años (2001-2018). El análisis genético incluyó un cribado de 11 genes en ADN genómico a partir de sangre periférica (*ABCC8*, *GCK*, *GLUD1*, *HADH*, *HNF1A*, *HNF4A*, *INSR*, *KCNJ11*, *SLC16A1*, *UCP2*, *SLC25A15*).

Objetivos: Realizar una caracterización clínica y genética de los casos diagnosticados de HC en nuestro medio.

Resultados: Desde 2001 hemos tenido 10 casos de HC persistente. Siete presentaron mutaciones en el gen *ABCC8*, uno en el gen *HNF4α* y en dos pacientes no se encontraron mutaciones patogénicas en los genes analizados. Cuatro pacientes presentaron mutaciones no descritas previamente. Se recurrió a la pancreatomectomía en dos de los casos. El valor mínimo de insulina detectado en hipoglucemia fue de 6,81 μUI/ml. La incidencia de HC persistente para Gran Canaria y Lanzarote es de 1/15.614.

Conclusiones: Cuatro pacientes presentaron mutaciones no descritas. El gen más frecuentemente afectado fue *ABCC8*. El 20% de los pacientes requirieron pancreatomectomía. En todos los pacientes se objetivó un valor de insulina $\geq 6,81$ μUI/ml en el momento del diagnóstico. La incidencia de HC en Gran Canaria es elevada.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: yeraynm@hotmail.com (Y. Nóvoa Medina).

KEYWORDS

Congenital hyperinsulinism;
Incidence;
Gran Canaria;
Genetics;
Hypoglycaemia

Congenital hyperinsulinism in Gran Canaria, Canary Isles**Abstract**

Introduction: Congenital hyperinsulinism (CH) is a severe disorder characterised by the appearance of severe hypoglycaemia. Pathogenic mutations in the *ABCC8* and *KCNJ11* genes are the most frequent cause, although its appearance also been associated to mutations in other genes (*GCK*, *GLUD1*, *HADH*, *HNF1A*, *HNF4A*, *SLC16A1*, *UCP2*, *HK1*), and with different syndromes.

Materials and methods: Retrospective review of patients diagnosed with CH in this unit during the last 18 years (2001-2018). Genetic analysis included screening for 11 genes in genomic DNA from peripheral blood (*ABCC8*, *GCK*, *GLUD1*, *HADH*, *HNF1A*, *HNF4A*, *INSR*, *KCNJ11*, *SLC16A1*, *UCP2*, and *SLC25A15*).

Objective: To carry out a clinical and genetic characterisation of the diagnosed cases of CH in Gran Canaria.

Results: There have been 10 cases of persistent CH since 2001. Seven of them had mutations in the *ABCC8* gene, one in the *HNF4 α* gene, and in two patients, no pathogenic mutations were found in the analysed genes. Four patients presented with previously undescribed mutations. Pancreatectomy was performed in two of the cases. The minimum insulin value detected in hypoglycaemia was 6.81 μ IU/ml. The incidence of persistent CH for Gran Canaria and Lanzarote is 1/15,614.

Conclusions: Four patients had previously undescribed mutations. The most frequently affected gene was *ABCC8*. Pancreatectomy was required in 20% of the patients. An insulin value of ≥ 6.81 μ IU/ml was observed in all patients at the time of diagnosis. The incidence of CH in Gran Canaria is high.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El hiperinsulinismo congénito (HC) es una enfermedad rara, con una incidencia que varía entre 1:50.000¹ (1990, Holanda), 1:35.400² (2011, Japón) y 1:2.500³ recién nacidos vivos (1998, Arabia Saudí).

Es una enfermedad grave, potencialmente letal, ocasionada por una secreción descontrolada de insulina, resultando en la aparición de hipoglucemias frecuentes. Dichas hipoglucemias pueden afectar el desarrollo neurológico de los pacientes afectados, por lo que es importante realizar un diagnóstico temprano y adoptar las medidas terapéuticas adecuadas lo antes posible. La edad de aparición de las hipoglucemias es variable, oscilando entre días y años tras el nacimiento.

