

Hiperinsulinismo neonatal persistente: Caso clínico y tratamiento médico con octreotide

Diego Sacaquirín W.¹, Nancy Unanue M.²,
Alvaro Barrera P.³, Fernando Cassorla G.²

Resumen

El hiperinsulinismo neonatal constituye la causa más común de hipoglicemia persistente en el menor de 1 año. Existe una secreción inapropiada de insulina en condiciones de hipoglicemia debido a una alteración en el receptor de sulfonilurea en la célula beta pancreática. Se describe el caso de un recién nacido prematuro, pequeño para la edad gestacional, que presentó precozmente hipoglicemias de difícil manejo, requiriendo cargas de glucosa de hasta 26 mg/kg/min. Tras confirmar el diagnóstico se inició tratamiento médico con octreotide. Luego de 72 horas de iniciado el tratamiento se logró disminuir el aporte de glucosa endovenosa, suspendiéndolo a las 6 semanas. En el seguimiento no se han presentado complicaciones derivadas del tratamiento, su situación nutricional es adecuada y su desarrollo psicomotor es normal. El uso de octreotide debe ser considerado como alternativa terapéutica en niños con hiperinsulinismo persistente, evitando la cirugía que presenta alta morbilidad, especialmente en este grupo etario.

(**Palabras clave:** Hiperinsulinismo neonatal, Octreotide).

Rev Chil Pediatr 75 (4); 355-361, 2004

Persistent neonatal hypoglycaemia: a clinical case treated with octreotide

Neonatal hyperinsulinism is the most common form of persistent hypoglycaemia during the first year of life. There is an inappropriate oversecretion of insulin in the presence of hypoglycaemia due to a dysfunction of the sulphonylurea receptor in the pancreatic beta-cell. We describe a case of a premature neonate, small for dates, who presented early hypoglycaemia which was difficult to manage, requiring glucose infusional rates of up to 26 mg/kg/min. When the diagnosis was confirmed, medical treatment with octreotide was started. After 72 hours of treatment it was possible to decrease the glucose infusion, which was discontinued at 6 weeks. The follow up of the patient did not reveal any adverse effects, his nutritional condition is adequate and his psychomotor development is normal. The use of octreotide should be considered as an alternative treatment for a child with persistent hyperinsulinism, avoiding the need for surgery which has a high morbidity in this age group.

(**Key words:** neonatal hyperinsulinism, octreotide).

Rev Chil Pediatr 75 (4); 355-361, 2004

1. Médico becado Pediatría. Departamento Pediatría, Campus Centro, Universidad de Chile. Instituto de Investigaciones Materno Infantil. Universidad de Chile. Hospital Clínico San Borja Arriarán.
2. Médico Endocrinólogo Infantil. Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Universidad de Chile.
3. Médico becado Endocrinología Infantil. Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Universidad de Chile.

Trabajo recibido el 2 de julio de 2004, aceptado para publicación el 26 de julio de 2004.

INTRODUCCIÓN

El hiperinsulinismo neonatal constituye la causa más común de hipoglicemia persistente en el menor de 1 año. La incidencia estimada para esta patología es de 1:50 000 recién nacidos vivos, la que aumenta en comunidades con alta consanguinidad¹⁻³.

Inicialmente se describió como hipoglicemia idiopática y se pensaba que la secreción anómala de insulina se debía a una distribución anormal de los ductos exocrinos de las células beta pancreáticas⁴. En 1995 se descubre el receptor de sulfonilurea (SUR) ligado al canal de potasio (Kir 6.2), que regula la secreción pancreática de insulina⁵, definiéndose así las bases genéticas y fisiopatológicas de la enfermedad.

Al existir una alteración en la secreción de insulina en la célula beta pancreática observamos una secreción inapropiada y exagerada de insulina frente a bajas concentraciones de glucosa plasmática. Al favorecer la entrada de glucosa al compartimento intracelular, se inhibe la lipólisis con menor entrega de sustratos alternativos, se bloquea la cetogénesis hepática y la glicogenólisis, esto último determina depósitos hepáticos de glicógeno inapropiados en situaciones de hipoglicemia (figura 1)^{1,6,7}.

