

Síndrome de Hiperinsulinismo-Hiperamoniemia. ¿Existe una correlación genotipo-fenotipo?

Ana Pilar Nso-Roca¹, Francisco Carratalá Marco², Jose María Donate Legaz³,
Ana De La Morena Campillo⁴, Mercedes Juste Ruiz⁴

¹Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario San Juan de Alicante. Alicante.

²Unidad de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario San Juan de Alicante. Alicante.

³Endocrinología Pediátrica. Hospital Santa Lucía de Cartagena. Murcia.

⁴Servicio de Pediatría. Hospital Universitario San Juan de Alicante. Alicante.

Resumen

El síndrome de Hiperinsulinismo-Hiperamoniemia (HI-HA) es una forma de hiperinsulinismo congénito. Se debe a mutaciones en el gen de la glutamato deshidrogenasa (GLUD1) y se caracteriza por episodios recurrentes de hipoglucemia sintomática junto con elevación persistente de las cifras de amonio. Se ha descrito su asociación con epilepsia en casos con mutaciones en los exones 6 y 7 pero la sintomatología clínica es heterogénea.

Presentamos un caso de HI-HA asociado a epilepsia e hipocrecimiento. Se trata de una niña diagnosticada de HI-HA a los 7 meses tras un episodio de hipoglucemia sintomática (29 mg/dl) con insulina 7,9 μ UI/ml y amonio 187 μ mol/l. Recibe tratamiento con diazóxido con buena respuesta y el estudio genético objetiva una mutación en el exón 11 del gen de la glutamato deshidrogenasa (GLUD1). A los 5 años de vida, desarrolla una epilepsia mioclónica y, a partir de los 6 años de edad, inicia una disminución de la velocidad de crecimiento con una talla a los 10 años de 122 cm (-3,06 SDS). Se realiza un test de clonidina, con un pico de GH de 5,8 ng/ml.

El síndrome HI-HA es una entidad a considerar en el diagnóstico diferencial de los hiperinsulinismos congénitos. Suele presentar buena respuesta inicial al diazóxido pero, evolutivamente, pueden surgir patologías asociadas como la epilepsia. Nuestro caso asocia, además, un déficit de GH. Además del diagnóstico y tratamiento precoces de esta entidad, es fundamental el seguimiento estrecho por la posibilidad de aparición de otras patologías asociadas.

Palabras clave: Hiperinsulinismo, Hiperamoniemia, Glutamato deshidrogenasa, Epilepsia, Talla baja.

Hyperinsulinism-Hyperamoniemia syndrome. A genotype-phenotype correlation? Abstract

The Hyperinsulinism-Hyperammonemia syndrome (HHS) is a form of congenital hyperinsulinism. It is the result of mutations in the glutamate dehydrogenase gene (GLUD1) and it is characterized by recurrent episodes of symptomatic hypoglycaemia in combination with a persistently elevated serum ammonia concentration. Epilepsy has been described in cases with mutations in exons 6 and 7 but clinical presentation is heterogeneous.

Here we report a case of HHS associated with epilepsy and short stature. A girl was diagnosed of having HHS at 7 months of age after an episode of symptomatic hypoglycaemia (29 mg/dl) with insulin 7.9 μ UI/ml and ammonia 187 μ mol/l. She received diazoxide treatment with good response and genetic study detected a mutation in exon 11 of glutamate dehydrogenase gene. At 5 years old, she develo-

Correspondencia:

Ana Pilar Nso-Roca.
Endocrinología Pediátrica.
Hospital Universitario San Juan de Alicante.
Carretera Nacional 332 de Valencia-Alicante, s/n.
03550 Alicante.
Tel. 965938684
E-mail: ananso@yahoo.es

ped myoclonic epilepsy and at 6 years of age, she started a decrease in growth rate with a stature 122 cm at 10 years old (-3,06 SDS). Clonidine test detected a GH peak response of 5.8 ng/ml.

HHS has to be considered in the differential diagnosis of congenital hyperinsulinisms. It usually has good response to diazoxide but can be associated with pathologies as epilepsy. Our case also associates GH deficiency. In addition to early diagnosis and treatment of this condition, it is essential to closely monitor the potential development of other associated diseases.

