

Actualización en el abordaje diagnóstico de la hipoglucemia

Update on the diagnostic approach of hypoglycemia

Isabel Leiva Gea¹, M.F. Martos Lirio², Leopoldo Tapia Ceballos¹

¹Hospital Materno Infantil Regional de Málaga

²Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

Definición de hipoglucemia

Existen controversias en la definición de hipoglucemia debido a:

- No es posible identificar un valor de glucosa plasmática que cause lesión cerebral y ésta puede estar influenciada por otros factores, como la duración y el grado de hipoglucemia.
- Factores técnicos que pueden influir en imprecisiones en la determinación de la glucosa, lo que puede complicar la interpretación de cualquier valor individual.
- Los umbrales para respuestas cerebrales específicas a la hipoglucemia pueden ser alterados por la presencia de fuentes de energía alternativas, como cuerpos cetónicos y por antecedente reciente de hipoglucemia.

1. Regulación de la glucosa maternofetal

Durante el embarazo, la glucemia fetal depende de la materna; en cambio, la insulina materna no pasa la barrera placentaria y el feto produce su propia insulina, que es un factor determinante del crecimiento fetal. El nivel de glucosa en sangre de cordón será el punto de partida en el nacimiento, posteriormente se produce el nadir hasta de 25 mg/dL al cesar los aportes de glucosa con el clampaje del cordón, y remonta hasta 45-60 mg/dL a la hora o dos horas de vida. El nivel de glucosa que suprime la secreción de insulina es

más bajo durante las primeras horas de vida. Se ha postulado que este hecho se debería a la persistencia transitoria de un mecanismo adaptativo fetal desarrollado para mejorar el crecimiento intraútero, ya que permitiría mantener la secreción basal de insulina y un crecimiento normal cuando la glucemia materna, y con ella la fetal, bajan como consecuencia del ayuno o de la disminución de nutrientes, disponiendo el feto como nutriente alternativo los cuerpos cetónicos maternos¹.

En el nacimiento, las enzimas de la gluconeogénesis están aún inmaduras, así que se iniciará la glucogenólisis estimulada por el glucagón y la epinefrina. Los depósitos de glucógeno se establecen durante el tercer trimestre, por lo que los recién nacidos prematuros, de bajo peso y de crecimiento intrauterino retardado los tendrán disminuidos. A las 2-3 horas de vida comenzará la lactancia materna y se iniciará la gluconeogénesis y la cetogénesis con la ayuda de la hormona de crecimiento y del cortisol, que ya está instaurada a las 12 horas de vida. A las 48 horas de vida un neonato sano habrá llevado a cabo la adaptación metabólica con glucemias normales y los mecanismos de contrarregulación ya establecidos, incluyendo la elevación del umbral para la supresión de insulina a 80-85 mg/dL².

Como resumen:

- En el feto, la media de glucosa es de 54 mg/dL, 10 mg/dL inferior que la de la madre.

- Tras el nacimiento el nivel de glucosa desciende hasta 25-35 mg/dL, y aumenta a 45-60 mg/dL en las primeras dos horas de vida.
- Pasadas las 48 horas, la concentración de glucosa es superior a 60 mg/dL con los mismos mecanismos contrarreguladores ante una hipoglucemia que un niño mayor o un adulto.

2. Hipoglucemia neonatal

Se define como un nivel de glucosa en sangre persistentemente bajo, pero sin signos clínicos anormales o un único nivel bajo de glucosa en sangre de un recién nacido que presenta signos clínicos anormales^{3,4}.

A pesar de que la hipoglucemia no se puede definir con un valor numérico, tradicionalmente se ha admitido el límite de 47 mg/dL, valor extrapolado de un estudio observacional en los años ochenta⁵.

La Pediatric Endocrine Society determinó en 2015 hipoglucemia en los recién nacidos sintomáticos en las primeras 24 horas con un valor inferior a 50 mg/dL.

Los valores aceptados por la Academia Americana de Pediatría son más bajos y diferentes según las horas de vida del recién nacido (Tabla I). Su objetivo es evitar el sobrediagnóstico de la hipoglucemia neonatal y sus consecuencias perjudiciales, como ingresos innecesarios con la separación materna y dificultad de la lactancia materna que conlleva. Además, sigue sin estar claro que se obtenga beneficio alguno con el tratamiento de esta hipoglucemia.

2.1. Clasificación de la hipoglucemia neonatal

Según el momento de su aparición tendremos:

- Hipoglucemia neonatal precoz: la que se presenta en las primeras 48 horas de vida. Si se repite cuatro o más veces en estas primeras 48 horas, se denominará recurrente, y, si se mantiene más allá de 48 horas, persistente⁷.

- Hipoglucemia neonatal tardía: la que se presenta a partir de las 48 horas de vida.

¿Cuándo se debe sospechar una hipoglucemia persistente⁷?

- Hipoglucemia grave (sintomática, especialmente con síntomas neurológicos y con necesidad de aportes intravenosos para tratarla).
- Hipoglucemias recurrentes o persistentes sin otras patologías asociadas.
- Datos en la anamnesis o en la exploración física que hagan sospechar una etiología genética, sindrómica o endocrinometabólica.
- Hipoglucemias tardías sintomáticas o tardías recurrentes.

3. Hipoglucemia en etapas posteriores

Se define como la concentración de glucosa plasmática lo suficientemente baja para producir signos o síntomas compatibles. No puede definirse con una concentración de glucosa plasmática aislada. Las guías de adultos enfatizan en el valor de la tríada de Whipple, que consiste en signos y síntomas compatibles, cifra plasmática de glucosa baja y situación que revierte tras la administración de glucosa. En población pediátrica esta tríada es útil para niños con capacidad de comunicar síntomas. En lactantes y niños incapaces de comunicarlos, nos vemos obligados a establecer un punto de corte de glucosa plasmática para iniciar la evaluación y el tratamiento con las limitaciones que eso conlleva. Este punto está establecido en 50 mg/dL, aunque continúa sometido a debate actualmente⁷.

4. Manifestaciones clínicas

En lactantes tiende a ser sintomática, al contrario que en el período neonatal, que con mayor frecuencia es asintomática. Cuanto más pequeños son los lactantes, más inespecíficas son las manifestaciones. Muchos síntomas son la consecuen-

Tabla I. Puntos de corte de niveles de glucosa en mg/dL que requieren intervención⁶.

	0-4 horas	4-24 horas	24-48 horas	>48 horas
AAP	<25-40	<35-45	<45	<60
PES		<50	<50	<60

AAP: Academia Americana de Pediatría; PES: Pediatric Endocrine Society.

cia de una respuesta neurogénica con descarga simpática o parasimpática. Son frecuentes la hipotonía, la palidez, las apneas, el llanto débil, los temblores gruesos y la irritabilidad. Los niños de mayor edad pueden manifestar cefalea, nerviosismo, ataxia, disartría y síntomas vegetativos adrenérgicos (sudoración, palidez y taquicardia). La presencia de cuerpos cetónicos produce síntomas digestivos, como náuseas, dolor abdominal, pérdida de apetito y vómitos. En un umbral más bajo, los síntomas neuroglucopénicos pueden conducir a convulsiones, letargo y coma.

5. Causas más frecuentes de hipoglucemia persistente por grupos de edad^{2,8}

- Neonatal a 2 años: hiperinsulinismo, metabopatías y déficit de hormonas contrarreguladoras.
- De 2 a 8 años: hipoglucemia cetósica del ayuno, hiperinsulinismo, fallo hepático e intoxicaciones.
- Mayor de 8 años: adenoma/insulinoma, fallo hepático e intoxicaciones.

