

Reporte de un caso de hiperinsulinismo por hiperplasia de células beta

Paloma Valeria Bobadilla Montes de Oca,* Nazareth Hinojosa Cruz,* Jorge Arturo Núñez Hernández,** José Luis Sánchez Castillo***

RESUMEN

El hiperinsulinismo es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en la lactancia (1 a 30,000 o hasta en 50,000); fue descrito por primera vez en 1954 por Mac Quarrie como hiperglucemia sensible a la leucina, síndrome de disregulación del islote y nesidioblastosis. Se asocia a mutaciones en seis genes: SUR-1, Kir 6.2, glucocinasa, glutamato deshidrogenasa, 3-hidroxiacil deshidrogenasa CoA de cadena corta y la expresión ectópica en la membrana de la célula beta plasmática de SCL16A1. Según la histopatología pancreática se puede clasificar en dos tipos con causas moleculares diferentes: focal y difuso. La presentación de hiperplasia difusa de los islotes ocurre frecuentemente en hijos de madres diabéticas por larga exposición del feto a la hiperglucemia materna, asimismo involucra a todas las células β del páncreas y es refractaria al tratamiento médico, incluso llega a requerir de pancreatectomía subtotal. El diagnóstico debe estar basado en la evidencia de la acción excesiva de la insulina, tal como la supresión en plasma de niveles de β hidroxibutirato y ácidos grasos libres. Una respuesta inadecuada de la glucemia al glucagón en el momento de la hipoglucemia, es consistente con la acción excesiva de insulina y es útil para confirmar el diagnóstico. El objetivo del tratamiento es prevenir el daño cerebral secundario a la hipoglucemia y las convulsiones, manteniendo niveles de glucosa en plasma por arriba de 70 mg/dL. En los casos de hiperinsulinismo difuso, la hipoglicemia a menudo persiste, incluso después de una pancreatectomía del 95-98%; en ocasiones se resuelve en meses o años después, o persiste toda la vida.

Palabras clave: Hiperinsulinismo, hipoglucemia, hiperplasia, pancreatectomía.

ABSTRACT

The hyperinsulinism is the most common cause of persistent hypoglycemia in children (1 to 30,000 or 50,000), first described by Mac Quarrie and also known as leucine sensitive hypoglycaemia, islet dysregulation syndrome and nesidioblastosis. It is associated with mutations in 6 genes: SUR-1, Kir 6.2, glucokinase, glutamate dehydrogenase, 3-hydroxiacil deshydrogenase CoA of short chain and ectopic expression in the pancreatic β cell membrane of SCL16A1. According to the pancreatic histopathology it can be classified in two types of molecular etiology: focal and diffuse. The diffuse presentation of hyperplasia of islets is frequent in child of diabetic mothers for long exposure of the fetus to maternal hyperglycaemia, it also involves all the pancreatic β cells of the whole pancreas and it is resistant to medical treatment (octreotide, diazoxide, calcium antagonists and continuous feeding) may require subtotal pancreatectomy. The diagnosis must be based on evidence of excessive action of insulin and suppression of plasma hydroxybutirate levels and free fatty acids. An inadequate glycemic response to glucagon in the time of hypoglycemia is consistent with the excessive insulin action and is useful in confirming the diagnosis. The objective of the treatment is to avoid brain damages secondary to hypoglycemia and seizures maintaining plasma glucose levels above 70 mg/dL. In diffuse hyperinsulinism hypoglycemia often persists even after pancreatectomy of 95-98% and sometimes resolved in months or years or persists throughout life.

Key words: Hyperinsulinism, hypoglycemia, hyperplasia, pancreatectomy.

* Médico Residente de tercer año de Pediatría.

** Endocrinólogo Pediatra.

*** Internista Pediatra.

INTRODUCCIÓN

Descrita por primera vez en 1954 por Mac Quarrie como «hipoglucemia idiopática del lactante»,¹ esta entidad ha recibido diversos nombres como: «hipoglicemia leucina sensible», «insulinoma neonatal», «síndrome de la desregulación del islote», «microadenomatosis pancreática» y «nesidioblastosis»; sin embargo, dentro de los más recientemente utilizados se encuentran: «hiperinsulinismo congénito», «hipoglicemia hiperinsulinémica del recién nacido y de la infancia» o «hiperinsulinismo neonatal persistente».² Aunque el término nesidioblastosis continúa apareciendo en la literatura, se ha reconocido que ésta es una característica normal del páncreas durante la lactancia temprana y no debería ser utilizada para referirse a lesiones asociadas con el hiperinsulinismo.¹

Es la causa más común de hipoglicemia persistente en el primer año de vida asociado con un alto riesgo de daño neurológico irreversible,² ocurre en una frecuencia de 1 a 30,000 hasta en 50,000 nacimientos vivos.¹ Se caracteriza por la secreción desordenada de insulina, expresión de alteraciones en diferentes procesos bioquímicos intracelulares o del transporte iónico a través de la membrana de la célula pancreática.²