Key Words: *Hyperinsulinism, Hyperammonemia, Glutamate dehydrogenase, Epilepsy, Short stature.*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Hiperinsulinismo-Hiperamoniemia (HI-HA) es la segunda forma más frecuente de hiperinsulinismo congénito⁽¹⁾. En esta entidad, el aumento de la liberación de insulina se debe a un aumento de la función de la enzima mitocondrial glutamato deshidrogenasa (GDH). Esta hiperactividad está ocasionada por una disminución de la sensibilidad enzimática a la inhibición alostérica realizada por la guanosina trifosfato (GTP)^(2, 3, 4). Dicha alteración es el resultado de mutaciones reguladoras en el gen *GLUD1* (cromosoma 10q23.3), habiéndose descrito mutaciones en los exones 6, 7, 11 y 12 de dicho gen.

La principal característica clínica de esta patología es la presencia de episodios recurrentes de hipoglucemia sintomática en combinación con niveles persistentemente elevados de las cifras de amonio en sangre⁽¹⁾. La hipoglucemia en estos pacientes es característicamente sensible a la ingesta proteica. La hiperamoniemia, a diferencia de los trastornos del ciclo de la urea, es muy estable, no varía con el ayuno ni con la ingesta y es asintomática.

En los últimos años, sin embargo, se han descrito casos de HI-HA asociados con epilepsia y trastornos del aprendizaje; concretamente, en pacientes que presentaban mutaciones en los exones 6 y 7⁽⁵⁾.

No obstante, la sintomatología clínica es heterogénea y no se han encontrado correlaciones claras entre fenotipo y genotipo.

Presentamos un caso de síndrome HI-HA asociado a epilepsia y a talla baja patológica.

CASO CLÍNICO

Se trata de una niña, hija de padres consanguíneos en segundo grado, sin otros antecedentes

prenatales de interés. Nacida de parto eutócico a las 41 semanas de edad gestacional. El peso al nacimiento fue de 3060 gr (-0.72 SDS), talla 51 cm (0.56 SDS) y perímetro cefálico 35 cm (0.4 SDS). Se expresan los datos antropométricos según tablas del estudio español de crecimiento 2008⁽⁶⁾. Preciso ingreso neonatal por depresión respiratoria inmediata e hipotonía axial leve (Apgar 4/7/9), resultando normales las exploraciones complementarias y siendo dada de alta sin complicaciones.

A los 7 meses de edad, presentó un episodio de convulsión tónico-clónica en el contexto de hipoglucemia (29 mg/dl). La exploración física fue normal. El test de ayuno y los aminoácidos en sangre fueron normales (Tabla 1). El resto de estudio bioquímico, la ecografía abdominal y transfontanelar y la resonancia magnética cerebral y supraselar fueron normales. Se diagnosticó de síndrome HI-HA y se inició tratamiento con diazóxido (6 mg/kg/día) con buena respuesta.

Posteriormente, se realizó el estudio genético de mutaciones del gen *GLUD1* en el Centro Inmunológico de Cataluña. El análisis confirmó un cambio C>T en heterocigosis en la posición c.1493 que daba lugar a un cambio aminoacídico p.Ser498Leu. Esta mutación de novo se hallaba en el exón 11 del gen.

A los 5 años de vida, la niña desarrolló una epilepsia mioclónica de difícil control terapéutico, que requirió terapia combinada con lamotrigina y levetiracetam.

A los 6 años de edad, persistía una aceptable evolución de las crisis convulsivas y un buen control de las glucemias con diazóxido a 8,5 mg/kg/día. Sin embargo, inició una disminución de la velocidad de crecimiento, siendo la talla a los 6 años de 105 cm (-1,8 SDS) y a los 10 años de 122 cm (-3,06 SDS).

La exploración física a los 10 años fue normal salvo por la presencia de hipertriosis (Figura 1) y una mancha café con leche en el hemiabdomen y periné derechos (Figura 2). En cuanto al desarrollo puberal, presentaba pubarquia estadio Tanner 3, axilarquia y telarquia estadio Tanner 1. El peso era 24,5 kg (-1.58 SDS), IMC 16,4 (-0.68 SDS) y velocidad de crecimiento 3,4 cm/año (-2.1 SDS, para maduradoras intermedias⁽⁷⁾). La edad ósea estaba un año retrasada y el pronóstico de talla adulta era 145,1 cm (-2.86 SDS), siendo la talla diana de 160,4 cm (-0.53 SDS).

