



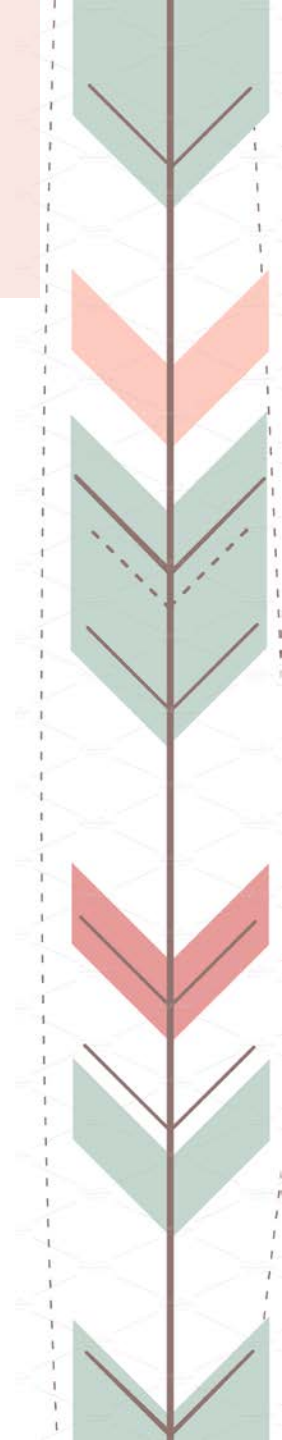
Hipoglicemia

Hiperinsulinismo congénito

Krasna Mihovilovich R
Becada Pediatría USS

Caso Clínico nº1

- ✧ Lactante ♂, 1 año de vida
- ✧ RNT 38 sem AEG, parto eutócico, Apgar 9/10, PN 3170g
- ✧ Madre 25 años, M3, aborto gemelar (se desconoce EG), embarazo controlado sin patologías
- ✧ Padres no consanguíneos
- ✧ Antecedentes familiares (-)



Caso Clínico nº1

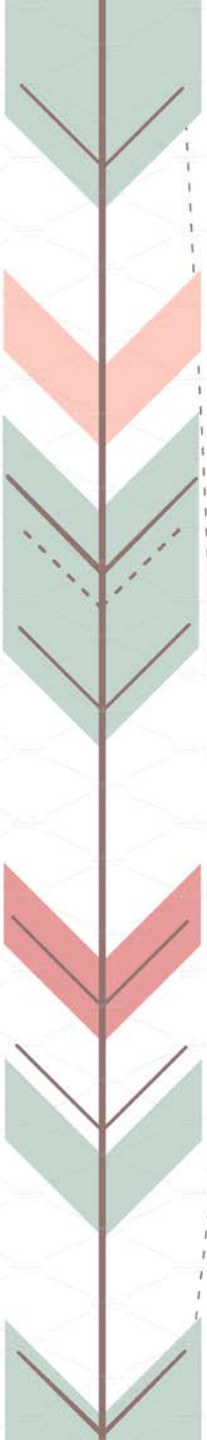
12 horas de vida
Trastorno termorregulación Hipoglicemia 17 mg/dL

Alimentación enteral + bolo SG 10%

24 horas de vida
Hipoglicemia 22mg/dL Episodio desviación ocular e hipertonía

Carga fenobarbital + dosis de mantención

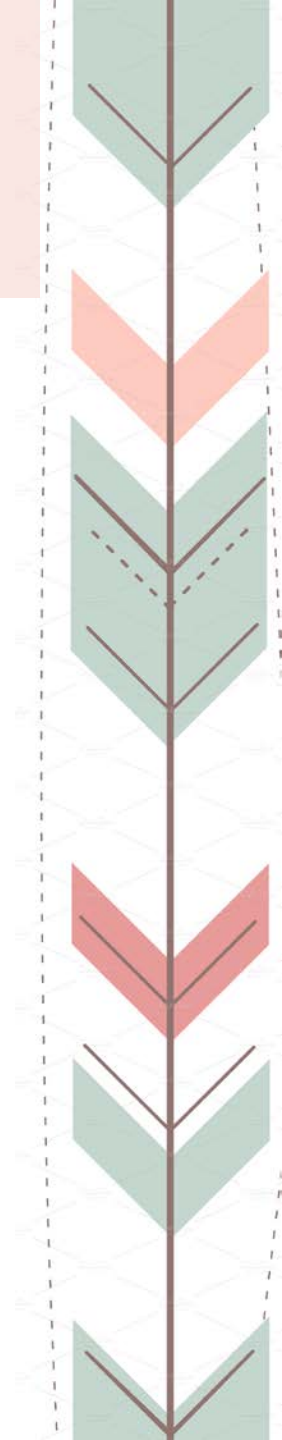
Muestra crítica



Caso Clínico nº1

Examen	Resultado	Valor normal
Glucosa	116 mg/dL	60 - 110
Ácido láctico	11,8 mg/dL	5 - 26
Cetonuria	Negativo	Negativo
Insulina basal	45,4 uU/mL	2,6 - 24,9
Cortisol AM	1,7 ug/dL	6,2 - 19,7
TSH	2,15 uUI/mL	0,73 - 8,35
T4L	1,53 ng/dL	0,89 - 2,20
Amonio	60 umol/L	11 - 55
Perfil aminoácidos y acilcarnitinas	Sin patrón sugerente de patología	
Ácidos orgánicos en orina	Negativo	

mostrando una muestra crítica no concluyente



Caso Clínico n°1

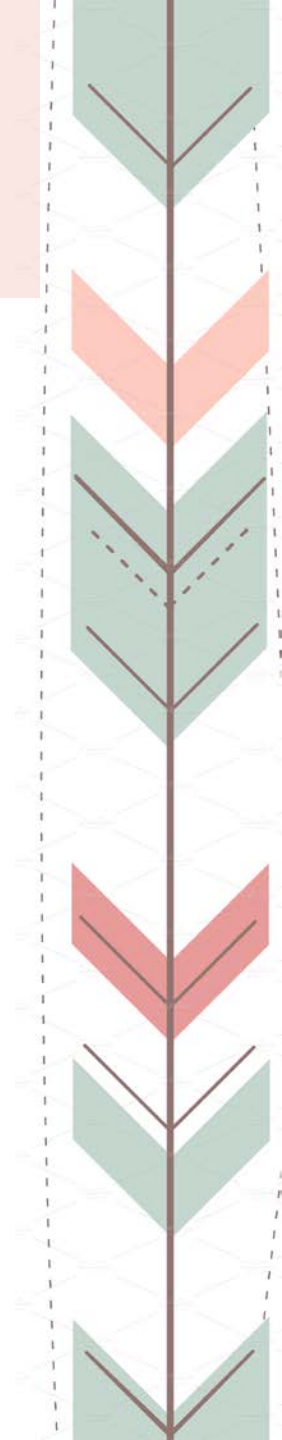
- ✧ Inicia AEC , carga glucosa hasta 22mg/kg/min
- ✧ 10 días → hipoglicemia: nueva muestra crítica

Examen	Resultado	Valor normal
Glucosa	27 mg/dL	60 - 110
Ácido láctico	11,7 mg/dL	5 – 26
Cetonuria	Negativo	Negativo
Insulina basal	25,4 uU/mL	2,6 – 24,9
Cortisol AM	9,8 ug/dL	6,2 – 19,7
TSH	2,46 uUI/mL	0,73 – 8,35
T4L	1,06 ng/dL	0,89 – 2,20
Amonio	55 umol/L	11 - 55
Perfil aminoácidos y acilcarnitinas	Sin patrón sugerente de patología	

**Confirma
diagnóstico
Hiperinsulinis
mo congénito**

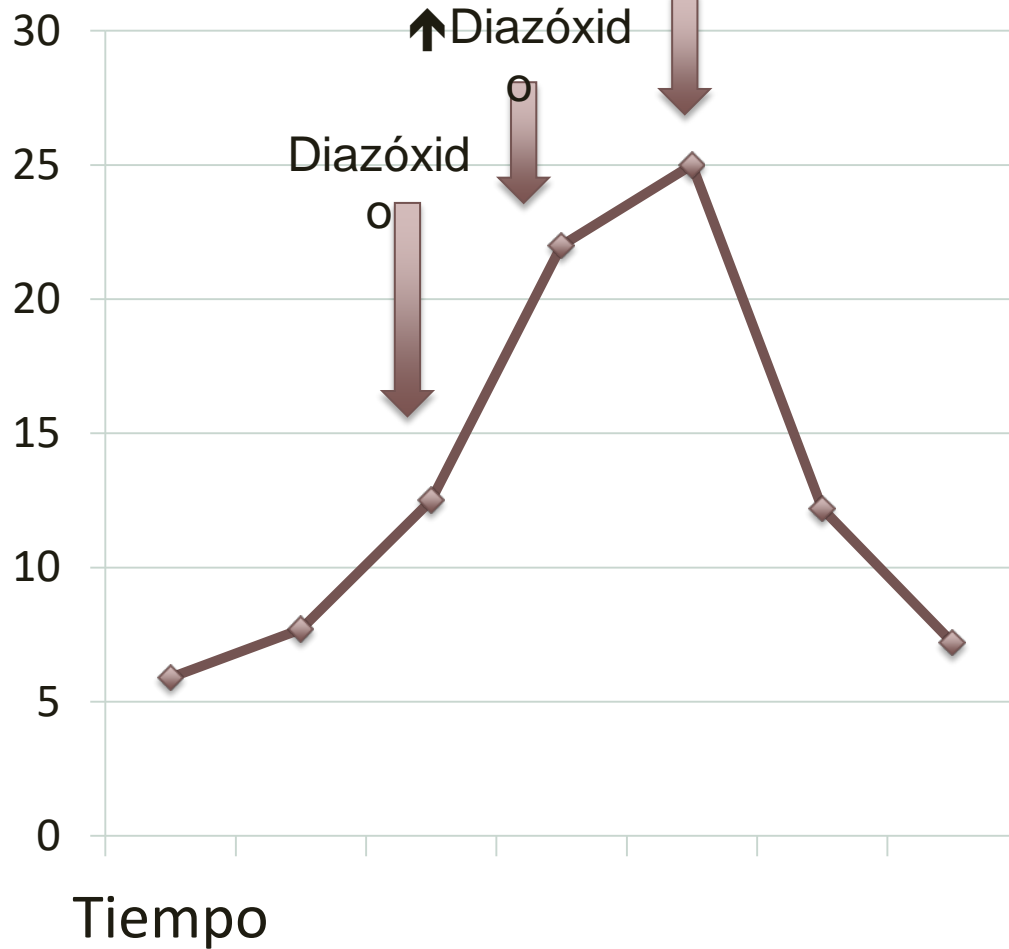
Caso Clínico n°1

- ✧ **Diazoxide** 10mg/kg/día manteniendo AEC
- ✧ Fraccionamiento alimentación → hipoglicemia
- ✧ **Diazoxide** 15mg/kd/día , sin respuesta
- ✧ Mala respuesta a tratamiento, **se deriva a HCSBA para estudio.**
- ✧ Estudio genético a paciente y padres. No PET-SCAN
- ✧ Inicia **Octreotide Lar** IM mensual

