



CARTAS CIENTÍFICAS

Heterogeneidad clínica y genética del hiperinsulinismo congénito



Clinical and genetic heterogeneity of congenital hyperinsulinism

Sr. Editor:

El hiperinsulinismo congénito (HIC) es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en la primera infancia. Es un grupo heterogéneo de trastornos genéticos cuya incidencia global es de 1/30.000-50.000 recién nacidos vivos, pudiendo ascender a 1/2.500 en poblaciones con alta tasa de endogamia¹.

Aunque la hipoglucemia neonatal es la forma de presentación típica, la edad de presentación y la semiología son muy variadas, lo que obliga a incluir el HIC dentro del diagnóstico diferencial de la hipoglucemia no cetósica en todos los rangos de edad. Debe sospecharse HIC ante toda hipoglucemia no cetósica persistente con niveles inapropiadamente elevados de insulina. El diagnóstico es complejo por la ausencia de consenso en los criterios bioquímicos del HIC^{2,3}. El estudio genético identifica la mutación causal en la mitad de los casos. La tomografía por emisión de positrones (PET) permite distinguir entre una forma focal o una difusa de HIC. El tratamiento es dietético y farmacológico, siendo el diazóxido el tratamiento farmacológico de elección. Con el tiempo suele alcanzarse el adecuado control glucémico. Existen datos que indican que el 50% de los pacientes con HIC tienen secuelas neurológicas que parecen secundarias a los episodios inadvertidos de hipoglucemia^{3,4}.

Presentamos 5 pacientes con HIC diagnosticados y tratados en nuestro centro en los últimos 6 años. Las características clínicas al diagnóstico y durante su seguimiento se muestran en las [tablas 1 y 2](#). Se identificó la mutación genética responsable en 3 pacientes. En uno se halló una mutación del gen KCNJ11, responsable de la forma más común y severa de HIC, y otro tuvo la segunda mutación en frecuencia (gen ABCC8). El tercer paciente presenta una mutación anteriormente no descrita en el gen GLUD 1, causante del síndrome hiperinsulinismo-hiperamoniemia. Todos precisaron perfusión continua de glucosa, que pudo ir disminuyéndose tras el inicio del tratamiento con diazóxido. Un paciente fue diagnosticado de miocardiopatía hipertrófica (MCH). Se realizó PET 18-fluoro-L3,4 dihidroxifenilalanina en 4 pacientes, identificándose afectación focal solo en uno.

Dos pacientes tienen retraso psicomotor, uno de ellos asociado a un síndrome polimalformativo. A un paciente con fenotipo compatible con síndrome de Beckwith-Wiedemann se le ha retirado progresivamente el diazóxido al presentar una evolución favorable a partir de los 6 meses de edad.

La incidencia de HIC en nuestra comunidad supera la establecida en la literatura, siendo de 1/2.400 recién nacidos vivos. Nuestra muestra ilustra la variabilidad clínica, fruto de la heterogeneidad genética de este trastorno. Algunas mutaciones presentan una clara correlación genotipo-fenotipo. Si la mutación es a nivel del canal de K, el hiperinsulinismo será severo con aparición precoz y escasa respuesta al tratamiento farmacológico. Por el contrario, mutaciones en la glutamato deshidrogenasa producen HIC tardío, menos severo e hiperamoniemia³. El paciente número 2, con mutación en dicho gen, debutó a los 14 meses y al contrario de lo que cabría esperar se constató hiperamoniemia en una única ocasión. Desde que se excluyó la leucina de la dieta su evolución ha sido favorable, manteniendo glucemias más estables.

El HIC se asocia a alteraciones cardíacas, fundamentalmente MCH y disfunción ventricular. Los hiperinsulinismos más severos parecen tener mayor incidencia de MCH, siendo de hasta el 65% en algunas series⁵. Algunos profesionales recomiendan realizar electrocardiograma y ecocardiograma en niños con HIC⁶. Nosotros realizamos ecocardiograma en todos, detectando solo en uno MCH severa con obstrucción leve de la salida ventricular que se ha resuelto paulatinamente sin necesidad de tratamiento. Consideramos que la detección de hipertrofia ventricular en un neonato con hipoglucemia persistente es altamente sugestiva de HIC y facilitaría el diagnóstico precoz.

