

## HIPERINSULINISMO

# PET/CT con 18F-FDopa en la diferenciación de las formas focales y difusas del Hiperinsulinismo Congénito

Javier Arbizu, Lidia Sancho

*Servicio de Medicina Nuclear. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona, Navarra (España)*

## Resumen

El hiperinsulinismo congénito (HIC) se presenta en dos formas diferentes: la forma difusa (D-HIC) y la focal (F-HIC). Ambas son clínicamente indistinguibles aunque diferentes desde el punto de vista anatomopatológico y molecular. La diferenciación entre las formas difusas y focales resulta compleja mediante técnicas de imagen convencionales como la TC y la RMN. Otros métodos como la estimulación arterial selectiva con calcio y la determinación de insulina por cateterismo selectivo, son métodos invasivos y complejos con un valor predictivo limitado y, consecuentemente, una baja precisión diagnóstica. Diversos grupos de trabajo han descrito la utilidad de la PET/CT con 18F-FDOPA en el diagnóstico diferencial de las formas focal y difusa del HIC, o para demostrar lesiones focales ectópicas en la pared duodenal o yeyunal. Desde hace pocos años también se ha comenzado realizar en nuestro país estos estudios en pacientes en edad infantil para la localización de lesiones pancreáticas causantes de HIC focal. En esta revisión se tratan las peculiaridades y el rendimiento diagnóstico de la PET con 18F-FDOPA.

**Palabras clave:** PET, fluorodopa, Hiperinsulinismo congénito.

## 1. Introducción

El hiperinsulinismo congénito (HIC) es la causa más frecuente de hipoglucemia en la infancia y requiere un tratamiento médico y/o quirúrgico urgente para prevenir un daño cerebral severo e irreversible. En general, el tratamiento consiste en la combinación de un régimen dietético y medicamentoso (diazóxido, octreótido, análogos de la somatostatina, o nifedipino), si bien, muchos pacientes no responden y es necesaria una pancreatectomía parcial o subtotal<sup>1,2</sup>.

Se han descrito diversas mutaciones genéticas asociadas al HIC (ABCC8, KCNJ11, GLUD1, GCK, HADH, SLC16A1, UCP2, HNF4A y HNF1A)<sup>3</sup>. No obstante, la forma severa y neonatal se asocia a las mutaciones en los genes *ABCC8* y *KCNJ11* que codifican las 2 subunidades del canal de potasio ATP dependiente (KATP) presente en la membrana plasmática de la célula  $\beta$ ; la subunidad Kir6.2 codificada por el gen *KCNJ11* y la SUR1 codificada por el gen *ABCC8*. La ausencia o disfunción de estos canales conduce a la secreción continua de insulina y a subsecuentes hipoglucemias<sup>4</sup>. Estas mutaciones en los  $K_{ATP}$  son las responsables de la falta de respuesta farmacológica debido a que bloquean la acción del diazóxido, principalmente en las formas focales<sup>5</sup>.

El HIC se presenta en dos formas histológicas diferentes: la forma difusa (D-HIC) y la focal (F-HIC). Ambas formas son clínicamente indistinguibles aunque diferentes desde el punto de vista anatomopatológico y molecular. La D-HIC constituye alrededor del 50-70% de los casos<sup>6,7</sup>, presenta células beta con núcleos anormales e hipertrofiados a lo largo de todo el páncreas, y suele estar asociada a la presencia de dos mutaciones, una en cada alelo del gen *ABCC8*<sup>8</sup>. El F-HIC se presenta en el 30-40%<sup>7</sup> y se caracteriza por la presencia de uno o varios focos de hiperplasia de células beta con núcleos anormales<sup>9</sup>. Desde el punto de vista genético la forma focal se debe a un doble mecanismo, por un lado la pérdida somática durante el desarrollo fetal de la región p15 del cromosoma 11 materno, y por el otro, la presencia de una mutación en el alelo paterno del gen *ABCC8* o *KCNJ11*<sup>10</sup>. Recientemente se ha descrito una tercera forma de HIC denominada "localizad islet cell nuclear enlargement" (LINE), que se caracteriza histológicamente por un confinamiento regional de islotes celulares con nucleomegalia, con ausencia de dichos núcleos en

islotes que no se encuentren en el área afectada, sin adenomatosis<sup>8</sup>.