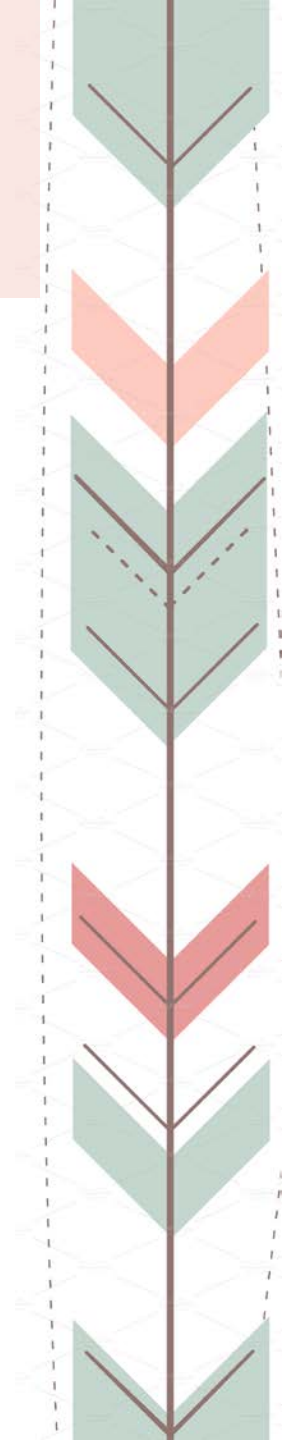


Caso Clínico nº1

Octreotide Lar

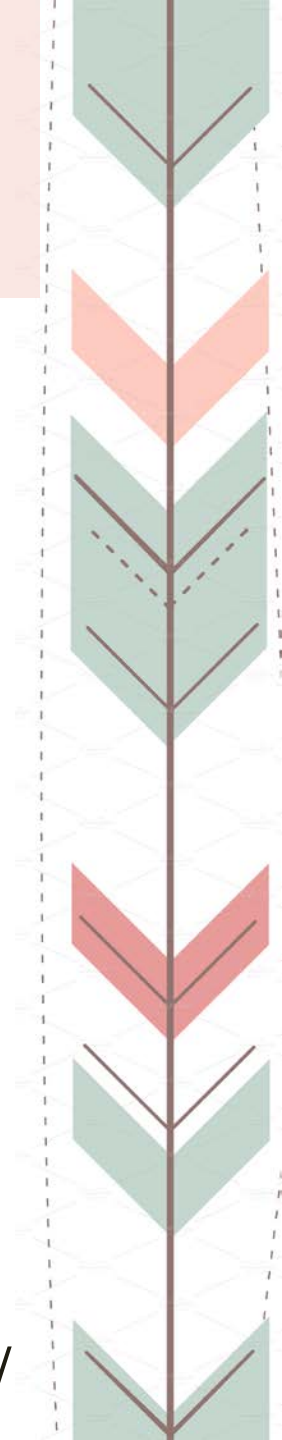


◆ Carga de glucosa



Caso Clínico nº1

- ✧ Períodos ayuno 1 hora presenta hipoglicemias asintomáticas
- ✧ Maicena → Aumento períodos ayuno
- ✧ Alta a los 3 meses de edad con alimentación cada 2 h/día VO y cada 3 h/noche por SNG + Maicena
Estado Nutricional → Obesidad. P: 9,1 kg T: 62 cm
- ✧ Glicemias estables, 7 meses se logra suspender maicena.
- ✧ 9 meses 2 comidas + 4 leches (formula continuacion s/ cereales)



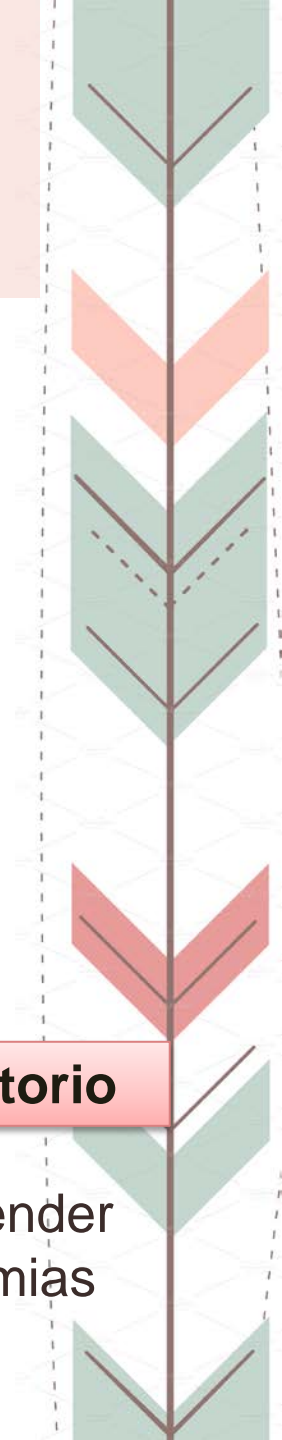
Caso Clínico n°2

- ✧ Preescolar ♀, 2 años 11 meses
- ✧ RNT 39 sem AEG, parto eutócico, Apgar 9-9. Madre Diabetes gestacional en embarazo anterior, actual sin controles.
- ✧ 1 ddv → Hipoglicemias asintomáticas (HT 40 – 42 – 45) que no responden a alimentación al pecho materno, se hospitaliza. Buena respuesta a fórmula
- ✧ 4ddv → HGT 42 mg/dL, inicia aporte de glucosa EV CG 5 mg/kg/min.
- ✧ Descenso CG hasta 2,8 mg/kg/min → HGT 36 mg/dL

Examen	Resultado	Valor normal
Glucosa	38 mg/dL	60 - 110
Insulina	2,7 uU/mL	2,6 – 24,9

Hiperinsulinismo transitorio

Descenso CG hasta suspender flebo sin nuevas hipoglicemias
Alta 10 ddv



Caso Clínico nº2

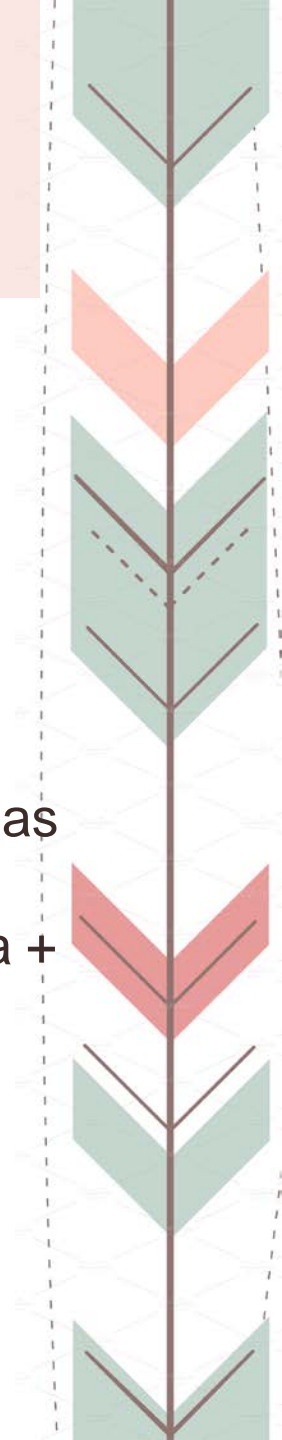
- ✧ Mal incremento ponderal, riesgo a desnutrir
- ✧ 1 año 9 meses → 5 episodios convulsiones T-C generalizadas, exámenes SU → Glicemia 32 mg/dL.
- ✧ Se hospitaliza para estudio, EEG normal.

✧ Muestra Crítica:

Confirma Hiperinsulinismo

Examen	Resultado	Valor normal
Glucosa	40 mg/dL	60 - 110
Insulina	51 uU/mL	2,6 – 24,9
Cortisol	18,6 ug/dL	6,2 – 19,7
TSH	2,02 uUI/mL	0,73 – 8,35
C.cetónicos	(-)	
Amonio	* No llega muestra. Previo en 81 μ mol/L	11 - 55

- ✧ TAC abdomen: páncreas normal
- ✧ Diazoxide 10mg/kg/día + maicena
- ✧ Excelente respuesta, normoglicémica
- ✧ Se realiza estudio genético a la paciente



Temario

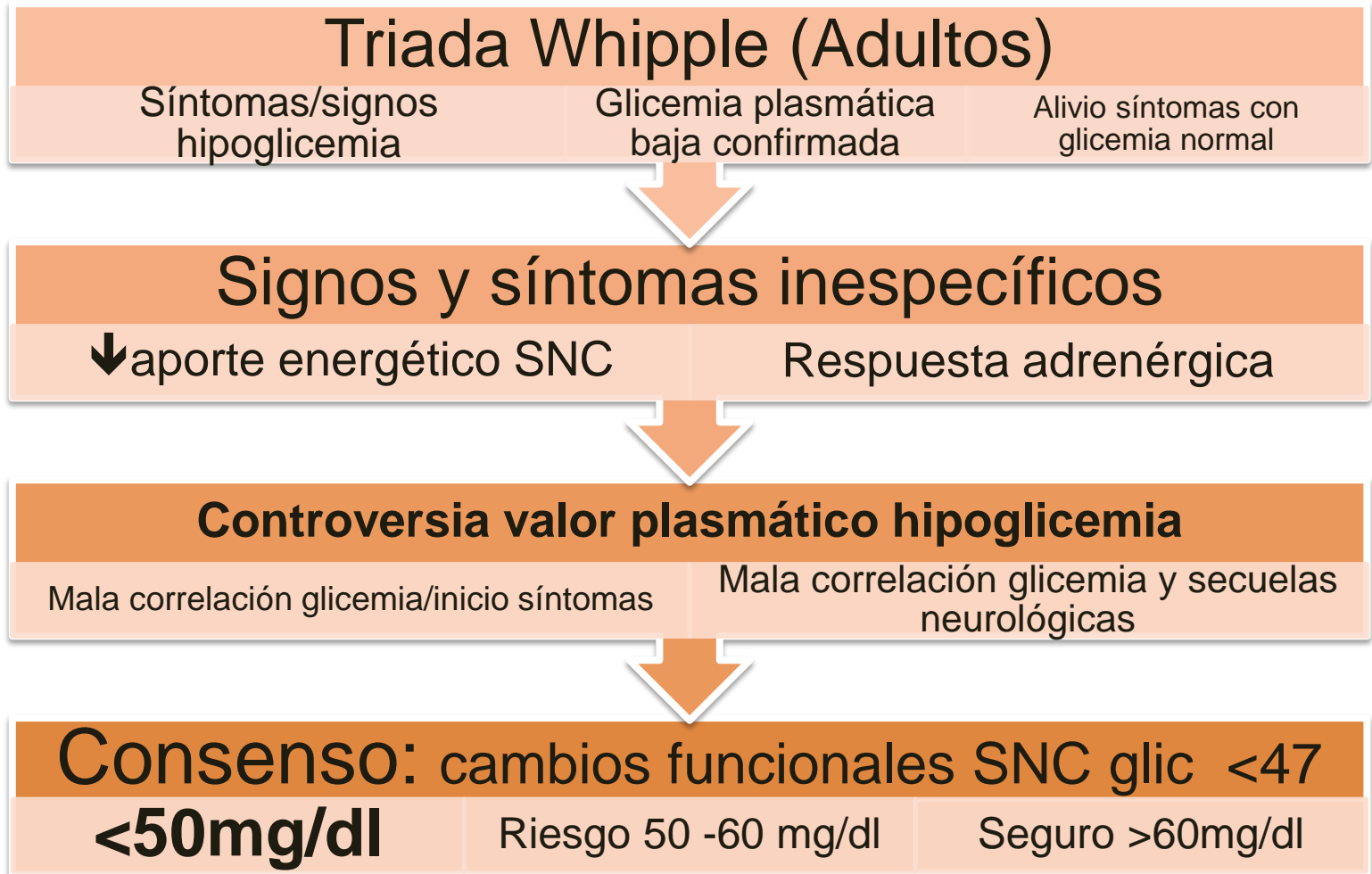
Hipoglicemia:

