

# Mutación activadora del gen de la glucoquinasa como causa de hiperinsulinismo, a propósito de un caso

Marta Murillo Vallés<sup>1</sup>, Joan Bel Comós<sup>1</sup>, Javier Herrero Espinet<sup>2</sup>, José M. Mengíbar Garrido<sup>3</sup>, Luis Antonio Castaño González<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

<sup>2</sup>Dpto. de Pediatría. Hospital Sant Jaume de Calella. Calella. Barcelona.

<sup>3</sup>Dpto. de Pediatría. Hospital de Blanes. Blanes. Girona.

<sup>4</sup>Laboratorio de Genética Molecular. Unidad de Investigación. Hospital de Cruces. Barakaldo. Vizcaya.

## Resumen

El hiperinsulinismo congénito (HC) es una enfermedad poco frecuente (1/35.000-40.000 personas/año) con gran heterogeneidad clínica y bioquímica. La disregulación en la secreción de insulina propia de esta entidad puede ser debida a diversas alteraciones en las distintas estructuras que componen la célula beta, la mayoría por mutaciones en los genes que codifican los componentes del canal de potasio, pero existen casos de HC por mutaciones en otros enzimas como la glucoquinasa (GCK). En el caso del HC debido a una hiperactivación de ésta, los niveles de glucosa a los que se segrega insulina son menores de lo habitual. Este tipo de HC acostumbra a ser más leve que el debido a otras alteraciones, con un manejo simplemente farmacológico. Presentamos el caso de una paciente afectada de HC por una mutación activadora del gen de la GCK en el exón 2 (T65I) en heterocigosis. Se trata de una paciente sana sin otros antecedentes relevantes más que macrosomía al nacimiento que, a los 3 años de edad, en el contexto de un proceso febril, presenta hipoglucemia hipocetósica persistente (40-50mg/dl) e hiperinsulinemia. Precisa glucosa

parenteral para conseguir normoglucemia (6mg/kg/min). Ante la sospecha de hiperinsulinismo se inicia tratamiento con diazóxido (15mg/kg/día) que permite reducir progresivamente y suspender la glucosa parenteral. Actualmente, 3 años después del diagnóstico, la paciente continua con diazóxido (2mg/kg/día), sin presentar episodios significativos de hipoglucemias. El desarrollo pondoestatural y psicomotor es correcto.

**Palabras clave:** hiperinsulinismo congénito, glucoquinasa, hipoglucemia hipocetósica.

## Hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation, case report Abstract

Congenital hyperinsulinism (HC) is a rare entity (1/35.000-40.000 people/year) with clinical and laboratory heterogeneity. The dysregulation of insulin secretion in this entity may be due to various disturbances in the different structures of the beta cell, mostly mutations in the genes encoding potassium channel components, but there are cases caused by mutations in other enzymes such as glucokinase (GCK). In the case of the GCK hyperactivation, insulin secretion threshold is lowered. This type of HC is usually milder than those due to other alterations, and can be managed with pharmacological treatment. We present the case of a patient carrying an activating heterozygous mutation in exon 2 (T65I) of GCK gene. She was a healthy patient with no other relevant history than macrosomia at birth; at 3

## Correspondencia:

Marta Murillo Vallés.  
Unidad de Endocrinología Pediátrica.  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.  
Badalona, Barcelona.  
Tel. 93 497 88 71.  
E-mail: mmurillo.germanstrias@gencat.cat

*years of age, in the context of fever, she presented persistent hypoketotic hypoglycaemia (40-50mg/dl) and hyperinsulinemia. She needed parenteral glucose to achieve normoglycemia (6mg/kg/min). Hyperinsulinism was suspected and treatment with diazoxide (15mg/kg/day) progressively eliminated the need of parenteral glucose. Currently, three years after diagnosis, the patient continues to receive diazoxide (2mg/kg/day), without significant episodes of hypoglycaemia. Growth is normal and there is no psychomotor delay.*

**Key Words:** *congenital hyperinsulinism, glucokinase, hypoketotic hypoglycemia.*

## INTRODUCCIÓN

El hiperinsulinismo congénito (HC) es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en el recién nacido y la infancia. Es una entidad poco frecuente que presenta gran heterogeneidad clínica y bioquímica. Tiene una incidencia de 1/35.000-45.000 recién nacidos en la población general, aunque en algunas comunidades con alto grado de consanguinidad la incidencia puede ser mayor (1/2500).

