



Hiperinsulinismo congénito: Mutación ABCC8

María Betzabeth Castillo Chacón ¹.

Isabel Cristina Marín Rojas ².

Marlis Castro ³.

Jenny Antonieta Planchet Corredor ⁴.

¹Pediatra y Puericultura. Especialista en Nefrología Pediátrica Hospital Universitario de

²Pediatra y Puericultura. Especialista en Infectología Pediátrica Hospital Universitario de Caracas, Venezuela

³Pediatra y Puericultura. Especialista en Gastroenterología Pediátrica Hospital Universitario de Caracas, Venezuela

⁴Pediatra y Puericultora. Especialista en Neumonología Infantil Médico Jefe III y Profesora de Pre y Postgrado. Hospital Universitario de Caracas, Facultad de Medicina, Escuela Luis Razetti. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 05 de Marzo del 2020 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

La hipoglicemia en lactantes puede conducir a convulsiones, retraso en el desarrollo psicomotor y a lesión cerebral permanente. El hiperinsulinismo congénito (HIC) es la causa más común de ambos desórdenes de hipoglicemia transitorio y permanente. Se caracteriza por falla en la secreción de insulina por parte de la célula betapancreática ante situaciones de hipoglicemia, producto de la alteración en los canales KATP de la misma, que da lugar a un cierre permanente de éstos, dando como resultado una liberación inapropiada de insulina en sangre para el nivel de glicemia existente, ocasionando hipoglicemia persistente que va de leve a severa. Se trata de lactante menor masculino de 1 mes y 15 días de vida quien presenta crisis focales discognitivas con y sin evolución bilateral, asociado a episodios de hipoglicemia (

PALABRAS CLAVE: :Hiperinsulinismo congénito, hipoglicemia, lactantes, niños, nesidioblastosis, insulina.

SUMMARY

Hypoglycemia in infants can lead to seizures, developmental psychomotor delay, and permanent brain damage. Congenital Hyperinsulinism (HIC) is the most common cause of both transient and permanent disorders of hypoglycemia. HIC is characterized by dysregulated insulin secretion by pancreatic beta cells in situations of hypoglycemia, product of alteration in KATP channels thereof, resulting in a permanent closure of these, resulting in inappropriate release of insulin blood, for the existing level of glycemia, causing persistent hypoglycemia ranging from mild to severe. It is male infant under 1 month and 15 days old, who presents discognitivas focal seizures with and without bilateral development, associated with episodes of hypoglycemia (

KEY WORDS: Congenital hyperinsulinism, hypoglycemia, infants, children, nesidioblastosis, insulin.

HIPERINSULINISMO CONGÉNITO: MUTACIÓN ABCC8

INTRODUCCIÓN

El hiperinsulinismo congénito (HIC) se trata de una enfermedad genéticamente heterogénea, dentro de la cual coexisten la herencia 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, es autosómica recesiva y se caracteriza por la presencia de uno o varios focos de proliferación de células betapancreáticas hipersecretoras de insulina, mientras que en el HIC difuso, todas las células beta 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. (1,2)

La primera fase de la secreción de insulina en las células beta del páncreas se debe a la llamada vía dependiente de los canales KATP, y produce la descarga de los gránulos de insulina previamente formados y preparados en la membrana de la célula.

Para formar un canal KATP 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).(3)

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, fosforila 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 KATP 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 de calcio al interior celular, provoca la secreción de insulina. (3)

Entre las manifestaciones clínicas del HIC en el recién nacido encontramos temblor, hipotonía, apnea, cianosis, irritabilidad, dificultad en la alimentación, palidez o llanto débil. En el lactante mayor y en la primera infancia se pueden observar diaforesis, palidez, taquicardia, náuseas, cefalea y si el cuadro continúa, alteración en el comportamiento, movimientos incoordinados, pérdida del tono muscular, convulsiones y coma. (4,5,6)

El diagnóstico implica la determinación en el momento de la hipoglicemia, de metabolitos en sangre como 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) y metabolitos en orina como cetonas, sustancias reductoras y ácidos orgánicos. (3)

El tratamiento dependerá del tipo de HIC, pudiendo ser farmacológico y/o quirúrgico. (6)

CASO CLÍNICO

Se trata de lactante menor masculino de 1 mes y 15 días de vida, quien acude al centro por presentar crisis focales discognitivas con y sin evolución bilateral, desencadenadas por valores de glicemia venosa menor de 50 mg/dl por lo cual se decide su ingreso.