La diferenciación entre las formas difusas y focales resulta compleja mediante técnicas de imagen convencional como la TC y la RMN<sup>9</sup>. Otros métodos como la estimulación arterial selectiva con calcio y la determinación de insulina por cateterismo selectivo<sup>10</sup>, son métodos invasivos y complejos con un limitado valor predictivo y, consecuentemente, una baja precisión diagnóstica<sup>10</sup>. Diversos grupos de trabajo han descrito la utilidad de la PET con FDO-PA en el diagnóstico diferencial de las formas focal y difusa del HIC, o para demostrar lesiones focales ectópicas en la pared duodenal o yeyunal<sup>11,12,13</sup>. Desde hace pocos años también se ha comenzado realizar en nuestro país los estudios PET con FDOPA en pacientes en edad infantil para la localización de lesiones pancreáticas causantes de HIC focal<sup>14,15</sup>.

## 2. Estudio PET en la edad infantil

### 2.1 Preparación del paciente

En general, la realización de un PET/CT en la población infantil debe seguir un protocolo cuidadosamente adaptado. El objetivo es conseguir que el paciente pueda tolerar con facilidad la prueba y así obtener un estudio de la mayor calidad posible.

Por lo general, los estudios PET/CT con 18F-FDOPA se llevan a cabo en pacientes de muy corta edad, por lo que resulta imprescindible la realización de la prueba bajo sedación anestésica del paciente<sup>16</sup>. En este sentido es muy necesaria la valoración de los especialistas de endocrinología pediátrica para conseguir niveles estables de glucosa durante las ayunas necesarias previa a la sedación. Para ello, se suele utilizar una perfusión continua de suero glucosado cuyo ritmo se va ajustando según el control glucémico.

Además, se recomienda suspender la medicación que más pueda interferir en la función de las células  $\beta$  del páncreas, y consecuentemente en la captación de FDOPA, como el glucagón, que se debe retirar durante las 12 horas previas<sup>17,18</sup>.

### 2.2 Dosimetría

Las dosis administradas a los pacientes se calculan en función del peso por lo que los pacientes pediátricos reciben siempre menores dosis de radiación que los adultos. El órgano crítico es la vejiga por lo que hay que hidratar al paciente para que elimine el radiofármaco lo antes posible. Con la implantación de los equipos híbridos PET/CT a la dosis de radiación recibida por el radiofármaco hay que añadir la del estudio radiológico. Ésta dependerá del voltaje utilizado a la hora de hacer la imagen del TC; a mayor voltaje mayor tasa de dosis recibida por

el paciente. No obstante, los equipos modernos de PET/CT permiten emplear protocolos de TC de baja dosis en la edad infantil<sup>19</sup>.

A los 60 minutos de haber administrado 4.2 MBq/Kg de 18F-FDOPA por vía intravenosa se lleva a cabo un estudio PET/CT de cuerpo entero de 10-15 minutos de duración.

### 2.3 Evaluación del estudio y posibles fuentes de error

Antes de evaluar un estudio PET/CT con 18F-FDOPA hay que tener en cuenta las variaciones fisiológicas relacionadas con su distribución en los pacientes pediátricos. Resulta importante conocer la distribución fisiológica de la 18F-FDOPA que incluye la visualización de los ganglios de la base del cerebro (puede ser un buen control de calidad del estudio), la vesícula y vía biliar y la eliminación renal. El análisis de las imágenes se lleva a cabo cualitativamente observando la distribución en el páncreas, y cuantificando la actividad de captación estándar máxima ( $SUV_{max}$ ) mediante regiones de interés sobre la cabeza, cuerpo y cola de páncreas, estableciéndose un índice entre el foco de máxima captación y la captación promedio de todos el páncreas. El punto de corte establecido por diferentes instituciones se encuentra entre 1,2 y 1,5 a partir del cual el estudio es compatible con una forma focal de HIC<sup>11,20,21</sup>.

