

# Cuando la hipoglucemia neonatal no es un hallazgo banal

## Jaioberrien hipogluzemia aurkikuntza hutsala ez denean

I. Urriza Ripa, B. Ramos Lacuey,  
A. Ancín Suberviola, C. Andrés Sesma

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario  
de Navarra. Pamplona, Navarra

### LABURPENA

*Sortzetiko hiperinsulinismoa jaioberrien hipogluzemia larri eta iraunkorraren kausarik ohikoena da. 1/30.000-50.000 inguruko jaioberrien intzidentzia duela kalkulatzeko da. Intsulinarren jariatzearen erregulazioan alterazio bat dago, glukosaren odol-mailak alde batera utzita, eta horrek errepikapen-hipogluzemia iraunkorrak sortu ditzake. Kasuen %50etan kausa genetikoak identifikatu daitezke. Jaioberri baten kasua aurkezten dugu, jaiotza-inguruko beste aurrekari interesgarriak eta amaren diabetes mellitusaren aurrekaririk gabea, Neonatologiako unitatean sartzen dena hipogluzemia erregogor larriagatik (gluzemia 13 mg/dl). Hipogluzemiaren testuinguruan, konbultsio-estatus erregogorra egiten du, eta horrek intubazioa eta antikonbulsibatzailen etengabeko perfusioa behar ditu. Azterketa hormonalak 29.5mU/L-ko hiperinsulinemia erakusten du. Diazoxidoarekin hasten da tratamendua, erantzunik jaso gabe, eta, ondorioz, larruazalpeko oktreotidoa gehitzen zaio, hobekuntza partzialarekin. PET-TAC egiten da, sortzetiko hiperinsulinismo forma fokolarekin bateragarria den buru pankreatikoko lesio hiperkaptatzaile fokala erakusten duen azterketa osatzeko. Erreferentziako ospitalean ebakuntza pankreatikoa egiten da, koadroaren ebazpenarekin eta gluzemien normalizazioarekin, tratamendu medikorik behar izan gabe. Azterketa genetikoak ABCC8 genearen heterozigosiaren aldaera patogeniko bat erakusten du.*

**Gako hitzak:** Sortzetiko hiperinsulinismoa; Hipogluzemia.

### RESUMEN

El hiperinsulinismo congénito (HC) es la causa más frecuente de hipoglucemia severa y persistente neonatal. Engloba un grupo de trastornos genéticos cuya incidencia estimada es de 1/30.000-50.000 RN vivos. Existe una alteración en la regulación de la secreción de insulina, independientemente de los niveles sanguíneos de glucosa, que causa episodios de hipoglucemia de repetición. Hasta en el 50% de los casos puede identificarse causa genética.

Presentamos el caso de una recién nacida a término (RNT), sin otros antecedentes peri-

natales de interés ni antecedente materno de diabetes mellitus, que ingresa en la Unidad de Neonatología por hipoglucemia refractaria grave (glucemia 13 mg/dl). En contexto de la hipoglucemia realiza estatus convulsivo refractario que precisa intubación y administración perfusión continua de anticonvulsivantes. El estudio hormonal muestra hiperinsulinemia de 29,5 mU/L. Se inicia tratamiento con diazóxido sin obtener respuesta, por lo que posteriormente se añade octreótido subcutáneo con mejoría parcial. Se realiza PET-TAC para completar estudio que muestra lesión hipercaptante focal en cabeza pancreática compatible con una forma focal de hiperinsulinismo congénito. Se realiza cirugía pancreática en hospital de referencia, con resolución del cuadro y normalización de glucemias sin precisar tratamiento médico. El estudio genético muestra una variante patogénica en heterozigosis del gen ABCC8.

**Palabras clave:** Hiperinsulinismo congénito; Hipoglucemia.

### INTRODUCCIÓN

El HC es el término que agrupa un grupo de trastornos genéticos que se caracterizan por una regulación anómala de la secreción de insulina. La inadecuada y excesiva secreción de insulina produce una elevación de la misma, dando lugar a una inhibición de las vías metabólicas responsables de la producción de la glucosa, como la glucogenólisis, gluconeogénesis, lipólisis y cetogénesis, por lo que los recién nacidos afectados no son capaces de generar cuerpos cetónicos<sup>(1,3)</sup>. Estos constituyen el sustrato energético alternativo para el cerebro en ausencia de glucosa, por lo que estos pacientes presentan un riesgo muy elevado de hipoglucemia hipocetósica grave que puede ocasionar secuelas neurológicas importantes.

