

Hiperinsulinisme en una unitat neonatal

Eva Capdevila¹, Roser Porta¹, M. Antonia Caravaca², Maria Clemente³, Miquel Gussinyé³, Vicente Molina¹

¹ Departament de Pediatria, ² Servei d'Endocrinologia pediàtrica. Hospital Universitari Quirón Dexeus, Barcelona.

³ Servei d'Endocrinologia pediàtrica. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

RESUM

Introducció. L'hiperinsulinisme (HI) és la causa més freqüent d'hipoglucèmia neonatal mantinguda. Es pot dividir en transitori o secundari i persistent o congènit. Es presenta una revisió del tema, a partir de quatre casos diagnosticats a la nostra unitat durant set anys.

Observació clínica. Dels quatre casos, tres són transitoris o secundaris i un persistent. Els factors predisposants dels transitoris són la pèrdua del benestar fetal i la diabetis gestacional. El persistent, amb una ressonància magnètica (RM) cranial i un estudi genètic normals, no va respondre al tractament amb diazòxid (DI) i va millorar amb dextrinomaltosa i alimentació contínua. Cap cas va presentar seqüeles neurològiques.

Comentaris. Els nostres casos compleixen els criteris diagnòstics d'HI. La incidència d'HI al nostre centre és d'1/4.500 nascuts vius i la d'HI persistent d'1/20.000 nascuts vius en set anys. L'HI transitori o secundari es relaciona amb l'asfíxia neonatal, el retard del creixement intrauterí i la diabetis gestacional. Els casos descrits presenten pèrdua del benestar fetal i diabetis.

El tractament inicial és l'aportació de glucosa. Després, el fàrmac de primera línia és el DI. L'HI persistent acostuma a no respondre al tractament i pot ser focal o difús, el primer dels quals es pot beneficiar de cirurgia. El màxim objectiu és la prevenció de seqüeles neurològiques. És fonamental el maneig conjunt amb un especialista endocrinòleg.

Paraules clau: Hiperinsulinisme. Neonatal. Congènit. Hipoglucèmia. Diazòxid. Seqüeles.

HIPERINSULINISMO EN UNA UNIDAD NEONATAL

Introducción. El hiperinsulinismo (HI) es la causa más frecuente de hipoglucemia neonatal mantenida. Se puede dividir en transitorio o secundario y persistente o congénito. Se presenta una revisión del tema, a partir de cuatro casos diagnosticados en nuestra unidad durante siete años.

Observación clínica. De los cuatro casos, tres son transitorios o secundarios y uno persistente. Los factores predisponentes de los transitorios son la pérdida del bienestar fetal y la diabetes gestacional. El persistente, con una resonancia magnética (RM) craneal y un estudio genético normales, no respondió al diazóxido (DI) y mejoró con dextrinomaltosa y alimentación continua. Ningún caso

presentó secuelas neurológicas.

Comentarios. Nuestros casos cumplen los criterios diagnósticos de HI. La incidencia de HI en nuestro centro es de 1/4.500 nacidos vivos y la de HI persistente de 1/20.000 nacidos vivos en siete años. El HI transitorio o secundario se relaciona con la asfíxia neonatal, el retraso del crecimiento intrauterino y la diabetes gestacional. Los casos descritos presentan pérdida del bienestar fetal y diabetes.

El tratamiento inicial es el aporte de glucosa. Después, el fármaco de primera línea es el DI. El HI persistente acostumbra a no responder al tratamiento y puede ser focal o difuso, el primero de los cuales puede beneficiarse de cirugía. El máximo objetivo es la prevención de secuelas neurológicas. Es fundamental el manejo conjunto con un especialista endocrinólogo.

Palabras clave: Hiperinsulinismo. Neonatal. Congénito. Hipoglucemia. Diazóxido. Secuelas.

HYPERINSULINISM IN A NEWBORN UNIT

Introduction. Hyperinsulinism (HI) is the most frequent cause of sustained neonatal hypoglycemia; it can be transient (secondary) or persistent (congenital). We describe four cases of neonatal HI seen in a neonatal unit over a seven-year period.

Clinical observation. Three of the four cases were transient or secondary, and the other was persistent. Loss of fetal wellbeing and gestational diabetes were the predisposing factors in the three transient cases. The case of persistent HI had normal brain magnetic resonance imaging and genetics; it did not respond to treatment with diazoxide (DI) but improved with continuous feeding and dextrinomaltose. All four cases recovered with no neurological sequelae.