- ✧ Definición
- ✧ Importancia
- ✧ Regulación de la glicemia
- ✧ Estudio: muestra crítica
- ✧ Causas por edad
- ✧ Manejo general

Hiperinsulinismo congénito:

- ✧ Fisiopatología
- ✧ Genética – Síndromes genéticos
- ✧ Estudio
- ✧ Tratamiento
- ✧ Pronóstico

Hipoglicemia: definición



Hipoglicemia: importancia

Problema metabólico **más frecuente** en la edad neonatal

Importancia → daño neurológico

Patterns of Cerebral Injury and Neurodevelopmental Outcomes After Symptomatic Neonatal Hypoglycemia

Charlotte M. Burns, BSc^a, Mary A. Rutherford, MD, FRCR^b, James P. Boardman, MRCPCH, PhD^{a,b}, Frances M. Cowan, MRCPCH, PhD^{a,b}

^aDepartment of Paediatrics, Hammersmith Hospital, Imperial College Healthcare NHS Trust, and ^bRobert Steiner MR Unit, Imaging Sciences Department, Division of Clinical Sciences, Imperial College London, London, England

1992 – 2006, Londres

35 RNT con hipoglicemia sintomática v/s 229 controles sanos

RNM 6 semanas vida, seguimiento a 18 y 24 meses

94% cambios sustancia blanca, 51% anomalías corticales, 40% talámicas, hemorragias, infartos. 65% RDSM 18 meses
Lesiones RNM mejor correlación con alteraciones neurodesarrollo que severidad y duración de hipoglicemia



Hipoglicemia: clasificación

Clasificación:

- ✧ Transitoria
- ✧ Persistente: > 7 días o CG >12mg/kg/min

Edad (años)	Necesidad glucosa (mg/kg/min)
< 1 año	7 – 9
2 -6	6 – 7
7 – 14	5 – 6
15 – 18	4 -5
Adulto	2 - 4

Metabolismo cerebral: 68 – 80% consumo diario de glucosa

Transición metabolismo glicémico



Feto

Glucosa continua desde placenta
Diferencia 9mg/dL glucosa fetal/materna
Insulina fetal rol en crecimiento y no regulación glicemia



RN
<48h

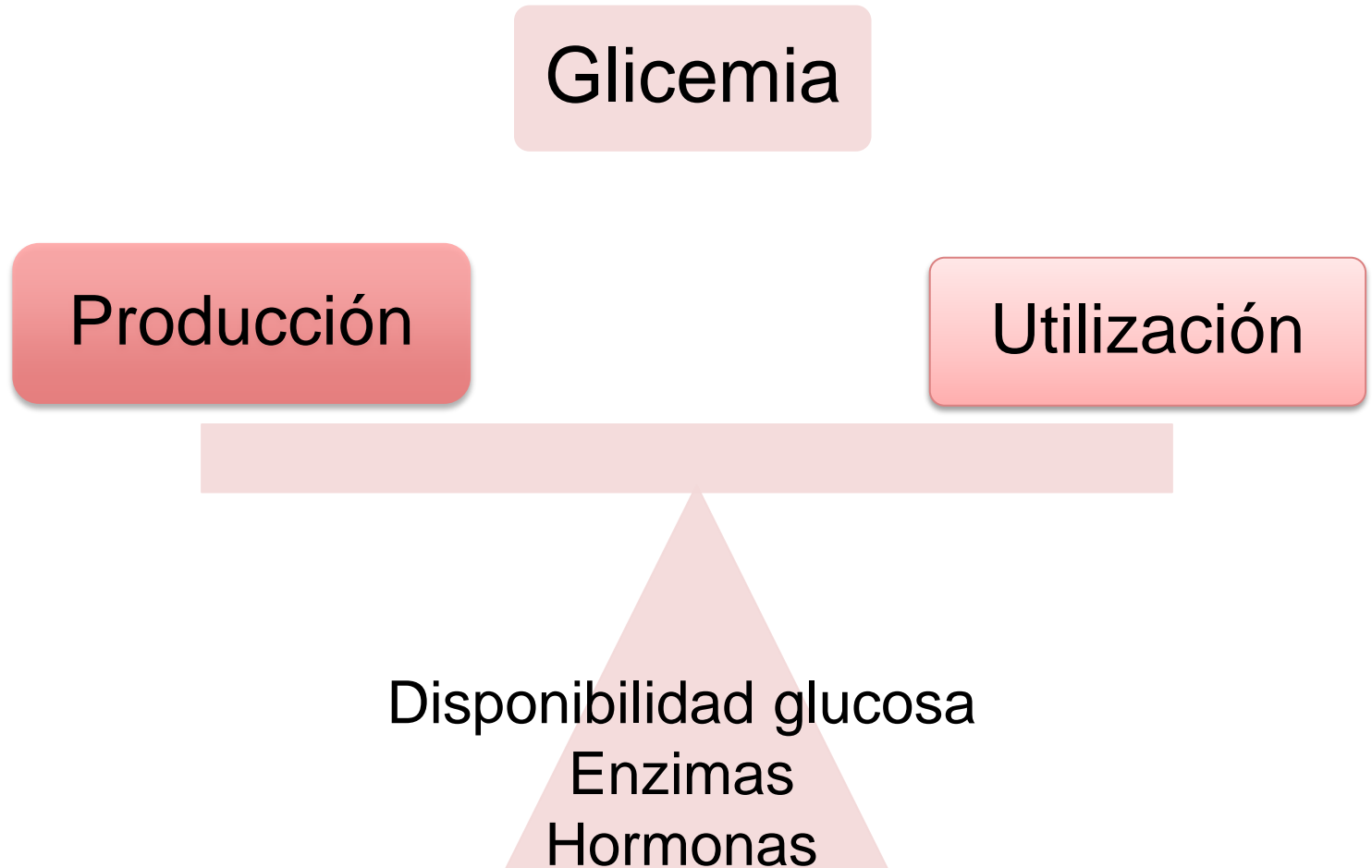
↓en 25 – 30 mg/dL glicemia, nivel estable 55 – 65 mg/dL
Umbral supresión insulina: 55 – 65 mg/dL
Hipoglicemia de transición: inmadurez célula β



RN
>48h

Glicemia estable 70 – 100 mg/dL
Aumento hormonas contrarregulación
Umbral supresión insulina: 80 – 85 mg/dL

Regulación glicemia



Regulación glicemia

Bajo 50mg/dL **TODOS** los sistemas hormonales están activos:

MUESTRA CRÍTICA

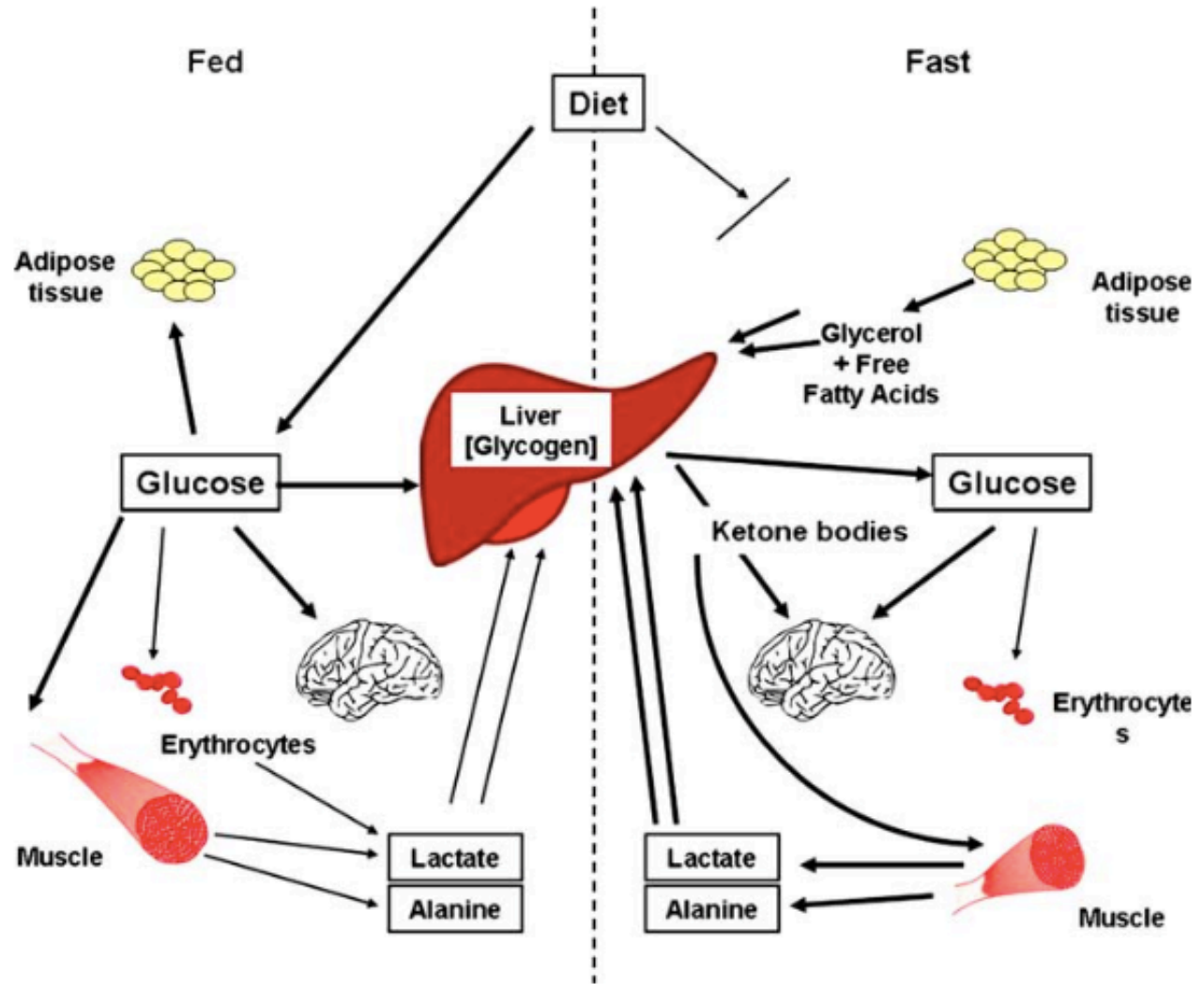
LIPOLISIS: GH - epinefrina

CETOGÉNESIS: GH - epinefrina

TIEMPO DE AYUNO

INSULINA ∅ LOS 4 SISTEMAS

Regulación glicemia



Hipoglicemia: estudio

Muestra crítica: siempre con glicemia <50 mg/dL

Sangre venosa (suero a -20°C)

