

Síndrome de hiperinsulinismo congénito por mutación del receptor SUR1

Congenital hyperinsulinism syndrome caused by SUR1 receptor mutation

María Inmaculada Gálvez Aguilar¹, Rafael Espino Aguilar¹, Laura Acosta Gordillo²,
Javier Casanovas Lax², Luis Castaño³

¹Sección de Endocrinología infantil, Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme. Sevilla, Sevilla (España)

²Servicios de Pediatría, Endocrinología Pediátrica y de Neonatología. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme. Sevilla, Sevilla (España)

³Sección de Endocrinología infantil, Servicio de Pediatría. Hospital de Cruces. Bilbao, Vizcaya (España)

Resumen

El hiperinsulinismo (HI) por mutación en el receptor de sulfonilureas pancreático SUR1 (gen ABCC8) es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en la infancia (50-60%). Su presentación es precoz y grave, con requerimientos elevados de glucosa para lograr glucemias aceptables. Con frecuencia origina secuelas neurológicas irreversibles (40-45% de los casos). Presentamos el caso de una niña con hipoglucemias graves sintomáticas de difícil control desde el nacimiento, secundarias a hiperinsulinismo congénito, y en cuyo estudio genético se evidenció dicha mutación en el receptor pancreático SUR1.

Palabras clave: *hipoglucemia neonatal, hiperinsulinismo, receptor SUR1.*

Abstract

Congenital hyperinsulinism syndrome caused by SUR1 receptor mutation.

Hyperinsulinism caused by mutation in the pancreatic sulfonylureas receptor SUR1 (gen ABCC8) is the most frequent cause of persistent hypoglycaemia during infancy (50-60 %). Its presentation is precocious and severe, requiring high glucose supplementation in order to keep acceptable levels of glycemia, presenting irreversible neurological long-term effects in 40-45 % of patients. We present the case of a girl with severe symptomatic hypoglycaemias of difficult control from birth, secondary to congenital hyperinsulinism, and in whose genetic study demonstrated the mutation in the pancreatic SUR1 receptor.

Key Words: *neonatal hypoglycaemia, hyperinsulinism, SUR1 receptor.*

Introducción

La hipoglucemia es uno de los trastornos más frecuentes durante la infancia. Su definición sigue siendo controvertida actualmente, ya que no todos los autores están de acuerdo en los niveles de seguridad de la glucemia para conseguir que no haya repercusiones a nivel cerebral. De forma general, la meta ha de ser conseguir valores de glucemia superiores a 45 mg/dL (2,5 mmol/L) durante las primeras 24 horas, pudiendo admitir niveles de glucemia inferiores (hasta 25 mg/dL

Correspondencia:

María Inmaculada Gálvez Aguilar
Sección de Endocrinología infantil, Servicio de Pediatría,
Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme
C/Ancha 22, 14548, Sevilla, España,
Tel: 620094523
E-mail: doctora_galvez@hotmail.com

Tabla 1. Clasificación etiológica de las hipoglucemias

1. CARENCIA DE SUSTRATOS:
<ul style="list-style-type: none"> - Malnutrición/Malabsorción. - Hipoglucemia cetósica benigna de la infancia.
2. ALTERACIÓN EN LA PRODUCCIÓN DE GLUCOSA:
<ul style="list-style-type: none"> • En el metabolismo de los hidratos de carbono: <ul style="list-style-type: none"> - Glucogenosis. - Galactosemia. - Intolerancia hereditaria a la fructosa. • En el metabolismo de los aminoácidos: <ul style="list-style-type: none"> - Acidurias orgánicas: metilmalónica y propiónica. - Aminoacidopatías: tirosinemia, leucinosi, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. • En el metabolismo de los ácidos grasos: <ul style="list-style-type: none"> - Defectos primarios en la beta oxidación. - Defectos de la carnitina. - Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial. • Enfermedades hepáticas: <ul style="list-style-type: none"> - Hepatitis agudas y crónicas.
3. DÉFICITS DE HORMONAS CONTRARREGULADORAS:
<ul style="list-style-type: none"> - ACTH / Cortisol. - GH aislado o asociado (panhipopituitarismo). - Glucagón.
4. EXCESO DE CONSUMO DE GLUCOSA A NIVEL PERIFÉRICO:
<ul style="list-style-type: none"> - Hiperinsulinismo: mutaciones genéticas: SUR, KIR, GCK, AD. - Insulinoma / Adenoma. - Enfermedades sistémicas: sepsis, insuficiencia renal, quemaduras, shock.
5. IATRÓGENAS:
<ul style="list-style-type: none"> - Sobredosificación de fármacos: insulina, hipoglucemiantes orales, ác acetilsalicílico. - Intoxicación por alcohol.