Comments. Our four cases met the diagnosis criteria for HI. Over the seven-year period, the overall incidence of HI was 1 in 4,500 live births, while the incidence of persistent HI was 1 in 20,000 live births. Transient or secondary HI is related to birth asphyxia, intrauterine growth retardation, and gestational diabetes. The initial treatment of HI is with glucose and DI. Persistent or congenital HI seldom responds to treatment and it can be the result of focal or diffuse pancreatic disease, the first of which anomalies could benefit from surgery. Prevention of neurological sequelae is the main objective of the treatment. A multidisciplinary management with endocrinology is recommended.

Key words: Hyperinsulinism. Neonatal. Congenital. Hypoglycemia. Diazoxide. Sequelae.

S'ha presentat com a comunicació oral al XXIV Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal (Barcelona, octubre 2013).

Correspondència: Eva Capdevila
C/ Sabino de Arana, 5-19. 08027 Barcelona
eva.capdevila@paidodex.com

Treball rebut: 23.07.2014
Treball acceptat: 27.01.2016

Introducció

L'hiperinsulinisme (HI) consisteix en la presència de nivells d'insulina inadequadament alts i és la causa més freqüent d'hipoglucèmia neonatal (glucèmia < 45 mg/dL) mantinguda ¹⁻².

Pot ser secundari o bé congènit. La forma secundària o transitòria sol durar menys d'un mes i es relaciona amb l'asfíxia neonatal, el retard del creixement intrauterí, la prematuritat, la macrosomia i la diabetis gestacional ²⁻⁴, però no sempre es detecta un factor predisposant evident. L'HI congènit o persistent és un grup heterogeni de trastorns genètics caracteritzats per l'alteració en la regulació i la secreció d'insulina per la cèl·lula beta del pàncrees, i la seva incidència és d'1/20.000-50.000 nascuts vius ².

Es presenten els quatre casos d'HI diagnosticats a la unitat de neonatologia durant set anys.

Observació clínica

Les dades clíniques comparatives dels casos es presenten a la Taula I.

Cas 1. Nadó de sexe masculí a terme, de pes adequat. El part és instrumentat amb fórceps. Hi ha una pèrdua

de benestar fetal (Apgar 4/8, pH 7,14). A les 60 hores de vida presenta convulsions tonicoclòniques generalitzades per una hipoglucèmia que cedeix amb solució glucosada al 50% i una dosi de glucagó. Necessita aportació elevada de glucosa endovenosa (ev). Al tercer dia presenta mioclònies, letargia i hipotonia que milloren posteriorment. Es demostra HI. Respon al diazòxid (DI), que es retira al cap de 22 dies.

Cas 2. Nadó de sexe masculí a terme de pes adequat. Nascut per cesària per preeclàmpsia. Presenta pèrdua de benestar fetal (Apgar 6/9, pH 7,24) i hipoglucèmia asimptomàtica a l'ingrés. Rep sis bols de glucosa ev i dos bols de glucagó. Es demostra HI. Respon al DI, però es retira per trombocitopènia (26.000/mm³ plaquetes) al 7è dia. L'exploració neurològica a l'alta és normal. En estudi actual per tics.

Cas 3. Nadó de sexe femení de 35,2 setmanes amb pes elevat, mare amb diabetis gestacional, que ingressa per prematuritat. Presenta hipoglucèmies asimptomàtiques a l'ingrés que milloren parcialment amb suplementes de fórmula artificial però persisteixen al 8è dia. Es demostra HI. Respon a dextrinomaltsa (DTM) al 4% i DI. A l'alta l'exploració és normal.

Cas 4. Nadó de sexe masculí a terme amb pes adequat. A les 12 hores de vida presenta una hipoglucè-

TAULA I

Descripció dels casos clínics

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4
Edat gestacional en néixer (setmanes)	39	38	35	40
Percentil de pes en néixer	p50	p50	> p95	p10-25
Pèrdua de benestar fetal	Sí	Sí	No	No
Retard de creixement	No	No	No	No
Diabetis gestacional	No	No	Sí	No
Glucèmia inicial (mg/dl)	22	10	26	23
Síntomes	Convulsions	No	No	Tremolors
Aportació ev màxima de glucosa (mg/kg/min)	22	12	Oral	13
Insulinèmia en hipoglucèmia (µU/ml)	20	17	12	12
Resposta al DI	Sí	Sí	Sí	No
Tipus	Transitori	Transitori	Transitori	Persistent
Complicacions	No	No	No	Sèpsia per catèter Miocardiopatia
Dies de vida a l'alta	25	12	21	60
Tractament a l'alta	No	No	DI i DTM fins als 3 mesos	DTM fins als 12 mesos
Edat actual	7 anys	5 anys	18 mesos	4 anys
Seqüeles	No	Tics?	No	No
RM cranial	No	No	No	Normal
Estudi genètic	No	No	No	Normal (per als gens ABCC8, KCNJ11 i glucocinasa)

ev: endovenós; DI: diazòxid; DTM: dextrinomaltsa; RM: ressonància magnètica.