6. Anamnesis en una hipoglucemia persistente

- Es importante recoger en los antecedentes personales: embarazo y parto, peso en el nacimiento, Apgar, antecedentes de crecimiento intrauterino retardado, grandes para la edad gestacional, asfixia perinatal, hipotermia, policitemia, infección, nutrición parenteral, etc.
- Entre los antecedentes familiares: consanguinidad, antecedentes de muerte neonatal no explicada, diabetes materna, historia familiar de hipoglucemia neonatal y medicación materna.
- Relación con la ingesta:
 - Hipoglucemia posprandial: sospechar galactosemia, fructosemia o defecto metabólico que afecte a ácidos orgánicos.
 - Sin relación con la ingesta: sospechar hiperinsulinismo y déficit de hormonas contrarreguladoras.
 - En relación con el ayuno: sospechar defectos de glucogenólisis, gluconeogenia o hipoglucemia cetósica del ayuno.
- Clínica de hipoglucemia sin un control de glucemia bajo: nos debe hacer sospechar una hipogluorraquia en relación con una mutación GLUT1.

- Episodios de hipoglucemia estimulados por ejercicio anaerobio: hiperinsulinismo por defecto en MCT1.
- Entorno psicosocial que nos haga sospechar una hipoglucemia facticia (síndrome de Münchhausen) con el uso de insulina o anti-diabéticos orales.

7. Exploración física destacable en hipoglucemia persistente

- Hallazgos como micropene, malformación mediofacial, nistagmo, criptorquidia y microcefalia: descartar déficits hormonales hipofisarios.
- Taquipnea: descartar errores innatos del metabolismo.
- Genitales ambiguos: descartar hiperplasia suprarrenal congénita.
- Macrosomía, macroglosia, hernia umbilical: descartar síndrome de Beckwith-Wiedemann.
- Macrocefalia e hipercrecimiento: descartar síndrome de Sotos.
- Grandes para la edad gestacional: descartar hiperinsulinismo por alteración del canal de potasio, hiperinsulinismo por HNF4A, síndrome de Beckwith-Wiedemann y trastornos de la glucosilación proteica Ia o Ib.
- Pequeño para la edad gestacional: hiperinsulinismo transitorio.
- Alteración cardiaca congénita: hiperinsulinismo transitorio por estrés perinatal y síndrome de Kabuki.
- Antecedente de cirugía de tracto digestivo superior: síndrome de Dumping.
- Hiperpigmentación: enfermedad de Addison y resistencia a la corticotropina (ACTH).
- Hepatomegalia: glucogenosis (I, III, VI, IX y XI), también en pacientes con hiperinsulinismo que han recibido aportes elevados de glucosa intravenosa.

8. Métodos de valoración de la glucosa

Ver Tabla II.

Tabla II. Métodos de valoración de la glucosa^{2,8,9}.

Método	Ventajas	Inconvenientes
Método enzimático de laboratorio (mide la glucosa en el plasma)	Método más preciso Los protocolos se basan en la glucosa plasmática	Resultado no inmediato Si se tarda en procesar, la glucosa disminuye (6-8 mg/dL/h) por la glucólisis de los hematíes
Glucómetro Mide la glucosa en la sangre (valores un 15% inferiores que en el plasma)	Rápido, de fácil uso	Menos preciso en neonatos, especialmente en valores bajos (motivo por el que debe comprobarse con un método enzimático antes del inicio de tratamiento intravenoso) Errores en la medición en caso de: anemia, policitemia, galactosemia e hiperlipidemia

9. Algoritmo diagnóstico en la hipoglucemia persistente

Una hipoglucemia es una urgencia médica que constituye un reto diagnóstico y requiere un abordaje terapéutico urgente. Es necesaria una actuación sistemática para llegar a su etiología y tratamiento adecuado en el menor tiempo posible.

La obtención de muestra crítica debe hacerse en hipoglucemia (<50 mg/dL en plasma o <40 mg/dL en capilar) con análisis urgente. La muestra debe recogerse en reposo con extracción sin aire, sin llanto y sin torniquete, y transportada de forma inmediata.

Recogida de muestras en hipoglucemia:

- Tira de cetonemia: medición del β -hidroxibutirato.
- 1 cm³ de suero: iones, glucosa, perfil hepatorrenal, triglicéridos y creatinina.
- 1 cm³ de plasma (con hielo): lactato y amonio.
- 1 cm³ en jeringa heparinizada de sangre venosa o capilar: equilibrio ácido-base y anion gap.
- 2-3 cm³ de suero para congelar: insulina, péptido C, cortisol, hormona de crecimiento y ácidos grasos libres.
- Sangre seca en papel para carnitina libre y acilcarnitinas.

- Orina (10 cm³): aminoácidos, ácidos orgánicos, cuerpos reductores, acilcarnitinas y acilglicinas.

9.1. Hiperinsulinismo

El hiperinsulinismo es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en el neonato. La insulina inhibe los mecanismos contrarreguladores, como la glucogenólisis, la gluconeogénesis, la lipólisis y la cetogénesis, lo que conlleva que no existan fuentes de energía alternativas como sustrato cerebral, y hace más posible la presencia de convulsiones con un mayor riesgo de secuelas neurológicas.

La hipoglucemia suele presentarse en la primera semana de vida en la mayoría de los casos (60-70%) y se presenta con convulsiones en la mitad de los pacientes¹⁰.

El hiperinsulinismo se clasifica:

- Por la etiología: genético o adquirido.
- Por la duración de necesidad de tratamiento: transitorio o permanente.
- Por la respuesta al tratamiento convencional (diazóxido): respondedores o no respondedores.
- Por la afectación histológica pancreática: focal o difuso.

El carácter transitorio no protege de tener riesgo de secuelas neurológicas y retraso en el neurodesarrollo.

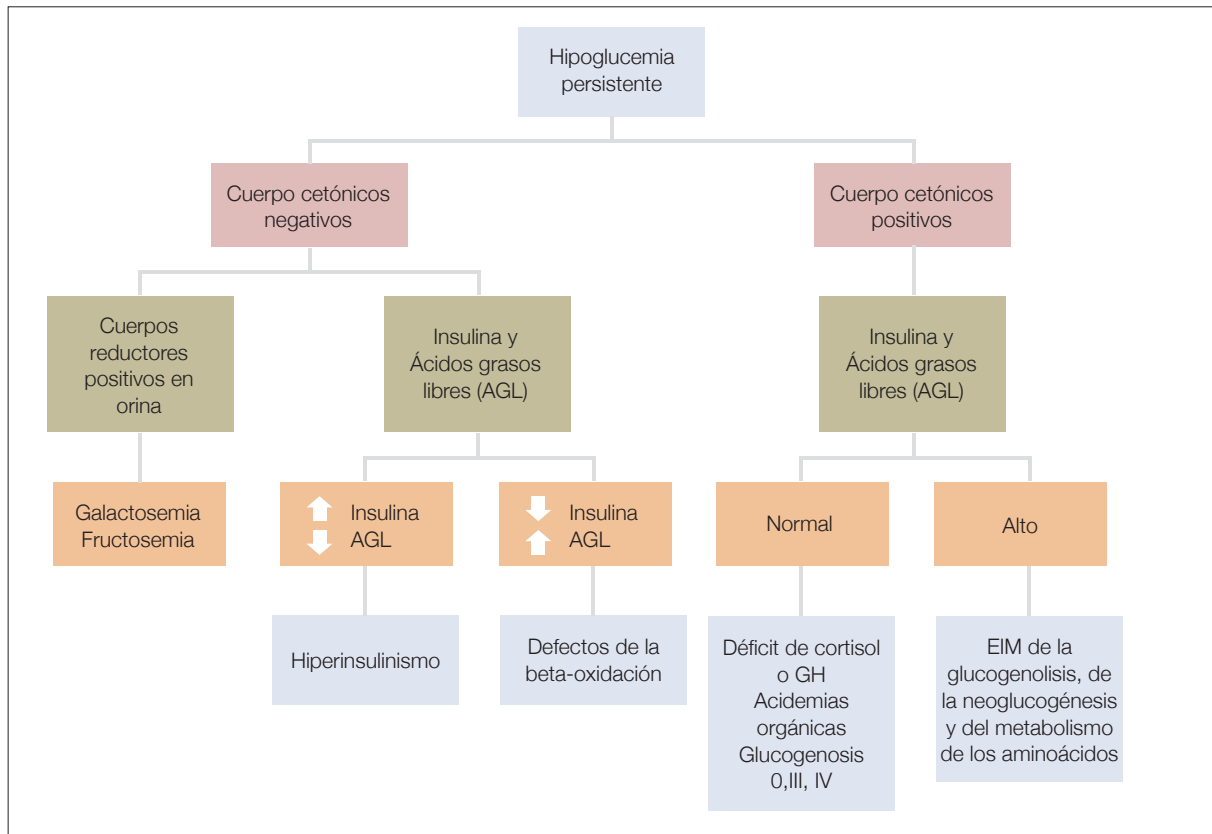


Figura 1. Algoritmo diagnóstico^{4,7}. EIM: Errores innatos del metabolismo.