El hiperinsulinismo congénito está asociado a mutaciones de SUR-1 y Kir6.2, glucocinasa, glutamato deshidrogenasa, deshidrogenasa 3- hydroxiacil CoA de cadena corta y la expresión ectópica de SLC16A1 en la membrana celular de las células β . Se puede relacionar con estrés perinatal, tal como la asfixia de nacimiento, toxemia materna, nacimiento prematuro o retraso en el crecimiento intrauterino, lo cual da como resultado hipoglucemia neonatal prolongada.¹

Según la histopatología pancreática, se puede clasificar en dos tipos con causas moleculares diferentes: focal y difuso. El hiperinsulinismo congénito focal se caracteriza por la presencia de uno o varios focos de proliferación de células β hipersecretoras de insulina, mientras que en el difuso todas las células β pancreáticas están hipertrofiadas y secretan insulina de forma indiscriminada.³

Para confirmar el diagnóstico es imprescindible extraer las muestras de sangre al momento que se constata la hipoglicemia, ya que la mayoría de estos exámenes pierden valor si no se analizan en este contexto. Sin embargo, generalmente, es necesario provocarla con un ayuno programado, ameritando hasta 8 a 12 horas de ayuno, esto debe realizarse con el paciente hospitalizado bajo estricta monitorización y con conocimiento de las condiciones de extracción y almacenamiento de cada muestra, con la intención de no alterar el resultado.²

La importancia de la presentación de este caso es hacer énfasis en el abordaje de la hipoglicemia, debido a que ésta constituye una emergencia médica que puede determinar convulsiones, coma, muerte o secuelas neurológicas irreversibles.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de cuatro meses de edad, originario y residente de Lerma, Estado de México, cuenta con padres de la tercera década de la vida, sanos, hijo único, cuenta con servicios básicos intradomiciliarios, niega convivencia con animales, hacinamiento negativo, regulares hábitos higiénicos, alimentación al seno materno complementada con fórmula de inicio, inmunizaciones incompletas, desconoce grupo y factor Rh.

Producto de la primera gesta, el control prenatal fue regular, embarazo normoevolutivo con ingesta de multivitamínicos, fumarato ferroso y ácido fólico, aplicación de dos dosis de toxoide tetánico, control ultrasonográfico en una ocasión reportado sin alteraciones, cursó con infección de vías urinarias y vaginal, no se especifica mes de gestación ni tratamiento médico, el cual remite sin complicaciones. Producto de término por parto eutócico, lloró y respiró al nacer, peso de 3,720 g, talla de 54 cm, se desconoce Apgar y resto de somatometría, se egresó binomio sin complicaciones. Desarrollo psicomotor normal. Antecedentes personales patológicos negados.

Padecimiento actual: Inició cinco días previos con la presencia de hiporexia, referida como disminución en la ingesta, progresó a rechazo a la vía oral, por lo cual acudió con un facultativo que indicó un tratamiento médico sin mejoría. Posteriormente, con crisis convulsivas de una hora de evolución, de inicio súbito, en tres ocasiones, referidas como desviación de la mirada hacia polo cefálico, gesticulaciones, mioclonias, pérdida del estado de alerta e hipotonía generalizada, con duración de cinco minutos, sin desencadenante aparente, corroborado a su ingreso.

Ingresó con hipoglucemia postprandial, la cual fue tratada con carga de glucosa, alimentación al seno materno y fórmula de inicio. El Servicio de Endocrinología lo valoró con una toma de muestra crítica con glucemia de 32 mg/dL. Posteriormente comenzó su protocolo de estudio.

A la exploración física con FC 146 por minuto, FR 28 por minuto, T 36°, TA 80/50 mmHg, PC 36 cm, PT 31 cm, PA 29 cm, T 46 cm, P 3.250kg, glucometría 32 mg/dL.

Paciente alerta, activo, reactivo, regularmente hidratado, con adecuada coloración, normocéfalo, pupilas isocóricas normoreflécticas, cardiopulmonar sin compromiso, abdomen blando, depresible, peristalsis presente, no visceromegalias, genitales fenotípicamente masculinos, extremidades íntegras, llenado capilar dos segundos, pulsos periféricos presentes (*Figura 1*).

Ingresó con los siguientes exámenes de laboratorio: biometría hemática con hemoglobina de 12.4 mg/dL, hematócrito 40.2%, leucocitos 7,500, linfocitos 65%, eosinófilos 1%, monocitos 1%, segmentados 29%, bandas 4%, plaquetas 340,000, glucosa 32 mg/dL, urea 5.9, creatinina 0, examen general de orina con indicios de cetonas.



Figura 1. Imagen del paciente a su ingreso a Medicina Interna, al inicio de su protocolo de estudio.

Dos días posteriores a su ingreso con control de glucosa de 25.5 mg/dL, insulina 3.69 micUI/mL, relación G/I 6.85 (Normal > 5), cortisol 13.1 micg/dL (Normal > 20), hormona de crecimiento 6.78 ng/mL (normal > 10).

Se realizó determinación de insulina a la semana de manejo con mejoría franca con reporte de 123 micUI/mL (normal 6-27 micUI/mL) glucosa 49.3 mg/mL relación glucosa: insulina 0.4.

