

Hiperglucemia en pacientes con hiperinsulinismo congénito no pancreatizados

Hyperglycemia in non-pancreatectomized patients with congenital hyperinsulinism

María del Carmen de Mingo Alemany, Antonio D. Hidalgo Santos, Francisca Moreno Macián, Sara León Cariñena, Rumiaya Rosenova Ivanova, Marian Macia Escriche

Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Resumen

El hiperinsulinismo congénito (HC) es un trastorno genético que conduce a una secreción aumentada de insulina por las células beta pancreáticas, que genera hipoglucemias graves en la infancia temprana. Mutaciones en *ABCC8* suelen ser la causa más frecuente. Se ha descrito el desarrollo de intolerancia a los hidratos de carbono y diabetes mellitus en la edad adulta en algunos de estos pacientes. Se presentan los casos de dos pacientes varones de 8 y 9 años con hiperinsulinismo congénito difuso por mutación en *ABCC8*, que inicialmente tuvieron hipoglucemias graves y que actualmente presentan hipoglucemias asintomáticas que alternan con hiperglucemia. Se desconoce el mecanismo por el cual, según el momento de la vida, esta misma alteración genética condiciona hipoglucemias severas o hiperglucemia. Son pocos los casos descritos en la literatura sobre el seguimiento a largo plazo de los pacientes afectados de hiperinsulinismo congénito. Por todo ello consideramos necesario el seguimiento de nuestros pacientes a largo plazo.

Palabras clave: *Hiperinsulinismo congénito, diazóxido, hiperglucemia, diabetes mellitus*

Abstract

Congenital hyperinsulinism (CH) is a genetic disorder that leads to increased secretion of insulin by

pancreatic beta cells, which causes severe hypoglycemia in early childhood. Mutations in *ABCC8* are often the most common cause. The development of intolerance to carbohydrates and diabetes mellitus in adulthood has been described in some of these patients. We present two cases of 8 and 9-year-old male patients with diffuse congenital hyperinsulinism due to mutations in *ABCC8*, who initially had severe hypoglycemia and currently present asymptomatic hypoglycemia alternating with hyperglycemia. The mechanism by which, according to the moment of life, the same genetic alteration conditions severe hypoglycemia or hyperglycemia is unknown. There are few cases described in the literature on the long-term follow-up of patients with congenital hyperinsulinism. Therefore, we consider it necessary to monitor patients in the long-term follow-up.

Key Words: *Congenital hyperinsulinism, diazoxide, hyperglycemia, diabetes mellitus*

Introducción

El hiperinsulinismo congénito (HC) es un trastorno genético que conduce a una secreción aumentada de insulina por las células beta pancreáticas. Se trata de un grupo de trastornos heterogéneos con una variabilidad en la edad de inicio, gravedad y capacidad de respuesta al tratamiento médico.

La base genética del HC es conocida y se han descrito mutaciones responsables de esta enfermedad en los genes de *ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *GCK*, *HADH*, *HNF4A*, *SLC16A1* y *UCP2* en pacientes con HC ^(1,2). A día de hoy las mutaciones consideradas patogénicas en el gen *ABCC8* suman 541 (The Human Gene Mutation Database revisado Octubre 2017) ⁽³⁾.

Correspondencia:

Antonio D. Hidalgo Santos
Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario y Politécnico La Fe
Av Fernando Abril Martorell, 106, 46026, Valencia
E-mail: davidhidalgosantos@yahoo.es

Existen 2 tipos histológicos de HC: difuso y focal. Las causas genéticas más comunes del HC de tipo difuso son mutaciones recesivas en los genes *ABCC8* y *KCNJ11* que codifican las subunidades SUR1 y Kir6.2 de los canales K sensibles a la adenosina trifosfato (K-ATP) de la célula beta pancreática. El HC focal es el resultado de una mutación del canal K-ATP heredada paternalmente junto con la pérdida somática de la región 11p15 del cromosoma materno ^(4,5).

Las lesiones del HC pueden ser identificadas mediante PET con L-DOPA fluorada. En la forma focal la exéresis de dichas lesiones resulta curativa. Sin embargo en el HC difuso, las células beta hiperplásicas que secretan la insulina se propagan por todo el páncreas. Hasta hace pocos años el manejo de este tipo de HC podía en ocasiones requerir pancreatometomía subtotal, dada la gravedad de las hipoglucemias y la dificultad de controlarlas con el tratamiento médico del que disponemos. Esta técnica implica el riesgo de hipoglucemias persistentes y diabetes insulino dependiente, por lo que en la actualidad el tratamiento médico a largo plazo ha sido establecido como de primera elección para las formas de HC difuso ⁽⁶⁾.