El abordaje por un equipo entrenado que permita la identificación precoz y el inicio de la terapia adecuada minimiza el riesgo de secuelas neurológicas.

La monitorización de glucosa intersticial es una alternativa a la monitorización de glucosa capilar para el diagnóstico y ajuste terapéutico, a pesar de que se conoce la falta de precisión de esta herramienta en la hipoglucemia, hecho que no se ha evaluado rigurosamente en el hiperinsulinismo¹¹.

Características diagnósticas del hiperinsulinismo:

- Necesidad de aportes de glucosa superiores a 8 mg/kg/min.
- Cuerpos cetónicos negativos (β -hidroxibutirato < 1,8 mmol/L).
- Ácidos grasos libres disminuidos (<1,7 mmol/L).
- Respuesta positiva al glucagón (aumento de glucosa plasmática de 30 mg/dL).
- En hipoglucemia (inferior a 50 mg/dL): concentración de insulina/péptido C elevada o inadecuadamente normal (péptido C > 0,5 ng/mL).

- Amonio elevado en el síndrome hiperinsulinismo-hiperamoniemia.

En el hiperinsulinismo es frecuente encontrar un déficit de cortisol en los resultados del análisis de la muestra crítica debido a la inhibición de las hormonas contrarreguladoras que acontece en el hiperinsulinismo y a la respuesta diferida del cortisol a la hipoglucemia que lo hace mostrarse con un valor más bajo de lo esperado en muestra crítica, con una tasa de falsos positivos para el defecto de cortisol hasta del 30%.

9.1.1. Clasificación del hiperinsulinismo

Hiperinsulinismo adquirido

- Relacionado con situaciones estresantes: es una forma de hiperinsulinismo transitorio neonatal causado por factores estresantes perinatales, como insuficiencia placentaria o asfixia perinatal. Incluye crecimiento intrauterino retardado, grandes para la edad gestacional, cardiopatía congénita, infección intrauterina o preeclampsia, entre otros¹². Es más frecuente en el sexo masculino y en el parto por cesárea¹³. Este tipo de hiperinsulinismo responde a diazóxido y se resuelve en los pri-

meros 3-6 meses de vida. Neonatos con estrés perinatal grave y colestasis podrían tener un hiperinsulinismo más prolongado que no responde al diazóxido¹⁴.

- Existen hiperinsulinismos adquiridos reactivos, como el que ocurre en el (Síndrome de Dumping precoz). En población pediátrica existe un infradiagnóstico de este síndrome al pasar desapercibida la hipoglucemia que acontece. Es una complicación descrita tras la cirugía del tracto digestivo superior, que puede ocurrir en sujetos intervenidos de atresia esofágica o cirugía de reflujo, entre otros. Se define como el conjunto de signos y síntomas derivados de un vaciamiento gástrico anormalmente rápido al intestino delgado. El síndrome de vaciamiento rápido precoz se produce 30-60 minutos tras la ingesta, y el tardío, 1-3 horas tras ella, y se deben a la rápida absorción de glucosa por el aumento de la concentración de hidratos de carbono en el intestino delgado con posterior respuesta hiperinsulínica, responsable de la hipoglucemia posterior. Esta hipoglucemia se ve incrementada por el efecto incretina debido a la liberación de péptido similar al glucagón de tipo 1, que contribuye al aumento aún más marcado de los niveles de insulina^{15,16}.

Hiperinsulinismo congénito monogénico

Mutaciones en 10 genes asociados con la secreción de insulina y el desarrollo de células β causan hiperinsulinismo congénito. La incidencia estimada de hiperinsulinismo congénito monogénico es aproximadamente 1 de cada 28.000-50.000 recién nacidos vivos en población general, y es de hasta 1 por cada 2.700 en ciertas poblaciones consanguíneas¹⁷⁻¹⁹.

- Alteraciones en el canal de potasio. Es la forma monogénica más frecuente y grave, y está causada por mutaciones inactivadoras de los genes ABCC8 o KCNJ11, los cuales codifican las dos subunidades del canal de K_{ATP} , SUR-1 y Kir6.2, respectivamente^{14,20}. Mutaciones en ABCC8 y KCNJ11 pueden heredarse con carácter dominante o recesivo.

Se manifiestan por:

- Hipoglucemia en ayuno grave debido al fallo en la inhibición de la secreción de insulina ante concentraciones bajas de glucosa.
- Hipoglucemia posprandial debido a la alteración de la secreción de insulina.

- Hipoglucemia debido al exceso de secreción de insulina en respuesta a la carga proteica. Esto es una característica del hiperinsulinismo por alteración del canal de K_{ATP} , así como del hiperinsulinismo relacionado con alteración de la glutamato deshidrogenasa^{21,22}.

Para la categorización de los hiperinsulinismos por alteración de canal de K_{ATP} es importante la valoración de la respuesta al diazóxido que actúa posibilitando la apertura del canal K_{ATP} , que ejerce su acción a través de su unión a SUR-1. La mayoría de los pacientes con hiperinsulinismo por alteración de canal K_{ATP} no responden a diazóxido, sólo los portadores de mutaciones dominantes en KCNJ11 o ABCC8, que tienden a tener una hipoglucemia más leve²³.

La falta de respuesta al diazóxido nos obliga a avanzar desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico. Desde el punto de vista diagnóstico, nos lleva a la solicitud de un panel genético que nos permita obtener más información del paciente afecto, así como a la realización de una tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada con 18-fluoro-l-dopa que nos dé información sobre la afectación histológica pancreática (focal/difusa). Desde el punto de vista histológico, el hiperinsulinismo por alteración del canal de K_{ATP} se clasifica en formas focales o difusas encontradas en igual proporción, y distinguir entre formas difusas y focales es esencial, dados la divergencia de opciones terapéuticas y su pronóstico asociado. Las formas focales caracterizadas por un área discreta de proliferación o adenomatosis no responden al diazóxido, pero la resección quirúrgica de las lesiones es curativa. Las formas difusas están causadas por mutaciones recesivas bialélicas o menos frecuentemente por mutaciones dominantes. El manejo médico es la clave del tratamiento de las formas difusas, ya que la cirugía paliativa con pancreatectomía subtotal está reservada para casos graves no respondedores²⁴.

Otras formas de hiperinsulinismo congénito monogénico son menos frecuentes y la mayoría se reconocen por características clínicas y bioquímicas específicas:

- **Hiperinsulinismo por defecto en la glutamato deshidrogenasa**, también conocido como síndrome de hiperinsulinismo-hiperamonemiemia. Está causado por una mutación activadora del gen *GLUD1*, el cual codifica la glutamato deshidrogenasa²⁵. Este hiperinsulinismo se caracteriza por hipoglucemia

en ayunas, así como por hipoglucemia grave tras ingesta proteica²⁶. Los niveles plasmáticos de amonio están elevados de tres a cinco veces el valor normal, pero los síntomas típicos de hiperamoniemia están ausentes²⁷. Aproximadamente dos tercios de las mutaciones aparecen de *novo*, mientras que el tercio restante se hereda de forma autosómica dominante. Estos niños presentan una elevada frecuencia de crisis convulsivas (la mayoría en forma de ausencias), alteraciones en el aprendizaje y trastornos del comportamiento, como déficit de atención o hiperactividad. Estas características neurológicas no parecen estar relacionadas con la hipoglucemia o la hiperamoniemia. Aunque responden bien al diazóxido, también deben estar asesorados para añadir carbohidratos y grasas cuando toman proteínas.