Se determinó péptido C: 0.97 (normal 1.1-5 ng/mL).

En la *figura 2* se presenta la curva de glucemias presentadas durante el manejo hospitalario de nuestro paciente durante su internamiento.

Otros estudios realizados durante su estancia y parte del protocolo de estudio:

USG renal y glándula suprarrenal con riñones de situación habitual, bordes lobulados, parénquimas homogéneos, sin alteraciones corticomedulares o del seno renal. El derecho mide 61 mm x 32 mm x 25 mm y el izquierdo de 60 mm x 30 mm x 26 mm.

PET/CT con estudio negativo para patología tumoral maligna, con páncreas y glándulas adrenales sin alteraciones (*Figuras 3 y 4*).

TAC de abdomen contrastada con colecciones intraabdominales en región infrahepática y borde anterior de pared abdominal, flanco izquierdo y espacio espleno renal (*Figura 5*).

Reporte anatomopatológico: hiperplasia difusa de islotes de Langerhans asociada a hiperinsulinismo, páncreas de características normales, longitud de 9 cm.

Histoquímica: Masson, que hace evidente la gran cantidad de islotes de Langerhans no confluentes, PAS con escasa secreción en los conductillos y conductos pancreáticos.

Inmunohistoquímica:

- * Enolasa específica + en páncreas endocrino
- * Cromogranina + con gran cantidad de islotes de Langerhans
- * Sinaptofisina + en páncreas endocrino
- * Ck3 HMW + en sistema ductal ramificado
- * Ck1 LMV + en sistema ductal

Discusión

El hiperinsulinismo congénito engloba a un grupo de entidades clínicas, genéticas y morfológicamente heterogéneas, que presentan en común una hipoglucemia persistente hipocetósica asociada a valores inapropiadamente elevados de insulina para dichos estados de hipoglucemia.³

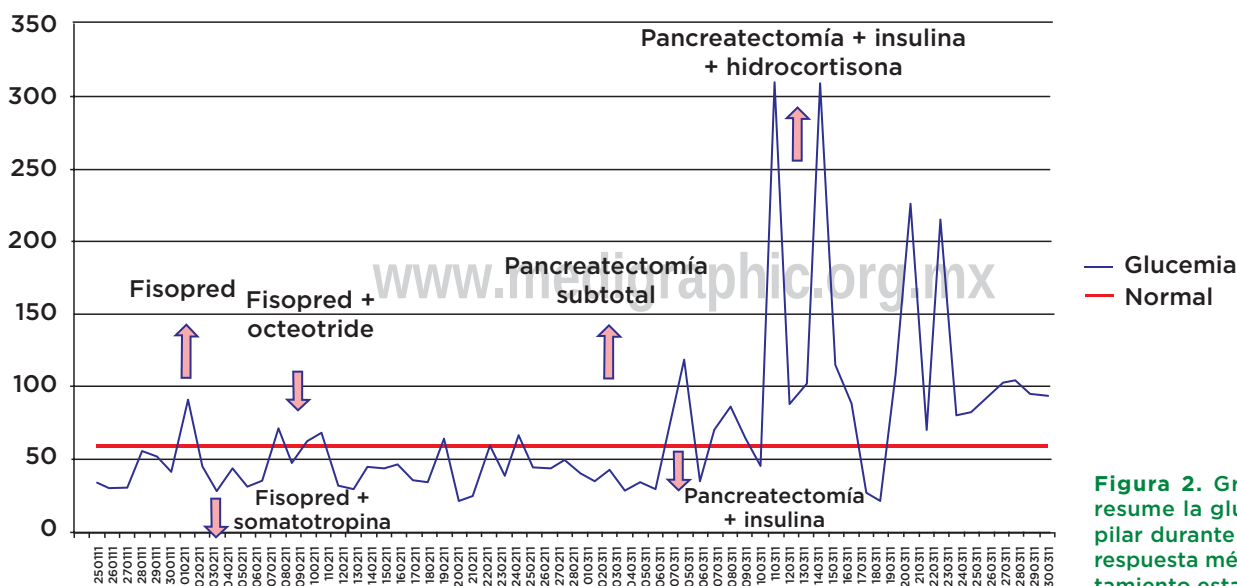
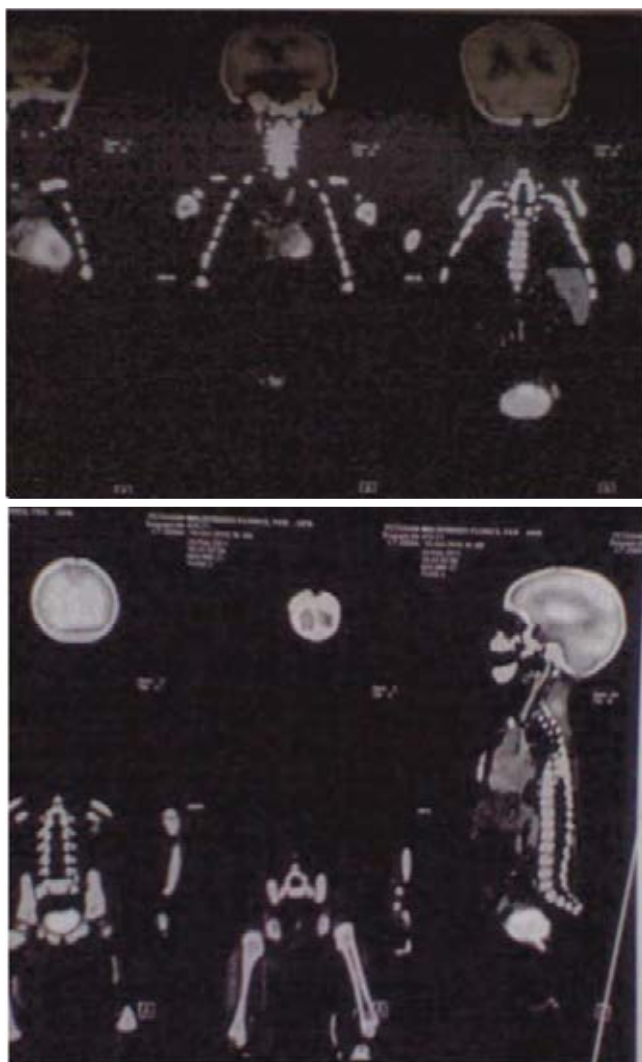