Glicemia

GSV + ELP

Lactato-piruvato-amonio

Cuerpos cetónicos

AG libres

Insulina - Glucagón

Cortisol

TSH – T4L

GH - ACTH

Orina (-20°C)

Cuerpos cetónicos

Sustancias reductoras

Ácidos orgánicos

Papel filtro

Acilcarnitinas

Neonates in whom to exclude persistent hypoglycemia before discharge:

1. Severe hypoglycemia (eg, episode of symptomatic hypoglycemia or need for IV dextrose to treat hypoglycemia)
2. Inability to consistently maintain preprandial PG concentration >50 mg/dL up to 48 hours of age and >60 mg/dL after 48 hours of age
3. Family history of a genetic form of hypoglycemia
4. Congenital syndromes (eg, Beckwith-Wiedemann), abnormal physical features (eg, midline facial malformations, microphallus)

Hipoglicemia: causas

Neonatales transitorias

- A. Disminución de la producción
 - 1. Prematurez
- B. Aumento en la utilización-hiperinsulinismo transitorio
 - 1. Hijos de madres diabéticas
 - 2. Eritroblastosis fetal
 - 3. Discontinuación rápida de glucosa iv
 - 4. Caterización arteria umbilical inadecuada
 - 5. Distrés neonatal (asfixia, hipotermia)
 - 6. Cardiopatía cianótica

Neonatales persistentes y lactantes menores

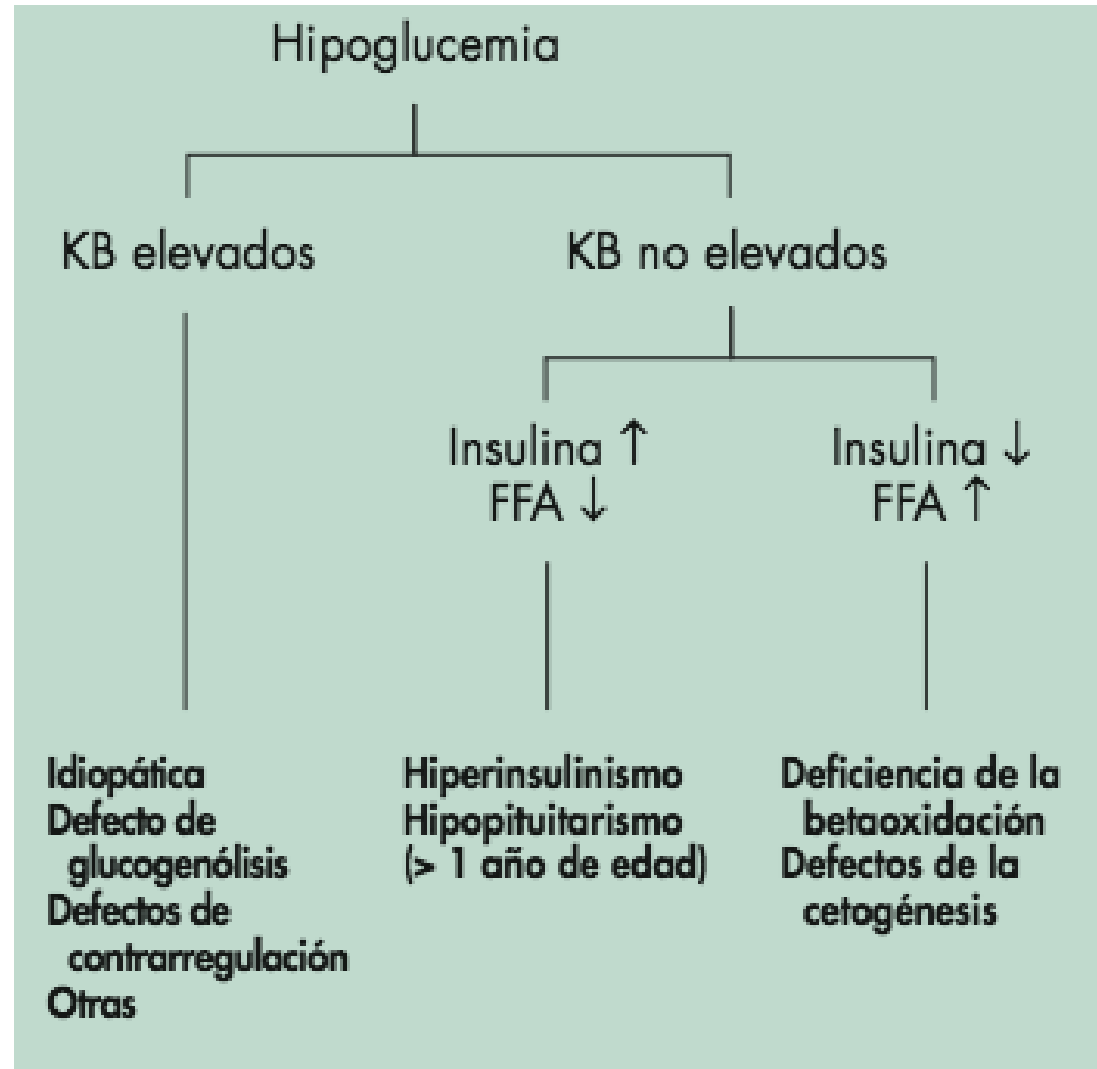
- A. Disminución de la producción hepática de glucosa o disminución de sustratos
 - 1. Defectos en la gluconeogénesis
 - 2. Defectos en la glicogenólisis
 - 3. Defectos en la oxidación de las grasas
 - 4. Defectos del metabolismo de los aminoácidos
 - 5. Defectos en la cetogénesis
- B. Déficit de hormonas de contrarregulación
 - 1. Hipopituitarismo
 - 2. Deficiencia aislada de hormona de crecimiento (HC)
 - 3. Insuficiencia suprarrenal primaria
 - 4. Hipotiroidismo
 - 5. Deficiencia de glucagón
- C. Aumento en la utilización
 - 1. Hiperinsulinismo («canalopatías» o «metabolopatías»)
 - 2. Adenoma o hiperplasia de células β pancreáticas
 - 3. Síndrome de Beckwith-Wiedemann
 - 4. Sobredosis de insulina o hipersensibilidad a insulina en diabetes mellitus
 - 5. Intoxicación con hipoglicemiantes orales

Lactantes mayores, preescolares, escolares

- A. Disminución de la producción o sustratos limitados
 - 1. Enfermedades hepáticas (hepatitis fulminante, cirrosis, síndrome de Reye)
 - 2. Drogas: salicilatos, propranolol
 - 3. Tóxicos: alcohol
 - 4. Déficit enzimáticos de inicio clínico tardío
 - 5. Hipoglicemia cetósica
- B. Déficit de hormonas de contrarregulación
 - 1. Déficit de HC
 - 2. Déficit de ACTH o cortisol
- C. Aumento de la utilización
 - 1. Tumor de células β pancreáticas
 - 2. Insulina o hipoglicemiantes orales
 - 3. Tumores nopancreáticos masivos
- D. Hipoglicemia reactiva (*dumping*)

<1 año:
Hiperinsulinismo 60%
EIM 25%
Hipopituitarismo 15%

Hipoglicemia



Hipoglicemia: manejo

SG 10% 2 -5 ml/kg EV en bolo

Asegurar carga de glucosa según edad

Objetivos:

< 1 año	7 - 9
2 -6	6 - 7
7 - 14	5 - 6
15 - 18	4 -5
Adulto	2 - 4

RN sin sospecha de hipoglicemia congénita:

< 48 h vida: glicemia > 50mg/dl

>48 h vida: glicemia > 60mg/dl

RN con sospecha de hipoglicemia congénita:

Glicemia >70mg/dL



Hiperinsulinismo Congénito

Hiperinsulinismo Congénito

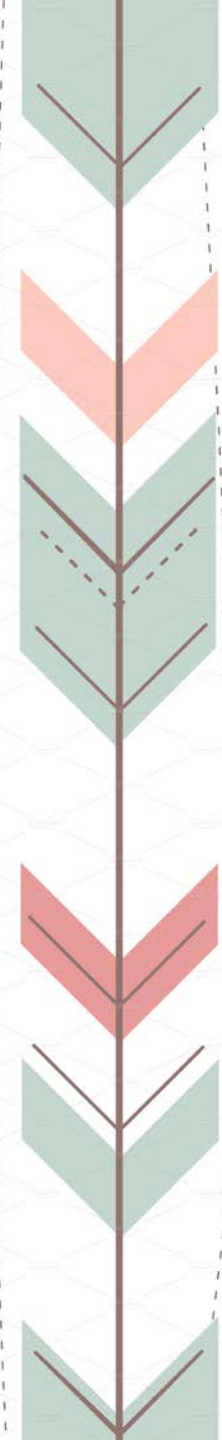
Hipoglicemia hiperinsulinémica – Nesidioblastosis 1938 – 1970 HI
Causa más frecuente de hipoglicemia grave y persistente de la infancia

Gran variedad tr genéticos → regulación anómala secreción insulina

50% se aísla el defecto genético → más genes involucrados

Heterogénea → edad inicio, severidad, respuesta a tratamiento, herencia dominante/recesiva

Incidencia: 1 / 50.000 nacidos vivos
Áreas alta consanguinidad 1 / 2500 nacidos vivos



Causas

Box 1

Causes of hyperinsulinism

Congenital

- K_{ATP} -HI (*ABCC8*, *KCNJ11*)
- GDH-HI (*GLUD1*)
- GCK-HI (*GCK*)
- HNF4 α -HI (*HNF4A*)
- HNF1 α -HI (*HNF1A*)
- SCHAD-HI (*HADH*)
- UCP2-HI (*UCP2*)
- Exercise-induced HI (*SLC16A1*)
- Phosphoglucomutase 1 deficiency (*PGM1*)

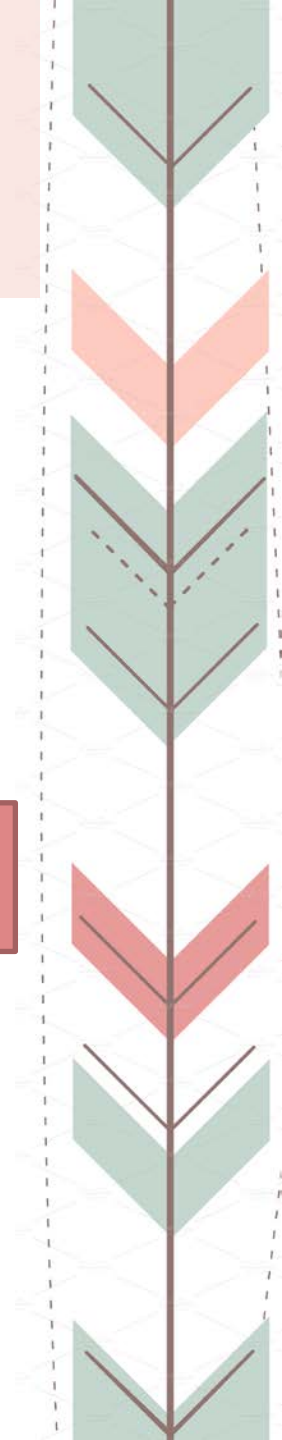
Perinatal stress

- Intrauterine growth restriction
- Birth asphyxia
- Maternal preeclampsia/eclampsia
- Congenital heart disease
- Meconium aspiration syndrome
- Prematurity