En determinadas ocasiones, el HC es debido a una disregulación de la secreción de insulina por alteración molecular en alguna de las estructuras que componen la célula beta, como los componentes del canal de potasio o diversos enzimas como la glucoquinasa (GCK), aunque también existen formas secundarias que se deben tener en cuenta.

La hipoglucemia mantenida puede llevar a una gran morbilidad a corto o medio plazo, especialmente neurológica, por ello es muy importante realizar un diagnóstico rápido para administrar un tratamiento adecuado lo antes posible<sup>1</sup> y así evitar, en la medida de lo posible, la afectación neurológica y alteración en el desarrollo del niño.

Presentamos un caso clínico de HC por una mutación activadora de la GCK, que conlleva una mayor secreción de insulina, incluso en hipoglucemia, y muestra un fenotipo poco severo con hipoglucemias de leves a moderadas que se controlan correctamente con tratamiento farmacológico con diazóxido oral.

## CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 3 años y 8 meses que acude a urgencias por un cuadro de malestar general e hipoactividad en el contexto de un cuadro febril por neumonía de varios días de evolución.

Como antecedentes destaca ser hija de padres consanguíneos de origen gambiano. Es fruto de

una sexta gestación poco controlada. Presentó macrosomía al nacimiento (parto a las 41 semanas de gestación con un peso de 5120 gr) y requirió ingreso en la Unidad Neonatal por hipoglucemias con requerimientos máximos de glucosa endovenosa (ev) de 6 mg/kg/min. Fue dada de alta a la semana de vida con lactancia materna exclusiva sin suplementos y ha presentado un desarrollo pondoestatural y psicomotor correcto sin incidencias hasta este momento.

A la exploración física llama la atención que la paciente está hipoactiva y poco reactiva a estímulos pero, a parte de la alteración neurológica, el resto de la exploración es normal. Todas las constantes son correctas excepto la glicemia capilar que es de 46mg/dl.

La analítica plasmática confirma la hipoglucemia (52 mg/dl) y no se observan otras alteraciones ya que el resto de los análisis, incluyendo la gasometría, son normales. La detección de cuerpos cetónicos en orina es negativa. El peso es de 17 kg (percentil 50-75) y la talla de 106 cm (percentil 90-97).

Ante estos hallazgos se inicia perfusión glucosada ev (suero glucosado al 10%) y se mantiene en observación, pero persiste la hipoactividad y no se normalizan los valores de glicemia por lo que ingresa para estudio.

Durante el ingreso se mantiene la hipoglucemia hipocetósica (glicemias entre 40-50 mg/dl con niveles de acetoacetato e hidroxibutirato <18 micromol/L) y los estudios muestran unos niveles inapropiadamente elevados de insulina (insulina de 9,3 mcU/ml con glicemia de 47 mg/dl, índice glucosa/insulina de 0,2); precisando glucosa parenteral continua para conseguir normoglucemia (aportes máximos de glucosa de 6 mg/kg/min).

Los datos sugieren hiperinsulinismo como primera opción diagnóstica y el resto de estudios hormonales (hormonas contrareguladoras, GH y cortisol) y metabólicos (amonio, acilcarnitinas, ácidos grasos en plasma, aminoácidos y ácidos orgánicos en orina) descartan otra patología.

Se confirma una alteración en la cetogénesis ya que presenta una disminución de los niveles de acetoacetato e hidroxibutirato en plasma y se realiza un test de glucagón que muestra una elevación de la glucemia >30 mg/dl remarcando la presencia de una glucogenogénesis exagerada y una glucogenólisis mantenida (ver resultados analíticos en Tabla 1).

