

Caso clínico

Hipoglucemia hiperinsulinémica persistente del neonato: Caso clínico y revisión de la literatura

Hugo Staines-Orozco¹, Adrián González-Aguirre²
Santos Soto-Germes², Rosario Staines-Alarcon³

¹Cirujano pediatra adscrito del Hospital General de Ciudad Juárez, Chihuahua
Universidad Autónoma de Ciudad Juárez

²Pasantes en Servicio Social del Instituto Nacional de la Nutrición

³Médico adscrito. Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León

Solicitud de sobretiros: Dr. Hugo Staines Orozco. Pedro Rosales de León No. 7510
Int116, Poliplaza Médica, Col. Las Fuentes, CP 32500. Cd. Juárez Chih. México

Resumen

La hipoglicemia hiperinsulinémica persistente del neonato, (HHPI) conocida en el pasado como nesidioblastosis, es una enfermedad de origen genético que se caracteriza por una secreción inadecuada de insulina lo que condiciona en el paciente la presencia de hipoglicemia y convulsiones.

Estudios moleculares han demostrado la incapacidad del canal de K-ATP de las células b del páncreas de controlar la secreción de insulina cuando alguna de sus subunidades es defectuosa, esto por mutaciones en 11p15.1 lo que genera una despolarización constante y una secreción exagerada de insulina.

Se presenta caso clínico de paciente femenino de 37 semanas de edad gestacional, peso al nacer de 4,300 gms. APGAR de 7 y 9. Ingresa a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General de Ciudad Juárez por presentar temblores generalizados, anorexia y crisis convulsivas por hipoglucemia desde las primeras horas de nacimiento.

Palabras clave: Canal K-ATP; Hipoglicemia Hiperinsulinémica Persistente del Neonato (HHPI); Nesidioblastosis,



Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia in a newborn: A clinical case a review of the literature

Abstract

The disease known as Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy, known in the past as Nesidioblastosis, is a genetic disease that is generated by an inappropriate secretion of insulin, the patient presents with hypoglycemia and convulsive crisis near after born.

Molecular studies have shown the incapacity of the K ATP channel to control the polarization of the membrane of pancreatic b cells when the former subunits have defects; mutations in 11p15.1 are related whit structural defects in the K ATP channel generating a continuous depolarization and an uncontrolled insulin secretion.

We present a case of a female patient wiht 37 weeks of gestational age, birth weight of 4,300 gms, APGAR 7-9 that is admitted to the Intensive Care Unit of the Hospital General de Ciudad Juárez presenting generalized convulsions due to the persistent hypoglycemia during the first hours of life.

Index words: K ATP channel; Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy (PHHI); Nesidioblastosis.

Introducción

La primera descripción del padecimiento como una proliferación ductoendócrina difusa de células β , fue hecha por Laidlaw en 1938. Mc Kusick acuña el término de Nesidioblastosis en 1988 como una enfermedad con rasgos autosómicos recesivos.¹ Sin embargo, se ha demostrado que la mayoría de los casos, hasta en un 95%, se relaciona a patologías esporádicas con una incidencia de uno en 50,000 nacidos vivos.^{2,3,4}

La etiología se ha asociado con una ausencia de células delta secretoras de somatostatina. En 1994 se pudo identificar el gen HHPI en el cromosoma 11p14-15.1 y posteriormente se rastreó el gen SUR en 11p15.1 por medio de hibridación in-situ con fluorescencia.¹

El término correcto actualmente se refiere más a la presentación clínica de la hipoglucemia hiperinsulinémica persistente del neonato o de la infancia (HHPI) ya que se ha observado que el término de nesidioblastosis puede tener correlación bioquímica e histopatológica muy diversa.^{1,2,3}

Descripción del Caso Clínico

Recién nacido de sexo femenino, con fecha de nacimiento del 21 de noviembre del 2000, prematuro y macrosómico con edad gestacional de 37 semanas.