El diagnóstico no siempre es fácil. Ante la presencia de hipoglucemias repetidas es aconsejable obtener una muestra crítica en el momento de la hipoglucemia (un valor < 50 mg/dl se considera suficiente para realizar el estudio) para valorar los niveles de los principales agentes reguladores de la glucemia. Si esta hipoglucemia no es espontánea, hay que intentar provocarla mediante ayunos prolongados, con duración controlada en función de la edad de los pacientes (desde 12-18 h en periodo neonatal, 24 h en lactantes, 36 h en niños mayores de 1 año de edad y hasta 72 h en adolescentes y adultos)⁴. La presencia de al menos dos de los siguientes criterios se considera diagnóstico de HC en el contexto de hipoglucemia⁵: niveles detectables de insulina, incremento de las cifras de glucemia tras administración de glucagón (> 30 mg/dl) y requerimientos de dosis altas de glu-

cosa i.v. para mantener la euglucemia (entre 3-7 mg/kg/min en menores de 6 meses y > 7 mg/kg/min en mayores de 6 meses). Otros datos apoyan el diagnóstico, como los niveles bajos de cuerpos cetónicos (β -OHbutirato), ácidos grasos libres o IGFBP-1⁶.

Las mutaciones en el canal de potasio de la célula β pancreática (genes *ABCC8* y *KCNJ11*) son la causa más frecuente (entre el 40 y el 60% de los casos), aunque también se han descrito alteraciones en otros genes de forma aislada (*GCK*, *GLUD1*, *HADH*, *HNF1 α* , *HNF4 α* , *SLC16A1*, *UCP2*, *HK1*), en asociación con otras alteraciones (*PGM1*, *PMM2*, *CACNA1D*, *FOXA2*) o en síndromes ya conocidos (Beckwith-Wiedemann, Sotos y Kabuki, entre otros)^{7,8}. Aun así, en el 30-55% de los casos de HC persistente no se encuentra un diagnóstico etiológico^{7,9}.

Histológicamente el grado de afectación pancreática puede ser difuso o focal. En el primero de los casos las células β se ven afectadas en todo el tejido pancreático, mientras que en la forma focal podemos encontrar una hiperplasia adenomatosa localizada en una región del páncreas¹⁰. Para diferenciarlas es preciso realizar estudio con PET-L-DOPA.

Existe una clara correlación genotipo-fenotipo en la respuesta al tratamiento en el HC. Los pacientes que presentan mutaciones en el canal de potasio presentan una peor respuesta al tratamiento farmacológico. La existencia de variantes patogénicas bialélicas (en homocigosis o heterocigosis compuesta) resulta en un bloqueo de expresión de los canales de K_{ATP} produciendo una ausencia de respuesta al tratamiento con diazóxido. Las mutaciones en un solo alelo

producen una afectación variable en la capacidad funcional de los canales de K_{ATP} , oscilando entre afectación severa con mala respuesta al diazóxido y afectación leve, con buena respuesta al mismo.

La forma de herencia también influye en el grado de afectación histológica pancreática. Así, la presencia de una sola mutación en el canal de potasio heredada por vía paterna en conjunción con una mutación *de novo* somática de la región 11p15 resulta en la ausencia de canales K_{ATP} en zonas localizadas del páncreas (lesión focal). De esta forma, el hallazgo de una sola mutación en heterocigosis heredada por vía paterna nos ayuda a predecir, con alta probabilidad, la presencia de lesiones focales. En algunas series se confirma el hallazgo hasta en un 74% de los casos⁹. En otras, el hallazgo de la mutación heredada por vía paterna predice la aparición de lesión focal con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 90%¹¹.

Un diagnóstico etiológico temprano es importante. Las estrategias varían según los centros, aunque en general se utilizan paneles dirigidos a la detección de mutaciones en los genes que codifican el canal de potasio (*ABCC8* y *KCNJ11*) en los pacientes que no responden a dosis plenas de diazóxido (15-20 mg/kg/día durante al menos 5 días). Algunas series⁷ descubren afectación de estos genes en hasta el 88% de los casos. Esta estrategia permite detectar de forma temprana a los pacientes que presentan lesiones focales, pudiendo beneficiarse así de una cirugía temprana y generalmente curativa^{7,9}.