### OBSERVACIÓN CLÍNICA

Recién nacida a término de 40+5 semanas de gestación, con peso adecuado a su edad gestacional (PN 3.110 g, p10-25). Nacimiento por

cesárea urgente por no progresión del parto. Nace vital, Apgar 9/10, sin precisar reanimación. Sin factores de riesgo infecciosos perinatales. No presenta antecedente materno de diabetes gestacional.

Ingresa en Unidad Neonatal a las 3 horas de vida procedente de la planta de Maternidad por hipoglucemia sintomática. Comienza con temblores finos continuos de extremidades, por lo que se realiza glucemia capilar con valor de 13 mg/dl. Previo al ingreso se administra leche de fórmula y gel de glucosa persistiendo hipoglucemia grave, por lo que ingresa en la Unidad para iniciar sueroterapia endovenosa.

En las primeras horas de vida, precisa aumento progresivo de aporte endovenoso de glucosa (hasta 15 mg/kg/min) persistiendo la hipoglucemia, iniciándose corticoterapia endovenosa (hidrocortisona 5 mg/kg/día) con mejoría transitoria. En este contexto de hipoglucemia grave persistente, se objetiva estatus convulsivo refractario requiriendo intubación y perfusión continua de midazolam con cese del estatus y buen control, suspendiéndose a los 3 días.

Se extrae en hipoglucemia estudio hormonal que muestra hiperinsulinismo con insulina de 29,5 mU/L, cetonemia negativa, péptido C normal, cortisol normal y GH no descendida.

Ante la sospecha de hiperinsulinismo congénito, se inicia a los 2 días de vida diazóxido (máximo 15 mg/kg/día) e hidroclorotiazida con aporte máximo de hidratos de carbono de 28,4 mg/kg/min. Presenta mala tolerancia enteral con vómitos y dosis altas de hidratos de carbono, por lo que ante hiperinsulinismo no respondedor a diazóxido se suspende a los 11 días, iniciándose octreótido subcutáneo (máximo 12,5 µg/kg/día) permitiendo descenso parcial de aporte de hidratos a 21,5 mg/kg/min.

A pesar de mantener cifras normales de glucemias, repite crisis clínico-eléctricas con RMN craneal compatible con trombosis extensa de senos venosos.

El resto del estudio de hipoglucemia es normal (amonio, gasometría, estudio metabólico en sangre y orina, tóxicos en orina, punción lumbar, ecografía abdominal, tránsito gastroesofágico). El estudio genético muestra

variante patogénica en heterozigosis del gen ABCC8.

Se realiza PET/TAC con <sup>18</sup>F-L-DOPA en el que se detecta lesión hipercaptante focal en cabeza pancreática compatible con una forma focal de hiperinsulinismo congénito.

Ante el fracaso del tratamiento farmacológico, al mes de vida se realiza cirugía pancreática en centro de referencia. En la actualidad la paciente se encuentra asintomática, sin medicación y con niveles estables de glucemias.

## DISCUSIÓN

El HC es una causa importante de hipoglucemia hiperinsulinémica en los neonatos y lactantes, así como la causa más frecuente de hipoglucemia grave y permanente en el recién nacido, por lo que su diagnóstico y manejo son vitales para evitar las secuelas neurológicas que pueden derivar de la hipoglucemia.

En cuanto a la etiología, el HC representa una enfermedad heterogénea, con formas transitorias y persistentes. El HC transitorio habitualmente se asocia a factores de riesgo como el estrés perinatal, prematuridad, etc., y suele responder al tratamiento médico habitual<sup>(1)</sup>. El HC persistente, en cambio, se relaciona con alteraciones genéticas conocidas hasta en el 50% de los casos. Las mutaciones genéticas más frecuentes residen en los genes ABCC8 y KCNJ11 que codifican respectivamente las subunidades SUR1 y Kir 6.2 del canal de potasio sensible a ATP (canal K<sub>ATP</sub>). Este canal está implicado en la regulación de la secreción de insulina en la célula β-pancreática. Mutaciones genéticas relacionadas con otros genes también se han descrito en HC persistente con menor frecuencia (GLUD1, GCK, HADH, SLC16A1, HNF1A, HNF4A, UCP2, HK1, PMM2, PGM1 FOXA2, CACNA1D)<sup>(2)</sup>.