Figura 2. Gráfico que resume la glucemia capilar durante estancia y respuesta médica al tratamiento establecido.



Figuras 3 y 4. PET/CT.

La secreción de insulina por las células β pancreáticas es estimulada por un aumento de combustible en el potencial de fosfato intracelular (relación ATP:ADP). El aumento en la relación ATP:ADP inhibe el canal de potasio sensible al ATP (canal KATP) y da como resultado el cierre del canal, la despolarización de la membrana, la entrada de calcio y la liberación de la insulina. La secreción de insulina es estimulada por la oxidación de la glucosa, vía la glucocinasa y por la estimulación de la leucina a partir de la oxidación del glutamato vía glutamato deshidrogenasa¹ (Figura 6).

Durante la alimentación, el hígado sintetiza glucógeno y triglicéridos que posteriormente se depositan en el tejido adiposo para almacenar los sustratos energéticos y durante el ayuno se liberan glucosa y cuerpos cetónicos. Los principales implicados en la regulación entre la alimentación y el ayuno son la glucosa, la insulina y el glucagón.⁴

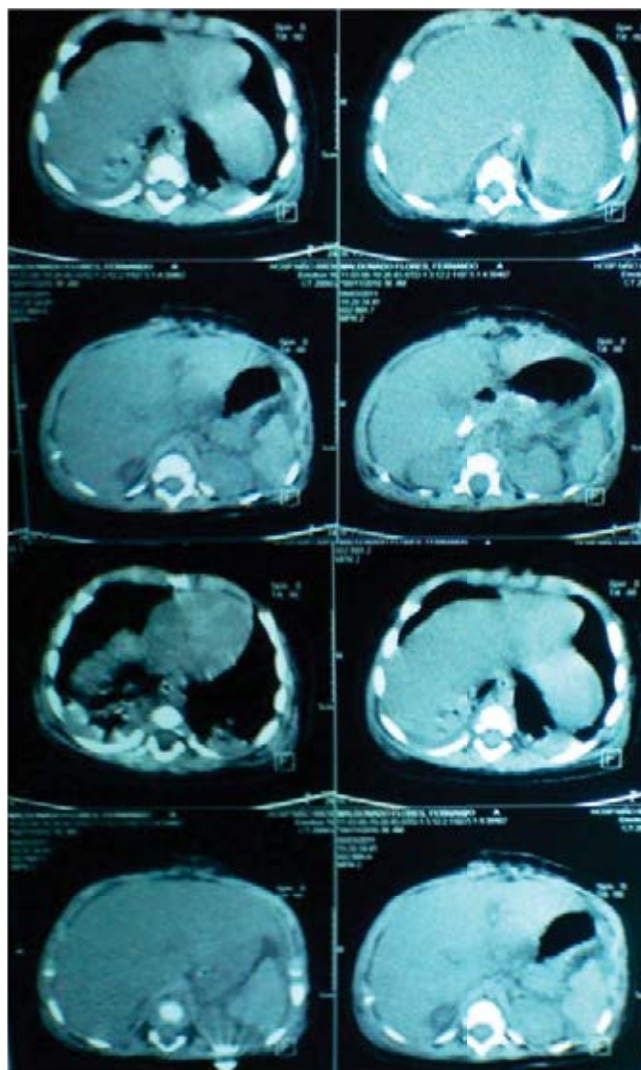


Figura 5. TAC contrastada de abdomen.

El hiperinsulinismo congénito se debe principalmente a la secreción inapropiada de insulina por las células β de los islotes pancreáticos. La insulina es la única hormona que disminuye los niveles plasmáticos de glucosa mediante la inhibición de la salida de glucosa del hígado a través de la glucogenólisis y gluconeogénesis, y el incremento de depósito de glucosa en músculo y tejido adiposo. Asimismo, la insulina se conoce por su capacidad para inhibir la lipólisis en presencia de cetogénesis.⁵

La glucosa y otros sustratos, como los aminoácidos, estimulan la secreción de insulina a través de su metabolismo incrementando la relación de ATP/ADP intracitosólico.