Sin embargo, deben tenerse en cuenta las posibles fuentes de falsos positivos y negativos. La actividad de la cabeza del páncreas presenta una mayor captación fisiológica de 18F-FDOPA que el resto de las partes del páncreas, y por ello puede ser erróneamente interpretada como una lesión focal siendo en realidad una D-HIC con captación gradiente por mayor afectación de las células en la cabeza del páncreas<sup>22,23</sup>.

Las posibles fuentes de falsos negativos pueden ser una distribución no uniforme de la captación de 18F-FDOPA a lo largo del páncreas en forma de múltiples lesiones focales.

También pueden pasar desapercibidas lesiones pequeñas inferiores a 1 cm, o lesiones con forma plana. Las lesiones focales en la cola del páncreas pueden ser difíciles de evaluar por su proximidad al riñón, vesícula biliar o duodeno ya que estas estructuras presentan una elevada actividad<sup>7,23,24</sup>. La fusión de las imágenes PET con el estudio estructural CT puede ser de gran ayuda en estos casos.

## 3. Utilidad clínica del estudio PET con FDOPA en el HIC

La diferenciación entre las formas de CHI focal y difusa es esencial ya que la estrategia terapéutica,

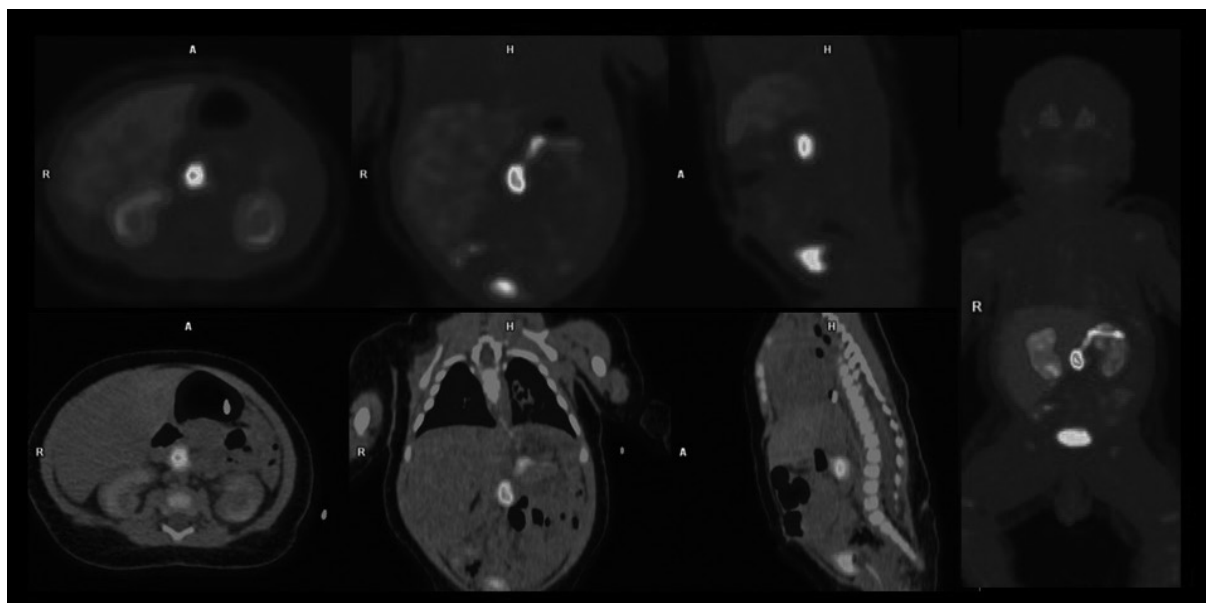


Figura 1. Paciente de 2 meses con diagnóstico de HIC en tratamiento con Octreotide. Se encuentra hospitalizado desde que durante las primeras 12 horas de vida presentó un cuadro de hipoglucemia grave (5 mg/dl) con episodio de crisis comicial. Presenta una mutación heterocigota en el gen ABCC8 en el alelo paterno. En el estudio PET/CT con 18F-FDOPA se observa un área de muy elevada intensidad en la proximidad de la cabeza pancreática compatible con un HIC focal.

