

Características clínicas, genéticas y uso de la angiografía selectiva del páncreas en un grupo de pacientes colombianos con hiperinsulinismo congénito

Clinical and genetic characteristics and use of pancreatic angiography in a group of Colombian patients with congenital hyperinsulinism

Carolina Jaramillo Arango¹, Catalina Mesa Muñoz², Luz Ángela Angarita Fuentes³, Sergio Álvarez Vallejo⁴, Santiago Echeverry Isaza⁵, Verónica Abad Londoño¹

¹ Endocrinología Pediátrica. Hospital Pablo Tobon Uribe. Medellín (Colombia)

² Pediatría. Hospital Pablo Tobon Uribe. Medellín (Colombia)

³ Epidemiología. Hospital Pablo Tobon Uribe. Medellín (Colombia)

⁴ Radiología Intervencionista. Hospital Pablo Tobon Uribe. Medellín (Colombia)

⁵ Radiología Intervencionista. Hospital Pablo Tobon Uribe. Medellín (Colombia)

Resumen

Antecedentes: El hiperinsulinismo congénito es la causa más frecuente de hipoglucemia neonatal persistente, requiere un diagnóstico y un tratamiento adecuados para evitar el daño neurológico permanente.

Objetivo: Describir las características clínicas, genéticas y el uso de la angiografía selectiva del páncreas en el enfoque de un grupo de 20 pacientes con hiperinsulinismo congénito.

Pacientes y métodos: Es un estudio retrospectivo realizado en el Hospital Pablo Tobon Uribe, Medellín, Colombia desde 2006 hasta 2018, que incluyó recién nacidos y lactantes con diagnóstico de hiperinsulinismo congénito, a quienes se les realizó un estudio genético en Exeter Clinical Laboratory, Uni-

versity of Exeter Medical School, con previo consentimiento informado firmado por los responsables legales de los pacientes.

Resultados: Se presentan 20 pacientes con hiperinsulinismo congénito, 9 con síntomas graves como convulsiones. Los niveles de insulina se encontraban entre 6,7 a 295 microUI/mL. En la mayoría de los niños (90%), el diagnóstico se realizó en los primeros 15 días de iniciados los síntomas. Los estudios genéticos detectaron mutaciones en los genes *ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1* y *GCK*. De los 8 pacientes (40%) no respondedores a Diazóxido, 7 (35%) necesitaron manejo quirúrgico, previa angiografía selectiva del páncreas en 5 de ellos.

Conclusiones: El enfoque de los pacientes con hiperinsulinismo congénito en un hospital de Colombia se basó en la respuesta clínica a medicamentos y el estudio genético de los pacientes. Al no tener disponible el medio de contraste 18F-Dopa, encontramos una excelente correlación con la angiografía selectiva del páncreas para clasificar los pacientes con hiperinsulinismo focal versus difuso.

Palabras clave: Hiperinsulinismo congénito, Angiografía del páncreas.

Correspondencia:

Carolina Jaramillo Arango
Endocrinología Pediátrica
Hospital Pablo Tobon Uribe, Calle 78b#69-240
050034, Medellín, Colombia, Tel: 4459000
E-mail: cjaramilloarango@gmail.com

Abstract

Background: Congenital hyperinsulinism is the most common cause of persistent hypoglycemia in newborns, it requires early diagnoses and treatment to avoid permanent brain damage.

Objective: To describe clinical and genetic features and the use of selective pancreas angiography in the approach to 20 patients with congenital hyperinsulinism.

Methods: Retrospective study at Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia, that spanned from 2006 to 2018. The enrollment criteria was any admitted newborn or infant with diagnosis of congenital hyperinsulinism that had a genetic screening performed at Exeter Clinical Laboratory, University of Exeter Medical School, with an informed consent signed by the parents or care takers.

Results: 20 patients with congenital hyperinsulinism were identified and enrolled, nine with severe symptoms such as seizures. Levels of insulin were between 6.7 to 295 micro IU/ml. Most of the children (90%) were diagnosed in the first 15 days after the onset of symptoms. Genetic studies detected mutations in *ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1* and *GCK* genes. Among the 8 patients (40%) that had no response to Diazoxide, 7 (35%) had surgery with previous selective arteriography in 5 of them.

Conclusions: The approach of patients with congenital hyperinsulinism in a Colombian hospital, was based on clinical response to medications and genetic analyses. Taking into account that in Colombia there is no 18F-Dopa contrast available, we found an excellent correlation with selective pancreas angiography to classify patients with focal versus diffuse hyperinsulinism. Mass Index (BMI), mother's smoking during pregnancy, mother's drug consumption during pregnancy, mother's degree of education, mother's employment rate, father's employment rate, mother's origin, mother's previous gestations, number of SGA child's

Key words: *Congenital hyperinsulinism, Pancreas angiography*

Introducción

El hiperinsulinismo congénito representa la causa más común de hipoglucemia persistente en neonatos y lactantes, con una incidencia de 1 por cada 35.000 a 40.000 nacidos vivos en la población general y hasta 1 por cada 2.500 en casos de consanguinidad¹⁻⁴. Comprende un grupo complejo de trastornos clínicos y genéticos que lleva a una secreción no regulada de insulina con grados variables de hi-

poglucemia⁵. La hipoglucemia grave y recurrente puede llevar a un daño neurológico permanente, especialmente en los primeros años de vida; por lo tanto, se requiere de un diagnóstico y un tratamiento adecuados⁶⁻⁸.