mia simptomàtica que es tracta amb glucosa ev. La insulinèmia en hipoglucèmia és inadequada pel grau d'hipoglucèmia. Donada la durada i la manca de resposta al DI s'orienta com un HI persistent. Se suplementa amb DTM al 3% i s'inicia octreòtid subcutani a dosis creixents amb mala resposta. Al 31è dia de vida es trasllada a centre de referència on es retira el tractament, s'augmenta la DTM al 6% i s'alimenta de forma contínua. La ressonància magnètica (RM) cranial i l'estudi genètic són normals. Als 60 dies de vida se li dona l'alta. La sonda nasogàstrica nocturna i la DTM es retiren a l'any de vida. L'evolució és favorable.

Discussió

L'HI és la causa més freqüent d'hipoglucèmia mantinguda ^{1-2, 5-6}. La incidència d'HI al nostre centre és d'1/4.500 nascuts vius i la de l'HI persistent és d'1/20.000 nascuts vius en set anys, similar a la descrita en la bibliografia ¹.

Els símptomes de la hipoglucèmia neonatal són: hipotonia, letargia, rebuig de l'aliment, convulsions (50%) ^{2, 6}, cianosi, apnea i hipotèrmia. Si es manté durant més d'una setmana, es recomana iniciar l'estudi etiològic d'hipoglucèmia.

Els criteris diagnòstics de l'HI són: nivells baixos de glucosa en sang (<45 mg/dL), elevat requeriment d'aportació de glucosa (>10 mg/kg/min), nivells elevats d'insulina en hipoglucèmia (>5 µU/mL), cossos cetònics i àcids grassos lliures en plasma baixos i augment de la glucèmia després de l'administració de glucagó ^{2, 5-6}. No sempre és fàcil demostrar una insulina elevada en hipoglucèmia ^{2, 7}.

La hipoglucèmia neonatal s'ha de tractar de manera activa per prevenir el dany neurològic. El tractament immediat consisteix en l'aportació urgent de glucosa ev (bols inicials a 2 mL/kg de sèrum glucosat al 10% augmentant si cal al 50%). Si no respon, s'administra glucagó ev, intramuscular (im) o subcutani (sc) ^{1-2, 6} a dosis de 0,02-0,3 mg/kg. Sovint cal deixar una aportació ev de glucosa elevada de base (de més de 12 mg/kg/min).

Un cop assolida la normoglucèmia s'inicia la prevenció de nous episodis. És bàsic augmentar l'aportació oral de glucosa, afavorint una aportació d'aliment freqüent o a deïbit continu per sonda nasogàstrica, perquè no tots els casos responen als tractaments farmacològics. Si cal, es pot afegir DTM fins una concentració del 6%.

Quant al tractament farmacològic, el més utilitzat és el DI (iniciant a 5 mg/kg/dia, amb una dosi màxima de 15 mg/kg/dia), que disminueix la secreció d'insulina per part del pàncrees i és ben tolerat. La resposta és bona si no hi ha hipoglucèmies amb una dieta normal. S'han descrit retenció de sodi i potassi, hipertricosi i, en algun cas, trastorns hematològics lleus ^{2, 6}. En un dels

nostres casos es va detectar una trombocitopènia que va remetre en suspendre el tractament.

El tractament de segona línia és l'octreòtid, de pitjor tolerància (dosi d'inici de 5 mcg/kg/dosi cada 6-8 hores amb un màxim de 40 mcg/kg/dia sc o ev). Els efectes indesitjables són distensió abdominal, esteatorrea, malabsorció, enterocolitis necrosant i retard del creixement. S'utilitza de manera restringida. En la nostra experiència només es va iniciar en el cas persistent i es va retirar sense resultats.

L'última opció terapèutica, i depenent del tipus histològic, és la cirurgia.

L'HI secundari no acostuma a durar més d'un mes ^{1, 6, 9}. En general, no necessita més tractament que el dietètic ⁴ i, en cas que en necessiti, sol respondre al DI ^{1, 3, 9}. Es relaciona amb l'asfíxia neonatal, el retard del creixement intrauterí o bé amb la diabetis gestacional. En una situació d'asfíxia la durada de la clínica pot ser major ⁴. Els nostres casos transitoris són secundaris a asfíxia i a diabetis materna.

L'HI congènit o persistent ^{2, 6} acostuma a no respondre al tractament amb DI ^{1, 3, 10} i pot ser focal (55-60%) o difús (40-45%) ^{2, 6} segons l'afectació pancreàtica, tot i que són indistingibles clínicament. Si es perllonga la simptomatologia, cal diferenciar entre els dos tipus d'afectació per valorar l'opció de cirurgia sobre el pàncrees. Els millors mètodes són llavors els estudis genètics i la tomografia per emissió de positrons (18 Fluoro-DOPA PET) ⁸.