Para los pacientes que presentan buena respuesta al tratamiento con diazóxido se suelen utilizar paneles más amplios, incluyendo genes como *ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *GCK*, *HADH*, *UCP2*, *HNF4 α* , *HNF1 α* y *MCT1*.

El tratamiento es complejo y multidisciplinar e incluye aportes elevados de glucosa, fármacos (tabla 1) que actúan sobre la estabilidad de membrana de la célula β y, en algunos casos, cirugía. Las familias necesitan apoyo psicológico y ayuda en la integración a la vida fuera del hospital, por lo que se hace necesaria la colaboración con trabajadores sociales y psicólogos.

Material y métodos

Realizamos una revisión retrospectiva de los pacientes con diagnóstico de HC en nuestra unidad durante los últimos 18 años (2001-2018). Al ser centro de referencia provincial, nuestro hospital recibe los pacientes afectados de enfermedades graves procedentes de las islas de Gran Canaria, Lanzarote y Fuerteventura.

En el caso 1, dada la sospecha clínica (al encontrar cifras de glucemia en rango diabético en la adolescencia), se realizó un estudio dirigido a los genes *HNF1 α* y *HNF4 α* . En los casos 2, 3 y 4 los estudios se dirigieron a los genes que afectan el canal de potasio (*ABCC8* y *KCNJ11*). En el resto de pacientes el análisis genético incluyó un cribado de 11 genes (*ABCC8*, *GCK*, *GLUD1*, *HADH*, *HNF1 α* , *HNF4 α* , *INSR*, *KCNJ11*, *SLC16A1*, *UCP2* y *SLC25A15*). Para los estudios se usó secuenciación masiva (*Illumina*), interpretando los resultados con diversas herramientas bioinformáticas según el cuadro clínico de cada paciente.

Durante ese período, según datos del Instituto Canario de Estadística (ISTAC) a partir de datos del Instituto Nacional de

Estadística (INE), hubo un total de 130.095 nacimientos en la isla de Gran Canaria y de 26.408 en la isla de Lanzarote.

Resultados

Desde 2001 hemos tratado 8 casos con estudio genético positivo para HC y 2 en los que no se encontró ninguna mutación clasificada como patogénica (casos 9 y 10). De ellos, uno procedía de la isla de Lanzarote y 9 de la isla de Gran Canaria. Las características clínicas de los pacientes se resumen en la tabla 2. Las características genéticas y analíticas se resumen en la tabla 3.

Un 75% (6) de los pacientes fueron varones. Siete de ellos son de origen caucásico (87,5%) y uno de origen hindú (12,5%).

En cuanto al peso al nacimiento, todos los pacientes presentaron un peso > P75 y el 87% un peso > P90 (7 casos).

En los últimos 18 años la incidencia combinada para Gran Canaria y Lanzarote es de 1/19.518 recién nacidos vivos (1/15.614 para ambas islas si se tienen en cuenta los pacientes en los que no se encontraron mutaciones patogénicas).

El valor medio de insulina detectado en hipoglucemia (glucosa \leq 45 mg/dl) en nuestra serie fue de 18,7 μ UI/ml y la mediana, de 20,7 μ UI/ml (rango: 6,8-70,2). No se apreciaban diferencias entre los pacientes en los que se encontró mutación patogénica y en los que no.

En cuanto a los pacientes en los que se encontraron mutaciones patogénicas, 7 presentaron mutaciones en el gen *ABCC8* (87%) y uno en el gen *HNF4 α* (13%). Tres de los pacientes con mutación en el gen *ABCC8* (2, 3 y 5) y el paciente con mutación en el gen *HNF4 α* (1) presentaron mutaciones no descritas en el momento del diagnóstico (tabla 3).

Todos los pacientes con mutación en el gen *ABCC8* requirieron aportes elevados de glucosa i.v. (dosis media de 16 mg/kg/min, rango: 12-20 mg/kg/min). No se pudieron clasificar los pacientes en respondedores y no respondedores a diazóxido porque no realizamos test de ayuno tras alcanzar dosis máximas en nuestros pacientes. Seis de ellos presentaron respuesta parcial al diazóxido (disminución de requerimientos i.v. de glucosa) y los otros 2 no respondieron (pacientes 2 y 7). Solo iniciamos tratamiento con octreótido en el paciente 7, presentando respuesta parcial. En la actualidad (edad > 12 meses) está en tratamiento con lanreótido intramuscular (30 mg/28 días), presentando disminución del número de hipoglucemias y una mayor estabilidad glucémica tras el inicio del tratamiento.

