Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.971

## HIPERINSULISMO CONGÉNITO

# Estudio del hiperinsulinismo congénito mediante técnicas de imagen

## The use of imaging techniques in the diagnosis of congenital hyperinsulinism

Fernando Mínguez, Javier Arbizu

*Servicio de Medicina Nuclear. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona*

**Resumen**

El hiperinsulinismo congénito es una patología que requiere un diagnóstico precoz para evitar secuelas neurológicas. El proceso diagnóstico se inicia con la evaluación clínica y parámetros bioquímicos, descartando otras causas de hipoglucemia. La confirmación se realiza mediante pruebas genéticas.

La tomografía por emisión de positrones (PET) con 18 F-fluoro-L-fenilalanina (18F-FDOPA) se considera la técnica de referencia para diferenciar entre formas focales y difusas de hiperinsulinismo congénito, con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 98%. Las técnicas de imagen anatómicas –ecografía, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética– tienen un papel complementario en la localización de hallazgos.

La preparación del paciente para la PET requiere coordinación multidisciplinar y un ayuno controlado de seis a ocho horas. El protocolo de imagen incluye una TC de baja dosis y adquisiciones de PET a los 20 y 50 minutos postinyección. Recientemente se ha propuesto el uso de contraste intravenoso en la TC y una adquisición de PET dinámica. El análisis de las imágenes se realiza visual y semicuantitativamente. Se considera focal si el índice SUVmax es superior a 1,44 y difuso si es inferior. El diagnóstico precoz de una forma focal facilita la resección quirúrgica en pacientes no respondedores al diazóxido, evitando posibles secuelas neurológicas. Se han desarrollado nuevos radiofármacos como el [68Ga]-Ga-DOTATOC y el [68Ga]Ga-NODAGA-exendina-4, que también se incluyen en esta revisión.

**Introducción**

En el hiperinsulinismo congénito se produce una secreción inapropiada y excesiva de insulina de forma independiente a nivel de glucosa en la sangre. Produce secuelas neurológicas en un 20-30% de los niños que la padecen, debido a que la elevada concentración de insulina en la sangre inhibe la glucogenólisis, la gluconeogenia, la lipólisis y la cetogenia; por lo tanto, estos niños no son capaces de generar cuerpos cetónicos, que es el sustrato energético alternativo del cerebro[1].

El origen de la enfermedad viene dado por una mutación en una enzima que aumenta el nivel de trifosfato de adenosina (ATP) intracelular, o bien altera la formación del receptor de sulfonilureas o la subunidad Kir6.x del trasportador de potasio sensible al ATP de la célula beta pancreática[1].

La enfermedad se puede clasificar globalmente según si afecta a las células beta de todo el parénquima pancreático (forma difusa) o únicamente a un área de este (forma focal). El tipo de mutación y su patrón de herencia marcan qué forma de hiperinsulinismo nos encontraremos en cada paciente.

El tratamiento se basa en una dieta y aporte exógeno de glucosa, tratamiento médico y tratamiento quirúrgico. El fármaco de primera línea para el tratamiento del hiperinsulinismo es el diazóxido, que abre el canal de potasio sensible al ATP, permitiendo la repolarización de la célula y disminuyendo la secreción de insulina. Su principal inconveniente es que necesita que el canal de potasio esté indemne, y no resulta efectivo contra aquellas formas de hiperinsulinismo en

las que la comprobación del canal está alterada. De segunda línea se utilizan análogos de la somatostatina, que estabilizan la membrana plasmática e inhiben la movilización del calcio, disminuyendo la secreción de insulina. También se ha utilizado en pacientes no respondedores nifedipino, glucagón o everolimús[2].

El enfoque del tratamiento quirúrgico depende de la forma de hiperinsulinismo que presente el paciente, y el objetivo es la resección de la lesión en la forma focal o una pancreatectomía subtotal en los pacientes con hiperinsulinismo difuso que no responden adecuadamente al tratamiento médico o presentan secuelas derivadas de él.

## Diagnóstico

El diagnóstico del hiperinsulinismo es clínico, es muy relevante realizarlo de forma precoz para evitar las secuelas neurológicas que puede suponer para el niño y se basa en parámetros bioquímicos (glucemia o IGFBP1), descartando previamente otras causas de hipoglucemia. Posteriormente se confirma el diagnóstico mediante test genéticos *(next generation sequencing)*.