Se realizó control analítico con hemograma normal salvo neutrofilia leve. El perfil hormonal resultó normal, incluida la testosterona que se solicitó por la hipertriosis (Tabla 1).

Tabla 1. Resultados de los estudios analíticos y hormonales de la paciente.

Test de ayuno a los 7 meses de edad (valor normal del laboratorio)	
Glucosa a las 3 h de ayuno (mg/dl)	41 (70-105)
Láctico (mmol/l)	2,4 (0,5-2,2)
Amonio (μmol/l)	187 (18-72)
Carnitina (nmol/ml)	44 (35-83)
β-hidroxibutirato (mg/dl)	< 1 (0-4,4)
Insulina (μU/ml)	7,9 (4-25)
Péptido C (ng/dl)	1,9 (1-5)
Cetonuria	Negativa
Control analítico a los 10 años de edad (valor normal del laboratorio)	
Hemoglobina (g/dl)	14,9 (12-15)
Leucocitos/μl	7.200 (3.500-12.000) 35% neutrófilos, 42% linfocitos, 13,7% eosinófilos
Plaquetas/μl	246.000 (140.000-500.000)
Glucosa (mg/dl)	78 (70-105)
Insulina (μU/ml)	2,6 (4-25)
Péptido C (ng/dl)	0,6 (1-5)
T4L (ng/dl)	1,04 (0,7-1,6)
TSH (μU/ml)	0,92 (0,35-5)
LH (mU/ml)	<0,10 (2,6-26)
FSH (mU/ml)	2,29 (3,3-21)
DHEA (μg/ml)	0,81 (0,34-2,8)
Testosterona total (ng/ml)	0,02 (0,02-0,1)
Estradiol (pg/ml)	< 10 (35-169)
Prolactina (ng/ml)	9,92 (1,4-30)
Amonio (μmol/l)	> 190 (18-72)
ACTH (pg/ml)	9,6 (9-52)
Cortisol (μg/dl)	11,5 (4-28)
IFG-1 (ng/ml)	162 (76-550)
IGFBP3 (μg/ml)	3,5 (1,53-6,08)
HbA1c (%)	5 (4-6,5)

Dada la llamativa alteración de la talla, se realizó un test de clonidina que objetivó un pico de GH de 5,8 ng/ml. La resonancia magnética nuclear hipofisaria no detectó alteraciones. Se remitió para valoración de tratamiento con hormona de crecimiento e inició tratamiento con somatropina (0,035 mg/kg/día) a los 11 años y 5 meses.

La evolución fue favorable, con una velocidad de crecimiento de 10,9 cm/año (+3.25 SDS) tras 6 meses de tratamiento, en el contexto de un discreto inicio de telarquia (Figura 3). En el último control clínico, a los 12 años de edad, la niña seguía estable con diazóxido a 5,5 mg/kg/día.

DISCUSIÓN

El síndrome HI-HA es un tipo de hiperinsulinismo congénito que se caracteriza por la presencia de episodios de hipoglucemia asociados a hiperamoniemia mantenida. Está producido por mutaciones en el gen *GLUD1*, que codifica para la GDH. Dichas mutaciones han sido descritas en los exones 6, 7, 11 y 12 del gen^(4, 8) y hasta en el 80% de los casos, son mutaciones de novo⁽¹⁾. La mutación de nuestra paciente era de novo, siendo los padres no portadores y se encuentra descrita en la base de datos Human Gene Mutation Database y en el National Center for Biotechnology Information como polimorfismo clínicamente asociado.

La GDH es una enzima de la matriz mitocondrial que se expresa en las células beta pancreáticas, hígado, cerebro y riñón⁽¹⁾ y está implicada en la respuesta de insulina mediada por aminoácidos. En estos casos, la actividad enzimática de la GDH está aumentada por una falta de inhibición por parte del GTP y se produce un aumento del cociente ATP/ADP que conduce a un aumento de la liberación de insulina. Esta hiperactividad de la GDH ocasiona también un aumento de la amoniogénesis hepática^(1, 2), aunque los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en la hiperamoniemia no están del todo aclarados^(9, 10).