El paciente 1, con afectación del gen *HNF4 α* , presentó un cuadro clínico típico de la afectación de este gen: hipoglucemia secundaria a hiperinsulinismo en período neonatal y cifras de glucemia en rango diabético tras comenzar el desarrollo puberal. Durante el período neonatal requirió aportes de glucosa i.v. hasta el día 18 de vida, a dosis menores que los pacientes con afectación en *ABCC8* (hasta 7,8 mg/kg/min). Requirió mantener tomas cada 3 h suplementadas con dextinomaltoza hasta los 2-3 meses de edad. No se llegó a utilizar tratamiento farmacológico. A los 12 años de edad presentó una sobrecarga oral de glucosa con valores de glucemia de 119 en ayunas y 259 mg/dl tras 2 h desde la administración de la sobrecarga. Posteriormente presentó valores similares al repetir la analítica. Los

Tabla 1 Fármacos usados en el tratamiento del hiperinsulinismo congénito

	Dosis	Mecanismo de acción	Efectos secundarios
<i>Diazóxido</i>	5-15 mg/kg/día en 2-3 dosis/día (oral)	Abre el canal de K_{ATP} y disminuye la despolarización de membrana de la célula β	Hipertricosis, retención de líquidos y sodio, edema, hipertensión pulmonar (para evitar los síntomas derivados de la retención de líquidos suele asociarse a diuréticos como las tiazidas [hidroclorotiazida, 1-2 mg/kg/día]), trombocitopenia y neutropenia, náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, cefalea
<i>Análogo de somatostatina de acción corta</i>			
Octreótido	5-20 μ g/kg/día cada 6-12 h (subcutánea)	Disminuye la actividad del gen promotor de insulina, inhibe los canales de calcio voltaje dependientes e inhibe la actividad adenil-ciclase	Sintomatología digestiva: enterocolitis necrosante (no recomendado en menores de 4-5 semanas de vida), náuseas, dolor abdominal, diarrea, coleditiasis, hipertransaminasemia, enlentecimiento de velocidad de crecimiento, hipotiroidismo subclínico, bradicardia, prolongación del QT
<i>Análogos de somatostatina de acción prolongada</i>			
Lanreótido	30-120 mg/kg cada 4 semanas (intramuscular)	Disminuyen la actividad del gen promotor de insulina, inhiben los canales de calcio voltaje dependientes e inhiben la actividad adenil-ciclase	Igual que octreótido
LAR-octreótido	10-30 mg/kg cada 4 semanas (intramuscular)		
<i>Nifedipino</i>	0,25-2,5 mg/kg/día cada 8-12 h (oral)	Bloquea el canal de calcio	Mareos, cefalea, náuseas
<i>Glucagón</i>	Dosis de rescate: 0,5-1 mg (subcutánea/intravenosa) Dosis intravenosa en infusión: 2-10 μ g/kg/h	Activa la glucogenólisis y la gluconeogénesis	Oclusión de vías venosas y bombas (escasa estabilidad en preparados actuales al diluirlos en suero), eritema necrolítico migratorio (muy raro)
<i>Sirolimus</i>	0.5-1 mg/m ² /d. Incrementar hasta alcanzar niveles plasmáticos: 5-15 ng/ml (oral)	Inhibe la proliferación de células β y la liberación de insulina. Induce resistencia a la insulina	Inmunosupresión, sepsis, linfoma, disfunción renal y/o hepática, angioedema, hiperlipidemia.

Fuente: adaptado de De Cosio y Thornton⁴.

valores de HbA1c fueron inferiores a 5,5% en todo momento y la autoinmunidad pancreática negativa (anticuerpos anti-GAD, antiIA2 y anti-insulina). La mutación fue heredada por vía materna (madre asintomática). Localizada en la región 3'UTR, c*17G>A, es una variante intrónica. El algoritmo predictor *Mutation Taster* predice patogenicidad con una

probabilidad de 0,92 (tabla 4). No se han realizado estudios funcionales para confirmar la patogenicidad.