Ante la sospecha de hiperinsulinismo se inicia tratamiento con diazóxido a dosis crecientes (inicio a 5mg/kg/día hasta 15 mg/kg/día) que permite redu-

cir progresivamente la glucosa parenteral hasta suspenderla y mantener niveles de glucosa aceptables únicamente con aporte de glucosa oral.

Se realiza educación nutricional y del control glucémico a la familia con monitorización domiciliar de glucemia capilar y hábitos de dieta saludable y rica en hidratos de carbono de absorción lenta así como evitar ayunos prolongados.

Se solicita estudio genético a la paciente y a sus padres de las diferentes vías reguladoras de la secreción de insulina.

La paciente es dada de alta tras 18 días de ingreso con diazóxido oral (Proglycem® comprimidos de 25 mg) a 15 mg/kg/día repartido en 3 dosis (mayor dosis nocturna).

Los estudios genéticos realizados muestran normalidad en los genes que codifican las subunidades del canal de potasio (KCNJ11 y ABCC8,) que son los primeros a estudiar ante un caso de hiperinsulinismo por su mayor frecuencia, y muestran que la paciente presenta una mutación activadora del gen de la GCK en heterocigosis. Se trata de una mutación en el exón 2 que predice un cambio en la proteína de treonina en posición 65 por isoleucina (Thr65Ile), y que induce a una mayor activación del enzima. Esta es una mutación conocida y ya descrita en otros casos.

En este caso, ninguno de los dos padres es portador de mutaciones en este gen por lo tanto es una mutación espontánea. Los hermanos no han sido estudiados al no presentar ninguna sintomatología.

La paciente sigue controles periódicos y ha sido posible la disminución del tratamiento con diazóxido pero sin poder suspenderlo (Figura 1).

Actualmente, 3 años después del diagnóstico, la paciente tiene 6 años y 10 meses y continúa en tra-

tamiento con diazóxido a dosis mínimas (2,2 mg/kg/día, 0-1-1 comprimidos) (ver figura 1). De esta manera mantiene glucemias aceptables en ayunas (50-90 mg/dl) y sin presentar episodios significativos de hipoglucemias (HbA1c 4,4%). Presenta hipertricosis como único efecto secundario propio de la medicación). El desarrollo pondoestatural y psicomotor es correcto (talla en percentil 97 y peso en percentil 50).

## DISCUSIÓN

El HC o también llamado *hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia* es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en las primeras épocas de la vida.

El estado de hiperinsulinismo lleva a que la glucemia sea utilizada por los tejidos insulín-sensibles como el músculo esquelético y el tejido adiposo, y se disminuya la producción de glucosa, al inhibirse la glucólisis y la gluconeogénesis. A la vez queda inhibida también la producción de cuerpos cetónicos y ácidos grasos y todo ello lleva a un gran riesgo de afectación neurológica ya que se priva al cerebro de su fuente de energía principal (glucosa) y secundaria (cuerpos cetónicos)<sup>2</sup>.

El diagnóstico de hiperinsulinismo se realiza si en el contexto de hipoglucemia encontramos niveles elevados o anormalmente normales de insulina con ausencia de cuerpos cetónicos y ácidos grasos (Tabla 2).

Ante un caso de hipoglucemia hiperinsulinémica hay que descartar las formas secundarias, normalmente transitorias, como sería una asfixia neonatal, el crecimiento intrauterino retardado, la Diabetes Mellitus materna, la isoinmunización Rh u otras alteraciones metabólicas más raras como trastornos de la glicosilación y las debidas a determinados síndromes como Beckwith-Wiedemann, insulinoma y otros<sup>3</sup> (Tabla 3).

El HC se caracteriza por una secreción inapropiada de insulina por la célula beta pancreática los mecanismos reguladores de la cual son muy complejos.