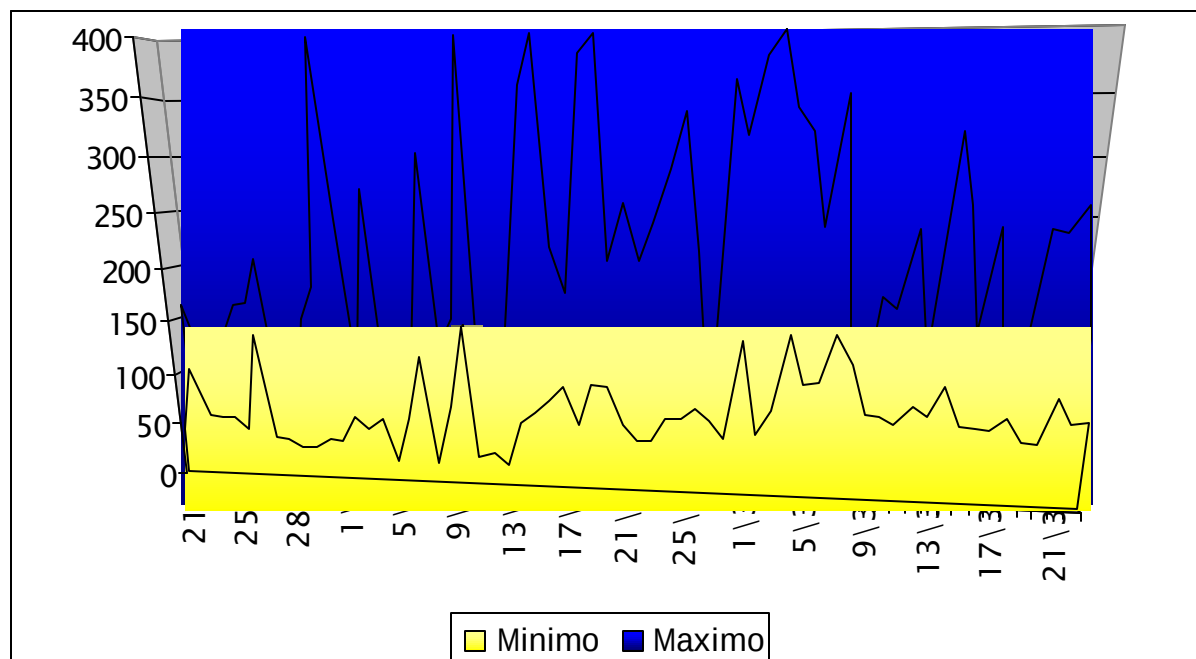
Nació por cesárea de madre trigesta de 23 años de edad, en aparente buen estado de salud con antecedente de un parto eutócico y de un aborto por causa desconocida.

Se desconocen cuadros maternos de inmunizaciones previas al embarazo. Control prenatal irregular. Se registró un APGAR de 7 y 9 y un peso al nacer de 4,300 gms.

Desde las primeras horas de su nacimiento presentó temblores generalizados, anorexia y crisis convulsivas por hipoglucemia refractarios a tratamiento medico con hidrocortisona y prednisona en el hospital donde nació.

El 19 de enero del 2001 a los dos meses de edad, con cinco kilos de peso, ingresa al Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital General de Ciudad Juárez Chihuahua.





Gráfica No. 1

La evolución intrahospitalaria fue torpida, destacando los siguientes eventos: manejo inicial con Prednisona 4mg/Kg/día, Amoxicilina 40 mg/Kg/día, Difenilhidantoína 7 mg/Kg/día, Dexametazona 0.25 mg/Kg/dosis, Diacepam 0.3 mg/Kg/dosis.

Al 13avo día desarrolla Cushing secundario, al 27avo día, se detecta faringoamigdalitis y micosis cutánea, al mes de internada se detecta enfermedad por reflujo gastroesofágico y a los 32 días se efectúa pancreatectomía subtotal (Fig. 1 y 2) teniendo como complicación tardía, dehiscencia de la herida quirúrgica, la cual se reparó. (Fig. 3)

Las cifras de glicemia medidas por destrostix fueron aumentando paulatinamente, a partir del postoperatorio, como se puede apreciar en la grafica numero 1.

Al 44avo día, al reiniciarle vía oral, se detecta que persiste reflujo gastroesofágico, decidiendo practicar funduplicatura de Thal al 69avo día.