En relación con el grado de afectación pancreática, en nuestro medio no disponemos de capacidad para realizar estudio con PET-L-DOPA, por lo que los pacientes son derivados a centros de referencia nacionales (hospitales La Paz y

Tabla 2 Caracterización clínica

Paciente	Año de nacimiento	Sexo	EG (sem)	Peso al nacer (g)	Peso (P)	Inicio síntomas	Dosis máxima de glucosa i.v. (mg/kg/min)	Dosis máxima de diazóxido (mg/kg/día)
1	2001	V	38	4.000	> P97	Primer día	7,8	
2	2002	V	35	2.850	P90	Primer día (convulsión)	20	30
3	2004	M	39	3.430	P75	Primer día (convulsión)	—	18
4	2011	V	40	5.200	> P97	Primer día (convulsión)	20	15
5	2015	V	34,7	4.300	> P97	Primer día	20	20
6	2015	M	39,7	4.190	> P97	Primer día	12	20
7	2017	V	36	3.640	> P97	Primer día	20	20
8	2017	V	40	4.860	> P97	Primer día	20	10
9	2016	M	39	3.700	P90	Primer día	13	10
10	2004	V	38	2.770	P20	5.º mes (convulsión)	10	10

P: percentil.

Se ha marcado en **negrita** los pacientes en los que no se han encontrado mutaciones patogénicas (pacientes 9 y 10).

Vall d'Hebron), en los que se plantea la necesidad de cirugía. Se realizó estudio en 4 pacientes, describiéndose en todos afectación difusa (pacientes 2, 5, 7 y 8).

Dos de nuestros pacientes fueron sometidos a pancreatectomía subtotal, ambos con mutación en *ABCC8* (pacientes 2 y 7) y afectación difusa en el PET. El paciente 2 comenzó a presentar cifras de glucemia en rango diabético a las pocas semanas de la intervención, precisando administración de insulina que persiste hasta la actualidad. El paciente 7 presentó buena respuesta inicial, con recaída posterior, iniciándose tratamiento con lanreótido sobre los 14 meses de edad.

En cuanto a los pacientes en los que no se encontraron mutaciones patogénicas, la dosis media de glucosa i.v. requerida fue de 11,5 mg/kg/min (rango 10-13 mg/kg/min). Merece la pena destacar la paciente 9, en la que se encontraron 2 mutaciones en el gen *INSR*, ambas presentes también en la madre (originaria de Sudamérica). Entre los antecedentes personales destaca la presencia de aspiración de meconio al nacimiento. La madre nunca ha tenido sintomatología sugestiva de hipoglucemia. La variante c.2946-14T>C (intrónica, heredada en heterocigosis) fue clasificada como benigna por los algoritmos predictores. La variante c.2575>T (p.H859Y) (exónica, heredada en heterocigosis) es una mutación no descrita, con baja frecuencia poblacional y clasificada por *Mutation Taster* como patogénica. La variante se encuentra en la subunidad β del receptor de insulina, en una región alejada del «*binding site*» y altamente conservada desde el punto de vista filogenético. La base de datos gnomAD la lista con una frecuencia de aparición de 1:125 en población africana, y refiere al menos una variante encontrada en homocigosis en población latina. Al usar nuevos algoritmos predictores observamos que SIFT y Polyphen 2 la clasifican como benigna, y los demás algoritmos usados, como una mutación bien tolerada (tabla 4).

Dada la presencia de la mutación en la madre, realizamos estudio con sobrecarga oral de glucosa, obteniendo valores de glucemia e insulina dentro de la normalidad (tabla 5).

Discusión

El elevado número de pacientes con HC en nuestra población en los últimos años nos ha impulsado a realizar la presente revisión y caracterización de nuestra casuística.