- **Hiperinsulinismo por defecto en la glucocinasa.** Está causado por mutaciones dominantes activadoras en el gen de la glucocinasa. Los niños tienen grados variables de hipoglucemia; además de la hipoglucemia en ayunas, muestran una respuesta insulínica exagerada a la glucosa oral e intravenosa²⁸. La respuesta al diazóxido es variable.
- **Hiperinsulinismo por defecto en HNF4A y HNF1A.** Las mutaciones inactivadoras de los genes que codifican dos factores nucleares hepáticos, HNF4A y HNF1A, dan lugar a formas de hiperinsulinismo respondedoras al diazóxido²⁹.
- **Hiperinsulinismo por defecto en SCHAD-HI.** Está asociado con hipoglucemia inducida por proteínas³⁰.
- **Hiperinsulinismo por defecto en UCP2.** Está asociado con hipoglucemia leve³¹.
- **Hiperinsulinismo por defecto en MCT1.** Está causado por mutaciones recesivas en el gen *SLC16A1*. Los episodios de hipoglucemia son estimulados por ejercicio anaerobio³².
- **Hiperinsulinismo por defecto en HK1-HI.** La mayoría responde al diazóxido³³.

Hiperinsulinismo sindrómico

- El síndrome de Beckwith-Wiedemann es un defecto de sobrecrecimiento caracterizado por macroglosia, defectos de la pared abdominal y hemihipertrofia. Está causado por cambios genéticos y epigenéticos en la región de *imprinting* del cromosoma 11p15³⁴.

El hiperinsulinismo se considera una característica cardinal del síndrome y ocurre aproximadamente en el 50% de los casos. En la mayoría de los casos es leve y se resuelve a lo largo del primer o segundo año de vida. Aun así, los niños con síndrome de Beckwith-Wiedemann debidos a una disomía uniparental paterna tienen una forma más severa y persistente de hiperinsulinismo³⁵.

- Síndrome de Kabuki, caracterizado por rasgos faciales dismórficos, anomalías esqueléticas y dermatoglíficas, alteración intelectual y talla baja. Están presentes mutaciones dominantes de *novo* en *KMT2D* y *KDM6A*. La respuesta al diazóxido es variable³⁶.

10. Insuficiencia suprarrenal

La insuficiencia suprarrenal es una entidad potencialmente mortal que requiere un diagnóstico y un tratamiento urgentes, en el que la hipoglucemia puede ser el primer hallazgo que nos permite sospechar el diagnóstico^{37,38}.

La insuficiencia suprarrenal es una enfermedad relativamente rara en los primeros años de vida, con una prevalencia aproximada de 1:5.000-10.000 niños.

La hipoglucemia que asocia, a diferencia de la que acompaña al hiperinsulinismo, es más leve y se corrige fácilmente aumentando la frecuencia de las tomas o reforzando la fórmula artificial. En caso de requerir aportes intravenosos, éstos suelen ser inferiores a 4 mg/kg/min.

Por definición, es una hipoglucemia cetósica, pero la inmadurez del proceso de cetogenia en el neonato hace que en múltiples ocasiones se presente como una hipoglucemia con cuerpos cetónicos negativos, lo que no nos debe hacer descartar el diagnóstico. En etapas posteriores puede sospecharse ante situaciones de cansancio o síntomas digestivos (dolor abdominal, náuseas o falta de apetito), o ante un cuadro clínico similar a un shock séptico, debido al cuadro hipotensivo grave que puede acompañar al déficit de glucocorticoides.

La insuficiencia suprarrenal primaria se define bioquímicamente por un déficit de cortisol y un aumento de la ACTH, y la insuficiencia suprarrenal secundaria o terciaria se define por un déficit de cortisol con ACTH disminuida o normal, respectivamente. El cortisol y la ACTH se liberan en forma de pulsos siguiendo un ritmo circadiano que alcanza un pico máximo a primera hora de la mañana (06:00-08:00 horas), con valores de normalidad que dependen de la edad (Tabla III).

Tabla III. Valores de corticotropina y cortisol basal³⁹.

	Corticotropina basal (pg/ml)	Cortisol basal (µg/dL)
Cordón	143,7 ± 93,4	13,1 ± 9,1
3 días	83,9 ± 38	15,3 ± 7,9
4-30 días	56,3 ± 20,7	3,9 ± 4,4
1-6 meses	50,8 ± 35,9	9,2 ± 5
6 meses-4 años	28,4 ± 13,2	12,4 ± 6,2
4-7 años	32 ± 19,4	15,9 ± 7,3
7-10 años	30,4 ± 15,2	18,3 ± 8,4
10-14 años	41,2 ± 25,6	18,5 ± 8,2
Tanner 2	33,6 ± 17,9	14,8 ± 5,8
Tanner 3	40,9 ± 18,3	16,3 ± 6
Tanner 4	30,4 ± 12,4	13,2 ± 7

De forma aproximada, se considera un valor normal de cortisol entre 5 y 25 µg/dL.

Dentro de la insuficiencia suprarrenal primaria, podemos ver defectos de glucocorticoides exclusivamente o la afectación combinada de glucocorticoides y mineralocorticoides⁴⁰. El eje mineralocorticoide es evaluable a través del binomio funcional hiponatremia e hiperpotasemia, así como con el aumento de renina y la actividad de la renina plasmática.

La insuficiencia suprarrenal secundaria, como la primaria, tanto en sus formas parciales como combinadas, suele compartir una causa de carácter genético, por lo que la realización de estudios genéticos ha cobrado un gran protagonismo.

Las pruebas genéticas son cada vez más útiles para encontrar una causa específica, predecir características asociadas, asesorar a las familias y definir el tratamiento. El acceso a paneles dirigidos para analizar todos los genes asociados a insuficiencia suprarrenal está cada vez más disponible en los servicios clínicos⁴¹.

10.1. Insuficiencia Suprarrenal secundaria

La insuficiencia suprarrenal secundaria está causada por la alteración en la síntesis y liberación de ACTH de las células corticotropas hipofisarias.

La deficiencia de ACTH puede ser aislada o formar parte de una deficiencia combinada múltiple de hormonas hipofisarias debido a defectos en la función hipotalámico-hipofisaria. Esta alteración compromete la liberación de glucocorticoides manteniendo la integridad mineralocorticoide, ya que el eje mineralocorticoide queda regulado por el sistema renina-angiotensina-aldosterona y no se ve afectado por el defecto en la ACTH.

Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias

Mutaciones en los genes *PIT1*, *PROP1*, *LHX-3*, *LHX-4* y *HESK* son responsables de la deficiencia combinada de hormonas hipofisarias. Las alteraciones estructurales detectadas en la resonancia magnética cerebral pueden orientarnos hacia los genes implicados.

La insuficiencia hipofisaria de ACTH generalmente ocurre junto con la de otras hormonas de la hipófisis anterior (somatotropina, tirotropina y lutropina/folitropina). La insuficiencia concomitante de somatotropina y ACTH a menudo causa hipoglucemia en el recién nacido. La presencia de micropene y/o criptorquidia bilateral puede ser un signo de déficit de gonadotropinas⁴².