Desde el punto de vista genético se han descrito mutaciones en once de los genes implicados en la regulación y secreción de la insulina: *ABCC8* (codifica el receptor de sulfonilurea 1, SUR1), *KCNJ11* (codifica el canal de potasio kir6.2), *GLUD1* (codifica la glutamato deshidrogenasa), *GCK* (codifica la glucokinasa), *HADH* (codifica la cadena corta 3 hidroxiacil-CoA deshidrogenasa), *SLC16A1* (codifica el transportador de monocarboxilasa 1, MCT1), *HNF1A* (codifica el factor nuclear del hepatocito 1A), *HNF4A* (codifica el factor nuclear del hepatocito 4A), *UCP2* (codifica la proteína no acoplada 2), *FOXA2* (codifica forkhead box A2) y *PGM1* (codifica la fosfoglucomutasa 1)^{7,9,10}. Pero en el 40-50% de los pacientes afectados, no se identifica una causa genética, a pesar de un amplio estudio molecular¹¹.

Histológicamente, se conoce la forma focal caracterizada por la presencia de uno o varios focos de células beta del páncreas hipersecretoras de insulina, con gran citoplasma y núcleos dispersos de forma irregular; mientras que la forma difusa representa el 60-70% de los casos¹²⁻¹⁴ afecta a todas las células B del páncreas y consta de múltiples células hipertrofiadas con nucleomegalia que secretan insulina de forma indeterminada; cerca del 10% del hiperinsulinismo congénito, corresponde a la forma atípica, la cual comparte los hallazgos histopatológicos de los otros tipos de hiperinsulinismo¹⁵⁻¹⁸.

La prioridad en el hiperinsulinismo congénito es iniciar de manera temprana el tratamiento para mantener un buen control metabólico. El medicamento de primera elección es el Diazóxido, el cual se une y mantiene abierto la subunidad SUR1 de los canales de KATP y así previene la liberación de insulina. La retención de fluidos y la hipertriosis son unos de los efectos adversos más frecuentes^{2,14,19}.

El glucagón estimula la glucogenolisis y la gluconeogénesis hepática incrementando la salida de glucosa, se utiliza a corto plazo en pacientes que no responden a Diazóxido y en quienes no logran un control metabólico adecuado^{5,20}. Tiene como efectos adversos las náuseas, el vómito, la taquicardia y urticaria, entre otros.

Entre los medicamentos análogos de la somatostatina, el Octreótide es el medicamento de segunda línea, se une al receptor de la somatostatina 2 y 5, el cual reduce la secreción de insulina estabilizando la membrana plasmática de la célula B del páncreas al interactuar con varios canales iónicos e inhibe la exocitosis de los gránulos de insulina²¹. La

aparición de enterocolitis necrosante, el espesamiento del flujo biliar y la elevación de las transaminasas, entre otros, son unos de los efectos adversos reportados en la literatura²². El Lanreótide, es un octapéptido sintético que al tener vida media larga permite una adecuada adherencia en el manejo del hiperinsulinismo congénito¹⁵.

Entre otros tratamientos descritos en la literatura está el Nifedipino, el cual inhibe los canales de calcio, impidiendo la liberación de insulina; entre sus efectos adversos más comunes se registran el edema periférico, el mareo y la cefalea^{7, 23}. El Sirolimus, inhibe el punto de acción de la rapamicina en células de mamíferos, reduciendo la proliferación de las células beta del páncreas y la producción de insulina; con este medicamento se describen inmunosupresión, alteración en la función renal y neumonitis como algunos de sus efectos adversos²⁴.

Nuevos enfoques terapéuticos que pueden ser de utilidad en el manejo del hiperinsulinismo congénito son la Exendina, un antagonista del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), inhibe la secreción de insulina y aumenta los picos de glucosa posprandial²⁵, los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) que se han usado como suplemento nutricional en el manejo de los pacientes con hiperinsulinismo congénito tratados con Diazóxido, las chaperonas de los canales KATP defectuosos o los agonistas altamente selectivos de la somatostatina. Son necesarios más estudios para determinar la seguridad y la eficacia de estos medicamentos en la práctica clínica²¹.

Se considera como no respondedores al Diazóxido a los pacientes que no logran mantener valores de glucemia normales y/o que continúan requiriendo líquidos con dextrosa, además de una alimentación adecuada para la edad, después de tener, al menos, cinco días de tratamiento con altas dosis de Diazóxido²⁶. En estos casos se inicia Octreótide. En los pacientes que no responden a la terapia farmacológica, se debe considerar la pancreatomectomía, teniendo en cuenta que esta medida no siempre alcanza el control completo de las hipoglucemias¹⁴.

Dentro de los estudios de radiología, el “patrón oro” para el abordaje del hiperinsulinismo congénito es el uso de flúor-18L-3, 4 hidroxifenilalanina tomografía con emisión de positrones (¹⁸F- Dopa-PET). Se recomienda realizarla a los pacientes que no responden al tratamiento médico o cuando el estudio genético es indeterminado y se requiere definir si la lesión es focal o difusa. Además, brinda información sobre localización y define el manejo preoperatorio¹⁶. En nuestro Hospital, al no contar con el medio de contraste ¹⁸F- Dopa, se realiza la angiografía selectiva del páncreas. Esta técnica creada por Doppman en 1989, consiste en la estimulación

arterial con calcio y la toma de muestras venosas para insulina y péptido C, con el objetivo de detectar células productoras de insulina en regiones específicas del páncreas^{18, 19}.

El objetivo de este estudio es describir las características clínicas, genéticas y el abordaje terapéutico de un grupo de pacientes con hiperinsulinismo congénito en un hospital de Colombia y brindar información sobre la angiografía selectiva del páncreas como una alternativa a la ¹⁸F- Dopa-PET.