Clínicamente, los episodios de hipoglucemia son sintomáticos y se inician, como en el caso presentado, durante el periodo de lactante^(1, 2). Nuestra paciente presentó una hipotonía neonatal autolimitada. Las exploraciones complementarias iniciales fueron normales pero no se determinó la glucemia en el momento agudo y esta clínica neurológica, aunque leve, podría ser una manifestación temprana del hiperinsulinismo, ya que se han descrito casos de HI-HA de debut tan precoz como en la primera hora de vida^(1, 11).

El tratamiento con diazóxido es eficaz porque impide el cierre de los canales K-ATP, dificultando la despolarización de la célula beta pancreática y la liberación de insulina^(1, 2). Sin embargo, no está exento de efectos secundarios a largo plazo⁽¹²⁾, como la hipertricosis y la eosinofilia presentes en nuestra paciente. Es característico de esta entidad que las hipoglucemias se acentúen tras la ingesta proteica, fenómeno por el cual este cuadro ha sido previamente conocido como hipoglucemia leucinsensible^(1, 13, 14). Por este motivo, se recomienda a los pacientes evitar una dieta rica en proteínas y acompañar la ingesta proteica de aporte de hidratos de carbono.

En cuanto a la hiperamoniemia que presentan de forma persistente estos pacientes, es típicamente asintomática y no responde al tratamiento habitual.



Figura 1. Hipertricotosis durante el tratamiento con diazóxido.



Figura 2. Mancha café con leche en hemiabdomen y periné derechos.

No se conocen del todo los mecanismos fisiopatológicos de esta alteración, aunque se cree que es debida a que la hiperactividad de la GDH en el tejido cerebral disminuye el pool de glutamato y de N-acetilglutamato, implicado en la detoxificación del amonio en el ciclo de la urea⁽¹⁾.

En los últimos años, se ha descrito la asociación de este síndrome con el desarrollo de alteraciones neurológicas, principalmente epilepsia y trastornos del aprendizaje^(1, 9, 10, 11). La epilepsia suele consistir en convulsiones mioclónicas generalizadas resistentes al tratamiento habitual, como es el caso de nuestra paciente. Podría ser el resultado de un daño cerebral debido a las hipoglucemias recurrentes, la hiperamonemia crónica y a que el descenso cerebral de glutamato ocasione un desequilibrio neurotransmisor glutamato/GABA^(9, 10, 11). Sin embargo, se desconocen las causas últimas de esta clíni-

ca y los estudios de imagen de casos previos (15), al igual que en la paciente presentada, no encuentran lesiones.

En la literatura, se ha sugerido una probable relación genotipo-fenotipo, ya que la presencia de epilepsia se ha descrito típicamente en casos con mutaciones en los exones 6 y 7 del gen^(1, 9, 11, 15). Sin embargo, nuestra paciente presentaba una epilepsia mioclónica resistente al tratamiento estando localizada su mutación en el exón 11.

Además, el caso presentado asocia dos características fenotípicas más: de un lado, la llamativa mancha café con leche que no ha sido descrita previamente en estos pacientes y desconocemos hasta qué punto podría estar relacionada con la enfermedad y los síntomas neurológicos y por otro lado, la talla baja. En estudios previos, no se