Producto de madre de 41 años de edad, IIG, IP, embarazo deseado, planificado y controlado (#9 controles). Recibió hierro y ácido fólico desde el 1° mes. Serologías para HIV (Negativo) y VDRL (No Reactivo) en I y III trimestre. Niega hábitos tabáquicos y alcohólicos. Refiere leucorrea en el I trimestre, tratada. Niega ITU. Refiere diagnóstico de Diabetes Gestacional a las 26 semanas, ameritando tratamiento dietético y control diario de glicemia capilar.

Obtenido por cesárea segmentaria a las 38 semanas (por cesárea anterior). Peso al nacer de 4.830 g y talla al nacer de 55 cm. No lloró ni respiró espontáneamente al nacer, ameritando ventilación mecánica por 24 horas y posterior oxigenoterapia por Oxihood. Permanece hospitalizado en cuidados intensivos neonatales por 8 días, con los diagnósticos de: 1. RNAT/ GEG masculino de 39 semanas por Ballard, 2. Taquipnea transitoria del recién nacido, 3. Hijo de madre diabética, 4. Alto riesgo metabólico, 5. Asfixia perinatal, 6. Síndrome convulsivo en estudio.

Se describió inicio de las crisis desde el periodo neonatal, de tipo focal discognitiva con y sin evolución bilateral, ameritando tratamiento con fenobarbital durante la hospitalización. Se realizó Ecosonograma transfontanelar que reporta sin alteraciones, así como Ecosonograma cardiaco que reportó ductus arterioso permeable, sin repercusión hemodinámica e hipertrofia leve de tabique interventricular. Madre refirió que se mantuvo anictal durante 1 mes posterior a su egreso.

Se evaluó a paciente en regulares condiciones generales, con percentiles, peso/edad, talla/

edad, entre percentiles 50-85, con signos vitales normales, acordes para edad. Al examen físico con signos clínicos sugestivos de trastorno motor hipotónico, caracterizado por hipotonía axial y distal, poca resistencia a los movimientos activos y pasivos, no fija mirada, con poca respuesta ante estímulos sonoros y auditivos, así como succión no efectiva. Se realizó glicemia capilar que reportó 25 mg/dl.

En vista de antecedentes maternos de diabetes gestacional + crisis neonatales asociadas a hipoglicemia se planteó hipoglicemia sintomática secundaria a hiperinsulinismo endógeno o congénito y se mantuvo en el área con aporte de glucosa tanto vía oral como vía endovenosa, para evitar episodios de hipoglicemia.

A nivel paraclínico se obtuvo glicemia central en 30 mg/dl, pruebas de funcionalismo renal y hepático, así como electrolitos séricos sin alteraciones. Cortisol sérico (10.30 microg/dL), disminuido para los valores de edad del paciente.

A su vez, los resultados de determinación de ácidos orgánicos en orina, reportaron excreción moderada de compuestos de ácidos orgánicos 2-cetoglutarico y 4-hidroxifenilacetico, así como disminución de aminoácidos ramificados (leucina, isoleucina, valina y metionina) por cromatografía en capa fina. La determinación de cistina-homocistina y biotinidasa se encontró dentro de valores normales.

Los estudios de cuerpos cetónicos en sangre y orina, gases venosos, lactato y piruvato, se encontraron negativos. El perfil de ácidos grasos (AG) en plasma por cromatografía de gas líquido de plasma, reportó un porcentaje total de 0.42% de AG de cadena muy larga C26:0, con perfil lipídico dentro de límites normales.

Se realizaron pruebas de insulina basal (18.61 mUI/ml) y péptido C (2.3). Igualmente se calculó el índice insulina/glicemia 0,3 y péptido C evidenciándose elevado según valores de referencia para su edad, tomando en cuenta como valor normal de Insulina (6,42 mUI/ml), péptido C (2,65) e índice insulina/glicemia (0,13). (6)

A nivel imagenológico, se realizó ecosonograma abdominal encontrándose sin alteraciones.

Se ejecutó una prueba terapéutica con Diazóxido para verificar la respuesta. Al iniciar el medicamento (15 mg/kg/día) fraccionada en 3 dosis, se evidenció respuesta satisfactoria manteniendo cifras de glicemia >70 mg/dl, presentando inclusive cifras aisladas de hiperglicemia, por lo que se disminuyó a 12 mg/kg/día fraccionada igualmente en 3 dosis, con evolución clínica satisfactoria.