Pacientes y métodos

Es un estudio retrospectivo, en el cual se describen 20 pacientes con diagnóstico de hiperinsulinismo congénito en el período 2006-2018. Los datos como edad gestacional, medidas antropométricas al nacer, edad de presentación de los síntomas, manifestaciones clínicas, resultado de la muestra crítica y tratamientos que recibieron los pacientes se obtuvieron de la historia clínica.

En nuestro Hospital, durante el enfoque del paciente con hipoglicemia persistente se toma la muestra crítica con valores de glucosa menores a 45 mg/dL, inicialmente se solicita glucemia plasmática, péptido C, cuerpos cetónicos, ácidos grasos, amonio, lactato, insulina, cortisol y hormona del crecimiento, se almacena una muestra en el laboratorio para otras pruebas complementarias en caso de ser necesario y se inicia de inmediato la administración de líquidos dextrosados para garantizar un flujo metabólico que permita el adecuado control de la glucemia.

Al confirmarse el diagnóstico bioquímico de hiperinsulinismo congénito, previo consentimiento informado, se tomaron muestras para estudios genéticos al paciente y a ambos padres, para ser enviadas a Exeter Clinical Laboratory, University of Exeter Medical School, Royal Devon & Exeter NHS Foundation donde se realizó secuenciación Sanger de los genes implicados en el hiperinsulinismo congénito y se inicia tratamiento con Diazóxido, que es el medicamento de primera línea a dosis de 5 mg/kg/día vía oral administrado tres veces al día y, según la respuesta, se va aumentando de manera gradual hasta llegar a una dosis máxima de 15 mg/kg/día.

En los pacientes que no responden al Diazóxido, se inicia Octreótide a dosis de 5 ug/kg/día subcutáneos en intervalos de 6-8 horas, hasta una dosis máxima de 40 ug/kg/día. Otras opciones farmacológicas son el Lanreótide, el cual se inicia a dosis de 15 mg subcutáneo, administrado cada 28 días para menores de 3 años, y 30 mg para mayores de 3 años, hasta una dosis máxima de 60 mg. También

el Nifedipino que se usa a dosis de 0,25–2,5 mg/kg/día.

En casos de emergencia se utiliza el Glucagón a dosis de 0,5–1 mg por vía intramuscular, subcutánea o intravenosa y una respuesta de la glucemia mayor de 30 mg/dL durante la hipoglucemia sugiere fuertemente el diagnóstico de hiperinsulinismo congénito.

En el Hospital, en colaboración con el servicio de nutrición, en algunos niños, se utilizan la fécula de maíz a dosis de 0,5–2 g/kg/dosis cada 3–4 horas y maltodextrinas, teniendo en cuenta la edad del paciente, los valores de glucemia y la tolerancia a la mezcla.

En los pacientes no respondedores al Diazóxido o cuyo estudio genético es indeterminado para establecer si es focal o difuso, se realiza la angiografía selectiva del páncreas con inyección de gluconato de calcio a 0,25 meq/kg en cinco de las arterias principales (hepática común, mesentérica, gastroduodenal, esplénica proximal y esplénica distal) para detectar los picos de insulina y ayudar en la diferenciación de los tipos histológicos de hiperinsulinismo congénito, la forma focal y la difusa.

Cuando hay hipoglicemia persistente a pesar de tener altas dosis de tratamiento farmacológico, se realiza la pancreatectomía; sin embargo, en los casos en que la angiografía selectiva del páncreas evidencia una lesión focal se realiza la extracción del foco productor de insulina para el control de la enfermedad, disminuyendo las secuelas y logrando una curación completa.

Las variables cuantitativas se expresaron en medias y desviación estándar y las variables cualitativas en porcentajes. Los datos fueron analizados con el programa SPSS versión 13.0.1 (20 noviembre 2004).

Resultados

Se presentan 20 pacientes con hiperinsulinismo congénito, 14 (70%) eran de sexo masculino, la media para la edad gestacional fue de 37,2 semanas (DE 1,48), 6 (30%) fueron recién nacidos pretérmino y, teniendo en cuenta el peso en gramos al momento del nacimiento y utilizando las curvas de Fenton, 8 recién nacidos (40%) fueron grandes para la edad gestacional (Tabla 1).

Los síntomas graves como convulsiones se manifestaron en 9 pacientes, los otros casos tuvieron síntomas inespecíficos como pobre succión, hipotonía, hiporreactividad y quejido; uno de los pacientes presentó paro cardiorrespiratorio de causa mul-

tifactorial, mientras que otros no tuvieron ninguna manifestación clínica y la hipoglucemia fue detectada como prueba realizada a los recién nacidos pretérmino o grandes para la edad gestacional.

Los niveles de insulina al momento de la hipoglucemia se encontraban entre 6,7 a 295 microUI/mL (Tabla 1). En 18 pacientes (90%) el diagnóstico se realizó en los primeros 15 días de iniciados los síntomas; en los 2 lactantes restantes, se confirmó entre los 7 a 10 meses de vida, porque procedían de zonas rurales de nuestro país con demora en el acceso a un servicio de tercer nivel especializado en pediatría.