Dado que hay múltiples causas de hipoglucemia en este periodo de la vida, habrá que descartar otras causas que las originen como ser hijo de madre diabética, asfisia perinatal, síndrome de Beckwith-Wiedeman..., pero los episodios de hipoglucemia grave de repetición deben hacernos sospechar esta entidad. Una vez sospechada, el estudio bioquímico es

necesario para realizar el diagnóstico de HIC, siendo en este fundamental documentar un episodio de hipoglucemia con insulina elevada y la exclusión de otras causas metabólicas y hormonales que puedan causar hipoglucemia, como deficiencias de hormonas contrarreguladoras (GH, cortisol)<sup>(3)</sup>. No obstante, hay veces que hay que realizar varias determinaciones en momentos diferentes para demostrar la existencia de un estado de hiperinsulinismo y, en caso de persistir la duda diagnóstica, utilizar otros parámetros analíticos como descenso de factor de crecimiento insulinoide (IGF-BP1), una respuesta positiva al glucagón durante la hipoglucemia o una respuesta positiva a octreótido que permita una reducción de los aportes de glucosa<sup>(3)</sup>. Siempre que sea posible, el diagnóstico debe confirmarse mediante estudio genético, aunque no todos los centros disponen de la posibilidad de realizarlo y puede demorarse en el tiempo hasta la obtención de resultados.

Histológicamente existen dos tipos de HC; el focal y el difuso (60-70%). Dependiendo de donde se origine la mutación genética, en la línea germinal o somática, la afectación será difusa o focal, respectivamente. La forma difusa es secundaria a una alteración en la línea germinal, afectando a todas las células β del páncreas. Sin embargo, la forma focal es debida a una alteración genética heredada del alelo paterno donde se compromete un alelo en la línea somática, lo que lo restringe a un foco de células beta del páncreas focal<sup>(1-5)</sup>.

Un gran avance dentro de esta enfermedad ha sido el descubrimiento de una prueba de imagen funcional, no invasiva, capaz de delimitar también la extensión de la enfermedad. La tomografía con emisión de positrones (PET) marcados con <sup>18</sup>F-DOPA también es capaz de diferenciar las formas focales de las difusas, con una sensibilidad para detectar lesiones focales entre 88-94% y especificidad del 100%, permitiendo además localizar en las primeras el lugar o lugares donde se encuentra la lesión<sup>(4,5)</sup>.

Por otro lado, los avances en el ámbito de la genética molecular también han ayudado considerablemente a una mejor comprensión de la fisiopatología de esta enfermedad, de modo

que, una vez conocida la alteración genética que la causa, se puede predecir la evolución de la enfermedad sabiendo el tipo de HC que genera cada una de ellas.

No obstante, cualquiera que sea el tipo de HC y dado el riesgo importante de daño neurológico permanente, la prioridad sigue siendo iniciar un tratamiento que logre la normoglicemia y la mantenga estable.

El manejo de esta patología incluye terapias médicas, quirúrgicas y, en muchas ocasiones, una combinación de ambas. El objetivo principal del tratamiento es estabilizar los niveles de glucemia para minimizar y evitar en la medida de lo posible el daño neurológico.

En primer lugar, habrá que corregir la hipoglucemia que suele ser grave y resistente, muchas veces precisando aportes de glucosa altos hasta 15-20 mg/kg/min o más para su normalización. Estos aportes se pueden alcanzar administrando los aportes de glucosa intravenosa según necesidades, asociada a alimentación frecuente (cada 2-3 horas) y/o nutrición enteral nocturna a débito continuo<sup>(1-3)</sup>.