A la hora de comparar nuestros resultados con los publicados en el resto del territorio nacional, nos llama la atención que todos nuestros pacientes fueron diagnosticados en las primeras 24 h de vida, bien por la aparición de sintomatología (crisis comiciales) o por la detección de hipoglucemia en controles rutinarios. Martínez et al.¹² consiguen un diagnóstico durante el primer mes de vida en tan solo el 52% de sus pacientes. Guerrero-Fernández et al.¹³ refieren que el 77% de los pacientes descritos en su artículo presentaron síntomas durante la primera semana de vida. Fernández-Marmiesse et al.¹⁴ refieren que todos sus casos fueron diagnosticados en los primeros 3 días de vida.

A excepción del paciente 3, que presentó un peso al nacimiento en el P75, el resto de nuestros pacientes presentaron peso al nacimiento > P90 (87,5%). Martínez et al.¹² solo refieren un peso elevado al nacimiento en el 34% de sus casos, Guerrero-Fernández et al.¹³ en el 27% y Fernández-Marmiesse et al.¹⁴ en el 45% de sus pacientes.

Con respecto a la distribución por sexos, el 75% de nuestros pacientes (6/8) fueron varones. En muestras más amplias, como las descritas por Guerrero-Fernández et al. o Martínez et al., encuentran un 54 y un 64% de varones afectados, respectivamente.

La incidencia de 1 caso por cada 19.518 recién nacidos vivos es una de las más altas descritas hasta el momento, mayor que las cifras descritas en Holanda en 1990¹ (1/50.000) y en Japón en 2011² (1/35.400), e inferior a la descrita en 1998 en Arabia Saudí³ (1/2.500). Las referencias clásicas^{1,3} calculan la incidencia basándose en un diagnóstico clínico de los pacientes, sin confirmación genética. Si nosotros hiciéramos un cálculo similar, incluyendo los dos pacientes en los que no encontramos mutaciones en genes conocidos, la incidencia aumentaría hasta 1/15.614.

Tabla 3 Caracterización genética y analítica

Paciente	Gen afecto	Mutación	Exón	Familiar afecto	Glucosa (mg/dl)/insulina (μUI/ml) al diagnóstico	Amonio (μg/dl) (27-90)
1	<i>HNF4α</i>	<i>c*17G>A</i> en heterocigosis		Madre	29/19,1	—
2	<i>ABCC8(SUR1)</i>	<i>1332+4438..1631-9207del</i> (homocigosis) Macrodelección que incluye exones 9 y 10	9-10	Madre Padre	30/70,2	—
3	<i>ABCC8(SUR1)</i>	<i>c.1508T>C</i> (Leu503Pro) (heterocigosis) <i>1332+4438..1631-9207del</i>	9-10	Madre Padre	—	—
4	<i>ABCC8(SUR1)</i>	<i>c.946G>A</i> (Gly316Arg) <i>c.3751c>T</i> (Arg1251X)	6 30	Padre Madre	34/33,6	—
5	<i>ABCC8(SUR1)</i>	<i>c.946G>A</i> (p.Gly316Arg) <i>c.2924-17_2929del23</i>	6 25	Padre Madre	8/11,9	—
6	<i>ABCC8(SUR1)</i> <i>KCNJ11 (Kir.1)</i>	<i>c.563A>G</i> (p.Asn188Ser) (homocigosis) <i>c.1154C>G</i> (p.Ser385Cys) (homocigosis) variante de significado incierto (probablemente benigna)	4 1	Madre Padre	37/6,81	124,3
7	<i>ABCC8(SUR1)</i>	<i>c.147delT</i> (p.Ile149Metfs*29) (heterocigosis) <i>c.61dupG</i> (p.Val21Glyfs*68) (heterocigosis)	1 1	Padre Madre	25/22,31	104
8	<i>ABCC8(SUR1)</i>	<i>c.4607C>T</i> (p.Ala1536Val) (heterocigosis)		Padre	50/ no se determinó insulina, pero péptido C: 11,8 ng/ml (1,1-4,4)	63,9
9	<i>INSR</i>	<i>c.2575C>T</i> (p.His859Val) <i>c.2946-14T>C</i> (probablemente benigna)		Madre Madre	45/38,21	57,2
10	—	—	—	—	41/10,4	—

Se han marcado en *cursiva* las mutaciones novedales.

Se ha marcado en **negrita** los pacientes en los que no se han encontrado mutaciones patogénicas (pacientes 9 y 10).