Se detectó una causa genética en 17 pacientes (85%) (Tabla 2). El gen más frecuentemente mutado es *ABCC8* y ha sido detectado en 13 pacientes (65%): 3 pacientes son homocigotos para la mutación más frecuente (p.Gly228Asp) (pacientes 10, 17 y 18); 3 son heterocigotos compuestos para esta misma mutación (p.Gly228Asp) y otra (p.Asp1193fs en paciente 3; p.Pro133Arg previamente no descrita en el paciente 8 y p.Leu1148Arg en paciente 12); 1 paciente es heterocigoto compuesto para una mutación nueva p.Asn397His y p.Asp1193fs y 6 pacientes son heterocigotos para las mutaciones p.Pro133Arg (paciente 4), p.Thr1045fs (paciente 7), p.Asp1192Met (paciente 14), p.Arg1437Ter (paciente 16), p.Leu503Pro (paciente 19) y p.Gly228Asp (paciente 20). Dos pacientes presentan una mutación en heterocigosis en el gen *KCNJ11*: p.Ala178fs en el paciente 5 y p.His259Arg en el paciente 15. Un paciente presenta una mutación en heterocigosis en el gen *GCK* (p.Met197Ile en el paciente 1) y, finalmente, un paciente presenta en heterocigosis una mutación en el gen *GLUD1* (p.His507Tyr en el paciente 13). En dos pacientes no se detectó ninguna mutación en los genes analizados (pacientes 2 y 6) y otro está pendiente de resultados (paciente 11).

En nuestro estudio, 12 pacientes (60%) respondieron a Diazóxido y 8 pacientes (40%) no respondieron (Figura 1). De los pacientes que respondieron a Diazóxido, hay 7 pacientes con mutación en el gen *ABCC8* y 3 pacientes con mutación en los genes *KCNJ*, *GCK* y *GLUD1*, una en cada caso, 1 paciente sin mutación detectada y 1 paciente pendiente de resultado genético. De los pacientes que no respondieron a la terapia de primera línea, 6 pacientes presentan mutación en el gen *ABCC8*, 1 presenta mutación en el gen *KCNJ* y 1 carece de mutación detectada (Figura 1).

Se realizó angiografía selectiva del páncreas a 5 de los pacientes no respondedores a Diazóxido: en el caso número 7, el estudio molecular es compatible con hiperinsulinismo focal e igualmente en la gráfica se detecta un único pico de insulina (Figura 2)

Tabla 1. Características clínicas y resultados de laboratorio de los pacientes.

Pacientes	Edad gestacional (semanas)	Peso al nacimiento (gramos)	Valores de glucemia (mg/dL)	Valores de insulina (microUI/mL)
Nº 1	36	2400	24	112
Nº 2	38	3400	41	8,5
Nº 3	39	3666	19	19
Nº 4	36	2700	13	23
Nº 5	37	2800	33	18,9
Nº 6	38	4000	32	9,9
Nº 7	39	3950	25	19,2
Nº 8	38	4700	22	169,9
Nº 9	36	3100	14	39
Nº 10	34	2900	45	295
Nº 11	38	3870	31	25,7
Nº 12	36	3800	35	41,8
Nº 13	38	3049	25	52
Nº 14	38	4277	21	14,9
Nº 15	38	2830	35	7,5
Nº 16	38	3300	20	30,4
Nº 17	37	4490	35	18,2
Nº 18	34	3730	31	16
Nº 19	38	2615	32	7,3
Nº 20	39	3300	19	6,7

que permitió la resección de un foco extrapancreático, logrando la curación completa de la paciente. En el caso número 8 (Figura 3) la angiografía se realiza posteriormente a la pancreatomecía casi total, pero tanto la gráfica como el estudio genético son característicos de un hiperinsulinismo difuso. El paciente número 6 (Figura 4) corresponde a un hiperinsulinismo difuso. En los pacientes 14 y 19 (Figuras 5 y 6), tanto la gráfica como el estudio genético, son característicos de un hiperinsulinismo focal. De los pacientes que no respondieron al Diazóxido, 7 requirieron manejo quirúrgico (35%), en 6 casos se realizó la pancreatomecía y en 1 se hizo la resección de una lesión hepática productora de insulina.

Discusión

En nuestro estudio de 20 pacientes, en 17 (85%) se detectó una causa genética. Las mutaciones en los genes *ABCC8* y *KCNJ11*, representan la causa más

común de hiperinsulinismo congénito^{1,27}, hallazgo similar al encontrado en nuestro estudio en el que tuvimos 13 pacientes (65%) con mutación en el gen *ABCC8* y 2 pacientes (10%) con mutación en el gen *KCNJ11*. En el artículo publicado por Martínez *et al*⁹, de los 50 pacientes con hiperinsulinismo congénito incluidos en este estudio, en 28 pacientes se detectó una causa genética, de los cuales 21 (42%) tuvieron mutación en los genes *ABCC8* y *KCNJ11*, 3 (6%) en el gen *GLUD1* y 4 pacientes (8%) en el gen *GCK*, al igual que en el estudio de Yanmei Sang *et al*²⁸ cuyo análisis genético identificó la mutación en el gen *ABCC8* como la más común, con 10 pacientes (33,3%) afectados²³.

Con respecto a la alteración en la proteína del gen *ABCC8*, en el estudio de Martínez *et al*⁹, las mutaciones p.Leu610Arg y p.Arg934* fueron las más comunes, mientras que en nuestro estudio la p. Gly228Asp fue la más prevalente y en 2 lactantes se documentaron mutaciones no detectadas pre-

Tabla 2. Resultado genético y respuesta a Diazóxido.