Pese a los avances en el conocimiento de la fisiopatología del hiperinsulinismo, el diagnóstico y tratamiento es complejo y las secuelas neurológicas son frecuentes (20%)^{8,9}.

El objetivo de este artículo es presentar el caso clínico de un recién nacido prematuro con hiperinsulinismo persistente que respondió en forma exitosa al tratamiento médico con octreotida.

CASO CLÍNICO

Se trata de un recién nacido de pretérmino de 35 semanas, pequeño para la edad gestacional, de sexo masculino, hijo de padres sanos, no consanguíneos, cuyo embarazo cursó con oligoamnios y retardo del crecimiento intrauterino. La madre recibe terapia corticoidal prenatal, parto es por cesárea por sufrimiento fetal agudo, con peso al nacer de 1 768 gramos, talla de 40 centímetros, apgar 9 a los 5 minutos.

A las 36 horas de vida se documenta hipoglicemia de 30 mg/dl, por lo que se inicia infusión endovenosa de glucosa a 4,8

mg/kg/min. Persisten cifras de glicemias bajas, por lo que se incrementa la infusión a 13 mg/kg/min y a los 13 días de vida se obtiene una muestra crítica (glicemia de 26 mg/dl con una carga de glucosa de 15,2 mg/kg/min) con los siguientes resultados: insulinemia 14,2 mU/ml, hormona de crecimiento 16 ng/ml, cortisol 5,8 ug/dl, TSH 7,8 UI/ml, T4 7,9 ug/dl, amonemia 0,82 mg/ml, lactacidemia 30 mg/%, perfil bioquímico normal, cuerpos cetónicos en orina negativos, acilcarnitinas normales. Se realizó test de glucagón con una glicemia basal de 37 mg/dl y de 52 mg/dl luego de 45 minutos del glucagón, demora debida a dificultades técnicas en la toma de muestra. Se decide iniciar aporte de glucocorticoides, en dosis de reemplazo fisiológico, y de levotiroxina 25 ug/día por una TSH levemente elevada.

Evoluciona requiriendo cargas de glucosa endovenosa de hasta 26 mg/kg/min a los 18 días de vida (figura 2) y al alcanzar un aporte enteral continuo con fórmula ADN al 20% de 12 mg/kg/min se logra disminuir el aporte endovenoso a 14,8 mg/kg/min para mantener una estabilización glicémica (figura 2).

El caso clínico fue evaluado por el equipo de Endocrinología Infantil y Neonatología del Hospital Clínico San Borja Arriarán y se confirma el diagnóstico de hiperinsulinismo neonatal persistente, decidiéndose iniciar tratamiento médico con octreotida a dosis de 10 ug/kg/día vía subcutánea. En caso de evolución desfavorable se consideraría el tratamiento quirúrgico.

Luego de 72 horas de tratamiento con octreotida, al mes de vida, los requerimientos de glucosa parenteral disminuyeron, al mes de tratamiento se decide aumentar la dosis a 15 ug/kg/día por persistir necesidad de aporte endovenoso de glucosa y finalmente a los 2 meses 10 días de edad, luego de 6 semanas de tratamiento farmacológico se logra suspender el aporte parenteral de glucosa, manteniendo el aporte enteral continuo. Se disminuye la dosis de octreotida a 10 ug/kg/día logrando fraccionar la alimentación con niveles de glicemias normales. Es dado de alta a los cuatro meses de vida.