Tabla 4 Resultado de algoritmos predictores para mutaciones en los genes *INSR* y *HNF4a* (pacientes 9 y 1, respectivamente)

Gen	Cambio en ADN	Cambio Aa	SIFT	PolyPhen	LRT	Mut Taster	Mut Asesor	FATHMM	Radial SVM	LR_pred
<i>INSR</i>	c.2575C>T	p.H859Y	T	B	U	P	B	T	T	T
<i>HNF4a</i>	c*17G>A					P				

B: mutación benigna; P: mutación patogénica; T: mutación tolerada; U: efecto desconocido.

Descripción de las variantes encontradas en los genes *INSR* y *HNF4a* (gen afecto, citobanda ADN, cambios en la secuencia de aminoácidos y predictores bioinformáticos (SIFT, PolyPhen, LRT, Mutation Taster, Mutation Assesor, FATHMM, Radial SVM y LR_pred para *INSR* y Mutation Taster para *HNF4a*).

Tabla 5 Resultados de sobrecarga oral de glucosa en madre de paciente con variante en *INSR*

		+30 min	+60 min	+90 min	+120 min	+180 min	+240 min	+300 min
Glucosa (mg/dl)	89	130	84	97	92	62	75	87
Insulina (μ U/ml)	5,11	49,12	23,22	16,53	14,2	4,59	2,99	3,35
Péptido C (ng/ml)	2,06	7,69	5,72	5,14	5,17	3	1,95	1,75

En nuestra serie, el gen más frecuentemente afectado es el *ABCC8* (87% de los casos), resultado similar al descrito por Martínez et al.¹² (78%) y algo superior al descrito por Fernández-Marmiesse et al.¹⁴ (68%) para el territorio nacional. Los expertos internacionales reportan cifras similares. Kapoor et al.⁹ describieron afectación del gen *ABCC8* en el 79% de los pacientes con HC en los que encontraron mutaciones. En la mayor serie publicada hasta el momento, Rosenfeld et al.⁷ refieren mutaciones en *ABCC8/KCJN11* en el 85% de sus pacientes con alteración genética confirmada.

Hasta el año 2006, la macrodelección *1332+4438_1631-9207del* en homocigosis, que afecta a los exones 9 y 10 del gen *ABCC8*, solo se había descrito en nuestro paciente¹⁴. Posteriormente se encontró también, en heterocigosis, en el paciente 3, heredada por vía paterna. El paciente 2 es originario de Lanzarote. El paciente 3 es originario de Gran Canaria, pero su padre y sus abuelos por rama paterna proceden de Lanzarote.

La delección *c.2924-17_2929del23* encontrada en el caso 5 también es una mutación novel. Al estar la mayoría de los algoritmos predictores diseñados para mutaciones *missense*, no hemos podido aplicarlos a estas dos mutaciones. Tampoco hemos podido realizar estudios funcionales para confirmar su patogenicidad. Pero dada la posición genómica de ambas, resultando en la rotura de la unión exón-intrón, creemos que es muy probable su efecto deletéreo.

Con respecto a los hallazgos del estudio genético del caso 9, mencionar que, hasta la fecha, se han descrito mutaciones en el gen *INSR* como responsables de la aparición de hipoglucemias secundarias a hiperinsulinismo en pacientes de hasta 3 años de edad, pero no en período neonatal¹⁵. El resultado de los algoritmos predictores, los antecedentes maternos y los resultados de las pruebas realizadas a la madre nos invitan a pensar que estamos ante una variante de la normalidad con improbable impacto funcional.

En relación con el grado de afectación pancreática, se realizó estudio con PET-L-DOPA en 4 pacientes (pacientes 2, 5, 7 y 8). El paciente 2 presentó la macrodelección en homocigosis *1332+4438_1631-9207del*, mientras que los pacientes 5 y 7 presentaron mutaciones en heterocigosis heredadas por

vía materna y paterna. Dado el tipo de herencia, el patrón de afectación pancreática encontrado no supuso ninguna sorpresa. En el caso 8, con una mutación en heterocigosis heredada por vía paterna, sí nos sorprendió el hallazgo. Esperábamos encontrar afectación pancreática focal dados los hallazgos descritos por Snider et al.¹¹. Aun así, otros autores⁹ reportan afectación difusa hasta en el 26% de sus pacientes con mutaciones en heterocigosis heredadas por vía paterna.