Pacientes	Genética paciente	Genética Familiar	Respuesta al Diazóxido	Angiografía/ Cirugía
Nº 1	Gen: <i>GCK</i> , heterocigótico. Descripción proteína: p.Met197Ile. Clase mutación: Missense.	Madre: se detectó la misma mutación del paciente. Padre: no se detectó mutación.	Sí	
Nº 2	No se detectó ninguna mutación.	No se detectó ninguna mutación.	Sí	
Nº 3	Gen: <i>ABCC8</i> , heterocigótico compuesto. Descripción proteína: p.Gly228Asp/p.Asp1193fs. Clase mutación: Missense/Frameshift.	Madre: heterocigótica para el gen <i>ABCC8</i> , p.Asp1193fs. Padre: heterocigótico para el gen <i>ABCC8</i> , p.Gly228Asp.	Sí	
Nº 4	Gen: <i>ABCC8</i> , heterocigótico. Descripción proteína: p.Pro133Arg. Clase mutación: Missense.	No se realizó.	No	Cirugía
Nº 5	Gen: <i>KCNJ11</i> , heterocigótico. Descripción proteína: p.Ala178fs. Clase mutación: Frameshift.	Madre: no se detectó ninguna mutación. Padre: se detectó la misma mutación del paciente.	No	
Nº 6	No se detectó ninguna mutación.	No se detectó ninguna mutación.	No	Angiografía y cirugía
Nº 7	Gen: <i>ABCC8</i> , heterocigótico. Descripción proteína: p.Thr1045fs. Clase mutación: Frameshift.	Madre: no se detectó ninguna mutación. Padre: se detectó la misma mutación del paciente.	No	Angiografía y cirugía
Nº 8	Gen: <i>ABCC8</i> , heterocigótico compuesto. Descripción proteína: nueva mutación p.Pro133Arg y otra ya detectada p.Gly228Asp. Clase mutación: Missense.	No se realizó.	No	Angiografía y cirugía
Nº 9	Gen: <i>ABCC8</i> , heterocigótico compuesto. Descripción proteína: nueva mutación p.Asn397His. y otra ya detectada p.Asp1193fs. Clase mutación: Missense/Frameshift.	Madre: heterocigótica para el gen <i>ABCC8</i> , p.Asn397His. Padre: heterocigótica para el gen <i>ABCC8</i> , p.Asp1193fs.	Sí	
Nº 10	Gen: <i>ABCC8</i> , homocigótico. Descripción proteína: p.Gly228Asp. Clase mutación: Missense.	Madre y padre: se detectó la misma mutación del paciente.	No	Cirugía
Nº 11	Pendiente resultado.	Pendiente resultado.	Sí	

Nº 12	Gen: <i>ABCC8</i> , heterocigótico compuesto. Descripción proteína: p. Gly228Asp y p. Leu1148Arg. Clase mutación: Missense/Missense.	Madre: heterocigótico para el gen <i>ABCC8</i> , p. Gly228Asp Padre: heterocigótico para el gen <i>ABCC8</i> , p. Leu1148Arg	Sí	
Nº 13	Gen: <i>GLUD 1</i> , heterocigoto. Descripción proteína: p. His507Tyr. Clase mutación: Missense. Mutación compatible con hiperinsulinismo con hiperamonemia.	No se realizó.	Sí	
Nº 14	Gen: <i>ABCC8</i> , heterocigótico. Descripción proteína: p. Asp-1192Met. Clase mutación: Frameshift.	Madre: no se detectó ninguna mutación. Padre: se detectó la misma mutación del paciente.	No	Angiografía y cirugía
Nº 15	Gen: <i>KCNJ11</i> , heterocigótico. Descripción proteína: p. His259Arg. Clase mutación: Missense.	Madre: no se detectó ninguna mutación. Padre: se detectó la misma mutación del paciente.	Sí	
Nº 16	Gen: <i>ABCC8</i> , homocigótico. Descripción proteína: p. Arg1437Ter. Clase mutación: nonsense.	No se realizó.	No	Cirugía
Nº 17	Gen: <i>ABCC8</i> , homocigótico. Descripción proteína p. Gly228Asp. Clase mutación: Missense.	No se realizó.	Sí	
Nº 18	Gen: <i>ABCC8</i> , homocigótico. Descripción proteína p. Gly228Asp. Clase mutación: Missense.	No se realizó.	Sí	Angiografía
Nº 19	Gen: <i>ABCC8</i> , heterocigótico. Descripción proteína: p. Leu-503Pro. Clase mutación: Missense.	Madre: no se detectó ninguna mutación. Padre: se detectó la misma mutación del paciente.	Sí	
Nº 20	Gen: <i>ABCC8</i> , heterocigótico. Descripción proteína: p. Gly228Asp. Clase mutación: Missense.	Madre: no se detectó ninguna mutación. Padre: no se realizó.	Sí	

viamente (Tabla 2): en el caso número 8 (p. Pro133Arg) no hubo respuesta al manejo de primera línea, mientras que en el caso número 9 (p. Asn397His) sí hubo respuesta al Diazóxido.

Según el estudio de VJ Tyrrell *et al*⁴, en el 50% de los pacientes, los síntomas iniciales se manifesta-

ron en la primera semana de vida, hallazgo similar al encontrado en nuestro grupo. La mayoría de los pacientes comenzaron los síntomas en los primeros 15 días de vida pero 5 pacientes iniciaron los síntomas de manera tardía, entre los 3-7 meses de vida, entre ellos 3 pacientes fueron portadores de mutación heterocigótica en el gen *ABCC8*, otro de muta-