Syndromic

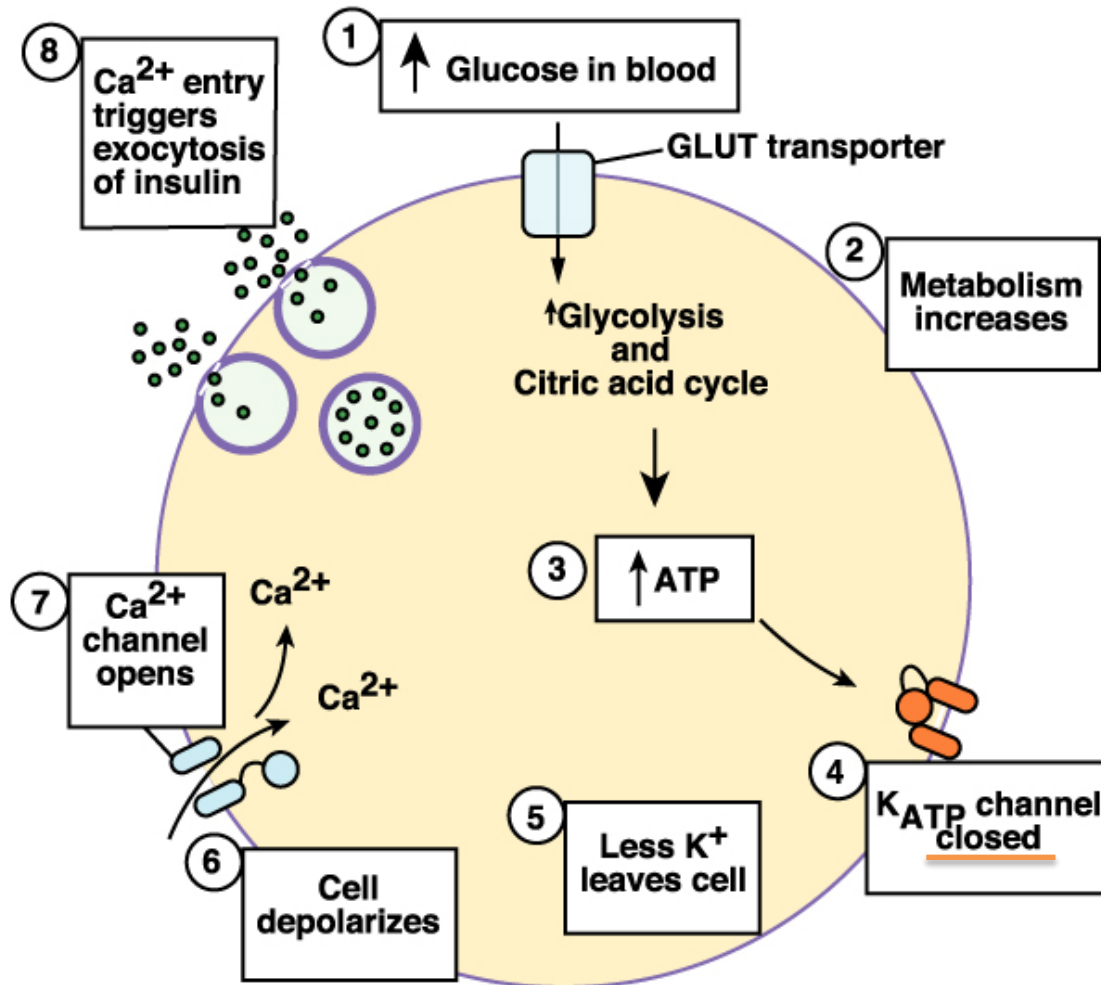
- Beckwith-Wiedemann
- Turner
- Soto
- Kabuki

Hiperinsulinism
o
TRANSITORIO



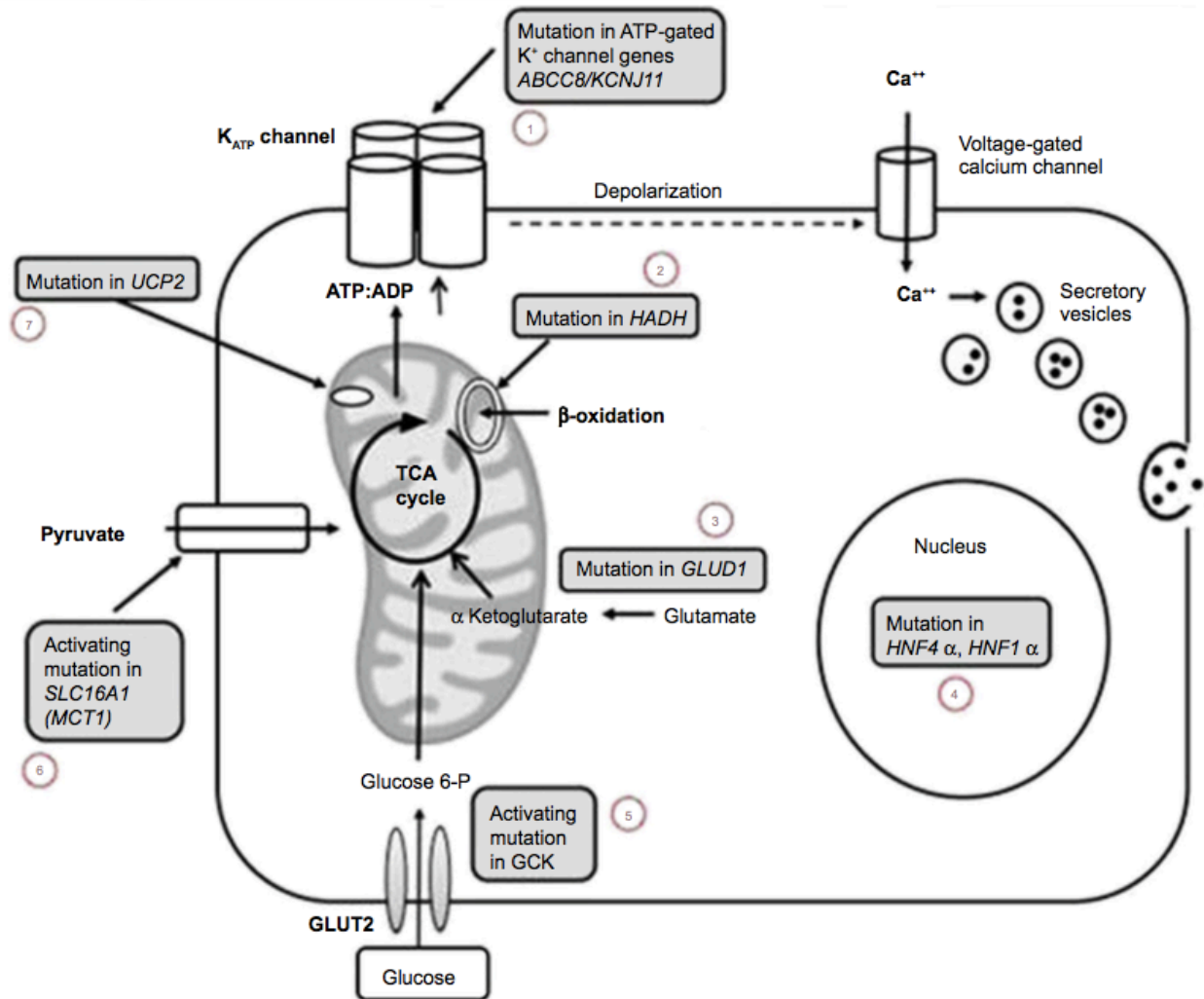
Secreción insulina

Beta cell secretes insulin



Etiología: Alteraciones genéticas

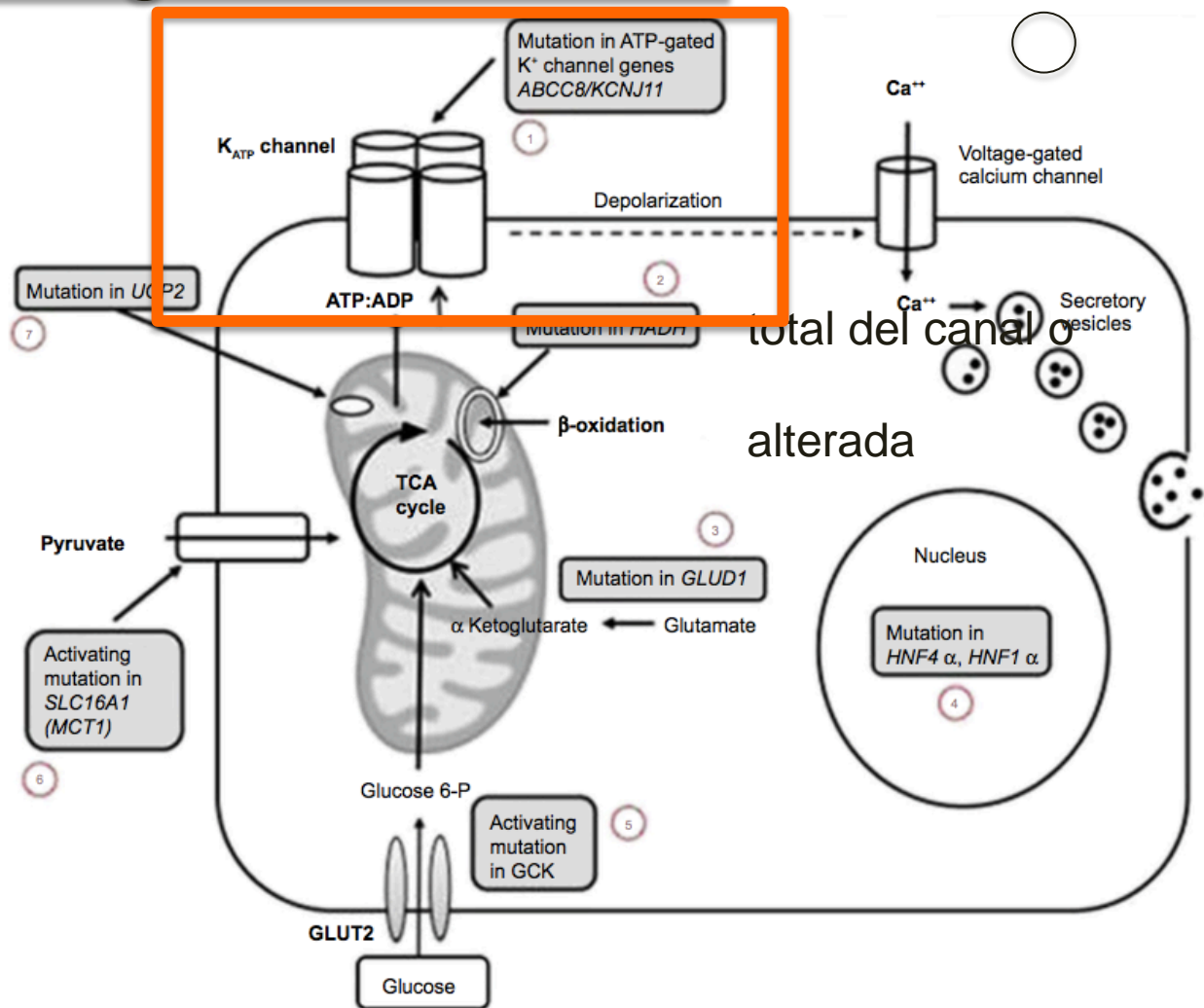
Mutaciones canal K-ATP
 “canalopatías”
 Alteraciones enzimáticas que ↑
 ATP “metabolopatías”