Se están utilizando varios agentes farmacológicos para conseguir la normoglucemia en pacientes con HC. El diazóxido es el fármaco de primera línea para el tratamiento del HC. Se administra por vía oral y entre los efectos no deseados se incluyen la retención de líquidos así como la hipertricosis generalizada. La terapia médica de segunda línea para los niños que no responden al diazóxido es el octreótido. Éste es un análogo de somatostatina de acción prolongada que inhibe la secreción de insulina distal al canal K-ATP al inducir hiperpolarización de las células beta, inhibición directa de los canales de calcio dependientes del voltaje y eventos más distales en la vía de secreción de insulina. Se administra por vía subcutánea cada 6-8 horas o mediante infusión continua. Los efectos secundarios incluyen la supresión del crecimiento, esteatorrea, colelitiasis y distensión abdominal. Como tercera línea de tratamiento disponemos en el momento actual del Sirolimus, que es un inhibidor de mTOR (mammalian target of rapamycin). Algunos estudios han sugerido que existe una sobreexpresión de la vía mTOR en los acinos pancreáticos de pacientes con hiperinsulinismo difuso ⁽⁷⁾.

La terapia quirúrgica está indicada en los HC focales y los difusos en los que el tratamiento médico es insuficiente para mantener la normoglucemia ⁽⁸⁾.

La evolución clínica de estos pacientes varía desde las hipoglucemias graves en la primera infancia, a la mejoría gradual a lo largo del tiempo, seguido

muy raramente del desarrollo de intolerancia hidrocarbonada en la adolescencia y diabetes mellitus en la etapa de adulto joven ^(9,10). El curso heterogéneo de esta patología así como el poco conocimiento de la evolución a largo plazo de los pacientes con HC no pancreatometomizados hace necesario un seguimiento estrecho, incluso si el hiperinsulinismo se resuelve y finaliza el tratamiento con diazóxido.

A continuación se describen los casos de dos varones en edad escolar afectados de hiperinsulinismo congénito grave portadores de mutación en *ABCC8*. En ambos se había realizado PET con L-Dopa fluorada compatible con hiperinsulinismo difuso. Ambos presentaron hipoglucemias graves en la infancia. En la actualidad, con 8 y 9 años de edad, no tienen hipoglucemias graves, ninguno sigue tratamiento médico y actualmente tienen cifras de hiperglucemia compatibles con glucemia basal alterada en un caso e intolerancia hidrocarbonada en el otro.

Casos clínicos

Caso 1

Varón de 9 años de edad que ingresó por crisis de hipotonía en contexto de hipoglucemia (33 mg/dl) no cetósica a los 16 meses de vida. El paciente había presentado crisis tónico-clónicas que fueron estudiadas por neuropediatría con electroencefalograma normal y sin establecer una causa clara. El déficit de hormonas contrarreguladoras, la alteración de la glucogenólisis, gluconeogénesis y de la betaoxidación de los ácidos grasos fue descartado. En contexto de hipoglucemia presentó los siguientes hallazgos: glucemia 32 mg/dl, insulina 5,1 microUI/ml, péptido C 1,75 ng/ml, relación glucosa/insulina 6,2, cortisol 17,1 microg /100 ml, ACTH 26,9 pg/ml. El paciente inició tratamiento con diazóxido (20 mg/Kg/día) e hidroclorotiazida (6 mg/kg/día) ante la sospecha de hiperinsulinismo. La respuesta al tratamiento fue buena y permitió retirar el aporte de glucosa intravenoso. A los 4-6 años de edad, la frecuencia de hipoglucemias fue muy escasa, por lo que se suspendieron los controles periódicos de glucemia. La dosis de diazóxido se disminuyó progresivamente hasta suspenderlo a los 9 años de vida. El PET con L-DOPA fluorada demostró una forma difusa de HC y el estudio genético detectó en heterocigosis la variante *de novo* c.4656G>A (p.K1552=) (rs145386421) en el gen *ABCC8*. La predicción *in silico* con Mutation Taster indica que es un cambio patogénico debido a que es una variante de baja frecuencia en las bases de datos ExAC y 1000 Genomas. Esta variante es de significado clínico incierto.