Quant als estudis genètics, s'han descrit mutacions que es relacionen amb les formes congènites ⁵ i que es donen en diferents gens que regulen la secreció d'insulina per la cèl·lula beta, com ara els gens ABCC8 i KCNJ11, entre altres, lligats al cromosoma 11p15 ^{2, 8, 10}, o bé els gens que codifiquen enzims com la glucocinasa ⁵. En el nostre cas persistent es va fer estudi de mutacions dels gens ABCC8, KCNJ11 i glucocinasa, que va ser negatiu.

Un 18 Fluoro-DOPA PET permet fer un mapeig funcional de l'HI i està indicada sobretot en les formes focals, on és plantejable la cirurgia ⁶⁻⁸.

Es recomana esperar 4 setmanes per descartar les formes secundàries abans d'iniciar els estudis orientats a detectar els casos focals, tributaris de cirurgia, amb una pancreatectomia parcial ¹⁰, on la curació és total. Els casos difusos necessiten una pancreatectomia gairebé total ⁶⁻⁷, de manera que poden presentar, com a conseqüència de la cirurgia, un 50% d'hipoglucèmies persistents, un 20% de diabetis *mellitus* secundària i un 10% d'insuficiència pancreàtica exocrina.

El dany neurològic per hipoglucèmia mantinguda pot ser greu i irreversible ^{1-2, 6} i s'ha descrit un dèficit intel·lectual en un 26%, greu en un 8%, sobretot si el debut és neonatal i si han rebut cirurgia. El dèficit neu-

rològic sembla directament proporcional a la durada, repetició i freqüència dels episodis d'hipoglucèmia, sobretot associats a una situació d'asfíxia, que pot deixar seqüeles permanents tot i que el dany sigui transitori⁹. Cap dels nostres casos ha tingut seqüeles neurològiques, tret d'un dels HI transitoris que presenta tics, que no s'han descrit relacionats.

Hi ha la possibilitat de fer diagnòstic prenatal en els casos d'HI difús greu amb anàlisi molecular de les vellositats coriòniques. Això no sembla rellevant en els casos responedors en què un diagnòstic i un tractament adequats en néixer poden ser suficients per evitar les hipoglucèmies².

Si ens referim al consell genètic, el risc de recurrència és nul en les mutacions de novo. En les formes difuses depèn del tipus d'herència, en les recessives el risc seria del 25%, i en les dominants del 50%.

L'objectiu principal de l'abordatge d'aquesta patologia és evitar les seqüeles dels episodis d'hipoglucèmia; per això és fonamental el maneig conjunt d'aquests casos per un equip multidisciplinari que inclogui l'endocrinòleg.

Bibliografia

1. De Lonlay P, Fournet JC, Touati G, Gross MS, Martin D, Sevin C, et al. Heterogeneity of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia. A series of 175 cases. *Eur J Pediatr*. 2002;161(1):37-48.
2. Arnoux JB, 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;6:63.
3. Yap F, Höglér W, Vora A, Halliday R, Ambler G. Severe transient hyperinsulinaemic hypoglycaemia: two neonates without predisposing factors and a review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2004;163(1):38-41.
4. Clark W, O'Donovan D. Transient hyperinsulinism in an asphyxiated newborn infant with hypoglycemia. *Am J Perinatol*. 2001;18(4):175-8.
5. Fernández JR, Fernández A, Barreiro J, Couce ML. Perspectivas actuales en el tratamiento del hiperinsulinismo congénito. *Acta Pediatr Esp*. 2009;67(3):103-11.
6. Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, Saudubray JM, Nihoul-Fékété C, De Lonlay-Debeney P, et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;82(2):F98-F107.
7. Palladino AA, Stanley CA. A specialized team approach to diagnosis and medical versus surgical treatment of infants with congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg*. 2011;20(1):32-7.
8. Gilbert C. Investigation and management of congenital hyperinsulinism. *Br J Nurs*. 2009;18(21):1306-10.
9. Vercellino GF, Cremonese M, Carlando G, Colivicchi M, Crivelli S, Ricotti A, et al. Transient neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia and neurological outcome: a case report. *Minerva Pediatr*. 2011;63(2):111-4.
10. De Lonlay P, Fournet JC, Rahier J, Gross-Morand MS, Poggi-Travert F, Foussier V, et al. Somatic deletion of the imprinted 11p15 region in sporadic persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy is specific of focal adenomatous hyperplasia and endorses partial pancreatectomy. *J Clin Invest*. 1997;100(4):802-7.