

Hipoglicemia hiperinsulinémica persistente de la infancia

Reporte de un caso

Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. A case report

Karla P. Escolán R.*, Guillermo Villatoro†, Walter Moncada‡,
Cesar Zavala‡, José Ranulfo Lizardo¶

RESUMEN. Se presenta el primer caso de hipoglicemia, hiperinsulinémica persistente de la infancia (HHPI) diagnosticado y operado en el Hospital de Especialidades del Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS) en Tegucigalpa. El motivo de estudio fue convulsiones persistentes. Su diagnóstico se basó en la historia clínica y la relación de los niveles séricos de glucosa/insulina. El HHPI es un trastorno del metabolismo de la glucosa. Se sabe que existen dos formas diferentes de la enfermedad: focal y difusa; en ambas, el tratamiento de elección es la pancreatometomía del 95%. La evolución post-operatoria del caso clínico ha sido excelente.

Palabras clave: *Hiperinsulinismo. Hipoglicemia. Pancreatometomía.*

ABSTRACT. We present the first case of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of the neonate (PHHN) diagnosed and operated at the Hospital of Specialities Honduran Institute of Social Service, in Tegucigalpa. The reason of this study was persistent

seizures. The diagnosis was based in the clinical history and the relation of seric levels of insulin/glucose. The PHHN is a metabolic alteration of the glucose. It is known the existence of two different forms of this disease: focal and difuse; in both the tratment of choice is the pancreatotomy of 95%. The postoperative evolution of this case was excellent.

Keywords: *Hyperinsulinism. Hypoglycemia. Pancreatotomy.*

INTRODUCCIÓN

El hiperinsulinismo hipoglicémico persistente de la infancia es una enfermedad poco común. Es esencialmente diagnosticada en el período neonatal o tardíamente en la infancia. En 1938 Laidlaw utilizó el término de Nesidioblastosis para describir esta patología, pero actualmente es más aceptable utilizar el término de **hipoglicemia hiperinsulinémica persistente de la infancia (HHPI)**.¹ Tiene una incidencia estimada de 1 en 50,000 nacidos vivos y representa la causa más común de hipoglicemia persistente en recién nacidos e infantes.² El diagnóstico temprano incluye temblores, irritabilidad, taquicardia, sudoración, cianosis y convulsiones. El diagnóstico, tardío y la falta de tratamiento temprano puede

* Residente de Pediatría, Postgrado de Medicina UNAH.

† Endocrinólogo Pediatra, Hospital Materno Infantil, Tegucigalpa.

‡ Intensivista Pediatra, Instituto Hondureño de Seguridad Social, Tegucigalpa.

¶ Cirujano Pediatra, Instituto Hondureño de Seguridad Social, Tegucigalpa.

Dirigir correspondencia a: Karla Escolan, Edificio Suyapa, Boulevard Suyapa No. 1660 paratmento No. 7

llevar a retraso mental, daños neurológicos permanentes y muerte.³

A continuación se presenta el primer caso de hiperinsulinismo congénito neonatal diagnosticado e intervenido quirúrgicamente por uno de los autores (JRL), en el Instituto Hondureño de Seguridad Social, en Agosto del 2001.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 3 meses de edad, procedente de Tegucigalpa, con antecedente de presentar convulsiones desde el primer mes de vida siendo manejada en una clínica privada con fenobarbital. Desde entonces y a pesar de regularidad en el tratamiento su cuadro convulsivo persistió por lo que es ingresada a la Sala de Emergencia del Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS) detectándose en ese momento glicemia de 16mg/dl, las que se mantuvieron oscilantes desde 7mg/dl hasta 33 mg/dl requiriendo aportes endovenosos de dextrosa de 16mg/Kg/min (12g). Con estos datos se presentó a endocrinólogo pediatra quien indicó se efectuara medición de glicemia e insulina y se calculó la relación glicemia/insulina, resultando ser de 0.9, cetonas negativas, niveles de amonio normal y sin acidosis metabólica, por lo que se diagnosticó HHPI, además se realizó tomografía axial computarizada de abdomen y resonancia magnética que fueron normales.

Se dio manejo médico con hidrocortizona y octreóctido, obteniéndose resultados fallidos. Se realizó laparotomía transversa supraumbilical, encontrándose páncreas con aspecto macroscópico normal. Sin embargo, al no contar con biopsia por congelamiento y ultrasonografía intraoperatoria se realizó pancreatectomía del 95%, sin complicaciones quirúrgicas ni anestésicas. Patología reportó Hiperplasia y adenomatosis de las células de los islotes de Langerhans.