Como conclusiones, nos gustaría resaltar la elevada incidencia de HC en nuestra población. Nuestros pacientes presentan un diagnóstico más precoz y un mayor peso al nacimiento que en otras series publicadas en nuestro país. El gen más frecuentemente afectado fue *ABCC8*. Un 20% de los pacientes requirieron pancreatectomía. Cuatro pacientes presentaron mutaciones no descritas previamente. Dos de ellos presentaron la macrodelección *1332+4438_1631-9207del* en el gen *ABCC8*, y en ambos el origen de la mutación es la isla de Lanzarote (efecto fundador). En todos los pacientes se objetivó un valor de insulina $\geq 6,81 \mu$ U/ml en el momento del diagnóstico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Nos gustaría agradecer al Dr. Carrascosa, al Dr. Gussinyé, al Dr. Yeste, a la Dra. Clemente y al resto del equipo de Endocrinología Pediátrica del Hospital Vall d'Hebron (Barcelona), así como a la Dra. González Casado, al Dr. Salamanca y al resto del equipo de Endocrinología Pediátrica del Hospital La Paz (Madrid), por su apoyo y ayuda en el manejo de nuestros pacientes más complejos. También nos gustaría agradecer a la Dra. de León, al Dr. Stanley y al resto del equipo en el Philadelphia Children's Hospital por su apoyo y consejo.

Bibliografía

1. Bruining GJ. Recent advances in hyperinsulinism and the pathogenesis of diabetes mellitus. *Curr Opin Pediatr*. 1990;2:758–65.
2. Kawakita R, Sugimine H, Nagai S, Kawai M, Kusuda S, Yorifuji T. Clinical characteristics of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia in infant: A nationwide epidemiological survey in Japan. *J Jpn Pediatr Soc*. 2011;115:563–9.
3. Mathew PM, Young JM, Abu-Osba YK, Mulhern BD, Hammoudi S, Hamdan JA, et al. Persistent neonatal hyperinsulinism. *Clin Pediatr*. 1988;27:148–51.
4. De Cosio AP, Thornton P. Current and emerging agents for the treatment of hypoglycemia in patients with congenital hyperinsulinism. *Pediatr Drugs*. 2019;21:123–6.
5. Yorifuji T, Horikawa R, Hasegawa T, Adachi M, Soneda S, Minagawa M, et al. Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2017;26:127–52.
6. Ferrara C, Patel P, Becker S, Stanley C, Kelly A. Biomarkers of insulin for the diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia in infants and children. *J Pediatr*. 2016;168:212–9.
7. Rosenfeld E, Ganguly A, de Leon D. Congenital hyperinsulinism disorders: Genetic and clinical characteristics. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019;181:682–92.
8. Galcheva S, Demirbilek H, al-Khawaga S, Hussain K. The genetic and molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism. *Front Endocrinol*. 2019;10:111.
9. Kapoor R, Flanagan S, Arya V, Shield J, Ellard S, Hussain K. Clinical and molecular characterization of 300 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol*. 2013;168:557–64.
10. 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:F108–12.
11. Snider K, Becker S, Boyajian L, Shyng S, MacCullen C, Hughes N, et al. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E355–63.
12. Martínez R, Fernández-Ramos C, Vela A, Velayos T, Aguayo A, Urrutia I, et al., on behalf of the Spanish Congenital Hyperinsulinism Group. Clinical and genetical characterization of congenital hyperinsulinism in Spain. *Eur J Endocrinol*. 2016;174:717–26.
13. Guerrero-Fernández J, González Casado I, Espinoza Colindres L, Gracia Bouthelier R. Hiperinsulinismo congénito. Revisión de 22 casos. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65:22–31.
14. 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.
15. Hojlund K, Hansen T, Lajer M, Henriksen JE, Levin K, Lindholm J, et al. A novel syndrome of autosomal-dominant hyperinsulinemic hypoglycemia linked to the human insulin receptor gene. *Diabetes*. 2004;53:1592–8.