ó 1,4 mmol/L) en caso de recién nacidos con peso inferior a 1.000 g; y por encima de 45-50 mg/dL (2,5-2,8 mmol/L) a partir del primer día de vida⁽¹⁾.

En el recién nacido ocurre generalmente de forma "transitoria", limitándose a los primeros 5-7 días de vida. Es debida a: 1) la escasez de reservas energéticas, 2) excesivo consumo y 3) inmadurez del sistema hipotálamo-hipofisario responsable de la secreción de hormonas contrarreguladoras (fundamentalmente cortisol y somatotropina). Esta forma transitoria es más frecuente en recién nacidos prematuros, con bajo peso, hijos de madre diabética y aquellos afectos de sepsis, hipoxia perinatal y dificultad respiratoria⁽²⁾, y suele responder con aportes orales de glucosa y alimentación frecuente. Cuando el cuadro clínico se mantiene más allá de la primera semana de vida, hablamos de hipoglucemia "persistente", cuyas causas son múltiples y se resumen en la Tabla 1.

El hiperinsulinismo (HI) es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente durante el primer año de

vida, su incidencia varía entre 1/30.000 y 1/50.000 recién nacidos (RN)⁽²⁾. Se caracteriza por la precocidad de instauración del cuadro clínico, manifestándose en ocasiones incluso prenatalmente, y por su gravedad, al presentar hipoglucemias mantenidas que precisan elevados aportes de glucosa (> 6-8 mg/kg/min) para mantener unos niveles de glucemia aceptables (> 45 mg/dL o 2,5 mmol/L)⁽²⁾. Las manifestaciones clínicas vienen determinadas tanto por los efectos directos de la disminución del aporte energético al sistema nervioso central como por la respuesta adrenérgica, y van a depender de varios factores como la intensidad y rapidez de presentación, o la edad. En ocasiones es asintomática, y en los neonatos se puede presentar de forma inespecífica como letargia, hipotonía, temblor, irritabilidad o apneas, pudiendo confundirse con otras patologías como la sepsis o la hemorragia cerebral⁽²⁾. Esto, unido a que en los estudios de laboratorio rara vez se encuentran cifras de insulina y péptido C elevadas de forma significativa, hace que el diagnóstico precoz de este trastorno sea complejo^(2,3) (Tabla 2). De ahí que la tasa de

Tabla 2. Criterios diagnósticos de hiperinsulinismo.

- Hipoglucemia (<2,5 mmol/L o < 45 mg/dL).
- Requerimiento altos de glucosa (> 6-8 mg/kg/min) para mantener niveles por encima de 2,6-3 mmol/L (46-54 mg/dL).
- En situación de hipoglucemia: Insulina (> 3 mU/L) y Péptido C detectables.
- Niveles bajos de ácidos grasos libres, y de aminoácidos de cadena ramificada durante la hipoglucemia.
- Respuesta positiva a la administración im o sc de glucagón (0,5 mg): aumento de glucosa > 2 mmol/L (36 mg/dL).
- Ausencia de cetonuria o cetonemia.
- Persistencia de la hipoglicemia durante el primer mes de vida.

Tabla 3. Evolución cifras glucemia, insulina y péptido C.

	10 d	20 d	1 m	2 m	6 m	12 m	18 m	2 a	2.5 a	3 a	3.5 a
Glucosa (mg/dL) / (mmol/L)	24 / 1,33	29 / 1,61	49 / 2,72	21 / 1,16	43 / 2,38	51 / 2,83	52 / 2,88	49 / 2,72	55 / 3,05	60 / 3,33	58 / 3,22
Insulina (μUI/mL)	7,78	4,15	6,42	5,88	4,8	1,28	2,18	2,03	2,5	3,4	5,98
Insulina/Glucosa	0,32	0,14	0,13	0,28	0,11	0,02	0,04	0,04	0,04	0,05	0,1
Péptido C (ng/mL)	2,45	1,98	2,16	2,67	1,83	0,9	1,39	1,24	1,4	1,3	1,59

secuelas neurológicas se sitúa en torno al 40-45%, siendo en la mitad de los casos graves e irreversibles⁽²⁾.