Fue dado de alta a los 92 días de internado, permanece fuera de control por consulta externa durante dos años y reaparece en Abril del 2003 con peso y talla por arriba de la percentila 95, con



Figura 1. Paciente en quirófano



Figura 2. Páncreas





Figura 3. Paciente

normoglicemia, sin crisis convulsivas en los últimos 18 meses, aun y cuando no toma medicamentos, y con discreto retraso psicomotor. (Fig. 3)

Sospecha Diagnóstica

Deberá considerarse el diagnóstico de HHPI siempre que la glucosa sérica sea menor de 40 mg/dl y persista por más de siete días con concentraciones elevadas de insulina y requerimientos de glucosa que excedan 10-15 mg/kg/min.

Los recién nacidos con HHPI presentan hipoglucemia no cetótica dentro de las primeras seis horas de nacimiento y los síntomas iniciales se relacionan con manifestaciones del sistema nervioso que incluyen temblores, letargia, irritabilidad, crisis convulsivas e intolerancia a la vía oral.^{1,2,3,5,6,7}

Un signo característico es la macrosomía al nacer, lo que demuestra la función de la insulina como el factor de crecimiento principal para la mitogénesis y embriogénesis a través de la secreción del factor de crecimiento insulínico tipo I en los tejidos durante la vida fetal.^{4,8}

Además, incrementa la acumulación de grasa y el volumen de los órganos con excepción del tejido cerebral.⁹

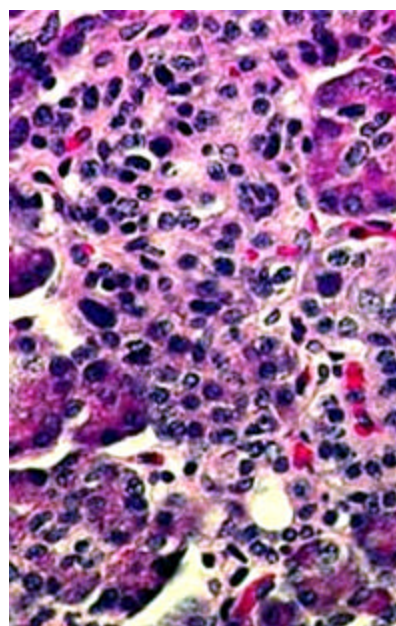


Figura 4. Foto histopatología

Aunque se han reportado casos de remisión espontánea, lo ideal es realizar un diagnóstico oportuno para disminuir el riesgo de daños neurológicos severos e irreversibles.^{2,3}

El cociente insulina/glucosa menor de 0.3 (normal 0.4-2.7) y las concentraciones elevadas del péptido C sérico, son parámetros útiles para el diagnóstico. Las altas concentraciones de insulina sérica (referencia 22.7 uU/ml) explican el patrón no cetótico del cuadro clínico ya que la insulina inhibe la lipogénesis.^{1,2,3,4,6}