Etiología: Alteraciones genéticas

Mutaciones canal K-ATP “canalopatías”

causa más frecuente, cromosoma 11



1 KCNJ11 \rightarrow Kir 6.2
ABCC8 \rightarrow Sur.1

Ausencia
función

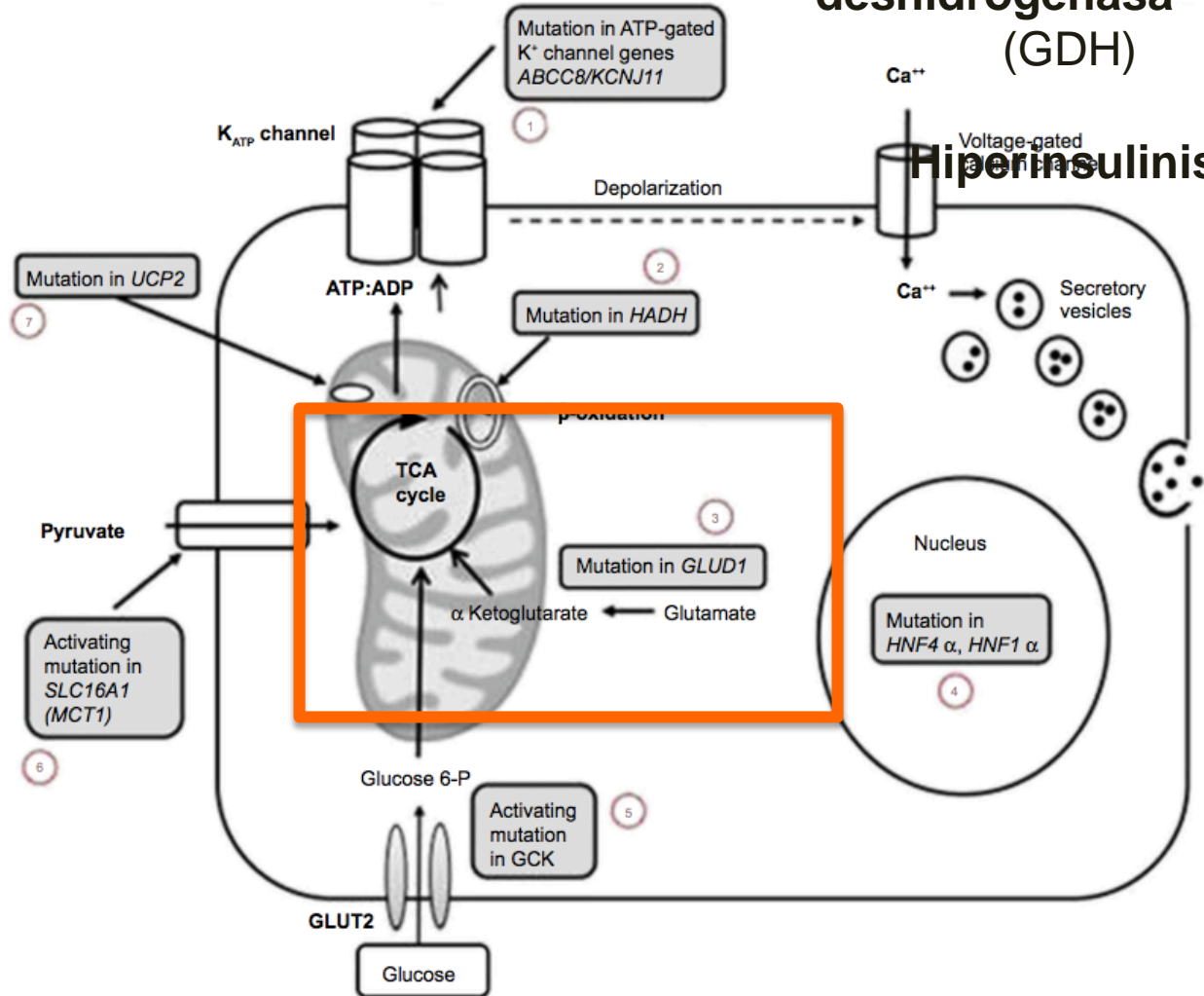
total del canal o
alterada

Etiología: Alteraciones genéticas

Alteraciones enzimáticas que ↑ ATP
“metabolopatías”

② GLUD 1 → Glutamato
deshidrogenasa
(GDH)

Hiperinsulinismo/hiperamoniemia

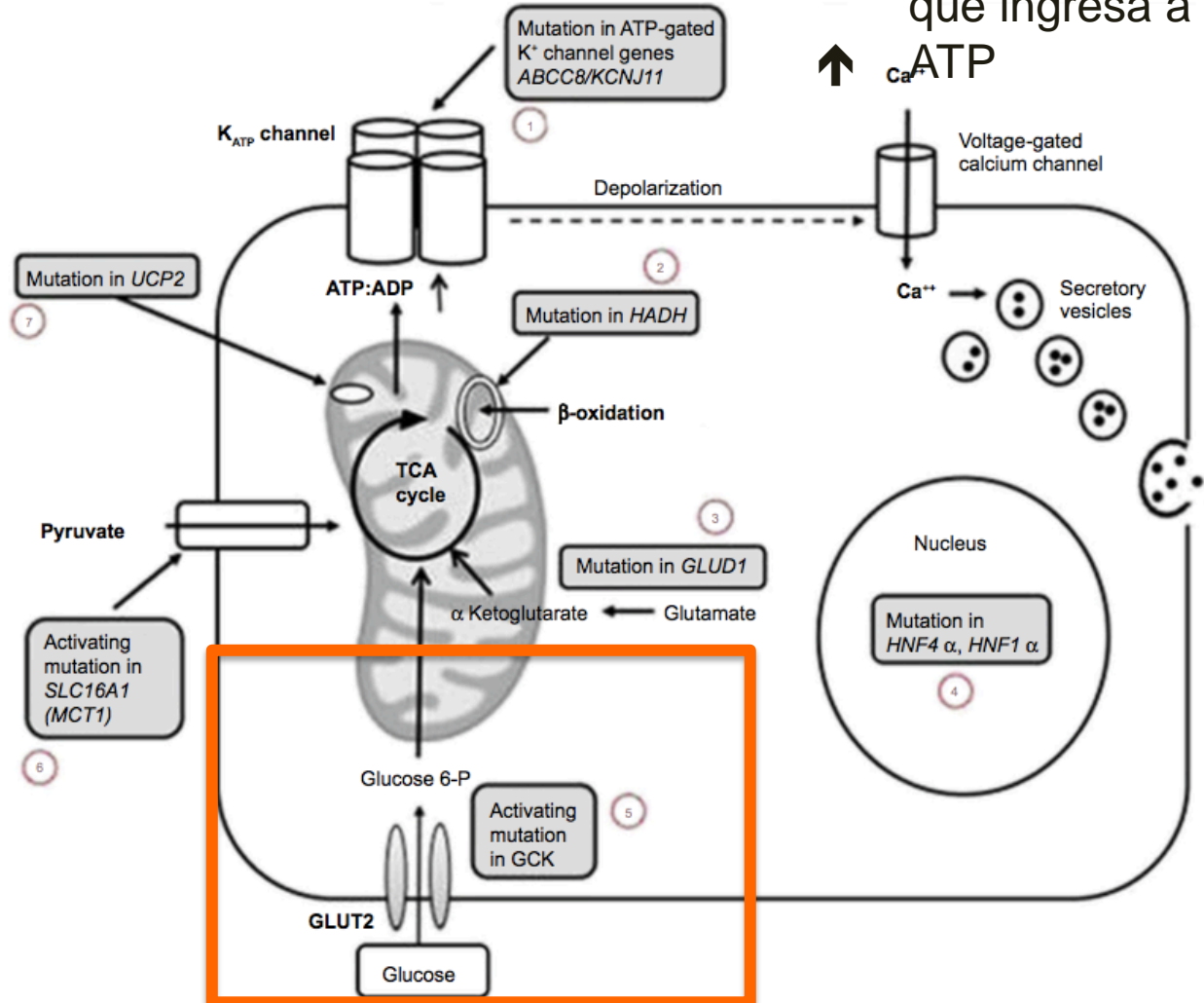


Etiología: Alteraciones genéticas

Alteraciones enzimáticas que ↑ ATP “metabolopatías”

- 3 Mutación glucocinasa con ↑ actividad Fosforila glucosa a glucosa-6-fosfato que ingresa a ciclo de krebs y lleva a