Durante el periodo de tratamiento el paciente se mantiene en forma estable, sin crisis de hipoglicemia con niveles de glucosa entre 70 y 90 mg/dl, presenta un desarrollo pondoestatural cercano al percentil 3 (figura 3). A los 7 meses cursó un episodio

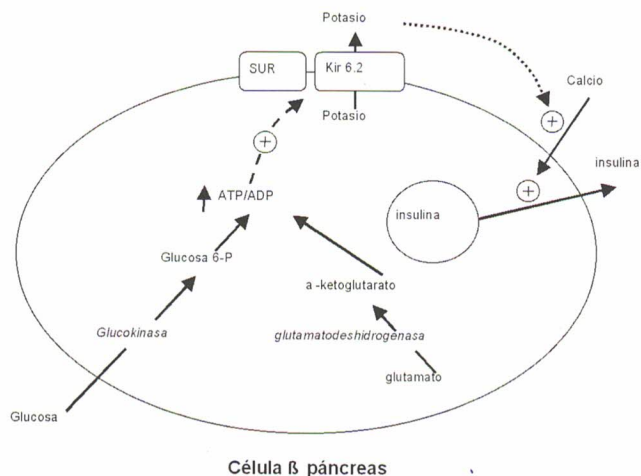


Figura 1. Regulación de la secreción de insulina en la célula β pancreática. Tras la oxidación intracelular de glucosa, aumenta el ATP dentro de la célula que se une al SUR, cambia la conformación del canal Kir6.2, cerrándose y aumentando el K⁺ intracelular con depolarización de la membrana celular. Se activan los canales de calcio dependientes de voltaje, entra calcio a la célula y se movilizan las vesículas con insulina, liberando insulina al extracelular^{4,5}.

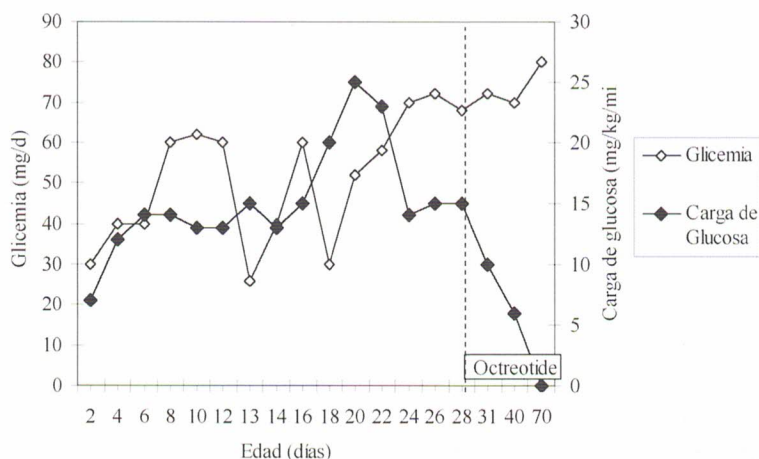


Figura 2. Curva de evolución de glicemias y aporte de glucosa endovenosa pre y post terapia con octreotida.

infeccioso respiratorio por virus respiratorio sincicial, requiriendo hospitalización sin presentar descompensación en las cifras de glicemia.

Del punto de vista neurológico el temblor e hipertonia de extremidades superiores desaparecen, se realizó una tomografía cerebral que destaca imágenes hipodensas en zona occipital que podían corresponder a secuelas de hipoglicemias, electroencefalograma normal y posteriormente una resonancia nuclear magnética cerebral que muestra

indemnidad del parénquima. Se mantiene hasta la fecha en control neurológico, fue dado de alta de terapia ocupacional y ha evolucionado con un desarrollo psicomotor adecuado.

Actualmente a los 11 meses y medio de vida se encuentra recibiendo octreotida a una dosis de 6 ug/kg/día, logrando períodos de ayuno de hasta 8 horas (documentados durante hospitalizaciones) y según su evolución se considerará el retiro del octreotida durante los próximos meses.