Tabla 1. Características casos 1 y 2.

| | PACIENTE 1 | PACIENTE 2 |
|--|--|-------------------------------|
| Edad actual | 9 años | 8 años |
| Edad al debut | 12 meses | 2 meses |
| Clínica al debut | Convulsión | Convulsión |
| Glucemia (mg/dl)/insulin (microUI/ml) al debut | 32 / 5.1 | 26 / 16.7 |
| Tratamiento recibido | Diazóxido, hidroclorotiazida | Diazóxido, hidroclorotiazida |
| Edad suspensión tratamiento | 8 años | 6 años |
| Genética | c.4656G>A (p.K1552=) en gen <i>ABCC8</i> | c.4439A>T en gen <i>ABCC8</i> |
| TTOG* basal | 51 | 65 |
| 60 min | 225 | 157 |
| 120 min | 173 | 111 |
| (mg/dl) | | |

Durante el seguimiento en este último año se objetivaron cifras de glucemia en ayunas superiores a 140 mg/dl así como glucemias postprandiales entre 141 y 191 mg/dl aunque no presentó cifras superiores a 200 mg/dl. La monitorización continua de glucosa intersticial para estudio de las hiperglucemias puso de manifiesto picos de hiperglucemia tanto en ayunas como postprandiales (Figura 1). El test de sobrecarga oral de glucosa mostró cifras de glucemia a las 2 horas compatibles con intolerancia hidr carbonada. (Tabla 1).

Caso 2

Varón de 8 años que ingresó a los 2 meses y 17 días de vida por un episodio de desconexión del medio y movimientos anormales en contexto de hipoglucemia de 27 mg/dl. Durante su ingreso el paciente precisó aportes de glucosa intravenosos y posteriormente orales para la normalización de la glucemia. Bajo vigilancia presentó un nuevo episodio de convulsión por hipoglucemia de 26 mg/dl a las 24 horas del ingreso. Tras el mismo se incrementaron los aportes de glucosa hasta 7,8 mg/Kg/min para mantener la normoglucemia. El electroencefalograma, la ecografía y la RM cerebral fueron normales. Coincidiendo con el último episodio de hipoglucemia se determinaron cortisol y ACTH que fueron normales, insulina de 16,7 microUI/mL, péptido C 2,2 ng/mL, relación glucemia/insulina de 2,3 y cuerpos cetónicos en orina negativos, lo cual fue compatible con hiperinsulinismo. Se inició tratamiento con diazóxido 20 mg/Kg/día e hidroclorotiazida 6 mg/Kg/día. El estudio genético detectó en heterocigosis la mutación c.4439A>T (p.N1480I) en el gen *ABCC8*. Esta mutación no se ha detectado en los padres del paciente. Estudios recientes han valida-

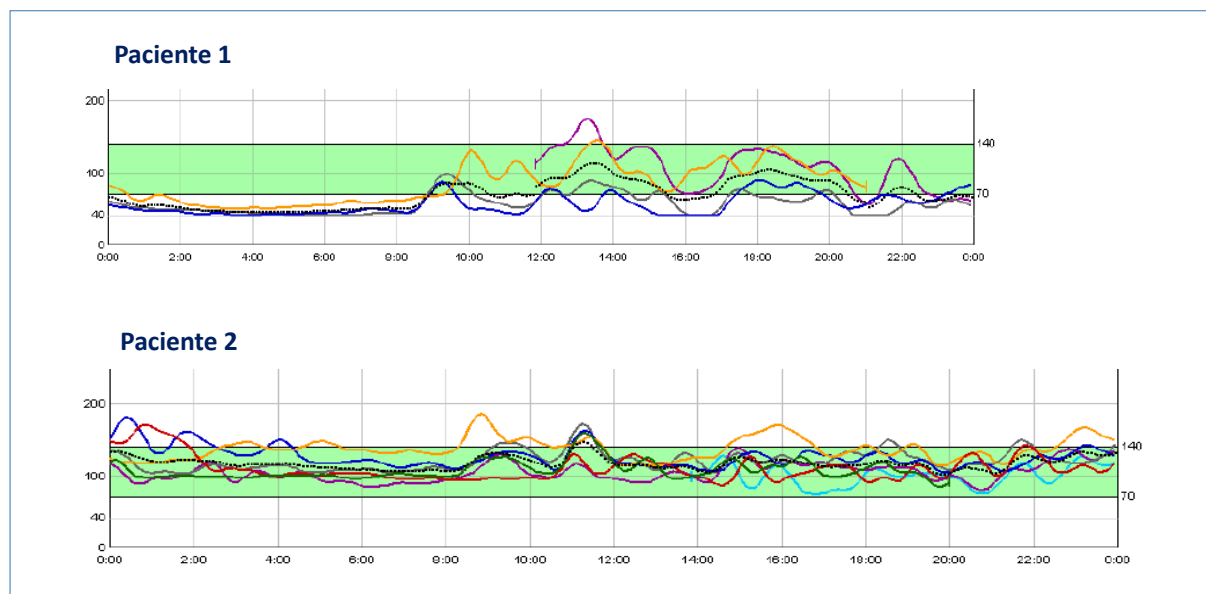
do que dicha mutación [también descrita como c.4442A>T (p.N1481I)] es una mutación dominante⁽¹¹⁾. El PET con L-DOPA fluorada fue compatible con forma difusa de la enfermedad. Bajo el tratamiento con diazóxido persistió alguna hipoglucemia leve los primeros años de vida. Posteriormente las hipoglucemias se fueron espaciando y a los 8 años se suspendió la medicación. Unos meses antes de la retirada de la misma se objetivaron valores de glucemia compatibles con alteración de la glucosa en ayunas. Algunos valores de glucemia en ayunas fueron de hasta 199 mg/dl, alternando con controles de glucemia normales. En el registro continuo de glucosa intersticial se detectaron hipoglucemias leves de predominio nocturno con hiperglucemias leve-moderadas (Figura 1). El test de sobrecarga oral de glucosa fue normal (Tabla 1).