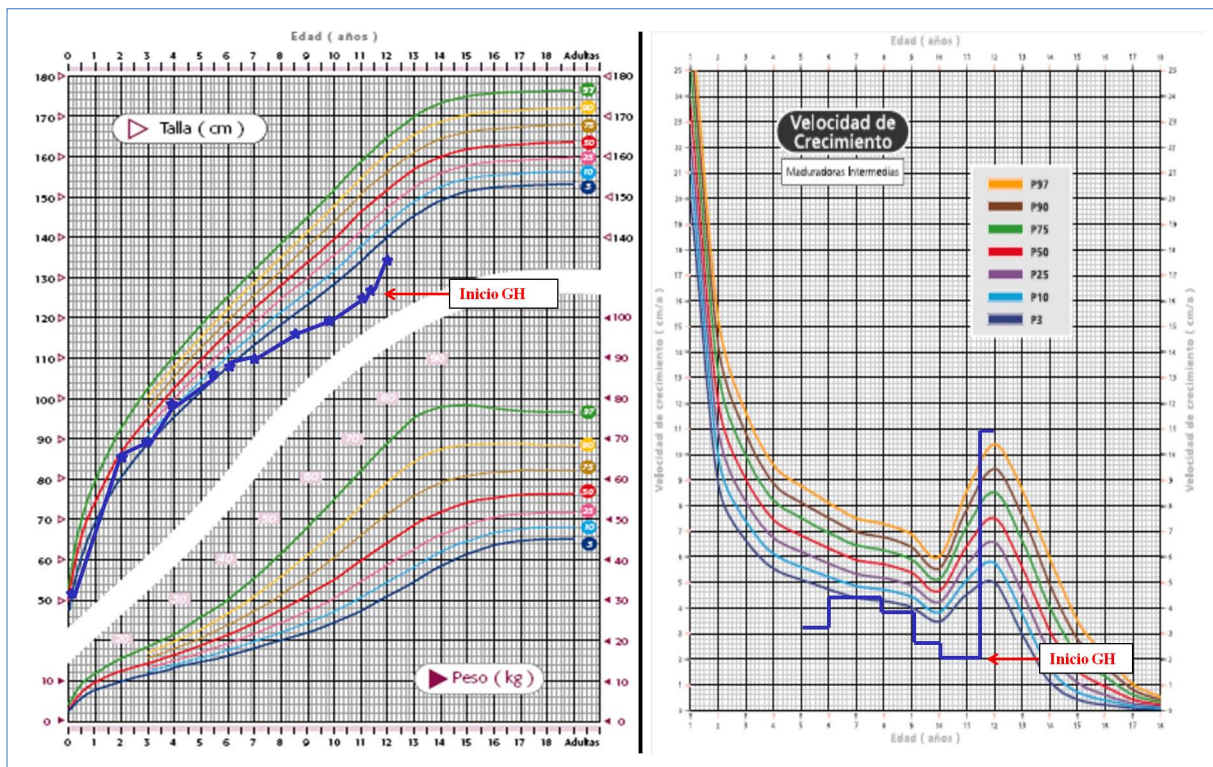


Figura 3. Gráficas de talla y velocidad de crecimiento de la paciente.

hace referencia a alteraciones del crecimiento, ni como característica fenotípica de estos pacientes ni como efecto secundario del tratamiento farmacológico^(12, 16). Stanley et al⁽⁴⁾ analizaron las mutaciones del gen *GLUD1* en 48 pacientes con síndrome HI-HA y el 52% de ellas afectaban a los exones 11 y 12, sin hacer referencia a alteraciones de la talla. Únicamente hemos detectado un trabajo en el que se describe una paciente de síndrome HI-HA con un déficit de hormona de crecimiento de debut en el primer año de vida, que respondió bien al tratamiento⁽¹⁷⁾. La niña tenía una mutación en el exón 11, al igual que nuestro caso. Sin embargo, nuestra paciente manifestó una alteración tardía del crecimiento, a partir de los 6 años de edad.

El pronóstico de este hiperinsulinismo suele ser bueno. Nuestra paciente está bien controlada con diazóxido, habiendo podido reducir la dosis un 35%. Se ha descrito previamente una disminución de las necesidades de diazóxido en estos pacientes a partir de la adolescencia⁽¹²⁾, aunque esta reducción de las necesidades terapéuticas en nuestro caso podría ser el resultado de un aumento de glucemia secundario al tratamiento con hormona de crecimiento.

Sin embargo, dada la posibilidad de asociación del síndrome HI-HA con otras patologías, la calidad de vida de los pacientes dependerá de las alteracio-

nes asociadas. Nuestra paciente está presentando una buena respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento aunque la epilepsia es de difícil control con terapia múltiple. Además, presenta problemas de adaptación en la escuela por la talla baja, la hipertricosis y la presencia de crisis convulsivas frecuentes.

CONCLUSIONES

El síndrome HI-HA es una entidad a considerar en el diagnóstico diferencial de los hiperinsulinismos congénitos ya que su detección temprana evita la agresividad en el diagnóstico y permite un adecuado manejo. Suele tratarse de un hiperinsulinismo que responde bien al tratamiento con diazóxido pero, evolutivamente, pueden surgir patologías asociadas como la epilepsia. Nuestro caso es, hasta donde sabemos, el segundo en el que se describe una asociación con el déficit de GH.