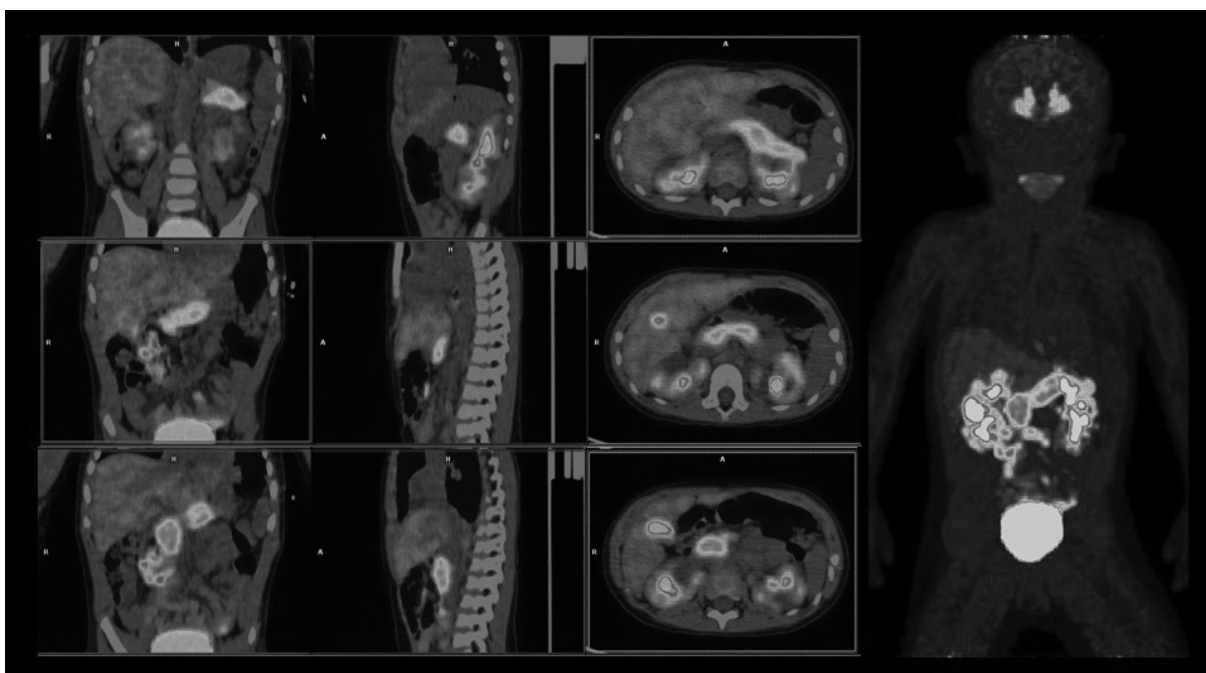


Figura 2. Paciente de 23 meses diagnosticado de HIC de debut tardío tras una crisis convulsiva a los 4 meses y episodio de hipoglucemia de 24 mg/dl a los 11 meses. El estudio PET/CT con 18F-FDOPA no muestra un aumento de captación focal en el páncreas. Al contrario, la distribución es homogénea en toda la glándula. El paciente presenta una mutación en el gen ABCC8/SUR-1 también presente en el padre que es asintomático.

y el pronóstico difieren radicalmente<sup>8,25</sup>. La intervención quirúrgica puede ser necesaria para el control de la hipoglucemia pero sólo es curativa en los pacientes con HIC focal si se realiza una resección completa de la lesión pancreática (o en los casos de focos ectópicos, la exéresis de dichas lesiones).

Todo ello acrecienta la necesidad de una precisa localización preoperatoria. En el HIC la ausencia de detección de una mutación en el alelo materno, a priori, no permite descartar que ésta realmente exista ya que la sensibilidad del método utilizado no es del 100%. La estimulación arterial selectiva

con calcio y la determinación de insulina por cateterismo selectivo son pruebas muy incruentas, y su precisión tanto en el diagnóstico diferencial entre F-HIC y D-HIC como en la localización del foco en las formas F-HIC es equiparable a las cifras descritas con PET con 18F-FDOPA<sup>11</sup>. Por tanto, la realización del estudio PET con 18F-FDOPA resulta definitiva tanto para confirmar la focalidad como para localizar el adenoma pancreático causante del HIC y plantear un abordaje quirúrgico curativo.