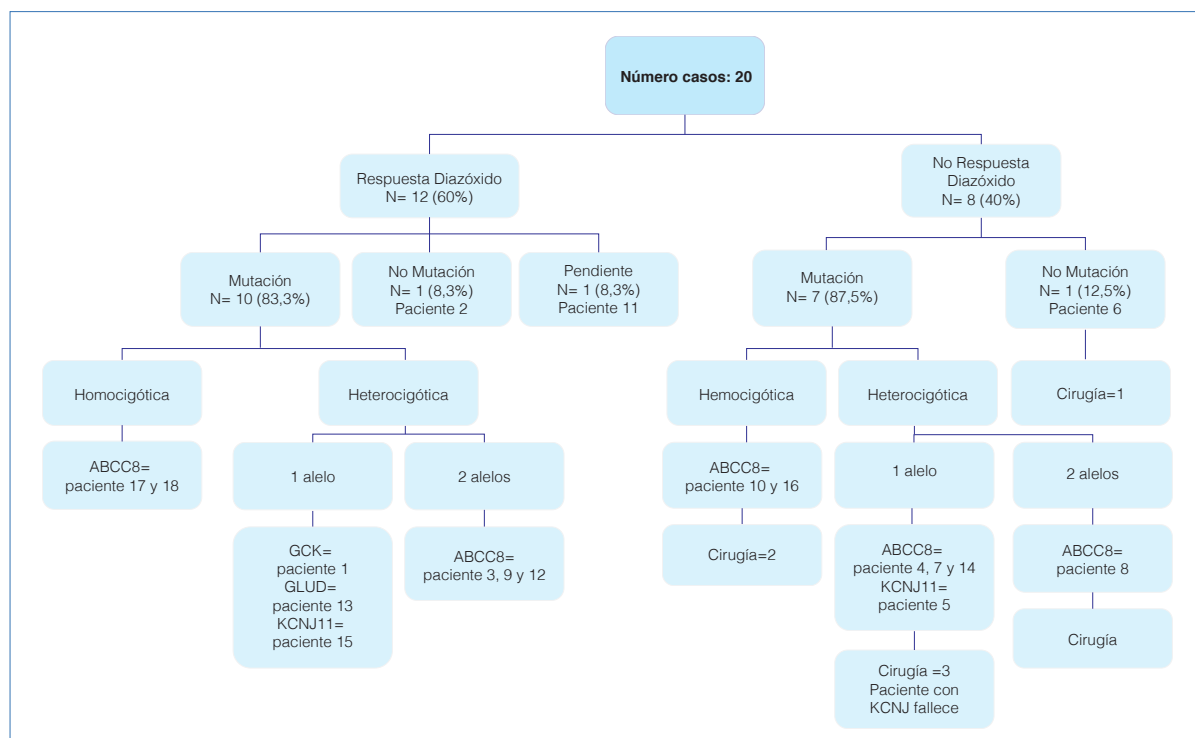


Figura 1. Correlación genotipo y fenotipo

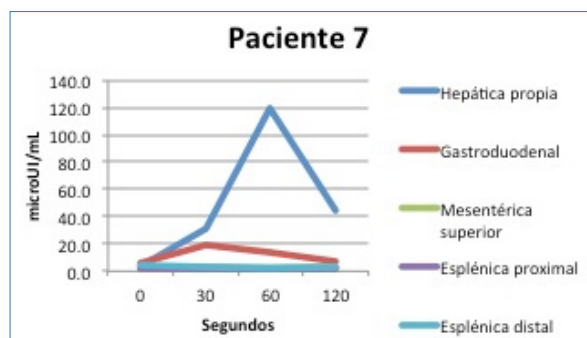


Figura 2.

Eje de la "X" tiempo en segundos.
Eje de la "Y" valores de insulina en micro-unidades internacionales/mililitro (microUI/mL).

Posterior a la inyección de 0,25 meq/kg de gluconato de calcio se mide al tiempo 0, 30, 60 y 120 segundos los valores de insulina y de péptido C en las diferentes arterias.

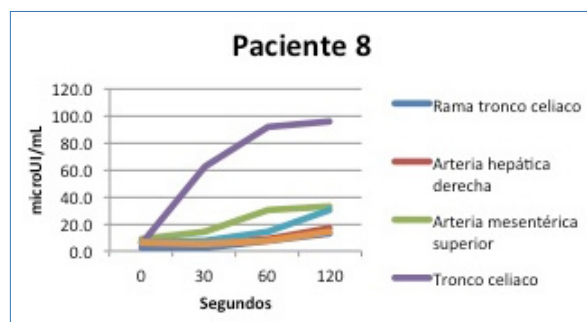


Figura 3.

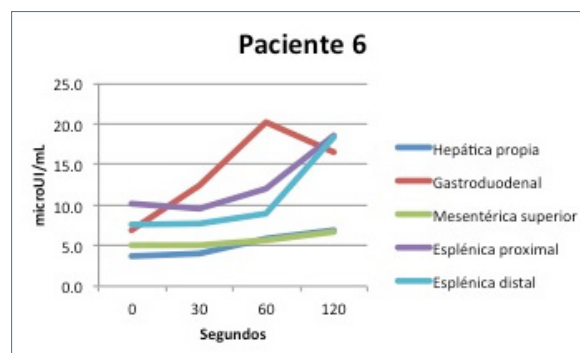


Figura 4.

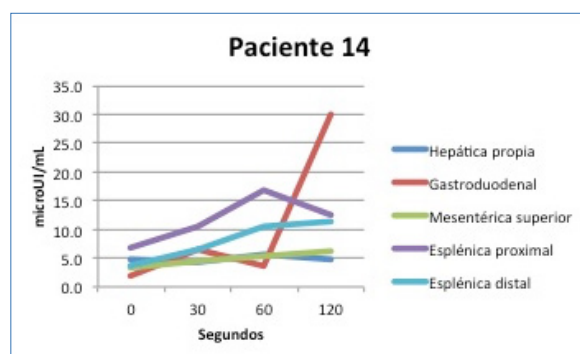


Figura 5.