Las técnicas de imagen anatómicas como la ecografía, la TC o la resonancia magnética, no son capaces de diferenciar entre una forma focal y una difusa de hiperinsulinismo, porque el origen de la enfermedad se encuentra en la célula beta (pudiendo llegar a apreciarse cambios histológicos en el islote de Langerhans), lo cual nos exige una resolución que ninguna técnica de imagen anatómica nos puede aportar[3]. Su papel en el diagnóstico del hiperinsulinismo congénito reside en apoyar a la imagen de tomografía por emisión de positrones (PET) en la localización anatómica de los hallazgos.

## PET con [18F]-FDOPA

La PET es una técnica de imagen molecular de medicina nuclear utilizada para diagnosticar enfermedades relacionadas con procesos metabólicos en el cuerpo humano. La base física consiste en la detección mediante tomógrafos específicos de pares de fotones emitidos por la aniquilación de un electrón y su antipartícula, el positrón.

El radiofármaco [18F]-L-dihidroxifenilalanina ([18F]-FDOPA) tiene múltiples aplicaciones clínicas, como la obtención de imágenes de los núcleos encefálicos del estriado en pacientes afectados por la enfermedad de Parkinson, tumores cerebrales, tumores neuroendocrinos (feocromocitoma, paraganglioma, cáncer medular de tiroides o tumores carcinoides). La PET/TC con [18F]-FDOPA se ha incorporado al procedimiento diagnóstico del hiperinsulinismo congénito[4,5].

Los islotes pancreáticos captan la L-DOPA y la convierten en dopamina a través de la DOPA descarboxilasa. La 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA) es un aminoácido que contiene dos grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 4 del anillo fenólico. Esta molécula puede convertirse en un trazador radiactivo cuando se marca con flúor-18. Un trazador radiactivo es un compuesto químico en el que uno o más de sus átomos han sido sustituidos por un radionucleido. La [18F]-FDOPA se forma mediante la adición de flúor-18 al anillo fenólico de la DOPA, creando un trazador radiactivo con un isótopo emisor de positrones en la sexta posición del anillo fenólico. Este radiofármaco participará en las mismas reacciones químicas intracelulares que la L-DOPA, lo que nos permitirá utilizarlo como trazador emisor de positrones para la obtención de imágenes PET y el diagnóstico[5].

La [18F]-FDOPA se incorpora al tejido neuroendocrino pancreático a través de transportadores de aminoácidos neutros (LAT1/ 4F2hc) y entra en las vesículas secretoras de almacenamiento. La captación pancreática normal de [18F]-FDOPA en los recién nacidos es muy baja, debido a la inmadurez pancreática de los recién nacidos.[5]. Los islotes hiperfuncionantes con una mayor tasa de producción y secreción de insulina en pacientes con hiperinsulinismo congénito tendrán una mayor captación de [18F]-FDOPA en comparación con las áreas no afectadas. Esto se observa en los tomógrafos de PET como un aumento del valor de captación estandarizado (SUV)[6].

Ante un caso de hiperinsulinismo congénito, se plantea un algoritmo diagnóstico de toma de decisiones[7] (Figura 1). El papel de las pruebas de imagen, donde la técnica de referencia es la PET con [18F]-FDOPA, consiste en diferenciar las formas focales de las formas difusas; permitiendo y facilitando, en el caso de detectar una forma focal, su resección quirúrgica[6]. Como consecuencia, estas pruebas de imagen están indicadas cuando el análisis genético orienta hacia la presencia de una forma focal o bien no es concluyente.

La PET con [18F]-FDOPA, ha demostrado unas elevadas sensibilidad (89%) y especificidad (98%) a la hora de diferenciar entre forma focal y difusa de hiperinsulinismo congénito[8] (Tabla 1).

## Procedimiento de realización del estudio de PET/TC con [18F]-FDOPA

La preparación de estos pacientes para la realización del estudio de PET/TC es muy exigente y requiere la coordinación multidisciplinar de los equipos de pediatría, anestesia, radiofarmacia y medicina nuclear, y del personal de enfermería (Figura 2). Los neonatos se trasladan al centro hospitalario por un equipo médico si resultara necesario e ingresan en la unidad de cuidados intensivos pediátricos o en planta según sus requerimientos. Previamente al estudio de PET/TC, los pacientes deben permanecer de seis a ocho