La sintomatología y la severidad de la enfermedad pueden ser muy variables desde formas de debut neonatal graves a formas leves de diagnóstico tardío<sup>4</sup>.

Según los algoritmos diagnósticos actuales, el tratamiento del HC debe estar guiado por la evolución y la severidad de la sintomatología y siempre utilizando como primera opción terapéutica el tratamiento con diazóxido sin realizar otras medidas

Tabla 1. Resultados analíticos de la paciente.

Glucosa	46 mg/dl
Péptido C (en hipoglucemia)	2 ng/ml
Insulina (en hipoglucemia)	9,3 mcU/ml
Cortisol (en hipoglucemia)	12 mcg/dl
Acetoacetato e hidroxibutirato (en hipoglucemia)	<18 micromol/L
Ácidos grasos libres en plasma	<1 mmol/L
Amonio	50 mcg/dl
Aminoácidos en plasma	Sin alteraciones
Carnitina libre en plasma	32 mcmol/L
Aminoácidos en orina	Sin alteraciones
Ácidos orgánicos en orina	Sin alteraciones



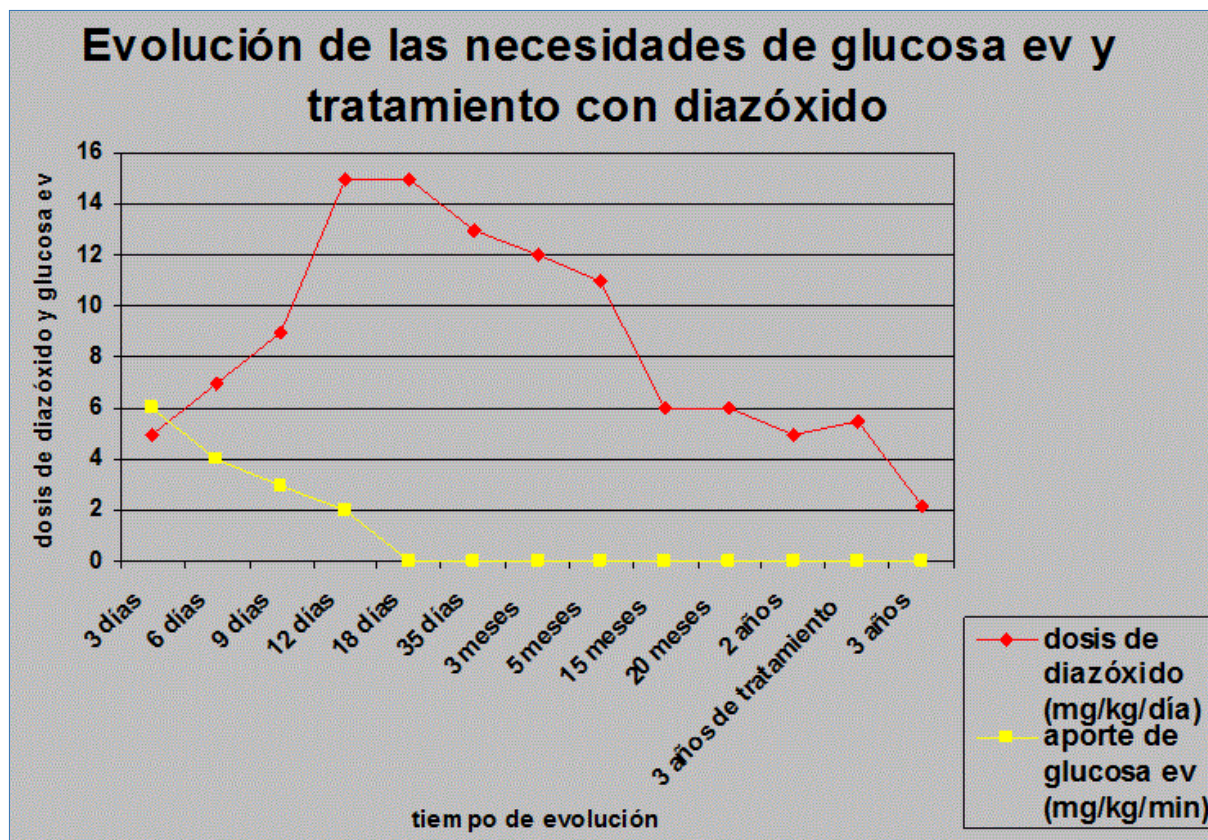


Figura 1. Evolución del tratamiento.