El HIC puede asociarse a varios síndromes, siendo, entre los síndromes de hipercrecimiento, el síndrome Beckwith-Wiedemann el más frecuente⁴. En nuestra serie, 2 pacientes padecen un síndrome polimalformativo, uno de ellos con un fenotipo compatible con el síndrome Beckwith-Wiedemann.

Hemos detectado un único caso de hiperplasia focal de células beta pancreáticas que en un futuro podría beneficiarse de tratamiento quirúrgico. La pancreatectomía parcial y selectiva de las formas focales sería suficiente para la curación del HIC, evitando los efectos secundarios de una cirugía más agresiva².

En cuanto a la evolución neurológica, nuestra serie muestra que el HIC está lejos de ser un trastorno benigno. Aunque la mayoría alcanzan un aceptable control glucémico, la afectación del neurodesarrollo es común. La utilización de

Tabla 1 Datos al diagnóstico

	Edad	Clínica	Glucemia mg/dl	Insulina μ U/ml	Amonio μ mol/l	Test glucagón	Aporta máx glu mg/kg/min
Caso 1	7 días	PCR	33	9,69	53	Positivo	26
Caso 2	14 meses	Convulsión	36	27,74	95,1	Positivo	15
Caso 3	4 días	Convulsión	40	6,86	36	Positivo	10,7
Caso 4	3 meses	Apnea	33	2,22	50	Positivo	15
Caso 5	2 días	Ninguna	32	18,67	43	Negativo	19

PCR: parada cardiorrespiratoria.

Tabla 2 Características clínicas

	Mutación genética	PET	Respuesta a diazóxido	Clínica neurológica	Otros hallazgos clínicos
Caso 1	KCNJ11	Páncreas multifocal	Adecuada	Retraso psicomotor Epilepsia	Disfunción biventricular
Caso 2	GLUD 1	Afectación difusa del páncreas	Parcial Adecuada tras exclusión dietética de leucina	Asintomática	Normal
Caso 3	ABCC8	Adenoma en la cabeza del páncreas	Adecuada	Asintomática	Miocardopatía hipertrófica
Caso 4	No identificada	Afectación difusa del páncreas	Adecuada	Retraso psicomotor Microcefalia NO	Síndrome polimalformativo
Caso 5	Pendiente de resultado	Pendiente de realización	Adecuada	Hipotonía	Síndrome polimalformativo compatible con SBW

NO: neuropatía óptica; PET: tomografía por emisión de positrones; SBW: síndrome Beckwith-Wiedemann.

sensores continuos de glucosa podría tener un papel en la monitorización de estos pacientes.

En conclusión, el HIC muestra gran variabilidad en la expresión clínica. El análisis genético y el estudio con PET son fundamentales para establecer el pronóstico y la estrategia terapéutica. La prevención de las hipoglucemias es fundamental para preservar el desarrollo neurológico.

Bibliografía

- Guerrero-Fernández J, González Casado I, Espinosa Colindres L, Gracia Bouthelier R. Hiperinsulinismo congénito. Revisión de 22 casos. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65:22–31.
- Chahin S, Edinson Guzmán Gómez G, Dussan I, Hoyos-Martínez A. Hiperinsulinismo congénito: nuestra casuística y revisión de la literatura. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2014;5:29–36.
- Fernández Lorenzo JR, Fernández Marmiesse A, Barreiro Conde J, Couce Pico ML. Perspectivas actuales en el tratamiento del hiperinsulinismo congénito. *Acta Pediatr Esp*. 2009;67:103–11.
- Stanley CA. Perspective on the genetics and diagnosis of congenital hyperinsulinism disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:815–26.
- Banerjee I, Avatapalle B, Petkar A, Skae M, Padidela R, Ehtisham S, et al. The association of cardiac ventricular hypertrophy with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol*. 2012;167:619–24.
- Huang T, Kelly A, Becker SA, Cohen MS, Stanley CA. Hypertrophic cardiomyopathy in neonates with congenital hyperinsulinism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98:351–4.

Juncal Reguera Bernardino*, Ignacio Oulego Erroz, Jorge Martínez Sáenz de Jubera, Rocío Quiroga González y Laura Regueras Santos

Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: juncalreguera@msn.com
(J. Reguera Bernardino).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.06.005>
1695-4033/

© 2017 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).