En conclusión, los síntomas del síndrome HI-HA son heterogéneos en los distintos pacientes y la localización de las mutaciones no parece afectar al fenotipo. Sin embargo, el conocimiento de este síndrome se basa todavía en series pequeñas de casos. Además del diagnóstico y tratamiento precoces de esta entidad, es fundamental el seguimiento estrecho por la posibilidad de aparición de otras patologías asociadas.

Referencias Bibliográficas

- Palladino AA, Stanley CA. The hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(3):171-8.
- Montero C, Pozo J, Muñoz MT, Martos G, Donoso MA, Rubio O, et al. Síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemiapor mutación de novo en el exón 7 (G979A) del gen GLUD-1, con excelente respuesta a diazóxido. *An Pediatr (Barc)*. 2004;61(5): 433-7.
- Huijmans JG, Duran M, de Klerk JB, Rovers MJ, Scholte HR. Functional hyperactivity of hepatic glutamate dehydrogenase as a cause of the hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome: effect of treatment. *Pediatrics*. 2000;106(3):596-600.
- Stanley CA, Fang J, Kutyna K, Hsu B, Ming JE, Glaser B, et al. Molecular Basis and Characterization of the Hyperinsulinism/Hyperammonemia Syndrome. Predominance of Mutations in Exons 11 and 12 of the Glutamate Dehydrogenase Gene. *Diabetes*. 2000;49(4):667-73.
- Bahi-Buisson N, Roze E, Dionisi C, Escande F, Valayannopoulos V, Feillet F, et al. Neurological aspects of hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(12): 945-9.
- Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:552-69.
- Carrascosa A, Audí L, Bosch-Castañé J, Gussinyé M, Yeste D, Albisu MA et al. Influencia de la edad de inicio del brote de crecimiento puberal en la talla adulta. *Med Clin (Barc)*. 2008; 130(17):645-9.
- MacMullen C, Fang J, Hsu BY, Kelly A, de Lonlay-Debeney P, Saudubray JM, et al. Hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome in children with regulatory mutations in the inhibitory guanosine triphosphate-binding domain of glutamate dehydrogenase. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1782-7.
- Kapoor RR, Flanagan SE, Fulton P, Chakrapani A, Chadeaux B, Ben-Omran T, et al. Hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome: novel mutations in the GLUD1 gene and genotype-phenotype correlations. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(5):731-5.
- Bahi-Buisson N, El Sabbagh S, Soufflet C, Escande F, Boddaert N, Valayannopoulos V, et al. Myoclonic absence epilepsy with photosensitivity and a gain of function mutation in glutamate dehydrogenase. *Seizure*. 2008;17(7):658-64.
- Pérez F, Sempere J, García G, Chamorro MI, Romero M. Síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemia y epilepsia mioclónica grave de la infancia. *Neurología*. 2011;26(4):248-52.
- Guerrero-Fernández J, González I, Espinoza L, Gracia R. Hiperinsulinismo congénito. Revisión de 22 casos. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65(1):22-31.
- Cochrane WA, Payne WW, Simpkins MJ, Woolf LI. Familial hypoglycemia precipitated by amino acids. *J Clin Invest*. 1956;35(4):411-22.
- Grumbach MM, Kaplan SL. Amino acid and alpha-keto acid induced hyperinsulinism in the leucine sensitive type of infantile and childhood hypoglycemia. *J Pediatr*. 1960;57:346-62.
- Kelly A, Stanley CA. Neurological aspects in hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(12):888.
- Kitaura J, Miki Y, Kato H, Sakakihara Y, Yanagisawa M. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia associated with persistent hyperammonemia. *Eur J Pediatr* 1999;158(5):410-3.
- Ihara K, Miyako K, Ishimura M, Kuromaru R, Wang HY, Yasuda K, et al. A case of hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome with reduced carbamoyl-phosphate synthetase-1 activity in liver: a pitfall in enzymatic diagnosis for hyperammonemia. *J Inher Metab Dis*. 2005;28(5): 681-7.