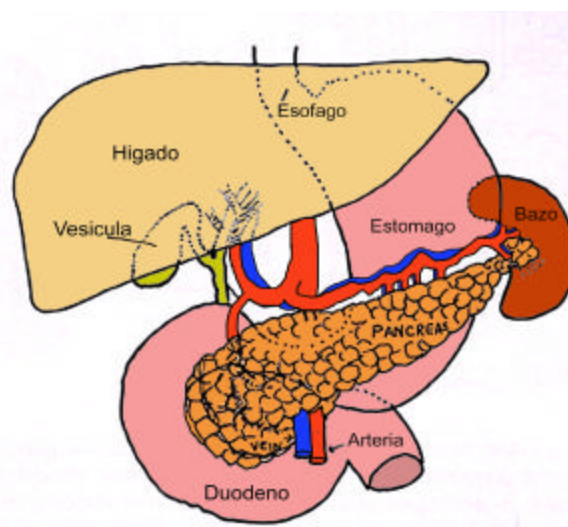


Figura 5. Anatomía normal

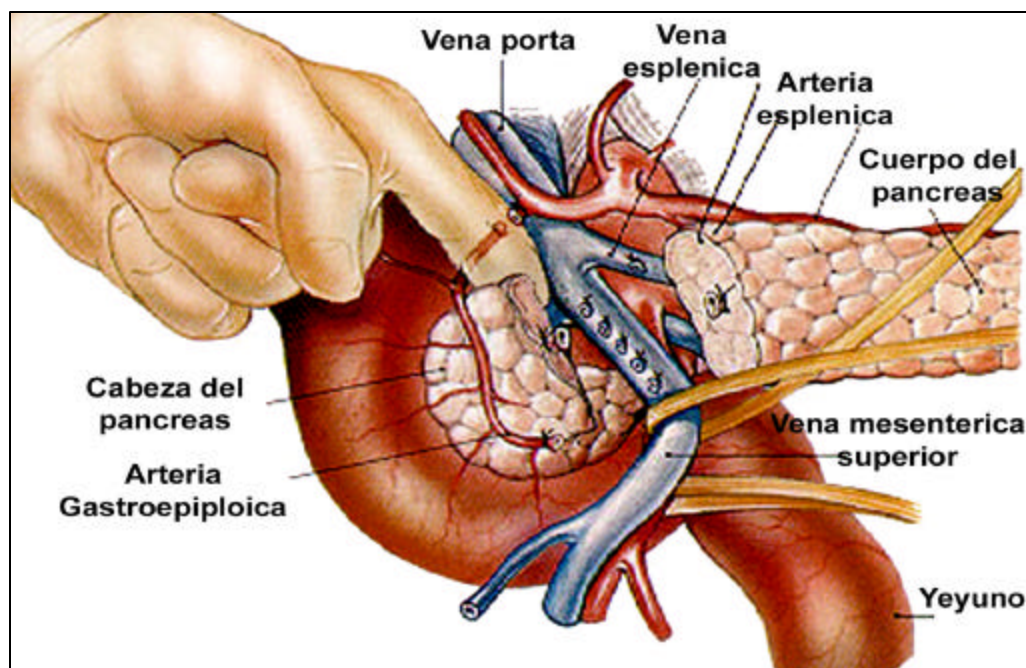


Figura 6. Pancreatometría

Histopatología

En el estudio histopatológico se pueden apreciar dos tipos de lesiones fenotípicas: a) focalizadas en un 30% de los casos; y b) difusas en el 70% restante.^{1,2,3,4,8} (Fig. 4)

La diferenciación transoperatoria del tipo de lesión es crucial para el tratamiento quirúrgico del paciente.^{1,2,3,4,5}

La del tipo local se caracteriza por hiperplasia nodular de las células del islote de Langerhans, con células secretoras de insulina hipertrofiadas y núcleos gigantes.

La del tipo difuso involucra a todo el páncreas de islotes de tamaño irregular, pérdida de la relación núcleo-citoplasma, núcleos hiper cromáticos y complejos ductoinsulares con hipertrofia de las células insulínicas.^{1,2,3,4}

Se han hecho estudios que demuestran concentraciones elevadas de proinsulina en el aparato de Golgi cerca del núcleo.³ Los estudios de ultrasonografía y tomografía computada muestran un páncreas sin alteraciones.

Tratamiento Inicial

Se recomienda un manejo inicial con glucosa oral o parenteral a altas dosis. Subsecuentemente se

puede administrar glucagón para movilizar el glucógeno almacenado.

Un segundo recurso puede ser un antihipertensivo no diurético como el diazóxido administrado por vía intravenosa para inhibir la secreción de insulina y al mismo tiempo provocar hiperglucemia.

Habrà que tener cuidado con los efectos adversos de retención de sodio, líquidos e hirsutismo. En caso de presentarse una sobrecarga de líquidos, están indicadas las clorotiazidas.

Cuando no hay respuesta al diazóxido o en hiperglucemia persistente a pesar del tratamiento quirúrgico, se prueba con octreótido de somatostatina aplicada subcutánea para inhibir la secreción de insulina y estimular la de glucagón.

Con este medicamento se pueden presentar efectos adversos, principalmente de afección gastrointestinal y taquifilaxia. También se han empleado tratamientos de corto plazo con hidrocortisona y corticotropina para estimular la gluconeogénesis.