La glucocinasa inicia el metabolismo de la glucosa por la célula β pancreática. La concentración sanguínea de glucosa determina directamente el rango de oxidación de la célula β pancreática y subsecuentemente controla la liberación de insulina.

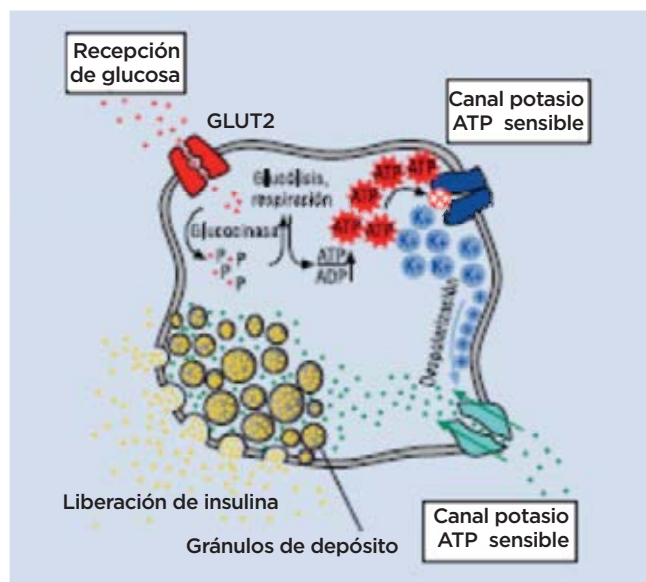


Figura 6. Mecanismo de la secreción de insulina por las células β pancreáticas. Extraído de Fernández et al. *Acta Pediatr Esp* 2009; 67(3): 103-111.

Un incremento en la relación ATP/ADP intracito-sólico activa los receptores de membrana de sulfonilurea (SUR 1) llevando al cierre de los canales de potasio Kir 6.2, lo cual depolariza la membrana plasmática y abre los canales de calcio dependientes de voltaje. La concentración intracelular de calcio incrementa, por lo cual se desencadena la liberación de gránulos de insulina.⁴

La presentación clínica de las hipoglucemias varía de acuerdo a la edad de inicio; en el periodo neonatal se presenta usualmente en las primeras 72 horas posteriores al nacimiento y se manifiesta por la presencia de crisis convulsivas en la mitad de los pacientes; la mayoría de los recién nacidos son macrosómicos, usualmente ameritan de administración de glucosa intravenosa para mantener una normoglu-cemia entre 15 y 17 mg/kg/min. Existen síndromes en periodo neonatal asociados a hiperinsulinismo usualmente sensibles al diazóxido debido a un defecto en los canales de potasio, entre los cuales se encuentran: el Síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Perlman, síndrome de Kabuki, síndrome de Soto y desórdenes congénitos de la glucosilación. La presencia de hiperamonemia persistente no guía al diagnóstico.⁶

En comparación con los tumores del páncreas exocrino, los de las células de los islotes son raros y, generalmente, son más frecuentes en adultos; afectan cualquier zona del páncreas y surgen en el interior del tejido pancreático o en los tejidos inmediatamente peripancreáticos. Los tumores de los islotes pueden ser únicos o múltiples y benignos o malignos, metastazando en los ganglios linfáticos y

en el hígado, tienden a fabricar hormonas pancreáticas, aunque algunos son totalmente no funcionantes. Hasta el 80% secretan cantidades excesivas de insulina, se acompañan de hipoglucemia, elevadas cifras circulantes de insulina y un alto cociente de glucosa. Tres son los síndromes más frecuentes y definidos que se asocian a los tumores de las células de los islotes: 1) hiperinsulinismo, 2) hipergastrinemia y síndrome de Zollinger Ellison y 3) neoplasia endócrina múltiple.⁷

Existe otro periodo de presentación del hiperinsulinismo que se presenta entre los dos a los 20 meses de edad y se manifiesta en la mitad de los casos por crisis convulsivas, también pueden tener el antecedente de macrosomía al nacimiento; sin embargo, ameritan de requerimientos menores de glucosa vía intravenosa para mantener niveles normales de glucemia (usualmente, entre 8 a 13 mg/kg/min).