Tabla 2. Determinaciones de laboratorio para diagnosticar hipoglucemia hiperinsulínica.

Glucosa	↓	<3 mmol/L
Insulina	↑	>5 mcUI/ml
Ácidos grasos	↓	<1 mmol/L
Beta-hidroxibutirato	↓	<1,5 mmol/L
Lactato, carnitina	normales	
Amonio	normal (excepto algún subtipo de HC)	
Cetonuria	negativa (excepto algún subtipo de HC)	

HC: hiperinsulinismo congénito.

diagnóstico-terapéuticas más complejas de inicio si la respuesta a éste es buena<sup>2</sup>.

Existen dos patrones histológicos, una forma focal y otra difusa siendo ésta última la forma más frecuente con un patrón de herencia autosómico recesivo en la mayoría de ocasiones.

La forma focal, con un patrón de herencia esporádico, se puede tratar de manera definitiva con resección de la lesión si se localiza mediante técnicas de imagen específicas (F<sup>18</sup>-DOPA-PET).

Para las formas difusas el tratamiento es más complejo ya que algunos tipos responden a fármacos (principalmente diazóxido oral) y otros precisan tratamiento quirúrgico con pancreatectomía subtotal.

Se aconseja realizar estudio genético para determinar la alteración molecular causante. Se han detectado alteraciones genéticas en el 50% de los casos de HC por defectos en 8 genes diferentes, la mayoría (el 50%) por mutaciones en los genes que codifican los componentes del canal de potasio (ABCC8 para SUR1 y KCNJ11 para Kir6.2), el resto por alteraciones enzimáticas (Tabla 3).

De modo que, con el estudio genético podríamos catalogar el HC en dos subtipos, los debidos a "canalopatías" (alteración en la estructura del canal de potasio en alguna de las dos subunidades por mutación en los genes ABCC8 o KCNJ11) o los debidos a "metabolopatías" por alteración en alguna de las moléculas de señalización o acúmulo de metabolitos de la célula beta<sup>4</sup>. En este subgrupo se encuentra las alteraciones de la GCK y el resto de mutaciones causantes de HC encontradas hasta la fecha.

La GCK, enzima que fosforiliza la glucosa a glucosa-6-P, es el enzima limitante de la glucólisis en la

**Tabla 3.** Resumen de las causas conocidas de hipoglucemia hiperinsulinica (ref. 3).

Hiperinsulinismo congénito (genes en los que se han detectado mutaciones)	ABCC8, KCNJ11, GLUD1, GCK, HADH, HNF4A, SL-C16A1, UCP2
Secundaria	Diabetes Mellitus materna (gestacional o no), CIR, asfixia perinatal, isoimmunización Rh, trastornos de la glicosilación, tirosinemia tipo I
Asociada a síndromes	Beckwith-Wiedemann, Soto, Kabuki, Usher, Timothy, Costello, Trisomía 13, mosaico de Turner, hipoventilación central
Otras	Síndrome de Dumping, insulinoma, mutaciones en el gen del receptor de la insulina, Munchausen por poderes

ABCC8, ATP-binding cassette subfamily C member 8; KCNJ11, potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 11; GLUD1, glutamate dehydrogenase; GCK, glucokinase; HADH, hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase; HNF4A, hepatocyte nuclear factor 4-alpha; SL-C16A1, solute carrier family 16; UCP2, uncoupling protein 2; CIR, crecimiento intrauterino retardado.