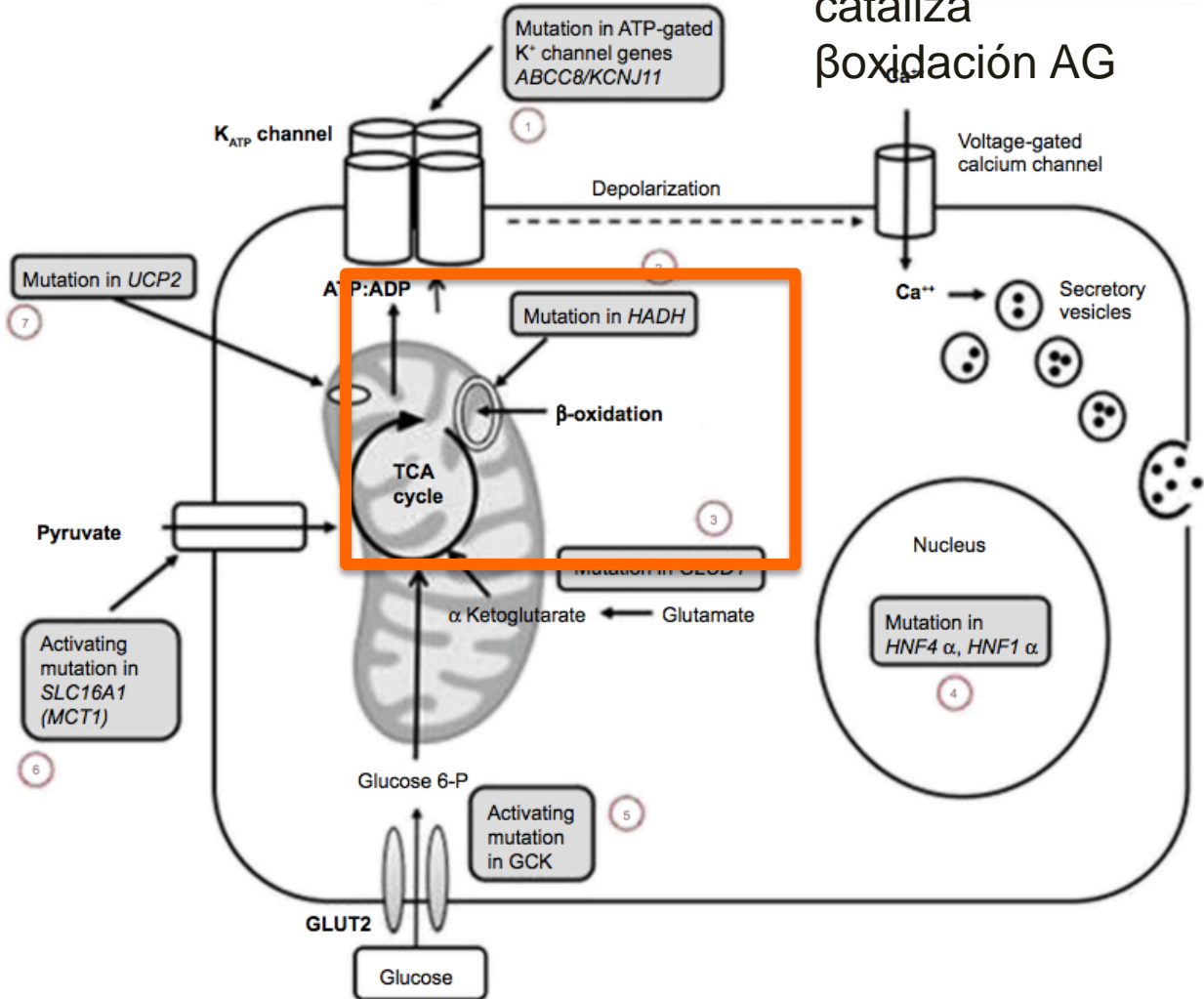
↑ Ca^{2+} ATP



Etiología: Alteraciones genéticas

Alteraciones enzimáticas que ↑ ATP “metabolopatías”

- ④ Mutación L-3-hidroxiacil - coenzima A
deshidrogenasa (HADH):
cataliza
β oxidación
último paso



Etiología: Alteraciones genéticas

Alteraciones enzimáticas que ↑ ATP “metabolopatías”

- 5 Mutación factor nuclear 4α de hepatocito → factor transcripción → expresión de genes

relacionados con

metabolismo de la

glucosa

resolverse en los

Tiende a

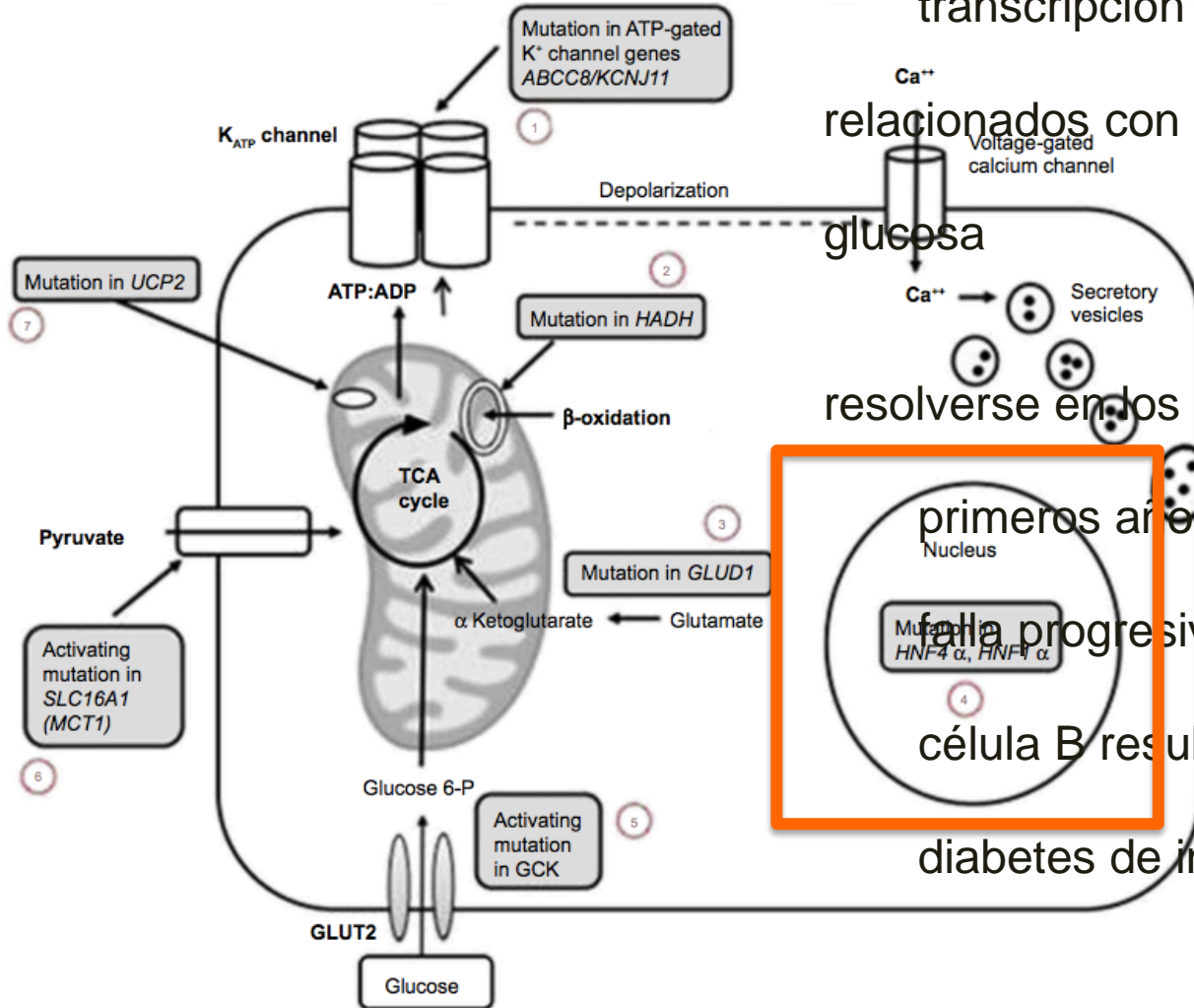
primeros años de vida con

falta progresiva de la

célula B resultando en

diabetes de inicio

precoz (MODY)

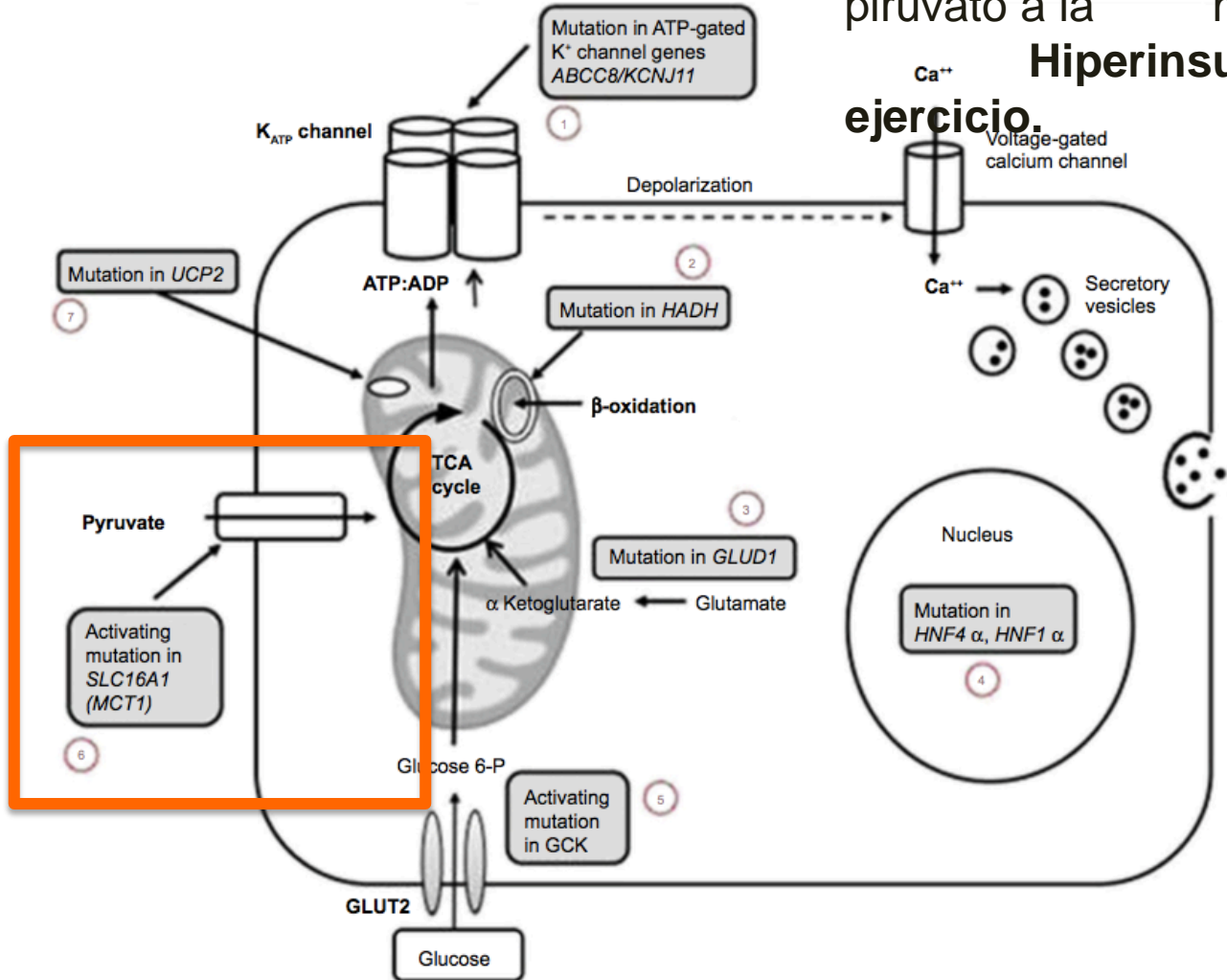


Etiología: Alteraciones genéticas

Alteraciones enzimáticas que ↑ ATP “metabolopatías”

- ⑥ MCT1 → Transportador monocarboxilato: Ingresa lactato y piruvato a la mitocondria

Hiperinsulinismo inducido por ejercicio.