Discusión

Una proporción significativa de los pacientes afectados de HC difuso tratados con terapia médica experimentan mejoría clínica en la edad escolar. Sin embargo incluso en remisión clínica, las anomalías bioquímicas persisten, con una respuesta insulínica alterada a la glucosa⁽¹²⁾. Se han descrito casos de algunos pacientes que desarrollan intolerancia a los hidratos de carbono y diabetes mellitus en la adolescencia y edad adulta temprana.

La evolución desde un estado hiperinsulinémico al nacimiento hasta una disminución en la secreción de insulina de forma más tardía ha sido recogida en la literatura en pacientes portadores de mutaciones en *ABCC8*⁽¹³⁾. También está descrito el desarrollo de diabetes tipo MODY en la adolescencia en casos de HC por mutaciones en el gen *HNF4A*⁽¹⁴⁾.

Figura 1. Registro continuo de glucosa intersticial de los pacientes.



Se han postulado varias hipótesis para intentar explicar por qué a largo plazo aparece la hiperglucemia cuando previamente esta enfermedad condicionaba hipoglucemias graves. Algunas hipótesis implican al deterioro dependiente de la edad en la regeneración de la célula beta pancreática⁽¹⁵⁾. Martínez *et al*⁽¹⁶⁾ describieron 2 pacientes con HC y mutaciones dominantes en *ABCC8* que desarrollaron diabetes en algún momento de su evolución. Uno de ellos es portador de una mutación en heterocigosis en *ABCC8* que presentó hipoglucemia transitoria y más tarde desarrolló diabetes durante la infancia y otro paciente portador de una mutación nueva en heterocigosis en *ABCC8* heredada de su madre y su abuela, ambas diagnosticadas de diabetes. Si bien nuestro paciente del caso 2 es portador de la mutación c.4442A>T (p.N1481I) descrita como mutación dominante, actualmente no está claro que estas mutaciones predispongan al desarrollo de diabetes mellitus en la edad adulta⁽¹⁷⁾. Por otro lado, Huopio *et al*⁽¹⁸⁾ describieron una mutación inactivante y dominante en *ABCC8* (E1506K) que causó la progresión de HC a diabetes mellitus en un adulto joven. En su estudio, los adultos heterocigotos para esta mutación, en particular, mostraron una capacidad de secreción reducida de insulina y sólo un paciente en edad adulta presentó intolerancia hidrocarbonada. Además, los individuos que desarrollaron diabetes mellitus mostraron resistencia a la insulina (hasta 3/4 presentaron sobrepeso). Establecieron la hipótesis de que el defecto primario de secreción de insulina puede estar relacionado con la apoptosis de las células beta debido a las concentraciones elevadas de calcio intracelular y que la resistencia a la insulina que acompaña a estos pacientes puede ser la razón de la conversión de tolerancia alterada a diabetes me-

litis. Este aumento en la apoptosis en las células beta podría explicar la disminución de la capacidad de secreción de insulina en estos individuos. En la misma línea, Abdulhadi-Atwan *et al*.⁽¹⁹⁾ describieron un paciente con HC debido a una mutación de novo en *ABCC8* que desarrolló diabetes mellitus a los 10,5 años de edad, siendo el paciente obeso (IMC 30,2 kg/m²), lo que respalda la hipótesis de que la resistencia a la insulina junto con una mutación dominante en el canal K-ATP pueden predisponer al desarrollo de diabetes mellitus.