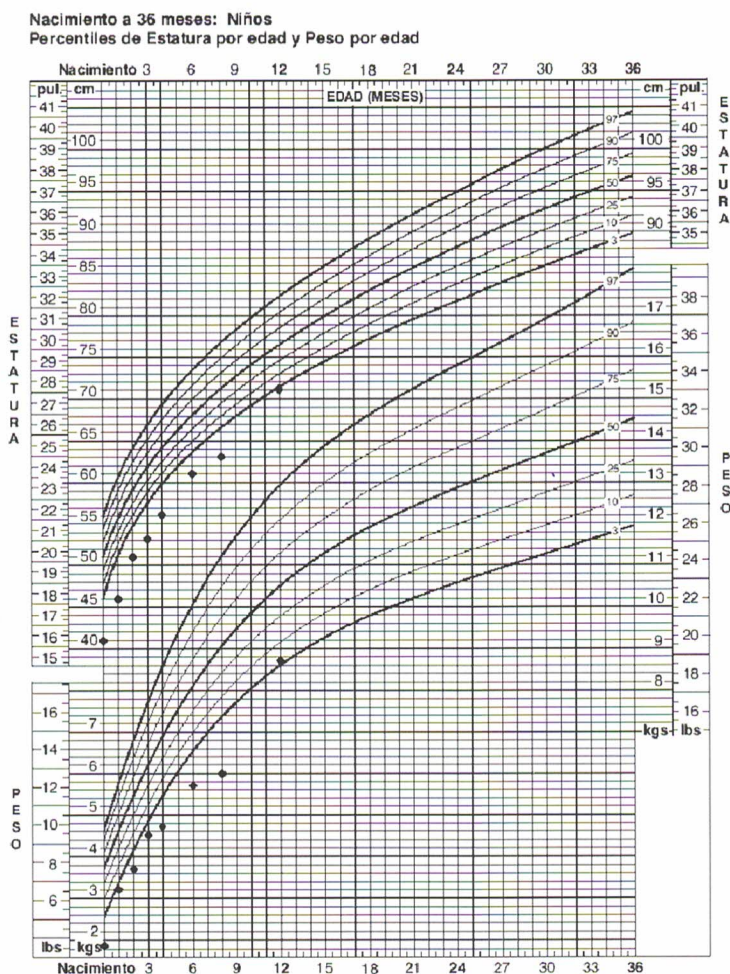


Figura 3. Curva de crecimiento.

DISCUSIÓN

El hiperinsulinismo neonatal persistente es la principal causa de hipoglicemia en el lactante menor. Requiere una sospecha clínica precoz y manejo inmediato, con derivación precoz a centros especializados. Generalmente corresponden a RN grande para la edad gestacional, que presentan hipoglicemia persistente desde las primeras horas de vida y requerimientos altos de glucosa ($> 10\text{-}15 \text{ mg/kg/min}$)⁶.

En el laboratorio los criterios diagnósticos incluyen una prueba de glucagón positiva y en condiciones de hipoglicemia: insulinemia $> 12,1 \text{ uU/ml}$, péptido C detectable, relación glicemia/insulinemia $< 2,6$, ácido beta hidroxibutírico $< 1,1 \text{ mM/L}$, ausencia de cetonemia

o cetonuria, ácidos grasos libres $< 0,46 \text{ mM/L}$. En la anatomía patológica se describen formas focales y difusas²⁻⁴, en el hiperinsulinismo focal (30-40% de los casos) los sitios de presentación más frecuentes son cabeza y cuerpo pancreático¹⁰.

En cuanto a la etiología, basados en el defecto genético, se describen cinco formas de presentación, cada una con características clínicas y respuesta terapéutica diversa (tabla 1).

En relación al tratamiento los objetivos son prevenir nuevos eventos de hipoglicemia, evitar el daño neurológico, procurar establecer una alimentación lo más normal posible, evitar hipoglicemias asintomáticas, preservar la función pancreática, educar y mantener la integridad familiar.