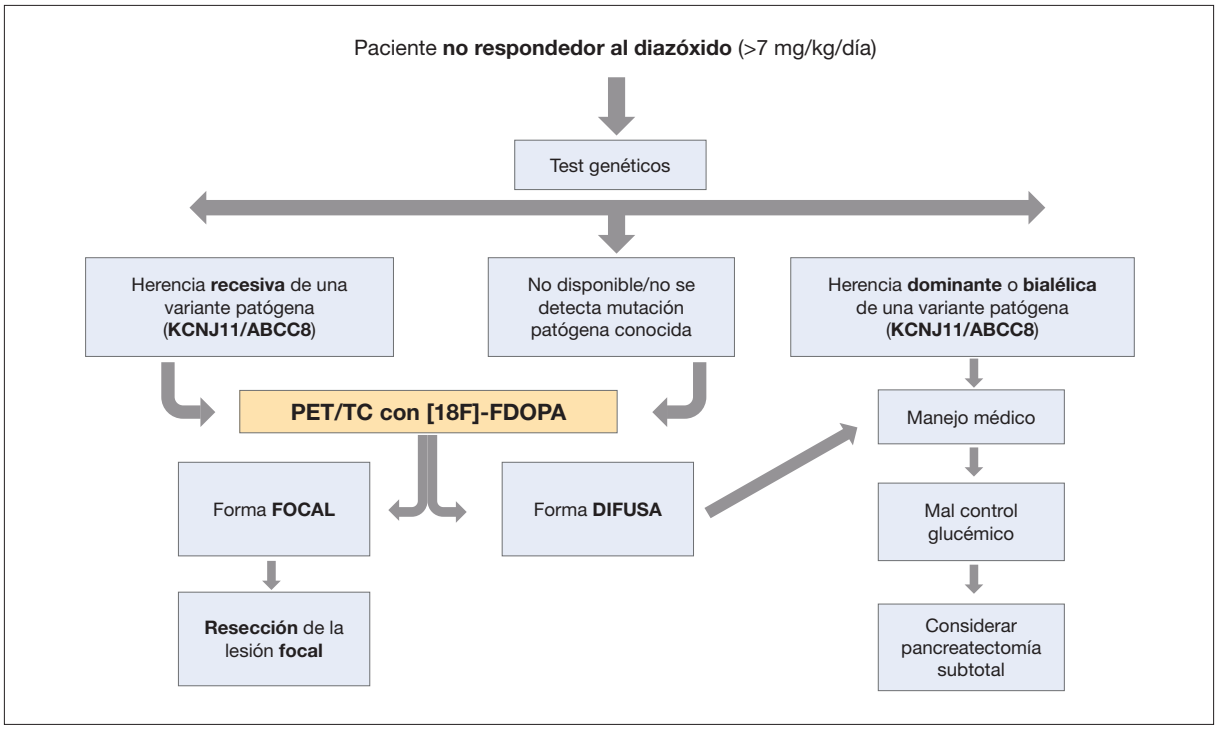



Figura 1. Algoritmo diagnóstico en pacientes con hiperinsulinismo congénito no respondedores al diazóxido (modificado de Shaikh MG, et al. 2023)[7].

Tabla 1. Características de los estudios de PET empleados en el diagnóstico del hiperinsulinismo congénito.

| Radiofármaco | Radioisótopo | Dosis | Mecanismo de acción | Protocolo de imagen | Preparación | Preparación |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **FDOPA** | $^{18}$F | 4 Mba/kg (mínimo de 30 Mba) | Metabolismo de la célula pancreática (L-3,4-dihidroxi-fenilalanina) | Estudio multifásico (10-60 minutos post=invección) + TC con contraste en fase portal | Retirar glucagón Hidratación y diurético Monitorización de la glucemia | Sensibilidad: 89% Especificidad: 98% |
| **DOTA-TOC** | $^{68}$Ga (generador) | 4 Mbg/kg (mínimo de 30 Mba) | Unión a receptores de somatostatina | Estudio multifásico (30-60 minutos post-invección) + TC con contraste en fase portal | - Espaciarse de la última dosis de análogos de somatostatina | Sensibilidad: 78% Especificidad: 86% |
| **Exendina-4** | $^{68}$Ga (generador) | 1,6 Mba/kg (mínimo de 20 Mbg) | Unión al receptor de GLP-1 | Imagen única a los 60 minutos o estudio multifásico + TC con contraste en fase portal | - No comercializado - Monitorización de la glucemia | Mejor sensibilidad que la FDOPA en pacientes con un estudio de PET FDOPA dudoso |

horas en ayunas, con una glucemia controlada entre 70 y 100 mg/dL, y pueden mantener su medicación habitual (a excepción del glucagón)[6].

El protocolo de imagen convencional se realiza mediante la adquisición de una imagen de TC de mínima dosis desde la cabeza hasta el tercio proximal de ambas extremidades y dos adquisiciones de PET de 10 minutos de duración desde la cabeza al tercio proximal de ambas extremidades a los 20 y 50 minutos de la inyección del radiofármaco[6].