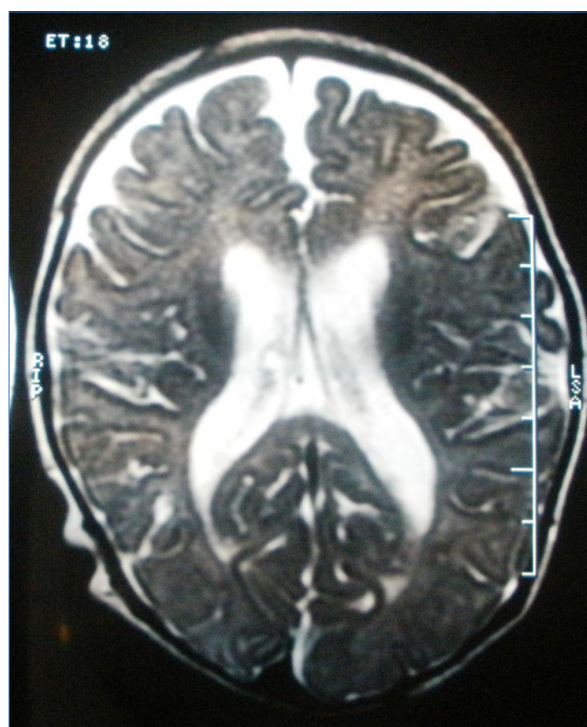
Caso clínico

Presentamos el caso de una niña, primera hija de padres no consanguíneos. Madre diabética insulino dependiente, con antecedentes de hipoglucemias en la infancia, hipertensa y afecta de esclerosis múltiple. Entre los antecedentes familiares también es importante destacar que la abuela materna estaba afecta de diabetes mellitus e igualmente había presentado episodios de hipoglucemia durante la infancia.

Embarazo controlado sin incidencias. Parto eutócico a las 37 semanas. Apgar de 9 al minuto y 10 a los 5 minutos. Peso al nacer 4.020 gr (+2,8 DE), longitud 53 cm (+2,5 DE), perímetro craneal 34 cm (+0,4 DE). La exploración al nacimiento era normal, resaltando únicamente el aspecto macrosómico. En las primeras horas de vida presentó temblores generalizados e hi-

potonía, con cifras de glucemia bajas (hasta 14 mg/dL), motivo por el que ingresó en la UCIN (unidad de cuidados intensivos neonatales). Preciso aportes elevados de glucosa intravenosa (12 mg/kg/min) y tomas de leche frecuentes, a pesar de lo que siguió presentando hipoglucemias en los días siguientes al ingreso. En UCIN se inició el estudio protocolizado de hipoglucemia con: hemograma, bioquímica, equilibrio ácido-base, determinación de lactato y amonio, orina, tandem-masa, radiografía de tórax, electrocardiograma, ecografía abdominal y cerebral, estudio hormonal (incluidos cortisol, insulina, péptido C, hormona de crecimiento, TSH y T4L), con resultados normales excepto la hipoglucemia, y los niveles de insulina (7,7 mU/mL) y péptido C (2,45 ng/mL), elevados para su edad y cifra de glucemia (Tabla 3). A los 5 días de vida se suspenden los aportes de glucosa iv y se consigue aceptable control glucémico con alimentación con fórmula hipercalórica por sonda nasogástrica (SNG) a débito continuo. Aún así persisten hipoglucemias y los 36 días de vida se decide iniciar tratamiento con diazóxido (5 mg/kg/día), posteriormente es seguida por el equipo de endocrinología pediátrica.

Figura 1. Imagen de RMN cerebral



El estudio molecular identificó una mutación en el exón 33 del gen *ABCC8* consistente en c.4057T>A, p.Tyr1353Asn, codificante del receptor de sulfonilurea 1 pancreática (*SUR1*), habiendo sido estudiados por secuenciación los 39 exones codificantes y el promotor de dicho gen. El estudio familiar encontró la misma mutación en la madre y abuela materna (ambas, ya citado previamente, con antecedentes de hipoglucemias durante su infancia y adolescencia, y diabetes insulínoddependiente).