Tabla 1. Formas de presentación clínica

Forma presentación	Defecto genético	Incidencia	Clínica	Terapia
Autosómica recesiva	Defecto gen SUR o canal Kir 6.2 (cromosoma 11p15)	1:40 000 norte Europa y Finlandia	Recién nacidos grandes para la edad gestacional, hipoglicemia severa precoz, requieren altas cargas de glucosa	Octreotide, mala respuesta a diazoxide, nifedipino poca experiencia, muchos llegan a cirugía ^{1,7,18}
Autosómica dominante	Mutación missense gen SUR	Descrita en familias aisladas	Recién nacidos grandes para la edad gestacional, hipoglicemia moderada y tardía	Diazoxide ⁶
Focal del canal kir 6.2	Disomía uniparental cromosoma 11p15 con alteración imprinting genes reguladores ciclo celular	40% de los casos que requieren cirugía	Recién nacidos grandes para la edad gestacional, hipoglicemia severa precoz	Estudio vía transhepática de respuesta de insulina frente a secretagogos, identificando focos de adenomatosis para cirugía selectiva ^{2,3,4,12}
Autosómica dominante glucokinasa	Mutación reguladora en gen glucokinasa	Descrita en una familia con 5 afectados	Hipoglicemia en adolescencia o edad adulta	Dieta o diazoxide ¹
Autosómica dominante glutamato deshidrogenasa	Mutación funcional en gen glutamato deshidrogenasa (cromosoma 10q23.3)	50 familias reportadas. 80% de los casos son esporádicos	Recién nacidos adecuados para la edad gestacional, hipoglicemia leve desde 1er año de vida, hiperamonemia asintomática	Sensible a leucina, buena respuesta al uso de diazoxide ^{1,13,14}

La terapia médica incluye estabilizar al paciente con infusión de glucosa y aporte enteral y utilizar agentes farmacológicos que disminuyan la secreción de insulina y los requerimientos de glucosa^{6,15}. Dentro de estos se encuentran el diazoxide y el octreotide. El diazoxide es una benzotiazida no diurética, con respuestas clínicas positivas a dosis de 10-20 mg/kg/día vía oral, experiencia compartida en Chile^{1,8}.

El octreotide es un análogo de la somatostatina que disminuye la secreción de

insulina actuando a través de una proteína G acoplada al canal de potasio, hiperpolariza la célula beta e impide el ingreso de calcio y la liberación de insulina. Las series descritas muestran respuestas favorables a dosis entre 5-40 ug/kg/día cada 6-8 horas vía subcutánea, tanto en su uso como fármaco de primera línea, tras un fracaso médico o en espera de cirugía. Las principales reacciones adversas descritas son vómitos, distensión, esteatorrea, cálculo vesícula, taquifilaxis y eventuales efectos negativos

en crecimiento. Pese a los efectos adversos descritos, se plantea como útil en tratamientos a largo plazo, manteniendo una monitorización estricta de la dosis requerida^{11,16,17}.

Si el tratamiento médico falla o en las formas focales, se plantea el tratamiento quirúrgico (pancreatectomía subtotal), que busca disminuir la masa de células beta. Las principales complicaciones son el fracaso, necesidad de reintervención con alta morbimortalidad, la diabetes (hasta en un 14%) e insuficiencia exocrina^{9,10,15,17}.

Nuestro caso clínico corresponde a un recién nacido de pretérmino, pequeño para la edad gestacional que presentó hipoglicemias persistentes de difícil manejo desde el primer día de vida. Se decidió iniciar tratamiento con octreotida con una respuesta favorable, que permitió suspender la carga de glucosa, adecuar la alimentación enteral, lográndose el alta del centro hospitalario a los 3 meses de iniciado el tratamiento con octreotida.

Creemos que el bajo nivel de cortisol plasmático que presentó inicialmente nuestro paciente corresponde a una respuesta inapropiada de contrarregulación observada en algunos neonatos que cursan con hiperinsulinismo sintomático¹⁹.

El paciente ha sido seguido por 12 meses, no ha presentado complicaciones derivadas del uso del medicamento, su situación nutricional es adecuada y el seguimiento neurológico revela un desarrollo psicomotor normal.

Sugerimos frente a cuadros de hiperinsulinismo persistente iniciar y evaluar la respuesta al tratamiento médico antes de una intervención quirúrgica. El uso de octreotida es una alternativa disponible en Chile, que puede presentar excelente respuesta clínica, como en nuestro caso, evitando así el significativo riesgo quirúrgico.