Actualmente se han planteado mejoras al protocolo de adquisición, como la inyección de contraste intravenoso en la TC y la adquisición dinámica del estudio de PET[9]. El estudio de imagen de TC con contraste intravenoso se realiza en fase portal, lo que nos permite diferenciar mejor la localización del parénquima pancreático con respecto a las estructuras circundantes. El estudio de PET se adquiere en modo lista (como si fuera un vídeo, en lugar de una única imagen) desde los 10 hasta los 60 minutos, lo que nos permite evaluar la actividad del parénquima en diferentes



Figura 2. Imagen de la realización de un estudio de PET/TC en un neonato con hiperinsulinismo congénito, en el que se pone de manifiesto la coordinación multidisciplinar.

fases, ya que no todas las formas focales presentan su pico de actividad en el mismo momento. Además, aporta más estadística de conteo y evita artefactos por movimiento (se pueden generar dos imágenes *a posteriori*; pre- y posmovimiento). Esta forma de adquisición únicamente se encuentra disponible en los equipos de PET/TC digitales.

Una vez que disponemos de las imágenes de PET, estas se analizan de forma visual y semicuantitativa (SUV en las diferentes regiones del páncreas y en el foco de máxima actividad). Ambas técnicas deben realizarse para el correcto análisis de las imágenes y han demostrado una gran concordancia entre sí.

Visualmente se analiza si la distribución en el parénquima es más o menos homogénea (forma difusa) o si existen áreas focales de captación (forma focal), ya sea en la cabeza, el cuerpo o la cola pancreática (Figura 3).

Para el análisis semicuantitativo se realizan volúmenes de interés sobre el área de mayor actividad, el depósito focal de captación en formas focales o el área que presente mayor actividad del parénquima en las formas difusas (normalmente, la cabeza del páncreas). Posteriormente se delimitan tres volúmenes de interés, uno para la cabeza pancreática, otro para el cuerpo y el tercero para la cola del páncreas (Figura 3). Se divide el valor de SUVmax del primer volumen de interés entre la media aritmética de los tres siguientes, de forma que, si el índice resulta superior a 1,44, indica una forma focal, y si es inferior, una forma difusa. Este valor se ha publicado en varios trabajos, arrojando un área bajo la curva de 0,98 usando como método de referencia la pieza quirúrgica si estaba disponible o la genética en los casos en los que el paciente no requirió un abordaje quirúrgico.

## Nuevos radiofármacos de PET

Diferentes estudios han comparado la [18F]-FDOPA con el [68Ga]-DOTATOC para evaluar la capacidad de ambos para diferenciar la forma focal y la difusa de hiperinsulinismo. El [68Ga]-Ga-DOTATOC es un análogo de la somatostatina con una muy elevada afinidad por los receptores S2 y resulta una prueba adecuada para esta indicación. No obstante, los resultados con [18F]-FDOPA son significativamente superiores en el hiperinsulinismo congénito, por lo que no se considera una prueba de elección[10] (Tabla 1).

Se han desarrollado nuevos radiofármacos, como el [68Ga]Ga-NODAGA-exendina-4, que permite detectar y caracterizar los receptores del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1R) *in vivo* con gran especificidad. El nuevo radiotrazador [68Ga]Ga-NODAGA-exendina-4 forma un complejo estable tras un procedimiento de marcaje sencillo y rápido. Los resultados en el estudio de insulinomas han sido muy alentadores. La calidad de la imagen de la PET/TC con [68Ga]Ga-NODAGA-exendina-4 es superior a la del estándar [18F]-FDOPA, lo que redunda en una excelente sensibilidad y precisión diagnóstica y permite identificar casos foca-