Conclusiones

Sabemos que la evolución natural los pacientes con HC es hacia la mejoría de las hipoglucemias en edad escolar, pero se desconoce el estado de estos pacientes en la edad adulta y no sabemos cuántos de ellos desarrollan hiperglucemias con el tiempo. Por ello consideramos que es muy importante el seguimiento a largo plazo de estos pacientes, incluso aunque el hiperinsulinismo se resuelva y finalice el tratamiento médico.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

Referencias Bibliográficas

1. Meissner T, Mayatepek E. Clinical and genetic heterogeneity in congenital hyperinsulinism. *Eur J Pediatr*. 2002;161;6-20.

2. Stanley CA. Perspective on the Genetics and Diagnosis of Congenital Hyperinsulinism Disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:815-26.
3. Stenson PD, Mort M, Ball EV, Shaw K, Phillips A, Cooper DN. The human gene mutation database: Building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine. *Hum Genet* 2014; 133:1-9.
4. Kowalewski AM, Szyłberg Ł, Kasperska A, Marszałek A. The diagnosis and management of congenital and adult-onset hyperinsulinism (nesidioblastosis) - literature review. *Pol J Pathol.* 2017;68:97-101.
5. Lee BH, Lee J, Kim JM, Kang M, Kim GH, Choi JH, et al. Three novel pathogenic mutations in KATP channel genes and somatic imprinting alterations of the 11p15 region in pancreatic tissue in patients with congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr.* 2015;83:204-10.
6. Welters A, Lerch C, Kummer S, Marquard J, Salgin B, Mayatepek E, Meissner T. Long-term medical treatment in congenital hyperinsulinism: a descriptive analysis in a large cohort of patients from different clinical centers. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:150.
7. Alexandrescu S, Tatevian N, Olutoye O, Brown RE. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: constitutive activation of the mTOR pathway with associated exocrine-islet transdifferentiation and therapeutic implications. *Int J Clin Exp Pathol.* 2010;3:691-705.
8. Ahmad N, Sharkia M, Stewart L. Long term medical treatment of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia. *J Endocrinol Diab.* 2014;1:4.
9. Kapoor RR, Flanagan SE, Ellard S, Hussain K. Congenital hyperinsulinism: marked clinical heterogeneity in siblings with identical mutations in the *ABCC8* gene. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76:312-3.
10. Markham L. Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Infants. *Newborn Infant Nurs Rev.* 2003;3:156-167.
11. Saint-Martin C, Zhou Q, Martin GM, Vaury C, Leroy G, Arnoux JB et al. Monoallelic *ABCC8* mutations are a common cause of diazoxide-unresponsive diffuse form of congenital hyperinsulinism. *Clin Genet.* 2015;87:448-54.
12. Tyrrell VJ, Ambler GR, Yeow WH, Cowell CT, Si-link M. Ten years' experience of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *J Paediatr. ChildHealth.* 2001;37:483-488.
13. Gussinyer M, Clemente M, Cebrián R, Yeste D, Albisu M, Carrascosa A. Glucose intolerance and diabetes are observed in the long-term follow-up of non-pancreatetectomized patients with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy due to mutations in the *ABCC8* gene. *Diabetes Care.* 2008;31:1257-9.
14. McGlacken-Byrne SM, Hawkes CP, Flanagan SE, Ellard S, McDonnell CM, Murphy NP. The evolving course of HNF4A hyperinsulinaemic hypoglycaemia--a case series. *Diabet Med.* 2014 Jan;31:e1-5.
15. Ellard S, Colclough K. Mutations in the Genes Encoding the Transcription Factors Hepatocyte Nuclear Factor 1 Alpha (HNF1A) and 4 Alpha (HNF4A) in Maturity-Onset Diabetes of the Young. *Hum Mutat.* 2006;27:854-69.
16. Martínez R, Fernández-Ramos C, Vela A, Velayos T, Aguayo A, Urrutia I et al. Clinical and genetic characterization of congenital hyperinsulinism in Spain. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:717-26.
17. Pinney SE, MacMullen C, Becker S, Lin YW, Hanna C, Thornton P, et al. Clinical characteristics and biochemical mechanisms of congenital hyperinsulinism associated with dominant KATP channel mutations. *J Clin Invest.* 2008;118:2877-86.
18. Huopio H, Reimann F, Ashfield R, Komulainen J, Lenko HL, Rahier J, et al. Dominantly inherited hyperinsulinism caused by a mutation in the sulfonylurea receptor type 1. *J Clin Invest.* 2000;106:897-906.
19. Abdulhadi-Atwan M, Bushman J, Tornovsky-Babaey S, Perry A, Abu-Libdeh A, Glaser B, et al. Novel de novo mutation in sulfonylurea receptor 1 presenting as hyperinsulinism in infancy followed by overt diabetes in early adolescence. *Diabetes* 2008;57:1935-1940.