Durante el ingreso fue difícil mantener cifras normales de glucemia, precisó aumento de la dosis de diazóxido hasta 10 mg/kg/día, con lo que se consiguió estabilizar y normalizar dicho parámetro (50-70 mg/dL). Clínicamente presentaba hipotonía axial detectada desde el ingreso, que evolucionó de forma progresiva hacia una mejoría global. La resonancia magnética cerebral, realizada al 5º mes de vida, mostró una atrofia córtico-subcortical con dilatación ventricular (Figura 1). Fue dada de alta a los 64 días con alimentación oral y fórmula hipercalórica por SNG a débito continuo durante la noche, además del diazóxido (10 mg/kg/día). A los 5 meses se retiró la SNG. Desarrolló hipertricosis importante secundaria al tratamiento con diazóxido, que se resolvió espontáneamente en los meses siguientes. Ha precisado ingreso en varias ocasiones, coincidiendo con procesos infecciosos intercurrentes, por rechazo de alimentación y cifras de glucemia bajas, sin llegar a presentar hipoglucemias graves. Actualmente, con 4 años, continúa en seguimiento con evolución favorable, con un desarrollo psicomotor normal para su edad. De momento, dada la

buena evolución, no se ha vuelto a repetir ninguna prueba de imagen cerebral, a la espera de que sea mayor y evitar la sedación para dicho procedimiento. Igualmente sigue controles periódicos en consulta de endocrinología, y los controles glucémicos son buenos, se ha objetivado alguna cifra de glucemia elevada, sin repercusión clínica, en controles esporádicos que realiza la familia en casa, y se está retirando paulatinamente el diazóxido (la dosis actual es de 2,5 mg/kg/día).

Discusión

En la última década, los avances en el campo de la genética han podido aclarar los mecanismos moleculares y la patogenia de algunos de los síndromes de HI congénito, de los que hasta entonces poco se conocía. En la mayoría de casos se trata de mutaciones monogénicas⁽³⁾, siendo la forma más común y grave de HI el debido a alteraciones estructurales en los canales de potasio dependientes de ATP^(5,6).

En la célula betapancreática, los canales KATP están integrados por dos subunidades codificadas por dos genes adyacentes en el cromosoma 11p: la unidad Kir6.2 selectiva para el potasio (gen *KCNJ11*), y la *SUR1* (gen *ABCC8*) que es el receptor de sulfonilureas. En condiciones fisiológicas, una elevación de glucemia en el organismo da lugar a un aumento en el metabolismo de la célula betapancreática, con la consiguiente elevación de ATP que, a su vez, lleva a la inhibición de estos canales (cierre), resultando en la despolarización celular por aumento de la concentración de potasio en su interior, lo que ocasiona un influjo de calcio extracelular y la secreción de insulina⁽⁷⁾. La base fisiopatológica del HI monogénico radica en el fallo en la supresión de insulina por parte de la célula betapancreática ante situaciones de hipoglucemia por alteración en los canales KATP que da lugar a un cierre permanente de éstos que conlleva la apertura espontánea de los canales de calcio⁽⁸⁾ y una liberación inapropiada de insulina en sangre para el nivel de glucemia existente^(2,3).

Son numerosas las mutaciones descritas en el gen *ABCC8* (responsables del 50-60% de los casos) y en el *KCNJ11* (10-15%). El análisis histológico del páncreas demuestra la existencia de una forma difusa y otra focal. Las formas difusas, cuya herencia es fundamentalmente recesiva, conllevan una pérdida completa de actividad del gen⁽⁴⁾, y son las formas más graves de esta enfermedad. Más frecuentes son las formas focales, cuya presentación es esporádica, por pérdida del alelo materno del gen *SUR1* que lleva a una sobreexpresión del paterno lo que conduce a una proliferación anormal de las células betapancreáticas afectadas^(2,9), que con el tiempo pueden sufrir apoptosis con la consiguiente desaparición de la hipoglucemia, y, si el área apoptótica es muy grande, al desarro-

llo de una intolerancia hidrocarbonada o una diabetes hasta en el 90% de los casos antes de la adolescencia^(10,11). Esta evolución presentaron la madre y abuela de nuestra paciente. Ambas refieren haber presentado hipoglucemias durante su infancia y adolescencia, y debutaron con diabetes en la edad adulta temprana (abuela a los 23 años y madre a los 31). Nuestra paciente ha comenzado a presentar alguna hiperglucemia aislada, y la dosis de diazóxido que necesita es cada vez menor, por lo que no se descarta que su evolución pudiera ser la misma que sus familiares.