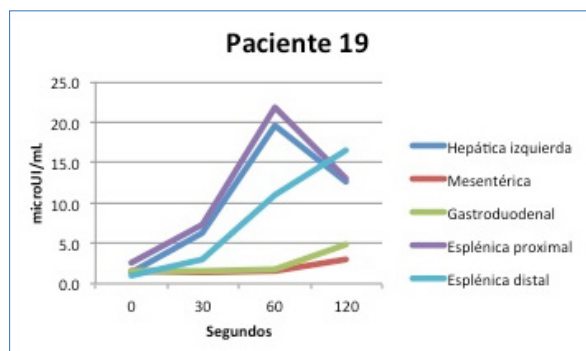


Figura 6.

ción heterocigótica en el gen *KCNJ11* y en el otro paciente no se detectó mutación.

Debido a su gran variabilidad clínica, histológica y genética, el hiperinsulinismo congénito se manifiesta de manera heterogénea^{2,16}; por ello, es difícil que sólo por presentación clínica se pueda diferenciar entre hiperinsulinismo focal versus difuso. Lo que nos permite hacer esta diferencia es el seguimiento de la secuencia diagnóstica: respuesta o no al Diazóxido, resultado de la prueba genética y, en nuestro caso, el uso de la angiografía del páncreas.

En el hiperinsulinismo focal el riesgo de recurrencia para los hijos es bajo, mientras que en el hiperinsulinismo difuso, si la herencia es recesiva, el riesgo es del 25%; el riesgo aumenta a un 50% si la enfermedad se hereda de manera dominante¹⁶.

De los niños respondedores a Diazóxido, 2 adolescentes de 11 y 12 años actualmente no reciben tratamiento médico. Los otros pacientes tienen una edad promedio de 5 años y según la mutación se podría esperar que en un futuro no requerirán tratamiento médico, incluyendo aquellos con mutaciones homocigotas y heterocigotas en los genes *ABCC8/KCNJ11*²⁹.

De los 8 pacientes (40%) no respondedores a la terapia con Diazóxido, la mutación en el gen *ABCC8* en heterocigosis fue la más identificada; de éstos, 7 pacientes requirieron manejo quirúrgico con una edad media de 8,4 meses (rango de 1-19 meses), 3 de estos pacientes por hipoglicemias persistentes y necesidad de alto flujo metabólico, requirieron una segunda pancreatomectomía, hallazgo similar al encontrado en el estudio de Ayla Güven⁷ en el que hubo 8 pacientes (36,3%) que no respondieron al Diazóxido y en los que se inició Octreótide, y 4 pacientes que al no tener respuesta al manejo médico requirieron pancreatomectomía. Es pertinente indicar que en el artículo de J. Guerrero-Fernández *et al*³⁰, la pancreatomectomía subtotal acabó realizándose en el 72% por falta de respuesta al

tratamiento médico y según Katherine Lord *et al*¹ la edad media de la pancreatomectomía fue de 5 meses (rango 0,4–68,6 meses). El estudio de M. Gussinyé *et al*³⁰, presenta hallazgos similares a los detectados en nuestro estudio, 10 de 29 pacientes (34,4%) con diagnóstico de hiperinsulinismo fueron sometidos a pancreatomectomía subtotal. En nuestro estudio, de los pacientes que requirieron manejo quirúrgico, actualmente 3 se encuentran en remisión completa de la enfermedad sin necesidad de tratamiento médico.

Aunque la ¹⁸F- Dopa-PET es la imagen de elección para diferenciar las formas focal versus difusa^{12,16,31,32}, en nuestra región, para detectar los picos de insulina, se usa la angiografía selectiva del páncreas, al no contar con el medio de contraste³³. Ésta fue la imagen de opción para 5 de nuestros pacientes. Los hallazgos tuvieron una correlación del 100% con los resultados de la prueba genética. Asimismo, en el estudio titulado "Localization of Insulinomas to Regions of the Pancreas by Intraarterial Calcium Stimulation: The NIH Experience" que incluyó 45 pacientes con diagnóstico de insulinoma¹⁹, en el 84% de los casos se logró obtener la localización anatómica de la lesión por medio de la estimulación con calcio intraarterial en las arterias pancreáticas principales, llegando a la conclusión de que este método es superior a la ecografía, la tomografía y la resonancia magnética como imágenes preoperatorias de los insulinomas²³. De igual manera, en el artículo de Takehiro Okabayashi³⁴ sobre el diagnóstico y el manejo de los insulinomas, la angiografía con estimulación arterial de calcio aparece como una técnica muy sensible que permite un enfoque pre operatorio más exacto de los insulinomas en el 94–100% de los casos.

En conclusión, en nuestro trabajo, el estudio genético y la angiografía selectiva del páncreas permitieron enfocar los casos que no respondieron al manejo médico, ofreciendo un diagnóstico y un tratamiento adecuados.

Un especial agradecimiento a:

Exeter Clinical Laboratory, University of Exeter Medical School, Royal Devon & Exeter NHS, Foundation por el estudio molecular de nuestros pacientes.

La Doctora Adriana Jaramillo por el seguimiento de uno de los pacientes.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