En la mayoría de los casos, cuando no existe respuesta al tratamiento médico, la opción es el tratamiento quirúrgico con pancreatometría subtotal.^{1,2,3,4,5,8,10}



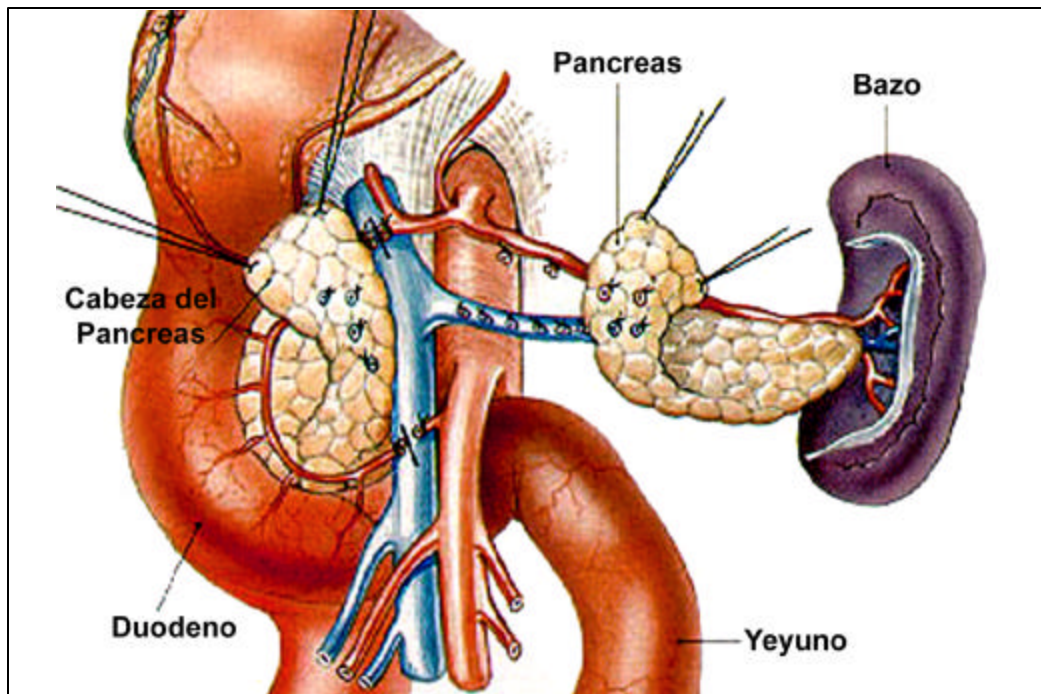


Figura 7. Pancreatometomía

Tratamiento Quirúrgico

El páncreas normal representa un exceso funcional de tejido y es por eso que los procedimientos de pancreatometomías subtotales del 75-99% pueden ser compatibles con la vida. (Fig. 5, 6 y 7)

Además, la glándula tiene la capacidad de proliferar en el caso de resecciones quirúrgicas, lo que implica recurrencias en el 5% de los casos.^{1,6,7,8}

Bonner-Weir ha propuesto dos vías de aumento de células β : a) la replicación de células β preexistentes; y b) la formación de nuevos islotes por la proliferación y diferenciación del epitelio pancreático ductal.¹

En seguimientos de un año, se ha podido detectar que los pacientes con pancreatometomía desarrollan baja estatura y peso corporal por debajo del percentil normal, además de diabetes mellitus tipo 1, intolerancia a la glucosa y en general una velocidad de crecimiento lenta con concentraciones de factor de crecimiento insulínico I disminuidos.

En un estudio hecho por Ashraf se pudo demostrar que uno de siete pacientes con pancreatometomía del 95% desarrolló retraso mental, conservándose las habilidades motoras y cognitivas en el resto de los pacientes.⁸

Otros estudios relacionan la presentación neonatal de la HHPI como factor de riesgo para desarrollar daño neurológico con retraso mental y epilepsia.^{5,6}

La insuficiencia cardíaca congestiva es de mal pronóstico en pacientes que desarrollan cardiomiopatía hipertrófica en HHPI.

Se sabe que en la célula cardíaca del recién nacido influyen los factores de crecimiento insulínico I y II para un aumento en la contractilidad, contribuyendo de esta forma en el crecimiento del miocardio.