En pacientes mayores a dos años de edad, la presencia de hipoglucemia es altamente sugestiva de insulinoma pancreático, y el diagnóstico es tardío porque generalmente se tolera mejor la hipoglucemia en niños. Asimismo, la severidad de la hipoglucemia se valora por los niveles de glucosa intravenosa que se requieren para mantener una glucemia normal y la respuesta al tratamiento médico.⁶

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.³

La duración del ayuno, presencia o ausencia de hepatomegalia y respiraciones de Kussmaul proporcionan claves importantes para el diagnóstico diferencial de hipoglucemia; por tanto, hay que obtener los niveles séricos de insulina, cortisol y hormona de crecimiento a la brevedad. También se miden las cetonas urinarias, ácidos orgánicos urinarios, lactato plasmático, perfil de acilcarnitina sérica, niveles de carnitina, amoníaco y ácido úrico. La producción de cuerpos cetónicos no suele ser eficiente en el neonato, y la cetonuria en un recién nacido hipoglucémico o acidótico sugiere un error congénito. En el niño mayor, las cifras urinarias de cetonas demasiado bajas sugieren un error congénito en la oxidación de ácidos grasos.⁸

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, sin embargo un descenso mayor provoca estupor, coma y muerte.³

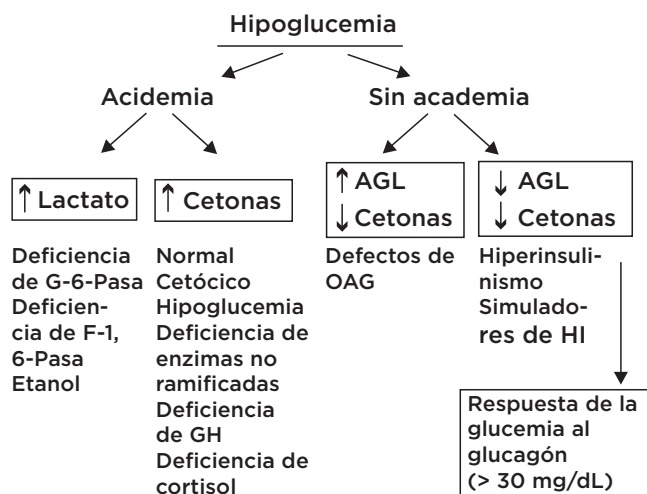


Figura 7. Obtenida de Palladino A et al. Clin Chem 2008; 54: 256-63.

La revisión del caso clínico presentado se manifiesta justamente como lo refiere la literatura la presencia de crisis convulsivas, en un paciente de seis meses de edad, en el rango de edad para su presentación durante la lactancia; asimismo, con el antecedente de un peso al nacimiento de 3,720 g, motivo por el cual se decide su internamiento para inicio de protocolo diagnóstico y por antecedente de episodios previos.

El abordaje inicial de las hipoglucemias se realizó con relación en sus antecedentes previos intencionalmente en la historia clínica, así como la valoración inicial ante la presencia o no de acidemia y de cetonas.

Existen algoritmos que nos permiten llevar un orden y, de acuerdo a esto, guiarnos hacia la probable etiología de la hipoglucemia.⁹ Los resultados en muestras de sangre críticas obtenidas en el momento de la hipoglucemia son útiles para distinguir cuatro categorías de la enfermedad: falla en la gluconeogénesis, formas de hipoglucemia cetótica normal y anormal, defectos en la oxidación y cetogénesis de los ácidos grasos y deterioro de la lipólisis y cetogénesis (Figura 7).

Como parte del protocolo de estudio para un paciente con hipoglucemia que no sea de causa farmacológica, se debe realizar una determinación de cetonas, ya que la ausencia o indicios bajos sugiere hiperinsulinismo o un defecto de la oxidación de los ácidos grasos.

Otro dato que nos orienta al diagnóstico es la presencia o ausencia de hepatoesplenomegalia, ya que ésta se encuentra asociada con enfermedades por depósito de glucógeno o errores innatos del metabolismo. Este dato nos hizo excluir tal diagnóstico, ya que nuestro paciente no presentaba visceromegalias al momento de su ingreso.

La adecuada tolerancia a la vía oral que había presentado previo al inicio del cuadro clínico nos hizo descartar una galactosemia.

En el momento en que nuestro paciente presentó hipoglucemia < 50 mg/dL, se obtuvo la muestra «crítica», que se realiza con un periodo de 8 a 12 horas de ayuno, lo que permitió evaluar el combustible contrarregulador y la respuesta hormonal para la hipoglucemia e identificar los marcadores de diagnóstico, los cuales se reportaron alterados, como la relación glucosa:insulina, que se reportó mayor a 0.3 μ U/mL/mg/dL.

Los criterios diagnósticos del hiperinsulinismo congénito incluyen:

- Hipoglucemia (glucosa en sangre < 3 mmol/L) en ayunas y postprandial persistente.
- Requerimiento de glucosa > 8-10 mg/kg/min para mantener el nivel de glucosa en sangre > 3 mmol/L, a partir de los cinco a siete 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 del glutamato deshidrogenasa.
- Concentración plasmática de hidroxibutirilcarnitina persistentemente elevada, y excreción urinaria específica de ácido L-hidroxiglutarico 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.3

A continuación se resumen los principales componentes que se valoran en estos pacientes (Cuadro 1).

En los lactantes afectados, la concentración plasmática de insulina en el momento de la hipoglucemia es a menudo mayor de 5-10 μ U/mL/mg/dL. El cociente de insulina (μ U/mL):glucosa (mg/dL) es constantemente mayor a 0.4. Además de este cociente, se solicitaron determinaciones de cortisol, ACTH y TSH, los cuales se reportaron normales, esto nos alejaba de la posibilidad de un probable panhipopituitarismo o déficit específico de cortisol.