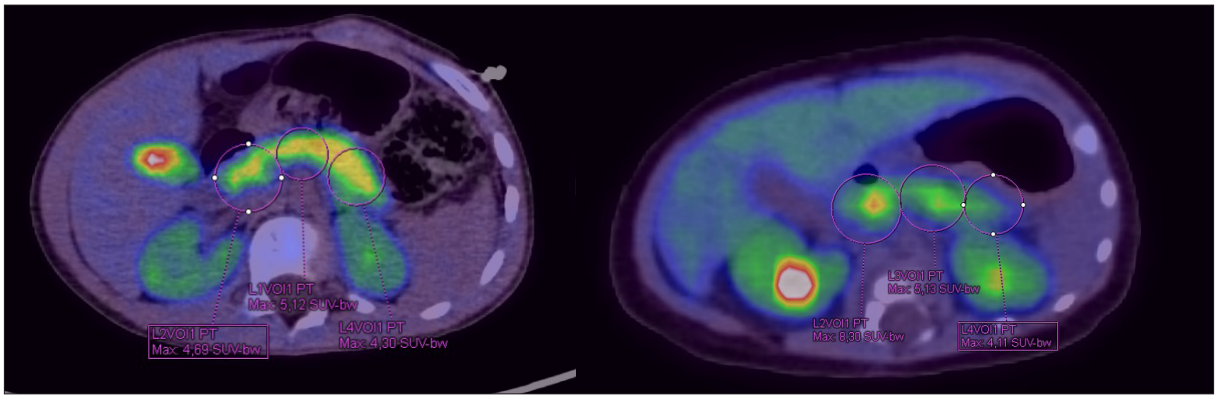



Figura 3. Ejemplos de PET/TC con [18F]-FDOPA de una forma difusa de hiperinsulinismo congénito (izquierda) y focal (derecha), con los valores cuantitativos de las diferentes áreas del páncreas.

les que no se visualizan con [18F]-FDOPA[11]. No obstante, el rendimiento de la PET/TC con 68Ga-NODAGA-exendina-4 debe evaluarse en una población de pacientes más amplia para sustituir a la PET/TC con [18F]-FDOPA como principal herramienta de imagen para la detección y localización del hiperinsulinismo congénito focal. (Tabla).

En conclusión, la PET con [18F]-FDOPA presenta una gran sensibilidad y especificidad para discriminar entre formas focales y difusas de hiperinsulinismo congénito, y es actualmente la técnica de referencia de las técnicas de imagen.

El diagnóstico precoz de una forma focal de hiperinsulinismo facilita e indica su resección quirúrgica en pacientes no respondedores al diazóxido, evitando posibles secuelas neurológicas para los pacientes. Por lo tanto, ante un test genético equívoco o que nos haga sospechar una forma focal, está indicada la realización de una PET con [18F]-FDOPA y debe ser prioritaria su realización para el equipo de medicina nuclear del propio centro o del centro de referencia al que sea derivado el paciente.

A la espera de la aprobación de nuevos radiofármacos, las actualizaciones realizadas sobre los protocolos establecidos de [18F]-FDOPA facilitan el diagnóstico de las formas focales de hiperinsulinismo y permanecen a la vanguardia de las técnicas diagnósticas.

**Bibliografía**

1. Guerrero-Fernández J, González Casado I, Espinoza Colindres L, Gracia Bouthelier R. Hiperinsulinismo congénito. Revisión de 22 casos. An Pediatr (Barc). 2006; 65: 22-31.

2. Demirbilek H, Hussain K. Congenital hyperinsulinism: diagnosis and treatment update. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2018; 9 (Suppl 2): S69-87.

3. Lord K, De León DD. Hyperinsulinism in the Neonate. Clin Perinatol 2018; 45: 61-74.

4. Ismail D, Hussain K. Role of 18F-DOPA PET/CT imaging in congenital hyperinsulinism. Rev Endocr Metab Disord 2010; 11: 165-9.

5. Chondrogiannis S, Marzola MC, Rubello D. 18F-DOPA PET/computed tomography imaging. PET Clin 2014; 9: 307-21.

6. Ribeiro MJ, Boddaert N, Bellanné-Chantelot C, Bourgeois S, Valayannopoulos V, Delzescaux T, et al. The added value of [18F]fluoro-L-DOPA PET in the diagnosis of hyperinsulinism of infancy: a retrospective study involving 49 children. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34: 2120-8.

7. Shaikh MG, Lucas-Herald AK, Dastamani A, Salomon Estebanez M, Senniappan S, Abid N, et al. Front Endocrinol (Lausanne) 2023; 14: 1231043.

8. Treglia G, Mirk P, Giordano A, Rufini V. Diagnostic performance of fluorine-18-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in diagnosing and localizing the focal form of congenital hyperinsulinism: a meta-analysis. Pediatr Radiol 2012; 42: 1372-9.

9. States LJ, Becker SA, De León DD. Congenital hyperinsulinism: localization of a focal lesion with 18F-FDOPA positron emission tomography. Pediatr Radiol 2022; 52: 693-701.

10. Christiansen CD, Petersen H, Nielsen AL, Detlefsen S, Brusgaard K, Rasmussen L, et al. 18F-DOPA PET/CT and 68Ga-DOTANOC PET/CT scans as diagnostic tools in focal congenital hyperinsulinism: a blinded evaluation. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018; 45: 250-61.

11. Boss M, Rottenburger C, Brenner W, Blankenstein O, Prasad V, Prasad S, et al. 68Ga-NODAGA-Exendin-4 PET/CT improves the detection of focal congenital hyperinsulinism. J Nucl Med 2022; 63: 310-5.