Generalmente la causa es multifactorial e influyen además los tratamientos de elección para el HHPI con repercusión cardiovascular, como el propio diazóxido y los corticosteroides.¹¹

Algunos autores argumentan que la diabetes se presenta hasta en un 75% de los pacientes con pancreatometomía del 88-95%.^{6,7}

Bases Genéticas de HHPI

Función reguladora de las células β en la secreción de insulina

Para poder comprender el origen molecular de la HHPI, es necesario explicar la función de la célula

la β . De manera normal, la membrana celular en reposo de una célula β se mantiene en un estado de hiperpolarización por la función de la bomba de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa y los canales de potasio dependientes de ATP (K-ATP).^{4,12}

Cuando la glucosa llega al espacio extracelular, es transportada al citoplasma a través del GLUT-2 que es independiente de la concentración de insulina, pero dependiente de la de glucosa.

La glucosa es fosforilada y metabolizada por la enzima glucocinasa, lo que genera un cambio en la concentración de ATP, el cierre de los canales de K-ATP y una consiguiente despolarización de la membrana.

Al mismo tiempo se abren los canales voltaje dependientes de Ca^{++} , lo que aumenta su concentración intracelular y permite la contracción de microfilamentos donde los gránulos de insulina se almacenan y secretan.^{4,12}

Las concentraciones de ADP/ATP pueden ser modificadas por el metabolismo de aminoácidos produciendo liberación de insulina. Las mutaciones que activan la enzima glutamato deshidrogenasa, pueden generar una liberación descontrolada de insulina. La función del canal K-ATP puede ser regulada con medicamentos como el diazóxido que inducen la apertura de los canales inhibiendo la liberación de la hormona.

Existen diversos tipos de mutaciones que pueden promover la aparición de hiperinsulinemia:

- Las mutaciones que alteran los canales de potasio y que promueven la despolarización constante y liberación permanente de insulina. Este defecto es refractario al tratamiento con diazóxido ya que los canales son infuncionales.
- Mutaciones que aumenten el metabolismo y modifiquen las concentraciones de ADP/ATP
- Mutaciones en eventos subsecuentes a la actividad del canal K-ATP como el canal de Ca^{++} voltaje dependiente o genes relacionados con la liberación de gránulos de insulina.^{4,12}

Mutaciones en el canal K-ATP de las células β .

El canal de K-ATP consiste de dos subunidades protéicas: el receptor para la sulfonilurea 1 (SUR1); y el rectificador de la corriente de potasio (Kir 6.2).

Los dos genes que sintetizan estas proteínas están localizados en el locus adyacente del cromosoma 11 (11p15.1).^{1,4,12,13}

La relación entre mutaciones en el gen de SUR1 y Kir6.2 con la aparición de HHPI ya han sido demostradas.^{4,5,12,14} Hasta la fecha se han encontrado tres mutaciones que afectan a Kir 6.2 y más de 40 para el gen SUR1.

Algunas mutaciones eliminan totalmente la actividad del canal, mientras que otras modifican su actividad en relación a la glucosa.

Todas las mutaciones que afectan a SUR1 y Kir 6.2 son recesivas y suelen ser diferentes en cada familia afectada, excepto en ciertas poblaciones como los judíos Ashkenazi, donde en un 80% de los casos presenta la misma mutación.¹²

Mutaciones en el gen glutamato deshidrogenasa (gen GLUD-1)

La glutamato deshidrogenasa (GDH) cataliza la conversión reversible de glutamato a ceto glutarato, sustrato del ciclo del ácido cítrico cuya función es la de generar ATP.

Esta generación de ATP hace que los canales de K-ATP se cierren y promuevan la salida de insulina en las células β .

Se han descrito casos de pacientes con hiperinsulinemia e hiperamonemia asintomática que presentan hipoglucemias severas después de la ingesta de proteínas. Comúnmente estos pacientes responden con satisfacción al diazóxido.¹²

Mutaciones en la glucocinasa

La enzima glucocinasa actúa como un sensor de las concentraciones extracelulares de glucosa. Cuando ésta oscila entre niveles de 4 mmol/l, la insulina deja de secretarse. Se sabe bien que las mutaciones que disminuyen la actividad de la enzima causan diabetes tipo 2.