En segundo lugar, utilizaremos fármacos que inhiban la secreción de insulina en las células del páncreas, como el diazóxido o análogos de la somatostatina<sup>(1,3,4)</sup>:

- Diazóxido: es el fármaco de primera elección en el tratamiento del HC. Es efectivo en las formas de esta enfermedad donde el canal de  $K_{ATP}$  esté íntegro, por este motivo hay algunas mutaciones genéticas que dan formas de HC que no responden a este fármaco. Las dosis a las que se administra son entre 5-25 mg/kg/día y es frecuente que precise la asociación con hidrocortizida para evitar la retención hidrosalina. Si no se objetiva respuesta a diazóxido se considera "no respondedor", y habrá que orientar el estudio genético hacia la búsqueda

de mutaciones en el canal de  $K_{ATP}$ , ya que puede que exista una mutación heterocigota paterna en los genes *ABCC8* o *KCNJ11* que den lugar a un HC focal que resuelva con resección quirúrgica de la lesión. Para establecer este diagnóstico, es de especial utilidad, como previamente hemos comentado, el PET/TAC con  $^{18}F$ -L-DOPA.

- Análogos de la somatostatina (octreótido): se utiliza como alternativa en aquellos casos que no responden a diazóxido o en los que da intolerancia digestiva. Su vida media es corta, por lo que precisa de múltiples administraciones subcutáneas o en infusión continua. Presenta fenómenos de taquifilaxia, por lo que suele emplearse como alternativa mientras se amplía el estudio del tipo de HC y previo a cirugía.
- Terapias nuevas: existen diversos fármacos que están siendo estudiados para el tratamiento del HC no respondedor a diazóxido, como el sirolimus (existen algunas publicaciones con su uso, pendiente de más estudios), glucagón líquido, exendina, anticuerpos contra el receptor de insulina... todas en fase de investigación<sup>(1)</sup>.

Como último pilar de tratamiento se encuentra el quirúrgico. Los avances que se han realizado tanto en el diagnóstico genético de la enfermedad como en el tratamiento médico, han permitido identificar a los pacientes candidatos a cirugía. Las formas focales de HC son casi la única indicación quirúrgica de esta enfermedad<sup>(5)</sup>, aunque también podría utilizarse en los casos en los que la terapia médica no permite un control seguro de las glucemias. Las formas difusas requieren de una pancreatometomía subtotal mientras que las focales podrían beneficiarse de una pancreatometomía selectiva que minimizaría el riesgo de diabetes mellitus tras la misma<sup>(3)</sup>.

Ya que se trata de una patología infrecuente, es recomendable que la cirugía sea realizada por grupos con elevada experiencia en intervenciones hepatobiliares en un centro de referencia.

Como conclusión, debemos sospechar HC en aquellos casos de hipoglucemia grave y persistente que precisen aportes elevados de glucosa para mantener normoglicemias. La hipoglucemia debemos corregirla de manera precoz y agresiva para evitar las secuelas neurológicas derivadas de esta. En todos aquellos pacientes en los que sospechemos HC debemos solicitar estudio genético, ya que nos puede ayudar a predecir la evolución de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Salomón Estébanez MA. Hiperinsulinismo congénito: nuevas terapias médicas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2018; 9(Suppl 1): 20-5.
2. Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RM, Aynsley-Green A, Lindley KJ. Hyperinsulinism in infancy: from basic science to clinical disease. *Physiol Rev*. 2004; 84: 239-75.
3. Guerrero-Fernández J, González Casado I, Espinoza Colindres L, Gracia Bouthelie R. Hiperinsulinismo congénito; revisión de 22 casos. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 65(1): 22-31.
4. Chahin S, Guzmán Gómez GE, Dussan I, Hoyos-Martínez A. Hiperinsulinismo Congénito: Nuestra casuística y revisión de la literatura. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2014; 5(2).
5. Martínez L, Chocarro G. Tratamiento quirúrgico de las formas focales de hiperinsulinismo. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2015; 6 Suppl(1): 33-7.
6. Reguera Bernardino J, Oulego Erroz I, Martínez Sáenz de Jubera J, Quiroga González R, Regueras Santos L. Heterogeneidad clínica y genética del hiperinsulinismo congénito. *An Pediatr (Barc)*. 2018; 89(1): 58-63.