Referencias Bibliográficas

1. Lord K, Dzata E, Snider KE, Gallagher PR, De León DD. Clinical Presentation and Management of Children With Diffuse and Focal Hyperinsulinism: A Review of 223 Cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):1786-9.
2. Hussain K. Diagnosis and Management of Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia of Infancy. *Horm Res.* 2008;69(1):2-13.
3. Valayannopoulos V, Romano S, Mention K, Vassault A, Rabier D, Polak M, et al. What's new in metabolic and genetic hypoglycaemias: diagnosis and management. *Eur J Pediatr.* 2008;167(3):257-65.
4. Tyrrell VJ, Ambler GR, Yeow W-H, Cowell CT, Si-link M. Ten years' experience of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *J Paediatr Child Health.* 2001;37(5):483-8.
5. Yorifuji T. Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;19(2):57-68.
6. Verkarre V, Fournet JC, de Lonlay P, Gross-Morand MS, Devillers M, Rahier J, et al. Paternal mutation of the sulfonylurea receptor (SUR1) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia. *J Clin Invest.* 1998;102(7):1286-91.
7. Güven A, Cebeci AN, Ellard S, Flanagan SE. Clinical and Genetic Characteristics, Management and Long-Term Follow-Up of Turkish Patients with Congenital Hyperinsulinism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8(2):197-204.
8. Hussain K, Senniappan S, Arya V. The molecular mechanisms, diagnosis and management of congenital hyperinsulinism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(1):19-30.
9. Martínez R, Fernández-Ramos C, Vela A, Velayos T, Aguayo A, Urrutia I, et al. Clinical and genetic characterization of congenital hyperinsulinism in Spain. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(6):717-26.
10. Senniappan S, Sadeghizadeh A, Flanagan SE, Ellard S, Hashemipour M, Hosseinzadeh M, et al. Genotype and phenotype correlations in Iranian patients with hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *BMC Res Notes.* 2015;8(1):1-8.
11. Vajravelu ME, De León DD. Genetic characteristics of patients with congenital hyperinsulinism: *Curr Opin Pediatr.* 2018;30:1-8.
12. Gopal-Kothandapani JS. Congenital hyperinsulinism: Role of fluorine-18L-3, 4 hydroxyphenylalanine positron emission tomography scanning. *World J Radiol.* 2014;6(6):252-60.
13. Maiorana A, Dionisi-Vici C. Hyperinsulinemic hypoglycemia: clinical, molecular and therapeutic novelties. *J Inher Metab Dis.* 2017;40(4):531-42.
14. Güemes M, Hussain K. Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(4):1017-36.
15. Modan-Moses D, Koren I, Mazor-Aronovitch K, Pinhas-Hamiel O, Landau H. Treatment of Congenital Hyperinsulinism with Lanreotide Acetate (Somatuline Autogel). *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):2312-7.
16. Arnoux J-B, Verkarre V, Saint-Martin C, Montravers F, Brassier A, Valayannopoulos V, et al. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6(6):1-14.
17. Demirbilek H, Rahman SA, Buyukyilmaz GG, Hussain K. Diagnosis and treatment of hyperinsulinaemic hypoglycaemia and its implications for paediatric endocrinology. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2017;2017(1):1-18.
18. James C, Kapoor RR, Ismail D, Hussain K. The genetic basis of congenital hyperinsulinism. *J Med Genet.* 2009;46(5):289-99.
19. Guettier J-M, Kam A, Chang R, Skarulis MC, Cochran C, Alexander HR, et al. Localization of Insulinomas to Regions of the Pancreas by Intraarterial Calcium Stimulation: The NIH Experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1074-80.
20. M.Gussinyé, E. Vicens-Calvet, M.A. Albisu, N. Potau, D. Yeste, A. Carrascosa. Hipoglicemia por hiperinsulinismo persistente en la infancia: tratamiento. *Esp Pediatr.* 2000;52:13-6.
21. Salomon-Estebanez M,. Hiperinsulinismo Congénito: nuevas terapias médicas. *Rev Esp Endocrinol Pediatría.* 2018;(9):20-5.
22. Kapoor RR, Flanagan SE, James C, Shield J, Ellard S, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child.* 2009;94(6):450-7.
23. Kapoor RR, Flanagan SE, Arya VB, Shield JP, Ellard S, Hussain K. Clinical and molecular characterisation of 300 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(4):557-64.

24. Senniappan S, Alexandrescu S, Tatevian N, Shah P, Arya V, Flanagan S, et al. Sirolimus Therapy in Infants with Severe Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1131-7.
25. De Leon DD, Stanley CA. Congenital Hypoglycemia Disorders: New Aspects of Etiology, Diagnosis, Treatment and Outcomes: Highlights of the Proceedings of the Congenital Hypoglycemia Disorders Symposium, Philadelphia April 2016. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(1):1-7.
26. Yorifuji T, Horikawa R, Hasegawa T, Adachi M, Soneda S, Minagawa M, et al. Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2017;26(3):127-52.
27. Arya VB, Aziz Q, Nessa A, Tinker A, Hussain K. Congenital hyperinsulinism: clinical and molecular characterisation of compound heterozygous ABCC8 mutation responsive to Diazoxide therapy. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2014;2014(1):1.
28. Sang Y, Xu Z, Liu M, Yan J, Wu Y, Zhu C, et al. Mutational analysis of ABCC8, KCNJ11, GLUD1, HNF4A and GCK genes in 30 Chinese patients with congenital hyperinsulinism. *Endocr J*. 2014;61(9):901-10.
29. Salomon-Estebanez M, Flanagan SE, Ellard S, Rigby L, Bowden L, Mohamed Z, et al. Conservatively treated Congenital Hyperinsulinism (CHI) due to K-ATP channel gene mutations: reducing severity over time. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):1-11.
30. Guerrero-Fernández J, Casado IG, Colindres LE, Bouthelier RG. Hiperinsulinismo congénito. Revisión de 22 casos. En: *Anales de Pediatría*. Elsevier; 2006. p. 22-31.
31. Senniappan S, Shanti B, James C, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management. *J Inher Metab Dis*. 2012;35(4):589-601.
32. Chandran S, Yap Kok Peng F, Rajadurai VS, Te Lu Y, Chang KTE, Flanagan SE, et al. Paternally inherited ABCC8 mutation causing diffuse congenital hyperinsulinism. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2013;1-5.
33. Guseva N, Phillips D, Mordes J. Successful Treatment of Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia with Nifedipine in an Adult Patient. *Endocr Pract*. 2010;16(1):107-11.
34. Okabayashi T. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*. 2013;19(6):829.