El aumento de captación de 18F-FDOPA en las formas focales se debe a una mayor densidad de células  $\beta$ , y no a la alteración en la secreción de insulina en las áreas de adenomatosis<sup>5</sup> (Figura 1). En las formas no focales o difusas, la distribución de la 18F-FDOPA es homogénea en el páncreas (Figura 2), aunque también se pueden observar varias áreas focales en un mismo paciente.

La realización del estudio en un equipo híbrido PET/CT aporta una precisa correlación anatómico-funcional que resulta imprescindible para la correcta localización de los adenomas, y facilitar así la resección quirúrgica de los mismos. Por lo tanto, la utilización de equipos híbridos PET/CT presentan una mayor sensibilidad, especificidad y consiguientemente mejor precisión diagnóstica para la localización de lesiones que los equipos PET sin CT.

Recientemente se han publicado dos metaanálisis que han destacado el rendimiento diagnóstico de la 18F-FDOPA en el diagnóstico diferencial entre F-HIC y D-HIC. Tanto en el estudio de Yang y col<sup>7</sup> como el de Treglia y cols<sup>24</sup> muestran una alta sensibilidad (88%-89%), aunque difieren en la especificidad (79% y 98% respectivamente), con un área bajo la curva ROC de 0,92. En un estudio correspondiente a un único centro, se revisa el rendimiento de la PET/CT con 18F-FDOPA en 105 pacientes para los que alcanzan una sensibilidad del 85%, una especificidad del 96% y un valor predictivo positivo para el diagnóstico del F-HIC del 96%<sup>23</sup>.

Los excelentes resultados demostrados por la PET con 18F-FDOPA sugieren que es la técnica de referencia para la guía de la resección quirúrgica en la mayoría de los casos de HIC evitando así cirugías innecesarias que conlleven una diabetes inducida.

## Referencias Bibliográficas

- Hussain K, Aynsley-Green A. Management of hyperinsulinism in infancy and childhood. - *Ann Med*.2000;32:544-51.
- Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RM, Aynsley-Green A, Lindley KJ. Hyperinsulinism in Infancy: From Basic Science to Clinical Disease. *Physiol. Rev*. 2004;84:239-275.
- Arya, V. B., Guemes, M., Nessa, A., Alam, S., Shah, P., Gilbert, C., et al. (). Clinical and histological heterogeneity of congenital hyperinsulinism due to paternally inherited heterozygous ABCC8/KCNJ11 mutations. *Eur J Endocrinol*, 2014; 171: 685-95.
- Thomas PM, FAU - Cote GJ, Cote GJ, FAU - Wohlk N, Wohlk N, FAU - Haddad B, et al. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. - *Science*.1995;268:426-9.
- Hardy OT, Hernandez-Pampaloni M, Saffer JR, Scheuermann JS, Ernst LM, Freifelder R, et al. Accuracy of [18F]Fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4706-4711.
- De Lonlay P, Simon-Carre A, Ribeiro M, Boddaert N, Giurgea I, Laborde K, et al. Congenital Hyperinsulinism: Pancreatic [18F]Fluoro-L-Dihydroxyphenylalanine (DOPA) Positron Emission Tomography and Immunohistochemistry Study of DOPA Decarboxylase and Insulin Secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:933-940.
- Yang, J., Hao, R., & Zhu, X. (). Diagnostic role of 18F-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in patients with congenital hyperinsulinism: a meta-analysis. *Nuclear medicine communications*, 2013;34(4): 347-53.
- Suchi M, FAU - MacMullen C, MacMullen C, FAU - Thornton, Paul S., Thornton PS, FAU - Ganguly A, et al. Histopathology of congenital hyperinsulinism: retrospective study with genotype correlations. - *Pediatr Dev Pathol*.2003;6:322-33.
- Gourgiotis S, Moustafellos P, Zavos A, Stratoopoulos C, Vericouki C, Hadjiyannakis E. Localisation and surgical treatment of insulinomas. *Int.J.Clin.Pract* 2007;61:558-561.
- Stanley CA, Thornton PS, Ganguly A, MacMullen C, Underwood P, Bhatia P, et al. Preoperative evaluation of infants with focal or diffuse congenital hyperinsulinism by intravenous acute insulin response tests and selective pancreatic arterial calcium stimulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:288-96.
- Capito C, Khen-Dunlop N, Ribeiro MJ, Brunelle F, Aigrain Y, Crétolle C, Jaubert F, De Lonlay P, Nihoul-Fékété C. Value of 18F-fluoro-L-dopa PET in the Preoperative Localization of Focal Lesions in Congenital Hyperinsulinism. *Radiology*. 2009 Aug 25.