La presencia de hipoglucemia nos puede permitir detectar el defecto asociado de tirotropina (hipo-

tiroidismo secundario) que habitualmente escapa del cribado de hipotiroidismo neonatal, que está orientado a la detección de hipotiroidismo primario a través de la medición de la tirotrópina. Solo la medición de la tiroxina en el estudio de hipoglucemia nos permitiría detectar un hipotiroidismo secundario, evitando así el daño cognitivo.

Otra entidad que cabe considerar es la displasia septoóptica. La presencia de microftalmía debe alertarnos, y alteraciones de los genes *SOX2* y *OTX2* están asociadas a ella.

La alteración de *PROP1* o *GH1* pueden causar insuficiencia de ACTH en etapas posteriores⁴³.

Deficiencia aislada de corticotropina

La deficiencia aislada de ACTH puede ocurrir debido a la alteración de TPIT (*TBX19*) o con características asociadas debido a defectos en la proopiomelanocortina o prohormona convertasa-1 (*PC-1/PCSK1*). Los niños con alteración grave de TPIT generalmente se presentan con síntomas de deficiencia de glucocorticoides, como hipoglucemia con o sin convulsiones e ictericia prolongada en las primeras semanas de vida^{44,45}. Los defectos en la propia proopiomelanocortina también provocan insuficiencia de ACTH y disfunción suprarrenal en la primera infancia⁴⁶. Estos niños tienen característicamente cabello rojo o castaño rojizo y piel pálida debido a la deficiencia de melanotropina, hiperfagia y ganancia de peso en la infancia tardía, debido a la alteración de la proopiomelanocortina hipotalámica^{47,48}. La alteración de la enzima convertasa 1 (*PC-1/PCSK1*) también se presenta con insuficiencia de ACTH, diarrea malabsortiva, obesidad e hipogonadismo^{49,50}.

10.2. *Insuficiencia suprarrenal primaria*

Trastornos de la esteroidogénesis de causa genética

- **Hiperplasia suprarrenal congénita.** La causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal primaria en el primer mes de vida es la hiperplasia suprarrenal congénita. En prácticamente todas las poblaciones, la deficiencia de 21-hidroxilasa (*CYP21A2*) es la más prevalente, con una incidencia de 1:10.000 a 1:20.000^{51,52}. Otras formas raras de hiperplasia suprarrenal congénita incluyen la deficiencia de 11 β -hidroxilasa (*CYP11B1*), la deficiencia de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (*HSD3B2*), la deficiencia de 17 α -hidroxilasa (*CYP17A1*) y la deficiencia de P450 oxidorreductasa (*POR*), todas ellas con presentaciones específicas⁵³. El 80% de las

niñas 46,XX con déficit de 21-hidroxilasa presentarán genitales ambiguos al nacer, por lo que en cualquier recién nacido con genitales ambiguos y gónadas no palpables debe considerarse el déficit de 21-hidroxilasa⁵². La pérdida salina progresiva generalmente causa hiperpotasemia e hiponatremia a los 7-10 días de vida. Los niños (46,XY) con déficit de 21-hidroxilasa no presentarán genitales ambiguos, lo que impide adelantarse a la crisis de pérdida salina posterior y asocia mayor mortalidad. Esto justifica que en algunos programas de cribado neonatal se incluya la medición de 17-hidroxiprogesterona para realizar un diagnóstico precoz.

- **Defectos de *STAR/CYP11A1*.** La alteración grave causa insuficiencia suprarrenal con pérdida salina y genitales externos femeninos en lactantes 46,XY. El diagnóstico acontece alrededor de las 3-4 semanas de edad en la deficiencia completa de *STAR* (hiperplasia suprarrenal lipoide congénita)⁵³⁻⁵⁷. Por el contrario, los recién nacidos con una deficiencia grave de P450 generalmente se presentan con insuficiencia suprarrenal con pérdida de sal a los 7-10 días^{56,57}. La interrupción parcial de estas proteínas da como resultado insuficiencia predominante de glucocorticoides en la infancia⁵⁷.
- **Hipoplasia suprarrenal.** Se presenta como insuficiencia suprarrenal primaria en etapas tempranas y su herencia es ligada a X. Afecta principalmente a los niños y se asocia con alteración del receptor nuclear *DAX-1* (codificado por *NR0B1*)^{58,59}. Presenta tres características principales: insuficiencia suprarrenal primaria, hipogonadismo hipogonadotropo en la adolescencia y alteración de la espermatogénesis. En algunos casos, el déficit puede ser de glucocorticoide y/o mineralocorticoide, y puede aparecer en etapas precoces o de forma tardía^{60,61}.

El diagnóstico temprano permite un rápido reconocimiento y gestión tanto de la insuficiencia suprarrenal como de las posibles condiciones asociadas, lo que permite asesorar a las familias sobre el riesgo en los hermanos o en la familia materna y diagnosticar casos presintomáticos.

- **Síndrome de Smith-Lemli-Opitz.** Defecto en la biosíntesis de colesterol debido a la alteración de la enzima 7-deshidrocolesterol reductasa (*DHCR7*)⁶². Hallazgos comunes son microcefalia, dismorfia facial, paladar hendido, sindactilia del segundo y el tercer dedos del pie, polidactilia, cardiopatía congénita, problemas gastrointestinales, genitales ambi-

guos y testes no descendidos (46,XY)⁶³⁻⁶⁵. Es diagnóstico el 7-deshidrocolesterol elevado junto con el estudio genético.

- Síndrome IMAGE (CDKN1C y POLE1). Presenta restricción del crecimiento intrauterino, displasia metafisaria, hipoplasia suprarrenal y anomalías genitourinarias^{66,67}. Recientemente, se ha descrito un síndrome 'similar a IMAGE' con insuficiencia suprarrenal e inmunodeficiencia⁶⁸.
- Síndrome MIRAGE (SAMD9). Presenta restricción de crecimiento, mielodisplasia (anemia, trombocitopenia e infecciones recurrentes), hipoplasia suprarrenal (déficit glucocorticoide, mineralocorticoide y androgénico) y enteropatía. La mortalidad es elevada y es probable un infradiagnóstico de esta entidad^{69,70}.
- Síndrome de SeRKAL (WNT4)⁷¹.

10.3. Causa autoinmune

Aunque la enfermedad de Addison autoinmune es la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal primaria en adolescentes y adultos, es rara en el período neonatal y de lactante⁷². Más frecuente es el síndrome poliglandular autoinmune de tipo 1 (también conocido como APECED), debido a mutaciones en el gen *AIRE*.

10.4. Cuadros similares a la resistencia a la corticotropina

- **Deficiencia familiar de glucocorticoides de tipo 1 (MC2R)**. Es una enfermedad de carácter recesivo⁷³. Los niños a veces comienzan en las primeras semanas de vida con signos de insuficiencia glucocorticoide (hipoglucemia con o sin convulsiones e ictericia prolongada) e hiperpigmentación marcada por el aumento de ACTH. La insuficiencia de mineralocorticoides es muy rara, pero puede ocurrir⁷⁴.
- **Deficiencia familiar de glucocorticoides de tipo 2 (MRAP)**. Los niños afectados suelen comenzar con insuficiencia grave de glucocorticoides e hiperpigmentación en los primeros meses de vida⁷⁵.
- **Síndrome de la triple A (síndrome de Allgrove)**. Caracterizado por insuficiencia suprarrenal primaria, alacrimia y acalasia^{76,77}. La alacrimia está a menudo presente desde el nacimiento, pero es difícil de diagnosticar. Otras características generalmente se desarrollan en la infancia o en la segunda década de la vida^{78,79}.