El tratamiento debe ser precoz y agresivo, el objetivo fundamental es el control de la hipoglucemia para evitar el daño cerebral irreversible que ésta puede provocar. Se basa en primer lugar, en conseguir un soporte nutricional óptimo con aportes de glucosa continuos. Si es necesario se pueden sumar fármacos de forma escalonada, siendo de elección el diazóxido, en general con buena respuesta en las formas focales, siendo resistentes las difusas^(8,10,11,12,13). Sólo ante la ineficacia de éste se plantearía la opción quirúrgica, en cuyo caso es muy importante discriminar si se trata de una forma focal o difusa para determinar la extensión de la pancreatectomía. La complejidad que presenta la realización de esta técnica de muestreo pancreático hace que sólo esté operativa en centros altamente especializados^(14,15). En las formas focales, la pancreatectomía parcial puede lograr la curación, mientras que en las formas difusas sería necesaria una pancreatectomía casi total, con riesgo de recidiva y desarrollo posterior de diabetes mellitus.

Referencias Bibliográficas

- Borrás Pérez MV, López Siguero JP. Hipoglucemia. En: López Siguero JP, García Cuartero B. Endocrinología Pediátrica. Panamericana. Madrid. 2013. 221-9.
- Borrás Pérez MV, López Siguero JP. Diagnóstico diferencial de la hipoglucemia en el niño. *Endocrinol Nutr*. 2006; 53 (8): 493-509.
- Cuesta Muñoz AL, Cobo Vuilleumier N. Hiperinsulinismo monogénico. *Av Diabetol*. 2007; 23 (5): 350-7.
- Giurgea I, Bellanné-Chantelot C, Ribeiro M, Hubert L, Sempoux C, Robert JJ et al. Molecular Mechanisms of neonatal hyperinsulinism. *Horm Res*. 2006; 66: 289-96.
- Shepherd RM, Cosgrove KE, O'Brien RE, Barnes PD, Ammala C, Dunne MJ. Hyperinsulinism of infancy: towards an understanding of unregulated insulina release. European Network for research into Hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000; 82: 97-87.
- Flanaga SE, et al. Genetics of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia. *Seminars in Pediatric Surgery* 2011; 20: 13-7.
- Ashfield R, Gribble F, Ashcroft S, Ashcroft F. Identification of the high affinity tolbutamide site on the SUR1 subunit of the K-ATP channel. *Diabetes*. 1999; 48: 1341-47.
- Karen DMJ, Cosgrove KE, Shepherd RM, Green A, Lindley KJ. Hyperinsulinism in infancy: from basic science to clinical disease. *Physiol Rev*. 2004; 84: 239-75.
- Hernández MI, Hodgson MI, Cattani A. Hiperinsulinismo neonatal persistente. Análisis del diagnóstico diferencial a propósito de dos casos clínicos. *Rev Med Chile*. 2004; 132: 995-1000.
- Glaser B, Ryan F, Donath M, Landou H, Stanley CA, Baker L, et al. Hyperinsulinism caused by paternal-specific inheritance of a recessive mutation in the sulfonylurea receptor gene. *Diabetes*. 1999; 48: 1652-7.
- Rebago V, Lou GM, García JP, et al. Hiperinsulinismo neonatal por nueva mutación del gen ABB-CC8 con evolución hacia diabetes hipoinsulínica. *Rev. Esp. Pediatría clínica e investigación*. 2012; 68: 53-8.
- Thornton PS. Clinical and molecular characterization of a dominant form of congenital hyperinsulinism caused by a mutation in the high affinity sulfonylurea receptor. *Diabetes*. 2003; 52: 2403-10.
- Huopio h, Reimann F, Ashfield R, Komulainen J, Lenko HL, Rahier J, et al. Dominantly inherited hyperinsulinism caused by a mutation in the sulfonylurea receptor type 1. *J Clin Invest*. 2000; 106: 897-906.
- Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, Saudubray JM, Nihoul-Fékété C, De Lonlay P, et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000; 82: 98-107.
- Palladino AA, Stanley CG. A specialized team approach to diagnosis and medical versus surgical treatment of infants with congenital hyperinsulinism. *Seminars in Pediatric Surgery* 2011; 20: 32-7.