Posteriormente se recibió resultado de estudio genético identificando mutación heterocigoto del gen ABCC8, corroborando el diagnóstico de hiperinsulinismo congénito.

Igualmente se recibieron resultados de perfil tiroideo evidenciándose valores sugestivos de hipotiroidismo, por lo que se inició terapia con levotiroxina a dosis de 5 mcg/kg/día.

DISCUSIÓN

En la actualidad el HIC, es el término que se ha adoptado para agrupar una gran variedad de desórdenes genéticos que se caracterizan por una regulación anómala de la secreción de insulina. Es así la causa más frecuente de hipoglicemia grave, recurrente y persistente en la infancia. (7)

Se describe hasta la fecha diferentes mutaciones genéticas, sin embargo, solo en aproximadamente la mitad de los pacientes con diagnóstico de HIC se llega a aislar el defecto genético responsable, por lo que existe la posibilidad que haya más genes implicados en la fisiopatología que aún desconocemos. (7,8) Las más frecuentes son las mutaciones en el gen ABCC8 (50-60% de los casos) y en el KCNJ11 (10-15%), pudiendo ser focales o difusas. (9)

Las formas focales, suelen ser de presentación esporádica y viene dada por pérdida del alelo materno del gen SUR1 que lleva a una sobreexpresión del paterno, (10) condición que coincide con este caso, una expresión heterocigota obtenida a través de su padre.

En la célula betapancreática, los canales KATP están integrados por dos subunidades codificadas por dos genes adyacentes en el cromosoma 11p: la unidad KIR6.2 selectiva para el potasio (gen KCNJ11), y la SUR1 (gen ABCC8) que es el receptor de sulfonilureas. En condiciones fisiológicas, una elevación de glicemia en el organismo da lugar a un aumento en el metabolismo de la célula betapancreática, con la consiguiente elevación de ATP que, a su vez, lleva a la inhibición de estos canales (cierre), resultando en la despolarización celular por aumento de la concentración de potasio en su interior, lo que ocasiona un influxo de calcio extracelular y la secreción de insulina. La base fisiopatológica del HIC radica en el fallo en la supresión de insulina por parte de la célula betapancreática ante situaciones de hipoglicemia por alteración en los canales KATP que da lugar a un cierre permanente de éstos, que conlleva la apertura espontánea de los canales de calcio y una liberación inapropiada de insulina en sangre para el nivel de glicemia existente. (8)

Las manifestaciones clínicas están determinadas tanto por los efectos directos de la disminución del aporte energético al sistema nervioso central como por la respuesta adrenérgica y dependen de varios factores como la intensidad y rapidez de presentación, o la edad. En ocasiones es asintomática y en los neonatos se presenta de forma inespecífica como letargia, hipotonía, temblor, irritabilidad o apneas, pudiendo confundirse con otras patologías como la sepsis o la hemorragia cerebral. (8,10)

En el paciente se evidenció hipoglicemia, niveles séricos elevados de insulina basal y péptido C, cuerpos cetónicos en orina y sangre negativos y disminución de aminoácidos de cadena ramificada, situación que coincide con lo referido por Rebagé y colaboradores. (11,12)

La primera línea en el tratamiento farmacológico de pacientes con HIC es el diazóxido, un agonista del canal KATP en la célula betapancreática. Esta terapéutica se aplicó en el paciente y se obtuvo respuesta clínica favorable coincidiendo con lo anteriormente descrito. La dosis de diazóxido es 5-15 mg/kg/día, administrado oralmente una o dos veces al día. Sus efectos secundarios incluyen la retención de sodio, líquidos e hipertricosis. (13)

La segunda línea en el tratamiento farmacológico para los no respondedores al diazóxido es el

octreotido. Este es un análogo de la somatostatina de acción prolongada que inhibe la secreción distal de la insulina al canal de KATP induciendo hiperpolarización de las células, inhibición directa de los canales de calcio voltaje dependiente, y de eventos más distales en la vía de secreción de la insulina. El octreótido es administrado, ya sea subcutáneamente cada 6-8 h o por infusión continua a 5-20 µg/kg/día. (1,3,7)