Es indispensable el control integral del paciente a largo plazo, procurando una vida lo más normal posible, educando a los padres, brindándoles consejería genética y apoyo psicológico adecuado. En un futuro esperamos poder mejorar el estudio de las formas focales, contar con técnicas quirúrgicas más precisas que disminuyan la morbimortalidad asociada y en las formas difusas tener nuevas alternativas terapéuticas, que eventualmente incluyan la terapia génica.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración de las Unidades de Neonatología, Nutrición, Endocrinología y Genética Infantil, del Hospital Clínico San Borja Arriarán, en especial a Dra. Verónica Peña, Dra. Ethel Codner, Dra. Verónica Mericq, Dra. María Jesús Rebollo, Dr. Francisco Moraga y a la Nutricionista Sra Ximena Díaz.

REFERENCIAS

- 1.- Glaser B, Thornton P, Otonkoski T, Junien C: Genetics of neonatal hyperinsulinism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2000; 82: 79-86.
- 2.- de Lonlay P, Fournet JC, Rahier J, 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: 802-7.
- 3.- Verkarre V, Fournet JC, de Lonlay P, 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: 1286-91.
- 4.- Rahier J, Guiot Y, Sempoux C: Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: a heterogeneous syndrome unrelated to nesidioblastosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2000; 82: 108-12.
- 5.- Thomas P, Cote G, Wohlk N, et al: Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science* 1995; 268: 426-9.
- 6.- Stanley C, Thornton P, Finegold D, Sperling M: Hypoglycemia in Neonates and Infants. En *Sperling Pediatric Endocrinology*, U.S.A: Elsevier Services, 2002; 144-8.
- 7.- Shepherd R, Cosgrove K, O'Brien R, et al: Hyperinsulinism of infancy: towards an understanding of unregulated insulin release. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2000; 82: 87-97.
- 8.- Cresto J, Abdenur J, Bergada I, Martino R: Long term follow up of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *Arch Dis Child* 1998; 79: 440-4.
- 9.- Menni F, de Lonlay P, Sevin C, et al: Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics* 2001; 107: 476-9.
- 10.- de Lonlay Deneney P, Poggi-Travert F, Fournet JC, et al: Clinical features of 52 neonates with

- hyperinsulinism. *N Engl J Med* 1999; 340: 1169-75.
- 11.- *Thornton P, Alter C, Levitt Katz L, et al:* Short- and long-term use of octreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr* 1993; 123: 637-43.
- 12.- *Ferry R, Kelly A, Grimberg A, et al:* Calcium-stimulated insulin secretion in diffuse and focal forms of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr* 2000; 137: 239-46.
- 13.- *Weinzimer S, Stanley C, Berry G, et al:* A syndrome of congenital hyperinsulinism and hyperammonemia. *J Pediatr* 1997; 130: 661-4.
- 14.- *Stanley C, Lieu Y, Hsu B, et al:* Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med* 1998; 338: 1352-7.
- 15.- *Rose S, Chrousos G, Cornblath M, Sidbury J:* Management of postoperative nesidioblastosis with zinc protamine glucagon and oral starch. *J Pediatr* 1986; 108: 97-100.
- 16.- *Glaser B, Hirsch H, Landau H:* Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long-term octreotide treatment without pancreatectomy. *J Pediatr* 1993; 123: 644-50.
- 17.- *Leibowitz G, Glaser B, Alroof A, et al:* Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy in clinical remission: high incidence of diabetes mellitus and persistent B-cell dysfunction at long-term follow up. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 386-92.
- 18.- *Bas F, Darendeliler F, Demirkol D, et al:* Successful therapy with calcium channel blocker (nifedipine) in persistent neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12: 873-8.
- 19.- *Hussain K, Hindmarsh P, Aynsley-Green A:* Neonates with symptomatic hyperinsulinemic hypoglycemia generate inappropriately low serum cortisol counterregulatory hormonal responses. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4342-7.

AVISO A LOS AUTORES

La Revista Chilena de Pediatría puede ser visitada a texto completo en la página web: www.scielo.cl en un aporte de Conicyt a las publicaciones científicas nacionales.