10.5. Enfermedades metabólicas

- **Adrenoleucodistrofia**. Causa importante de insuficiencia suprarrenal primaria con deterioro neurológico progresivo asociado⁸⁰. La forma de adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X debido a defectos en ABCD1 generalmente se presenta en la infancia y a veces con características exclusivamente suprarrenales. En todos los niños con causas no diagnosticadas de insuficiencia suprarrenal primaria se recomienda la medición de ácidos grasos de cadena larga, y existen algunos programas de cribado neonatal orientados a su detección temprana, ya que el trasplante alogénico de células madre puede reducir la progresión de adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X cerebral en pacientes en estadios tempranos de la enfermedad. También existen investigaciones con terapia génica⁸¹⁻⁸⁴. La forma neonatal actualmente se clasifica como parte de los trastornos del espectro Zellweger (síndrome de Zellweger/síndrome cerebrohepatorrenal, enfermedad de Refsum infantil y condrodisplasia punteada rizomélica de tipo 1)⁸⁵.
- **Deficiencia de esfingosina-1-fosfato liasa (SGPL1)**. Insuficiencia suprarrenal primaria a veces con calcificaciones suprarrenales y síndrome nefrótico resistente a esteroides, así como ictiosis, disfunción neurológica, hipotiroidismo primario, linfopenia y testes no descendidos^{86,87}.
- **Trastornos mitocondriales**. La disfunción suprarrenal ocurre en casos raros, como el síndrome de Kearns-Sayre y Pearson^{88,89}.
- **Enfermedad de Wolman (xantomatosis primaria)**. Resulta de la alteración de la lipasa ácida lisosomal asociada con insuficiencia suprarrenal primaria, a menudo con calcificaciones suprarrenales, retraso en el crecimiento, hepatoesplenomegalia y anemia en los primeros meses de vida⁹⁰⁻⁹².

10.6. Otras causas de insuficiencia suprarrenal primaria

- Es importante considerar en el diagnóstico diferencial causas orgánicas no genéticas de insuficiencia suprarrenal, como hemorragia o infiltración. Las hemorragias suprarrenales unilaterales son frecuentes (1:200-500 RN) y generalmente no tienen repercusión en la función suprarrenal⁹³. Las hemorragias bilaterales sintomáticas son raras, pero pueden causar una insuficiencia suprarrenal primaria con importantes repercusiones funcionales.

- La administración prolongada de glucocorticoides para otras condiciones puede suprimir el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal y causar insuficiencia suprarrenal primaria con posible respuesta alterada a las situaciones de estrés⁹⁴.
- Existen causas infecciosas relacionadas, como tuberculosis, virus de la inmunodeficiencia humana, micosis y parasitosis, así como la insuficiencia suprarrenal primaria relacionada con la sepsis meningocócica (síndrome de Waterhouse-Friderichsen).
- Existen causas tóxicas relacionadas con la insuficiencia suprarrenal primaria, como ketoconazol, etomidato, mitotano, aminoglutimida, rifampicina y fenobarbital.

9.2.7. Hipoglucemia inducida por fármacos

La hipoglucemia inducida por fármacos puede encontrarse en el contexto del uso prescrito de estos fármacos en dosis habituales o formar parte de una intoxicación accidental o voluntaria (hipoglucemia facticia)⁹⁵.

Los fármacos más habituales asociados con hipoglucemia son: insulina, metformina, sulfonilureas, β -bloqueantes, salicilatos, trimetoprim-sulfametoxazol, alcohol, 6-mercaptopurina, metotrexato, quinina, quinolonas, haloperidol, pentamidina e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

En el caso de hipoglucemia facticia (síndrome de Münchausen) con insulina exógena, el péptido C es útil en el diagnóstico diferencial, ya que se encuentra disminuido con la insulina elevada, a diferencia de la hipoglucemia facticia con antidiabéticos orales, en la que se encuentran elevados tanto el péptido C como la insulina. La hipoglucemia se mantiene en relación con la duración del fármaco. Es importante la evaluación del ambiente sociofamiliar, así como el uso de posibles fármacos hipoglucemiantes en el entorno⁹⁵.

9.2.8. Hipoglucemia cetósica benigna del ayuno

La hipoglucemia cetósica benigna del ayuno es la causa más frecuente de hipoglucemia entre los 18 meses y los 5 años, y remite entre los 8 y los 10 años. La presencia de cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres elevados son características de esta entidad, aunque también aparecen en algunas glucogenosis y el déficit de hormonas contrarreguladoras. Es una entidad frecuente y benigna, y su diagnóstico debe ser consecuencia de un diagnóstico de exclusión^{95,96}.

Bibliografía

1. Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, et al. Re-evaluating 'transitional neonatal hypoglycemia': mechanism and implications for management. *J Pediatr* 2015; 166: 1520-5.e1
2. Tas E, Garibaldi L, Muzumdar R. Glucose Homeostasis in newborns: an endocrinology perspective. *Neoreviews* 2020; 21: 14-29.
3. Hawdon JM. Definition of neonatal hypoglycaemia: time for a rethink? *Archs Dis Child* 2013; 98: F382e3.
4. Pozo J, Martín A, Güemes M. Hipoglucemia no diabética. *Pediatr Integral* 2019; XXIII: 90.e1-22.
5. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ* 1988; 297: 1304-8.
6. Alsaleem M, Saadeh L, Kammat D. Neonatal hypoglycemia: a review. *Clinical Pediatr (Phila)* 2019; 58: 1381-6.
7. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al; Pediatric Endocrine Society. Recommendations from the pediatric endocrine society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. *J Pediatr* 2015; 167: 238-45.
8. Galve Pradel Z, Rite Gracia S. Alteraciones de la glucosa. En Moro M, Vento M, eds. *De guardia en neonatología*. 3 ed. Madrid: Panamericana; 2016. p. 175-82.
9. Leiva Gea I, Ramos JM, Borrás Pérez V, López Siguero JP. Hipoglucemia. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019; 1: 171-82.
10. Banerjee I, Raskin J, Arnoux JB, De Leon DD, Weinzimer SA, Hammer M, et al. Congenital hyperinsulinism in infancy and childhood: challenges, unmet needs and the perspective of patients and families [published correction appears in *Orphanet J Rare Dis*. 2022 May 18; 17: 205]. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17: 61.
11. Worth C, Dunne M, Ghosh A, Harper S, Banerjee I. Continuous glucose monitoring for hypoglycaemia in children: perspectives in 2020. *Pediatr Diabetes* 2020; 21: 697-706.
12. Collins JE, Leonard JV. Hyperinsulinism in asphyxiated and small-for-dates infants with hypoglycaemia. *Lancet* 1984; 2: 311.
13. Hoe FM, Thornton PS, Wanner LA, Steinkrauss L, Simmons RA, Stanley CA. Clinical features and insu-

lin regulation in infants with a syndrome of prolonged neonatal hyperinsulinism. *J Pediatr* 2006; 148: 207.

14. Rayannavar A, De Leon-Crutchlow DD. An extreme phenotype of perinatal stress-induced hyperinsulinism severely asphyxiated neonates. *Endocr Rev* 2018; 39:

15. Michaud L, Sfeir R, Couttenier F, Turck D, Gottrand F. Dumping syndrome after esophageal atresia repair without antireflux surgery. *J Ped Surg* 2010; 45: E13-5.

16. Langdon DR, Stanley CA, Sperling MA. Hypoglycemia in the toddler and child. In Sperling MA, ed. *Pediatric endocrinology*. Elsevier; 2014. p. 920-55.

17. James C, Kapoor RR, Ismail D, Hussain K. The genetic basis of congenital hyperinsulinism. *J Med Genet* 2009; 46: 289.

18. Mathew PM, Young JM, Abu-Osba YK, Mulhern BD, Hammoudi S, Hamdan JA, et al. Persistent neonatal hyperinsulinism. *Clin Pediatr (Phila)* 1988; 27: 148.

19. Yau D, Laver TW, Dastamani A, Senniappan S, Houghton JAL, Shaikh G, et al. Using referral rates for genetic testing to determine the incidence of a rare disease: the minimal incidence of congenital hyperinsulinism in the UK is 1 in 28,389. *PLoS One* 2020; 15: e0228417.

20. Snider KE, Becker S, Boyajian L, Shyng SL, MacMullen C, Hughes N, et al. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E355.