célula beta pancreática ya que es el principal regulador de la secreción de insulina según los niveles de glucemia. En el caso de una mutación activadora se produce una ganancia de su función, hay mayor afinidad por la glucosa. Se trata de un problema de "umbral" ya que a niveles de glucosa bajos (40-50 mg/dl) se produce ya secreción de insulina produciendo hipoglucemia, cuando la normalidad es a partir de 90 mg/dl. En el caso contrario, si existe una mutación inactivadora habrá hiperglicemia (en heterocigosis diabetes MODY tipo 2 o en homocigosis diabetes neonatal permanente) ya que no existe secreción de insulina hasta niveles de glucosa elevados.

La primera mutación activadora de la GCK fue descrita en el año 1998<sup>5</sup> y hasta la fecha hay descritas más de 10 mutaciones distintas activadoras de este enzima (S64Y, T65I, G68V, W99R, Y214C, V455M, A456V, M197I, V452, Y99A, Y99L, A454dup). El patrón de herencia es autosómico dominante aunque existen casos de mutaciones espontáneas, con gran variedad de sintomatología y severidad de la hipoglucemia entre los diferentes pacientes. Predomina un fenotipo leve y con una edad de presentación muy variable desde diagnósticos en la infancia precoz a diagnósticos en la edad adulta<sup>6</sup>. Se estima que la prevalencia de HC debido a esta causa sería del 1,2%<sup>7</sup>.

La respuesta al tratamiento es variable en los HC producidos por mutaciones activadoras de la GCK,

en general responden bien al tratamiento con dióxido ya que el canal de potasio se mantiene íntegro, aunque hay casos que requieren tratamiento más intensivo con octreótido o cirugía.

La mutación que presenta nuestro caso aparece de novo en la familia y fue descrita por primera vez en el año 2003. Los casos descritos muestran, como en el caso de nuestra paciente, una afectación leve, de inicio tardío, y una evolución favorable debido a la buena respuesta al tratamiento farmacológico<sup>8</sup>.

## CONCLUSIONES

El HC es debido a una disregulación en la secreción de insulina por la célula beta pancreática que puede llevar a hipoglucemias persistentes y recurrentes, por dicho motivo es importante reconocer y diagnosticar esta patología para minimizar al máximo el riesgo neurológico.

El caso clínico presentado es un ejemplo de mutación activadora de un enzima encargado de la regulación de insulina y ayuda a comprender mejor la regulación de la célula beta pancreática y la fisiopatología de esta enfermedad.

Remarcamos la importancia de realizar una correcta evaluación siguiendo los algoritmos diagnósticos actuales antes de realizar pruebas diagnósticas o terapéuticas más complejas.

## Conflictos de interés

Declaro que no existen fuentes de financiación ni conflicto de intereses alguno.

## Referencias Bibliográficas

1. Menni F, de Lonlay P, Sevin C, et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics* 2001;107:476-479.
2. Senniappan S, Shanti B, James C, et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management. *J Inher Metab Dis* 2012;35:589-601.
3. Kappor RR, Flanagan SE, James C, et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child* 2009;94:450-457.
4. Hussain K. Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *Horm Res* 2008;69:2-13.
5. Glaser B, Kesavan P, Herman M, et al. Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation. *N Engl J Med* 1998;338:226.

6. Sayed S, Langdon DR, Odili S, et al. Extremes of clinical and enzymatic phenotypes in children with hyperinsulinism caused by glucokinase activating mutations. *Diabetes* 2009;58(6):1419-1427.
7. Christesen HB, Tribble ND, Molven A, et al. Activating glucokinase mutations as a cause of medically responsive congenital hyperinsulinism: prevalence in children and characterisation of a novel GCK mutation. *Eur J Endocrinol* 2008;159: 27-34.
8. Gloyn AL, Noordam K, Willemsen MA, et al. Insights into the biochemical and genetic basis of glucokinase activation from naturally occurring hypoglycemia mutations. *Diabetes* 2003;52: 2433-2440.