La paciente fue egresada en buenas condiciones generales. Actualmente la niña tiene 18 meses de edad, su hipoglicemia desapareció, no ha presentado datos de hiperglicemia y cursa con retraso psicomotriz de 3 meses para su edad (ver figura No. 1).



Figura No. 1. La paciente a la edad de 18 meses. (con autorización escrita de la madre).

DISCUSION

El hiperinsulinismo congénito es un trastorno del metabolismo de la glucosa con una incidencia estimada de 1 en 50,000 nacidos vivos.² La enfermedad es usualmente diagnosticada en el período neonatal o en la infancia, aunque en raro número de casos puede ocurrir en adultos.¹ Constituye la primera causa de hiperinsulinismo en edades inferiores a un año, ocupa el segundo lugar luego de la hipoglicemia cetósica en edades entre 1 y 10 años, se convierte nuevamente, a partir de esta última, en la más frecuente entre las causas demostradas.⁵ Laidlaw en 1938 acuñó el término de Nesidioblastosis para describir esta patología, pero actualmente el de hipoglicemia hiperinsulinémica persistente de la infancia es el más utilizado.^{1,6}

La patogénesis del hiperinsulinismo congénito radica en la irregularidad de las células B de los islotes de Langerhans.^{2,7} La glucosa y otros nutrientes energéticos como los aminoácidos, estimulan la secreción de insulina

umentando la proporción intracelular de ATP/ADP. Los incrementos en la razón ATP/ADP activan una proteína de membrana plasmática, que es el receptor de sulfonilurea (SUR), para que cierre un canal de potasio dependiente de ATP (canal K + ATP). Ello a su vez ocasiona despolarización de la membrana con penetración del calcio extracelular y liberación de insulina desde los gránulos de almacenamiento.^{5,6,8}

La incidencia familiar ha sido reconocida recientemente, sugiriendo una herencia autosómica recesiva.^{9,14} Desde 1989, los patólogos han identificado dos formas diferentes de la enfermedad: una forma difusa y una forma focal.^{9,10} Ambas tienen una presentación clínica idéntica pero con mecanismos patológicos diferentes. La forma focal está caracterizada por un tumor localizado o agregado a los islotes y está siempre asociado a la pérdida del brazo corto del cromosoma 11p15, llevando a: a) expresión desbalanceada de los genes involucrados en el control del crecimiento celular y b) reducción somática de hemicigoto y homocigoto en la mutación del gen para el receptor de la sulfonilurea (SUR1), el cual lleva a Hiperinsulinismo.⁹⁻¹¹ En la forma difusa es un desorden heterogéneo que involucra a anomalías tanto en el receptor de la sulfonilurea (SUR) así como en los canales de potasio dependiente de ATP.^{8,9,11}

La clínica es habitualmente característica: crisis hipoglicémicas agudas, graves prolongadas y rebeldes al tratamiento, palidez, sudoración, apatía, irritabilidad, rechazo al alimento, convulsiones y coma.^{3,4,12} Muchos autores reconocen la presencia de macrosomía al nacer y hepatomegalia. Esto se explica porque el exceso en la producción de insulina dirige la glucosa administrada a formar glucógeno; este se almacena en el hígado y condiciona la hepatomegalia progresiva.¹² La falla en reconocer y tratar la hipoglicemia tempranamente en el curso de la enfermedad como en el caso que presentamos, puede resultar en retraso mental, daños neurológicos permanentes y la muerte.³ Posiblemente existan formas subagudas de clínica poco precisa y tan agudas que no lleguen a diagnosticarse y ocasionen muerte súbita, sobre todo en recién nacidos y lactantes.

Para el diagnóstico de hiperinsulinismo es fundamental la historia clínica y pruebas bioquímicas que evidencien hipoglicemia, como lo son:^{5,12}

1. El perfil glicémico.
2. La relación glucosa/insulina menor de 5.
3. Rápido inicio de síntomas luego de cortos períodos de ayuno.
4. Altas infusiones de glucosa (mayores de 12mg/Kg/min).
5. Ausencia de cetonemia, cetonuria y acidosis al momento de la hipoglicemia.
6. Incremento de la glicemia mayor de 30mg/dl sobre el nivel basal, luego de la administración de glucagón.
7. Cortisol mayor de 12ng/ml.
8. Hormona de crecimiento mayor de 10ng/ml.