21. Thomas PM, Cote GJ, Wohlk N, Haddad B, Mathew PM, Rabl W, et al. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science* 1995; 268: 426.

22. Thomas P, Ye Y, Lightner E. Mutation of the pancreatic islet inward rectifier Kir6.2 also leads to familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1809.

23. Grimberg A, Ferry RJ Jr, Kelly A, Koo-McCoy S, Polonsky K, Glaser B, et al. Dysregulation of insulin secretion in children with congenital hyperinsulinism due to sulfonylurea receptor mutations. *Diabetes* 2001; 50: 322.

24. de Lonlay P, Fournet JC, Rahier J, Gross-Morand MS, Poggi-Travert F, Foussier V, et al. Somatic deletion of the imprinted 11p15 region in sporadic persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy is specific of focal adenomatous hyperplasia and endorses partial pancreatectomy. *J Clin Invest* 1997; 100: 802.

25. Rahier J, Fält K, Müntefering H, Becker K, Gepts W, Falkmer S. The basic structural lesion of persistent neonatal hypoglycaemia with hyperinsulinism: deficiency of pancreatic D cells or hyperactivity of B cells? *Diabetologia* 1984; 26: 282.

26. Stanley CA, Lieu YK, Hsu BY, Burlina AB, Grenberg CR, Hopwood NJ, et al. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med* 1998; 338: 1352

27. Weinzimer SA, Stanley CA, Berry GT, Yudkoff M, Tuchman M, Thornton PS. A syndrome of congenital hyperinsulinism and hyperammonemia. *J Pediatr* 1997; 130: 661.

28. Palladino AA, Stanley CA. The hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11: 171

29. Cuesta-Muñoz AL, Huopio H, Otonkoski T, Gomez-Zumaquero JM, Näntö-Salonen K, Rahier J, et al. Severe persistent hyperinsulinemic hypoglycemia due to a de novo glucokinase mutation. *Diabetes* 2004; 53: 2164.

30. Stanescu DE, Hughes N, Kaplan B, Stanley CA, De León DD. Novel presentations of congenital hyperinsulinism due to mutations in the MODY genes: HNF1A and HNF4A. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E2026.

31. Flanagan SE, Kapoor RR, Mali G, Cody D, Murphy N, Schwahn B, et al. Diazoxide-responsive hyperinsulinemic hypoglycemia caused by HNF4A gene mutations. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 987.

32. Li C, Chen P, Palladino AA, Narayan S, Russell LK, Sayed S, et al. Mechanism of hyperinsulinism in short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency involves activation of glutamate dehydrogenase. *J Biol Chem* 2010; 285: 31806.

33. Pinney SE, Ganapathy K, Bradfield J, Stokes D, Sasson A, Mackiewicz K, et al. Dominant form of congenital hyperinsulinism maps to HK1 region on 10q. *Horm Res Paediatr* 2013; 80: 18.

34. Wakeling MN, Owens NDL, Hopkinson JR, Hopkinson JR, Johnson MB, Houghton JAL, et al. A novel disease mechanism leading to the expression of a disallowed gene in the pancreatic beta-cell identified by non-coding, regulatory mutations controlling HK1. *MedRxiv* 2021; 2021: 12.

35. Brioude F, Kalish JM, Mussa A, Foster AC, Bliet J, Ferrero GB, et al. Expert consensus document: Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an in-

ternational consensus statement. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 229.

36. Yap KL, Johnson AEK, Fischer D, Kandikatla P, Deml J, Nelakuditi V, et al. Congenital hyperinsulinism as the presenting feature of Kabuki syndrome: clinical and molecular characterization of 9 affected individuals. *Genet Med* 2019; 21: 233.

37. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 364-89.

38. Kirkgoz T, Guran T. Primary adrenal insufficiency in children: diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32: 397-424.

39. Gutiérrez Pascual L. Hipocortisolismo. Sospecha de insuficiencia suprarrenal. En *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Pediátrica*. V.1.1. Madrid: Ergon; 2020. p. 692-704.

40. Flück CE. Mechanisms in endocrinology: update on pathogenesis of primary adrenal insufficiency: beyond steroid enzyme deficiency and autoimmune adrenal destruction. *Eur J Endocrinol* 2017; 177: R99-111.

41. Buonocore F, McGlacken-Byrne SM, del Valle I, Achermann JC. Current insights into adrenal insufficiency in the newborn and young infant. *Front Pediatr* 2020; 8: 619041.

42. Alatzoglou KS, Dattani MT. Genetic forms of hypopituitarism and their manifestation in the neonatal period. *Early Hum Dev* 2009; 85: 705-12.

43. Cerbone M, Dattani MT. Progression from isolated growth hormone deficiency to combined pituitary hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res* 2017; 37: 19-25.

44. Vallette-Kasic S, Brue T, Pulichino A-M, Gueydan M, Barlier A, David M, et al. Congenital isolated adrenocorticotropin deficiency: an underestimated cause of neonatal death, explained by TPIT gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1323-31.

45. Couture C, Saveanu A, Barlier A, Carel JC, Fassnacht M, Flück CE, et al. Phenotypic homogeneity and genotypic variability in a large series of congenital isolated ACTH-deficiency patients with TPIT gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E486-95.

46. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Grüters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998; 19: 155-7.

47. Çetinkaya S, Güran T, Kurnaz E, Keskin M, Sagsak E, Savaş Erdeve S, et al. A patient with proopiomelanocortin deficiency: an increasingly important diagnosis to make. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018; 10: 68-73.

48. Kühnen P, Clément K, Wiegand S, Blankenstein O, Gottesdiener K, Martini LL, et al. Proopiomelanocortin deficiency treated with a melanocortin-4 receptor agonist. *N Engl J Med* 2016; 375: 240-6.

49. Jackson RS, Creemers JWM, Farooqi IS, Raffin-Sanson M-L, Varro A, Dockray GJ, et al. Small-intestinal dysfunction accompanies the complex endocrinopathy of human proprotein convertase 1 deficiency. *J Clin Invest* 2003; 112: 1550-60.

50. Stijnen P, Ramos-Molina B, O'Rahilly S, Creemers JWM. PCSK1 mutations and human endocrinopathies: from obesity to gastrointestinal disorders. *Endocr Rev* 2016; 37: 347-71.

51. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 4043-88.

52. Merke DP, Auchus RJ. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 2020; 383: 1248-61.

53. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev* 2011; 32: 81-151.

54. Miller WL. Disorders in the initial steps of steroid hormone synthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 165: 18-37.

55. Bose HS, Sugawara T, Strauss JF, Miller WL. The pathophysiology and genetics of congenital lipid adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1870-9.

56. Hiort O, Holterhus PM, Werner R, Marschke C, Hoppe U, Partsch CJ, et al. Homozygous disruption of P450 side-chain cleavage (CYP11A1) is associated with prematurity, complete 46,XY reversal, and severe adrenal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 538-41.

57. Tee MK, Abramsohn M, Loewenthal N, Harris M, Siwach S, Kaplinsky A, et al. Varied clinical presentations of seven patients with mutations in CYP11A1 encoding the cholesterol side-chain cleavage enzyme, P450scc. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 713-20.