El glucagón puede ser administrado intravenosa a 1mg/día para ayudar a mantener la euglucemia en niños en espera de cirugía. (1-3)

El tratamiento quirúrgico está indicado en pacientes que no pueden ser controlados con medicamentos o en quienes se cree que tienen HIC tipo focal y que pueden ser curados con cirugía. (14,15)

Los lactantes con enfermedad difusa requieren normalmente una pancreatectomía casi total (95-98%) para controlar el HIC y ameritan terapia adicional con diazóxido, octreótido, y/o comidas frecuentes para mantener la euglucemia. (7,16)

Con la creciente identificación de mutaciones genéticas y la capacidad para saber diferenciar los tipos de enfermedad, los objetivos en el manejo pueden ser dirigidos hacia maximizar el tratamiento médico de los pacientes y evitar las posibles secuelas sobre todo a nivel neurológico como, epilepsias o retardo en el desarrollo psicomotor.

A su vez, es importante destacar que en el manejo del HIC requiere de un enfoque multidisciplinario, que incluye a endocrinólogos pediatras, radiólogos, cirujanos pediátricos y patólogos entrenados para diagnosticar, identificar, y tratar esta patología; siendo esencial referir al niño con HIC a un centro especializado que esté equipado para el manejo de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palladino A. Bennet M. Hiperinsulinismo en lactantes y niños: cuando el nivel de insulina no siempre es el mismo. *Clinic Chemestr.* 2009; 34(4): 202-212.
2. Zaldívar J. Rodríguez A. Nesidioblastosis: hipoglucemia hiperinsulínica persistente en un recién nacido. *Hospital Infantil Norte "Dr. Juan de la Cruz Martínez Maceira", Santiago de Cuba.* 2012; 16(12): 1948.
3. Fernández L. Fernández M. Barreiro C. Perspectivas actuales en el tratamiento del hiperinsulinismo congénito. *Acta Pediatr Esp.* 2009; 67(3): 103-111.
4. Fernández L. Couce M. Hipoglicemia neonatal. *Asociación española de pediatría.* 2010;1: 159-168.
5. Rozance PJ, Hay W. Describing hypoglycemia--definition or operational threshold. *Early Hum Dev* 2010; 86(5): 275- 280.
6. Hernández M. Hodgson M. Hiperinsulinismo neonatal persistente. Análisis del diagnóstico diferencial a propósito de dos casos clínicos. *Rev med chile, Santiago.* 2011; 132(8).
7. Chahin S, Guzmán G, Dussan I, Hoyos A. Hiperinsulinismo Congénito: Nuestra casuística y revisión de la literatura. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014; 5(2): 29-36.

8. Gálvez M, Espino R, Acosta L, Casanovas J, Castaño L. Síndrome de hiperinsulinismo congénito por mutación del receptor SUR1. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014; 5(2): 59-63.
9. Borrás M, López J. Hipoglucemia. En: López J, García B. *Endocrinología Pediátrica*. Panamericana. Madrid. 2013. 221-229
10. Lord K, De León D. Monogenic hyperinsulinemic hypoglycemia: current insights into the pathogenesis and management. *Internat J of Pediatric Endocr* 2013; 3: 2-9
11. Guerrero J, Barreda A, Salamanca L, González I. Alteraciones endocrinológicas en pacientes con defectos congénitos de la glicosilación. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2015;6(1): 59-63
12. Rebagé V, Lou GM, García JP, et al. Hiperinsulinismo neonatal por nueva mutación del gen ABBCC8 con evolución hacia diabetes hipoinsulínica. *Rev. Esp. Pediatría clínica e investigación*. 2012; 68: 53-8.
13. Senniappan S, Arya VB, Hussain K. The molecular mechanisms, diagnosis and management of congenital hyperinsulinism. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(1):19-30.
14. Palladino AA, Stanley CG. A specialized team approach to diagnosis and medical versus surgical treatment of infants with congenital hyperinsulinism. *Seminars in Pediatric Surgery* 2011; 20: 32- 7.
15. Flanaga SE, et al. Genetics of congenital hyperinsulinemic hypoglucemia. *Seminars in Pediatric Surgery* 2011; 20: 13-7
16. Ismail D, Kapoor R, Smith V, Ashworth M, Blankenstein O, Pierro A, Flanagan S, Ellard S, Hussain K. The heterogeneity of focal forms of congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):94-99.