Como en el presente caso, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética abdominal son de valor diagnóstico únicamente cuando detectan la patología, ya que el ser normales no excluye la enfermedad.^{5,12}

Se ha utilizado un tratamiento médico que consiste en:

1. Diazóxido por vía oral, que es un derivado benzotiadizina que actúa inhibiendo el receptor de la sulfonilurea (SUR) bloqueando la secreción de insulina. La dosis debe ser individualizada, iniciándose de 5-15mg/Kg/día en 3 dosis.
2. Octreótido: que es un análogo de la somatostatina que suprime la secreción de insulina en un punto más bajo de la vía metabólica, inhibiendo el influjo de calcio a nivel intracelular.

La dosis recomendada es de 10mg/Kg/día subcutánea.³ Sin embargo, en la mayoría de los casos no hay respuesta al tratamiento farmacológico, requiriéndose la intervención quirúrgica.^{2,14,15}

En los últimos 25 años la pancreatomegalia del 95% ha sido el pilar principal de la terapia a pesar de que puede una tercera parte de los pacientes continuar presentando hipoglicemia, ya que resecciones pancreáticas más extensas aún cuando resultan en menor número de recurrencias incrementan tanto la morbilidad perioperatoria como el riesgo de diabetes mellitus tipo I.¹⁵

Por lo tanto, el tratamiento quirúrgico de elección es la pancreatomegalia del 95% que idealmente debe realizarse con ultrasonografía intra-operatoria y consiste en preservar solamente la porción de la glándula subyacente entre el conducto biliar común y el duodeno.^{12,14,15}

Para finalizar queremos recalcar que el HHPI en nuestro medio es una patología rara, es de vital importancia su diagnóstico precoz y tratamiento oportuno para evitar principalmente las secuelas neurológicas condicionadas por la hipoglicemia persistente como lo podemos constatar en el caso clínico que presentamos.

REFERENCIAS

1. Al-Rabeeh A, Al-Ashwals A. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: Experience with 28 cases. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 1119-1121.
2. Lovvornh, Nance M, Ferry J. Congenital hyperinsulinism and the surgeon: lessons learned over 35 years. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 786-793.
3. Volpe JJ. Hypoglycemia and brain injury. *Neurology of the Newborn*. 3° ed. Philadelphia W. B. Saunders Company, 1995; 467-489.
4. Godoy G, Bracho Blanchett E, Cadena J. Nesidioblastosis. Experiencia de 10 años en un hospital pediátrico de tercer nivel. *Revista Médica Hondureña* 1994; 62: 56-62.
5. Stephen L. Hipoglicemia durante la lactancia y la niñez. *Clin Pediatr Norteam* 1987; 2: 1017-50.
6. Laidlaw GF. Nesidioblastoma, the islet tumor of the pancreas. *Am J Pathol* 1938; 14: 125-134.
7. Kubota A, Yonekura T, Usui N. Two cases of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia that showed spontaneous regression. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 1661-1662.
8. Straub SG, Cosgrove R, Craver D. Hyperinsulinism of infancy: the regulated release of insulin by KATP channel-independent pathways. *Diabetes* 2001; 50: 329-339.
9. Woolf DA, Leonard JV, Trembath RC. Nesidioblastosis: Evidence for autosomal recessive inheritance. *Arch Dis Child* 1991; 66: 529-530.
10. Crétolle C, Fékété N, Jan D. Partial elective pancreatectomy is curative in focal form of permanent hyperinsulinemic hypoglycaemia in infancy. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 155-158.
11. De Lonlay P, Farnet JC. Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. *N Engl J Med* 1999; 340: 1169-1175.
12. Yacora WC, Baker L. Beta cell nesidioblastosis in idiopathic hypoglycaemia of infancy. *J Pediatr* 1991; 79: 226-231.
13. Goodman A, Hartman J. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. McGraw Hill. Interamericana Editores. Mexico 8° ed. 1996; 1453-4.
14. Shilyanky J, Fisher S, Cutz E. Is 95% pancreatectomy the procedure of choice for treatment of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of the neonate. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 342-346.
15. Glaser B, Phillip M, Carmi R. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy ("nesidioblastosis"): Autosomal recessive inheritance in 7 pedigrees. *Am J Med Genet* 1990; 37: 511-515.

EN LOS CONTRATIEMPOS, SOBRE TODO,
ES EN DONDE CONOCEMOS TODOS NUESTROS RECURSOS,
PARA HACER USO DE ELLOS.

HORACIO