58. Muscatelli F, Strom TM, Walker AP, Zanaria E, Récan D, Meindl A, et al. Mutations in the DAX-1 gene give rise to both X-linked adrenal hypoplasia conge-

- nita and hypogonadotropic hypogonadism. *Nature* 1994; 372: 672-6.
59. Suntharalingham JP, Buonocore F, Duncan AJ, Achermann JC. DAX1 (NR0B1) and steroidogenic factor-1 (SF-1, NR5A1) in human disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29: 607-19.
60. Reutens AT. Clinical and functional effects of mutations in the DAX-1 gene in patients with adrenal hypoplasia congenita. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 504-11.
61. Landau Z, Hanukoglu A, Sack J, Goldstein N, Weintrob N, Eliakim A, et al. Clinical and genetic heterogeneity of congenital adrenal hypoplasia due to NR0B1 gene mutations. *Clin Endocrinol* 2010; 72: 448-54.
62. Nowaczyk MJ, Wassif CA. Smith-Lemli-Opitz syndrome. In Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al, eds. *GeneReviews* R. Seattle, WA: University of Washington (1998 [updated 2020]). p. 1-38.
63. Nowaczyk MJM, Irons MB. Smith-Lemli-Opitz syndrome: phenotype, natural history, and epidemiology. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2012; 160C: 250-62.
64. Bianconi SE, Conley SK, Keil MF, Sinai N, Rother KI, Porter FD, et al. Adrenal function in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2011; 155: 2732-8.
65. Jayamanne C, Sandamal S, Jayasundara K, Saranavabavanathan M, Mettananda S. Smith-Lemli-Opitz syndrome presenting as acute adrenal crisis in a child: a case report. *J Med Case Rep* 2018; 12: 217.
66. Vilain E, Merrer MLE, Lecointre C, Desangles F, Kay MA, Maroteaux P, et al. IMAGE, a new clinical association of Intrauterine growth retardation, metaphyseal dysplasia, adrenal hypoplasia congenita, and genital anomalies. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4335-40.
67. Arboleda VA, Lee H, Parnaik R, Fleming A, Banerjee A, Ferraz-de-Souza B, et al. Mutations in the PCNA-binding domain of CDKN1C cause IMAGE syndrome. *Nat Genet* 2012; 44: 788-92.
68. Logan C V., Murray JE, Parry DA, Robertson A, Bellelli R, Tarnauskaite Ž, et al. DNA polymerase epsilon deficiency causes IMAGE syndrome with variable immunodeficiency. *Am J Hum Genet* 2018; 103: 1038-44.
69. Narumi S, Amano N, Ishii T, Katsumata N, Muroya K, Adachi M, et al. SAMD9 mutations cause a novel multisystem disorder, MIRAGE syndrome, and are associated with loss of chromosome 7. *Nat Genet* 2016; 48: 792-7.
70. Buonocore F, Kühnen P, Suntharalingham JP, Del Valle I, Digweed M, Stachelscheid H, et al. Somatic mutations and progressive monosomy modify SAMD9-related phenotypes in humans. *J Clin Invest* 2017; 127: 1700-13.
71. Mandel H, Shemer R, Borochoowitz ZU, Okopnik M, Knopf C, Indelman M, et al. SERKAL syndrome: an autosomal-recessive disorder caused by a loss-of-function mutation in WNT4. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 39-47.
72. Frommer L, Kahaly GJ. Autoimmune polyendocrinopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 4769-82.
73. Maharaj A, Maudhoo A, Chan LF, Novoselova T, Prasad R, Metherell LA, et al. Isolated glucocorticoid deficiency: genetic causes and animal models. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019; 189: 73-80.
74. Lin L, Hindmarsh PC, Metherell LA, Alzyoud M, Al-Ali M, Brain CE, et al. Severe loss-of-function mutations in the adrenocorticotropin receptor (ACTHR, MC2R) can be found in patients diagnosed with salt-losing adrenal hypoplasia. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 205-10.
75. Metherell LA, Chapple JP, Cooray S, David A, Becker C, Rüschenhoff F, et al. Mutations in MRAP, encoding a new interacting partner of the ACTH receptor, cause familial glucocorticoid deficiency type 2. *Nat Genet* 2005; 37: 166-70.
76. Allgrove J, Clayden GS, Grant DB, Macaulay JC. Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. *Lancet* 1978; 311: 1284-6.
77. Sarathi V, Shah NS. Triple-A syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2010; 685: 1-8.
78. Milenkovic T, Zdravkovic D, Savic N, Todorovic S, Mitrovic K, Koehler K, et al. Triple A syndrome: 32 years experience of a single centre (1977-2008). *Eur J Pediatr* 2010; 169: 1323-8.
79. Patt H, Koehler K, Lodha S, Jadhav S, Yerawar C, Huebner A, et al. Phenotype-genotype spectrum of AAA syndrome from Western India and systematic review of literature. *Endocr Connect* 2017; 6: 901-13.
80. Turk BR, Theda C, Fatemi A, Moser AB. X-linked adrenoleukodystrophy: pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening, and therapies. *Int J Dev Neurosci* 2019; 80: 52-72.

81. Eng L, Regelman MO. Early onset primary adrenal insufficiency in males with adrenoleukodystrophy: case series and literature review. *J Pediatr* 2019; 211: 211-4.
82. Mahmood A, Raymond G V, Dubey P, Peters C, Moser HW. Survival analysis of haematopoietic cell transplantation for childhood cerebral Xlinked adrenoleukodystrophy: a comparison study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 687-92.
83. Eichler F, Duncan C, Musolino PL, Orchard PJ, De Oliveira S, Thrasher AJ, et al. Hematopoietic stem-cell gene therapy for cerebral adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med* 2017; 377: 1630-8.
84. Zhu J, Eichler F, Biffi A, Duncan CN, Williams DA, Majzoub JA. The changing face of adrenoleukodystrophy. *Endocr Rev* 2020; 41: 577-93.
85. Braverman NE, Raymond G V, Rizzo WB, Moser AB, Wilkinson ME, Stone EM, et al. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: an overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines. *Mol Genet Metab* 2016; 117: 313-21.
86. Prasad R, Hadjidemetriou I, Maharaj A, Meimariadou E, Buonocore F, Saleem M, et al. Sphingosine-1-phosphate lyase mutations cause primary adrenal insufficiency and steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2017; 127: 942-53.
87. Janecke AR, Xu R, Steichen-Gersdorf E, Waldegger S, Entenmann A, Giner T, et al. Deficiency of the sphingosine-1-phosphate lyase SGPL1 is associated with congenital nephrotic syndrome and congenital adrenal calcifications. *Hum Mutat* 2017; 38: 365-72.
88. Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. An overview of inborn errors of metabolism manifesting with primary adrenal insufficiency. *Rev Endocr Metab Disord* 2018; 19: 53-67.
89. Chow J, Rahman J, Achermann JC, Dattani MT, Rahman S. Mitochondrial disease and endocrine dysfunction. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 92-104.
90. Burton BK, Balwani M, Feillet F, Baric I, Burrow TA, Camarena Grande C, et al. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl J Med* 2015; 373: 1010-20.
91. Jones SA, Rojas-Caro S, Quinn AG, Friedman M, Marulkar S, Ezgu F, et al. Survival in infants treated with sebelipase Alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 25.
92. Pastores GM, Hughes DA. Lysosomal acid lipase deficiency: therapeutic options. *Drug Des Devel Ther* 2020; 14: 591-601.
93. Toti MS, Ghirri P, Bartoli A, Caputo C, Laudani E, Masoni F, et al. Adrenal hemorrhage in newborn: how, when and why—from case report to literature review. *Ital J Pediatr* 2019; 45: 58.
94. Shaffer ML, Baud O, Lacaze-Masmonteil T, Peltoniemi OM, Bonsante F, Watterberg KL. Effect of prophylaxis for early adrenal insufficiency using low-dose hydrocortisone in very preterm infants: an individual patient data meta-analysis. *J Pediatr* 2019; 207: 136-42.e5.
95. Itza Martín N, Güemes Hidalgo M, Guerrero Fernandez S, Salamanca Fresno L. Hipoglucemia. Manejo diagnóstico-terapéutico inicial. En *Manual de diagnóstico y terapéutica en endocrinología pediátrica*. V.1.1. Madrid: Ergon; 2020. p. 205-20.
96. Casertano A, Rossi A, Fecarotta S, Rosanio FM, Moracas C, Di Candia F, et al. An overview of hypoglycemia in children including a comprehensive practical diagnostic flowchart for clinical use. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 684011.