Hiperinsulinismo Neonatal

La HHPI es una enfermedad genética de las células β del páncreas que se caracteriza por una incapacidad de inhibir la secreción de insulina frente a una hipoglucemia. Esta puede ser causada por mutaciones que afecten:^{4,12,14,15}

La función del canal K-ATP, sintetizado por los genes SUR1 y Kir 6.2. Se conoce que las mutaciones en otro gen no descrito, pueden propiciar



la aparición de la enfermedad: el gen GK, responsable de la síntesis de la glucocinasa.

Mutaciones en GLUD-1 responsable de la síntesis de la glutamato deshidrogenasa

Su incidencia es de 1 en 50,000 en la comunidad caucásica. Un análisis de segregación ha demostrado que la mayoría de los casos esporádicos pueden ser autosómicos recesivos.^{13,17}

PHHI Autosómica Recesiva

Es la forma más común de herencia de la HHPI. La mayoría de los casos recesivos son causados por mutaciones en los genes que codifican el canal K-ATP, sin embargo, la mayoría de los casos reportados se localiza en la subunidad SUR-1.

Las mutaciones en Kir 6.2 son menos frecuentes. Glaser et al., encontraron que dos mutaciones en ambos genes SUR-1 producían una lesión difusa, mientras que la heterocigocidad por herencia paterna que afecta un gen SUR-1 es consistente con la aparición de la lesión focal.⁴

HHPI Autosómica Dominante

Los pacientes con este tipo de enfermedad cursan con un padecimiento menos severo. Comúnmente no son macrosómicos y las manifestaciones se detectan en los primeros seis ó nueve meses de haber nacido. No se aprecian además mutaciones en los genes SUR-1 y Kir 6.2.⁴

Hasta la fecha se han encontrado seis mutaciones en el gen que sintetiza para la GDH (cromosoma 7p), dando el fenotipo de hiperinsulinismo e hiperamonemia por el metabolismo excesivo de aminoácidos en el ciclo del ácido cítrico y el aumento de ATP intracelular.^{4,12}

En un estudio realizado a una familia con cinco individuos afectados en tres generaciones, se encontró una mutación en el gen de la glucocinasa y se observó que la mutación se presentaba junto con la enfermedad, sin embargo, no se encontraron mutaciones en otras seis familias con aparente herencia dominante.¹²

Correlación genotipo-fenotipo

El establecer una relación entre el genotipo y el fenotipo de mutaciones en los genes SUR-1 y Kir 6.2 ha significado un gran reto para los investigadores. Se han podido corroborar las siguientes relaciones:

- Mutaciones SUR1 949 del c y Kir 6.2 T12X que afectan a codones terminales. Individuos homocigotos han sido identificados presentando una enfermedad severa que no responde al diazóxido.¹¹⁵
- Mutación SUR1 4310 g con división anormal del exón y una desaparición del dominio de unión SUR1. Esta mutación genera una enfermedad severa que no responde al diazóxido.
- Mutación del F1388 presente en el 20% de los casos de judíos Ashkenazi. El resultado de esta mutación son los canales de K-ATP infuncionales que generan una enfermedad severa pero tratable con somatostatina.
- Mutación V187D reportada en Finlandia, en 15 de 24 casos con eliminación de la actividad del canal K-ATP y generando una enfermedad severa.¹⁸

El posible efecto del factor de transcripción IUF-1. La presencia de glucosa regula la transcripción del gen de la insulina a través de la modulación del estado fosforilado del factor de transcripción IUF-1, también conocido como IPF1, IDX1, STF1 o PDX1.

En los adultos, la expresión de IUF-1 está limitada a las células β . En estudios realizados en ratones, el páncreas endócrino se origina de células del endodermo del tubo digestivo de los embriones.

Los cuatro tipos de células de los islotes (α , β , g y PP) se generan de una célula pluripotencial.

El IUF-1 se expresa en las etapas tempranas y es esencial para el desarrollo pancreático.