12. Hussain K, Seppänen M, Näntö-Salonen K, Adzick NS, Stanley CA, Thornton P, et al. The diagnosis of ectopic focal hyperinsulinism of infancy with [18F]-Dopa positron emission tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2839-42.
13. Peranteau WH, Bathia SM, Pawel B, Hardy O, Alavi A, Stanley Ca, et al. Multiple ectopic lesions of focal islet adenomatosis identified by positron emission tomography scan in an infant with congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 188-192.
14. Arbizu J, Fernández-Marmiesse A, Garrastachu P, Martino E, Azcona C, Carracedo A, et al. 18F-fluoro-L-DOPA PET-CT imaging combined with genetic analysis for optimal classification and treatment in a child with severe congenital hyperinsulinism. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:481-5.
15. Dominguez-Prado I, Arbizu J, Garrastachu P, Gonzalez-Forero M, Vigil C, Largo A, et al. Clinical experience with 18F-DOPA-PET/CT in the diagnosis and localization of congenital hyperinsulinism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(Suppl 2):S260-1.
16. Jadvar H, Connolly LP, Fahey FH, Shulkin BL. PET and PET/CT in pediatric oncology. *Semin Nucl Med* 2007;37:316-31.
17. 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: 2120-28.
18. Mohnike K, Blankenstein O, Christesen HT, De Lonlay J, Hussain K, Koopmans KP, et al. Proposal for a standardized protocol for 18F-DOPA-PET (PET/CT) in congenital hyperinsulinism. *Horm Res*. 2006;66:43-4.
19. Stauss J, Franzius C, Pfluger T, Juergens KU, Biassoni L, Begent J, et al. Guidelines for 18F-FDG PET and PET-CT imaging in paediatric oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008;35:1581-8.).
20. Otonkoski T, Nanto-Salonen K, Seppanen M, Veijola R, Huopio H, Hussain K, et al. Noninvasive Diagnosis of Focal Hyperinsulinism of Infancy With [18F]-DOPA Positron Emission Tomography. *Diabetes* 2006;55:13-18.
21. Barthlen W, Blankenstein O, Mau H, Koch M, Höhne C, Mohnike W, et al. Evaluation of [18F]-fluoro-L-DOPA positron emission tomography-computed tomography for surgery in focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 869-875.
22. Barthlen, W., Blankenstein, O., Mau, H., Koch, M., Hohne, C., Mohnike, W., ... & Mohnike, K. (). Evaluation of [18F] fluoro-L-DOPA positron emission tomography-computed tomography for surgery in focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008;93(3), 869-875.
23. Laje, P., States, L. J., Zhuang, H., Becker, S. A., Palladino, A. A., Stanley, C. A., & Adzick, N. S. Accuracy of PET/CT Scan in the diagnosis of the focal form of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Surg*, 2013;48(2), 388-393.
24. Treglia, G., Mirk, P., Giordano, A., & Rufini, V. (2012). Diagnostic performance of fluorine-18-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in diagnosing and localizing the focal form of congenital hyperinsulinism: a meta-analysis. *Pediatric radiology*, 42(11), 1372-1379.
25. Rahier J, Guiot Y, Sempoux C. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: a heterogeneous syndrome unrelated to nesidioblastosis. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*. 2000;82:F108-112.