Dentro de los diagnósticos diferenciales que se deberán excluir se encuentran los siguientes: panhipopituitarismo neonatal, hipoglucemia inducida por medicamentos, insulinoma, anticuerpos antiinsulina

Cuadro I. Metabolitos intermediarios y hormonas que deben de medirse en el momento de la hipoglucemia.

Sangre	Urinarios
*Glucosa	*Cetonas
*Lactato/piruvato	*Sustancias reductoras
*Cuerpos cetónicos	*Ácidos orgánicos
*Ácidos grasos libres	
*Aminoácidos	
*Amonio	
*Carnitina total/libre	
*Perfil de acilcarnitina	
*Péptido C/insulina	
*Cortisol/hormona de crecimiento	

y estimulantes del receptor de insulina, síndrome de Beckwith-Wiedemann, desórdenes congénitos de glucosilación.⁶

Los registros de las imágenes con PET permiten la localización anatómica de la lesión, con una acumulación pancreática difusa de 18F-DOPA consistente con hiperinsulinemia difusa.

La tomografía por emisión de positrones fluorin-18-L-dihidroxifenilalanina (18F-DOPA) es una técnica de imagen utilizada en pacientes con hiperinsulinismo congénito con poca respuesta al tratamiento médico. Esta técnica es significativamente superior a otras en la diferenciación de la variedad focal de la difusa, permitiendo una localización adecuada de las lesiones focales que posteriormente pueden ser extraídas, y en ocasiones estas lesiones no pueden ser visualizadas en la resonancia magnética o tomografía por su pequeño tamaño. El principio básico de esta técnica de imagen se basa en el hecho de que los islotes pancreáticos toman la L-3 4- dihidroxifenilalanina (DOPA) y la convierten en dopamina a través de la enzima DOPA decarboxilasa, la cual se expresa en los islotes pancreáticos; la actividad de esta enzima es alta en las formas focales y difusas de hiperinsulinismo congénito.¹⁰

El diagnóstico diferencial del hiperinsulinismo endógeno comprende la hiperplasia difusa de células beta y el microadenoma focal de células beta. En la hiperplasia difusa de células beta, si no responde al tratamiento médico, requiere de pancreatocetomía casi total (95-98%); sin embargo, a pesar de ésta, puede persistir con hipoglucemia o desarrollar diabetes mellitus secundaria.

La primera línea en el tratamiento farmacológico es el diazóxido, a 5-15 mg/kg/día VO c/12 horas.¹¹ El diazóxido bloquea la secreción de insulina mediante la apertura de SUR 1, mientras que las sulfonilureas como la tolbutamida estimulan la secreción de insulina mediante el cierre de SUR 1. Los análogos de somatostatina actúan inhibiendo la liberación de insulina a través de diferentes mecanismos que involucran

a la adenilciclase y proteincinasa A, y la restricción dietética de proteínas disminuye la estimulación de la glutamato deshidrogenasa por la leucina.⁶

La segunda línea en el tratamiento es el octreótido, un análogo de la somatostatina de acción prolongada que inhibe la secreción distal de la insulina al canal de K-ATP administrado subcutáneamente cada 6-8 h o por infusión continua a 5 a 20 ug/kg/día. El glucagón puede ser administrado como infusión intravenosa continua a 1 mg/día para ayudar a mantener una euglucemia en niños en espera de cirugía.¹¹

En la variedad focal, el pronóstico es excelente una vez extirpado el foco de hiperplasia mediante pancreatocetomía parcial, debido a que, posterior a la cirugía, el paciente normalmente mantiene los niveles de glucosa dentro del rango de referencia, sin la necesidad de medicación o de alimentación continua, asimismo el riesgo de que el niño desarrolle diabetes mellitus es bajo.

En los casos de hiperinsulinismo difuso, la hipoglucemia a menudo persiste incluso después de una pancreatocetomía del 95-98%.³

Estos pacientes llegan a presentar pobre pronóstico a nivel neurológico. Se ha reportado que más del 77% presentan alteraciones moderadas en el aprendizaje, usualmente porque se acompañan también de epilepsia. Por tanto, es de suma importancia un seguimiento estrecho para determinar las secuelas neurológicas asociadas a un mal control de los niveles de glucosa y la deficiencia enzimática. La fisiopatología de las alteraciones a nivel cerebral es de origen multifactorial, por lo anterior son necesarias las evaluaciones neurológicas repetidas para asegurar un tratamiento sintomático apropiado, apoyo social y educacional sobre la patología.¹²