Durante la maduración el IUF-1 se coexpresa junto con diferentes hormonas. El IUF-1 es gradualmente excluido de las células α , β y PP, pero se mantiene en coexpresión con insulina en las células β hasta la vida adulta.

La hiperplasia del HHPI está comúnmente asociada con anomalías en la distribución y número de células β (glucagón), δ (somatostatina) y PP (polipéptido pancreático).

Esto sugiere que un defecto en la expresión de IUF1 puede ser un causante de la aparición de HHPI.¹⁵



Conclusiones

Independientemente de la terapéutica empleada en pacientes con HHPI, la meta que se busca en cualquiera de los casos es alcanzar niveles de glucemia de 100 a 200 mg/dl.

Además, en los pacientes sometidos a pancreatectomía, está indicado el tratamiento con pancreasa para ayudar en la digestión de grasas, proteínas y carbohidratos.^{2,3,7,8,9}

De cualquier forma, una vez alcanzado un control glucémico, los pacientes deberán ser monitorizados constantemente por especialistas endocrinólogos pediatras, nutricionistas y grupos de apoyo.

Es evidente que estos pacientes desarrollarán diabetes mellitus tipo 1 y requerirán de algún régimen de insulina.³ Está demostrado que el manejo de estos pacientes es difícil desde un principio y los tratamientos actuales brindan alternativas muy limitadas.

El mejor entendimiento de las bases genéticas de la enfermedad, son claves para nuevas oportunidades diagnósticas y terapéuticas en pacientes con HHPI.

Referencias

1. Milner. Nesidioblastosis Unravelled: Annotation. *Archives of Disease in Childhood* 1996; 74: 369-72.
2. A. Al-Rabeeh et al. Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy: Experience UIT 28 Cases. *Journal of Pediatric Surgery* 1995; 30: 1119-21.
3. Hoell Caroline, Kathleen Spiering. Nesidioblastosis: a Case Study. *Journal of Perinatal Neonatal Nursing* 1998; 11: 65-74.
4. Sperling Mark, Ram Menon. Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1999; 28: 476-9.
5. Menni Francesca. Neurologic Outcomes of 90 Neonates and Infants with Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Pediatrics* 2001; 107: 476-79.
6. Shilyansky Joel, et al. Is 95% Pancreatectomy the Procedure of Choice for Treatment of Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of the Neonate? *Journal of Pediatric Surgery* 1997; 32: 342-6.
7. Cade, et al. Pancreatic Exocrine and Endocrine Function After Pancreatectomy For Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy. *Archives of Disease in Childhood* 1998; 79: 435-9.
8. Soliman AT, et al. Growth and Endocrine Function After Near Total Pancreatectomy for Hyperinsulinemic Hypoglycaemia. *Arch Dis Child* 1996; 74: 379-85.
9. tarbuck AL. Nesidioblastosis: a case study. *Neonatal Netw* 1997; 16: 59-62.
10. Kane C et al. Therapy for Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy. Understanding the responsiveness of beta cells to diazoxide and somatostatin. *J Clin Invest* 1997; 100: 1888-93.
11. Harris JP et al. Reversible hypertrophic cardiomyopathy Associated with nesidioblastosis. *J Pediatr* 1992; 120: 272-5.
12. Glaser B, et al. Genetics of Neonatal Hyperinsulinism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82: 79-86.
13. Kukuvtis A et al. An autosomal dominant form of familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy, not linked to the sulfonylurea receptor locus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1192-4.
14. Thomas PM et al. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science* 1995; 268: 426-9.
15. Macfarlane WM et al. Impaired expression of transcription factor IUF1 in a pancreatic beta-cell line derived from a patient with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (nesidioblastosis). *FEBS Lett* 1997; 413: 304-8.
16. Glaser B et al. Hyperinsulinism caused by paternal-specific inheritance of a recessive mutation in the sulfonylurea-receptor gene. *Diabetes* 1999; 48: 1652-7.
17. Thornton PS et al. Familial and sporadic hyperinsulinism: histopathologic findings and segregation analysis support a single autosomal recessive disorder. *J Pediatr* 1991; 119: 721-4.
18. Otonkoski T et al. A point mutation inactivating the sulfonylurea receptor causes the severe form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy in Finland. *Diabetes* 1999; 48: 408-15.