CONCLUSIONES

- El hiperinsulinismo es una de las principales causas de hipoglucemia en la infancia. Ocurre de manera secundaria a una secreción inapropiada de insulina, por lo que amerita un tratamiento agresivo para disminuir las secuelas neurológicas.¹³
- Clínicamente presentó hipoglucemia severa y persistente refractaria a tratamiento, manifestada por letargo, convulsiones, aumento del apetito y requerimientos altos de glucosa.
- En el momento de la hipoglucemia < 50 mg/dL, se obtuvo muestra crítica que permitió evaluar el combustible contrarregulador y la respuesta hormonal para la hipoglucemia e identificar los marcadores de diagnóstico, reportándose hipoglucemia de 25.5 mg/dL, insulina 3.69, relación G/I 6.85, cortisol 13.1, hormona de crecimiento 6.78, por lo cual se sospecha de hipocortisolismo a descartar deficiencia combinada de ACTH y hormona de crecimiento.
- En los lactantes afectados, la concentración plasmática de insulina en el momento de la hipo-

glucemia es a menudo mayor de 5-10 $\mu\text{U/mL}$. El cociente de insulina ($\mu\text{U/mL}$):glucosa (mg/dL) constantemente es mayor a 0.4.¹⁴

- Los registros de las imágenes con PET permiten la localización anatómica de la lesión, con una acumulación pancreática difusa de 18F-DOPA consistente con hiperinsulinemia difusa.
- El diagnóstico diferencial del hiperinsulinismo endógeno comprende la hiperplasia difusa de células beta y el microadenoma focal de células beta.
- En la hiperplasia difusa de células beta, si no responde al tratamiento médico, requiere de pancreatectomía casi total (95-98%), a pesar de la cual puede persistir con hipoglucemia o desarrollar diabetes mellitus secundaria.
- La primera línea en el tratamiento farmacológico es el diazóxido, a 5-15 mg/kg/día VO c/12 horas. La segunda línea en el tratamiento es el octreótido, un análogo de la somatostatina de acción prolongada que inhibe la secreción distal de la insulina al canal de KATP administrado subcutáneamente cada 6-8 horas o por infusión continua a 5-20 $\mu\text{g/kg/día}$.
- El glucagón puede ser administrado como infusión intravenosa continua a 1 mg/día para ayudar a mantener una glucemia normal en niños en espera de procedimiento quirúrgico.
- El abordaje requiere un enfoque multidisciplinario que incluya endocrinólogos pediatras, radiólogos, cirujanos y patólogos.
- La importancia en el diagnóstico oportuno de hipoglucemias en el paciente pediátrico son las convulsiones y daño cerebral permanente, con retraso del desarrollo psicomotor hasta en un 25-50%.
- El objetivo del tratamiento es prevenir el daño cerebral secundario a hipoglicemia, manteniendo niveles de glucosa en plasma por arriba de 70 mg/dL .

BIBLIOGRAFÍA

1. Palladino A, Bennett M, Stanley C. Hiperinsulinismo en lactantes y niños: cuando el nivel de insulina no siempre es suficiente. *Clin Chem*, 2008; 54: 256-263.
2. Speranza N, Telechea H, Giachetto G, Pirez M. Hiperinsulinismo congénito: revisión de aspectos diagnósticos y terapéuticos. *Arch Pediatr Urug*, 2008; 79(3): 221-228.
3. Fernández LJ, Fernández MJ, Barreiro M. Perspectivas actuales en el tratamiento del hiperinsulinismo congénito. *Acta Pediatr Esp*, 2009; 67(3): 103-111.
4. Arnoux JB, de Lonlay P, Ribeiro MJ, Hussain K, Blankenshtein O, Mohnike K, Valayannopoulos V et al. Congenital hyperinsulinism. *Early Hum Dev*, 2010; 86: 287-294.
5. Cosgrove K et al. Genetics and pathophysiology of hyperinsulinism in infancy. *Horm Res*, 2004; 61: 270-288.
6. Aynsley-Green A. Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2000; 82: 98-107.
7. Cotran R, Kumar V, Collins T. Patología estructural y funcional, 6ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2000: 966-967.
8. Hay W, Levin M et al. Diagnóstico y tratamiento pediátricos. 18ª ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana, 2008: 957-959.
9. Kaleva N. Hyperinsulinemic hypoglycemias in infancy and childhood diagnostic therapeutic algorithm with contribution of two cases. *Folia Medica*, 2010; 52(3): 62-69.
10. Ismail D, Hussain K. Role of 18F-DOPA PET/CT imaging in congenital hyperinsulinism. *Rev Endocr Metab Disord*, 2010; 11: 165-169.
11. Stanley C. Advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in infants and children. *JCEM*, 2002; 87(11): 4857-4859.
12. Bahi-Buisson N, Roze E, Dionisi C, Escande F, Valayannopoulos V, Feillet F et al. Neurological aspect of hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome. *Developmental medicine & child neurology*, 2008; 50: 945-949.
13. Valayannopoulos V, Vaxillaire M, Aigrain Y, Jaubert F, Bellanné-Chantelot C, Ribeiro MJ et al. Coexistence in the same family of both focal and diffuse forms of hyperinsulinism. *Diabetes Care*, 2007; 30 (6): 1590-1592.
14. Palladino AA, Stanley CA. The hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*, 2010; 11: 171-178.

Correspondencia:

Dra. Nazareth Hinojosa Cruz
Hospital para el Niño, Paseo Tollocan s/n,
Col. Isidro Fabela, Toluca, México.
E-mail: nazarethhinojosa@hotmail.com