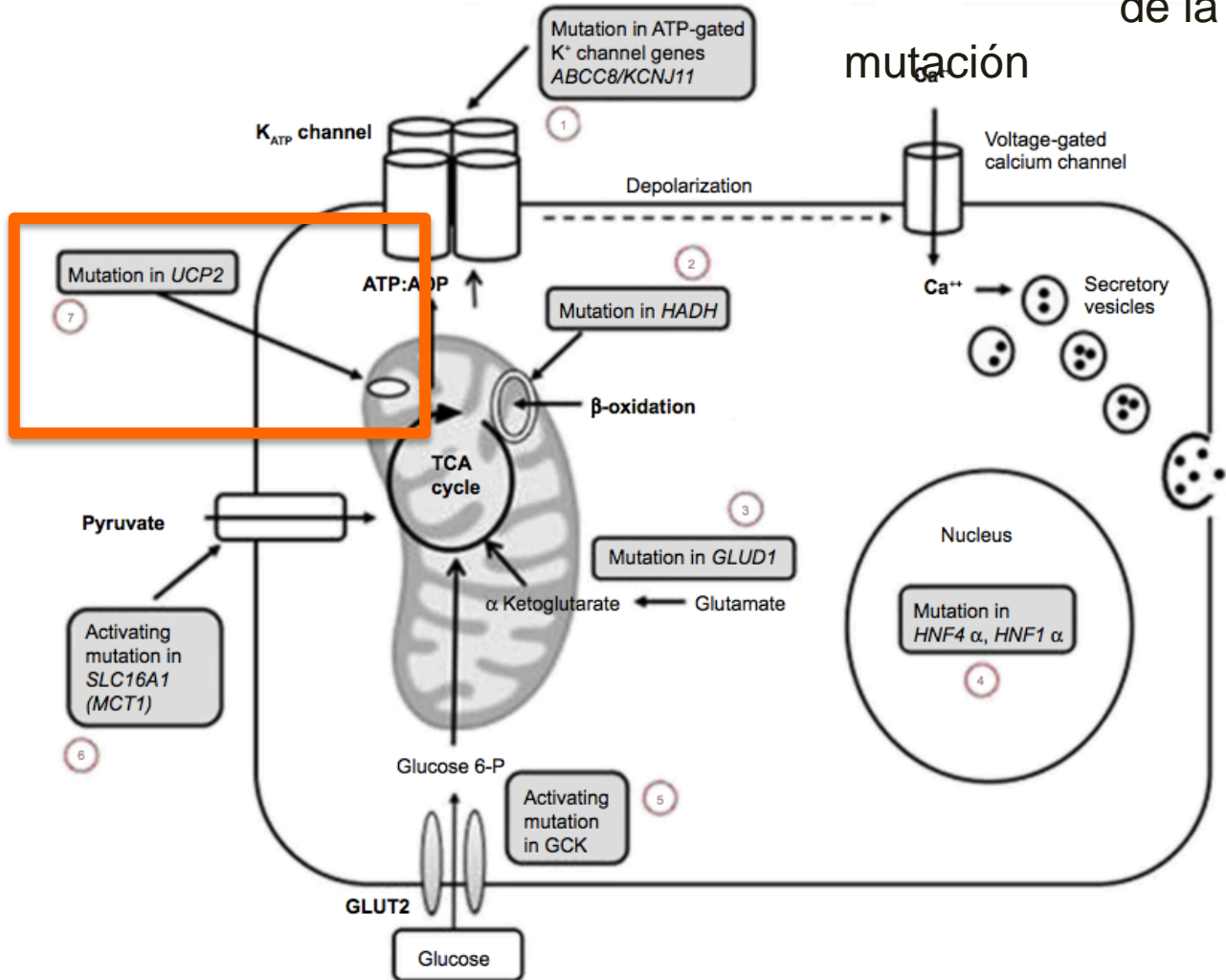


Etiología: Alteraciones genéticas

Alteraciones enzimáticas que ↑ ATP “metaboloopatías”

7 UCP2: desacopla metabolismo oxidativo

de la producción de ATP,
produce ↑ ATP

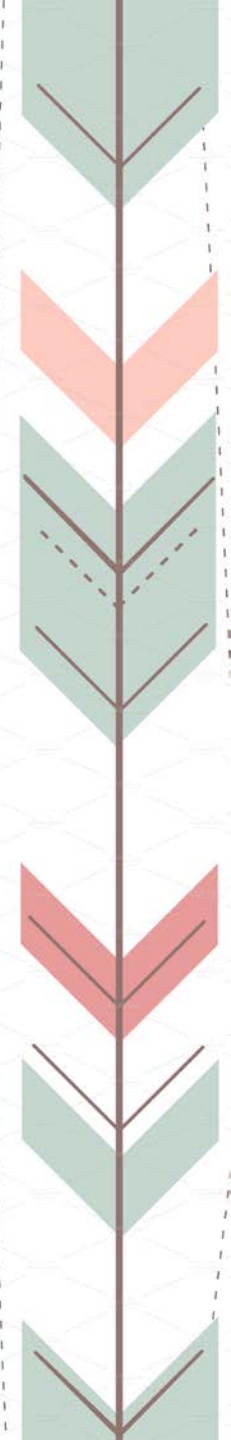


Síndromes Genéticos

Beckwith- Wiedemann

Alteraciones cromosoma 11

- ✧ Macrosomía
- ✧ Macroglosia
- ✧ Defectos pared abdominal
- ✧ Hemihiperplasia
- ✧ Tumores embrionarios
- ✧ Anormalidades pabellón auricular
- ✧ Visceromegalias
- ✧ Anormalidades renales
- ✧ Fisura palatina
- ✧ **Hipoglicemia por hiperinsulinismo** en 50% casos, moderada y transitoria
5% severa y persistente

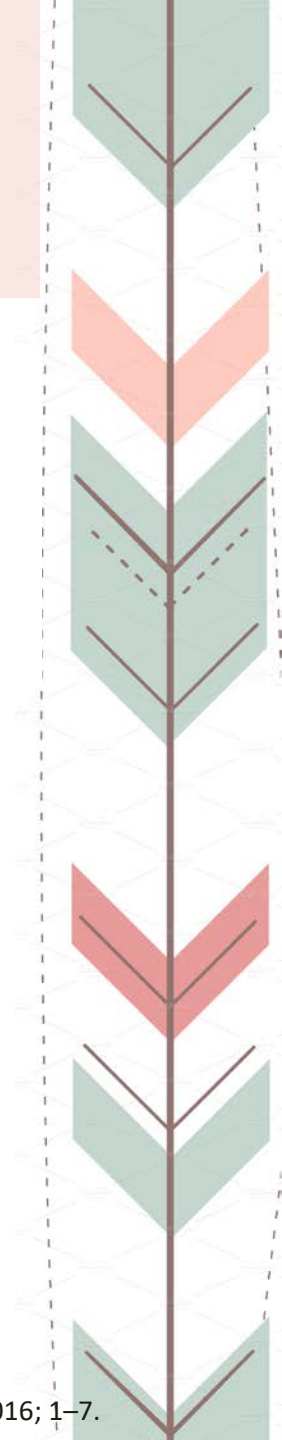


Sindromes Genéticos

Kabuki

Mutaciones inactivantes metiltransferasas
DNA

- ✧ Cara máscara: fisuras palpebrales largas con eversión del párpado inferior, puente nasal bajo, cejas arqueadas, pabellón auricular prominente, hipotonía
- ✧ Anormalidades esqueléticas
- ✧ Retraso mental
- ✧ Talla baja
- ✧ Alteración dermatoglifos
- ✧ **70% Hiperinsulinismo**



Diagnóstico

Requerimientos de glucosa > 10 mg/kg/min en neonatos, > 7 mg/kg/min hasta 5 años o > 4 mg/kg/min en niños > 5 años para mantener glucemia > 46-54 mg/dl

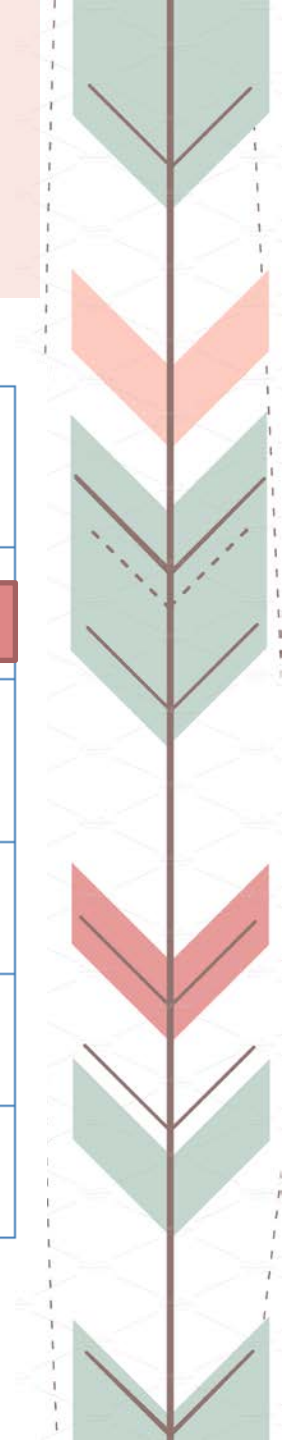
Glucemia en ayuno o postprandial < 46 mg/dl con insulina > 1 mUI/L **Índice insulina/glucosa > 0,3**

Respuesta positiva a la administración de glucagón (incremento de la glucosa plasmática de 36-54 mg/dl después 0,5 mg de glucagón)

Ácido graso libres y cuerpos cetónicos inapropiadamente bajos en sangre durante hipoglucemia

Ausencia de cetonuria

Insulina detectable durante hipoglucemia con niveles elevados de péptido C

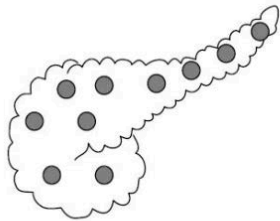


Clasificación

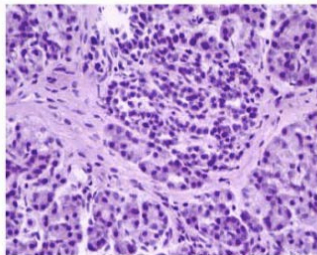
Indistinguibles clínicamente, producidas por mecanismos moleculares distintos. Importancia para definir tratamiento

Difuso

Forma más común
Alteración línea germinal → todas las células

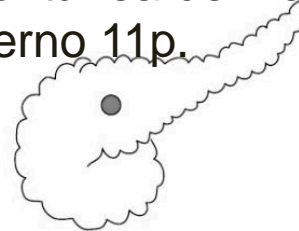


Diffuse CHI

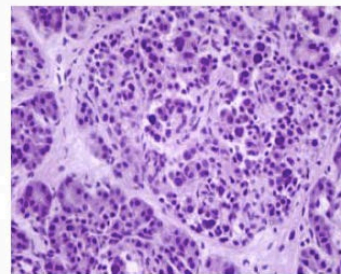


Focal

Mutación heredada alelo **paterno**
SUR.1 o Kir6.2 + pérdida espontánea de material genético materno 11p.



Focal CHI



Pérdida genes supresores de tumores expresados en el alelo materno

Estudio

Estudio genético paciente y padres

Canalización venosa pancreática con medición insulina y glucosa

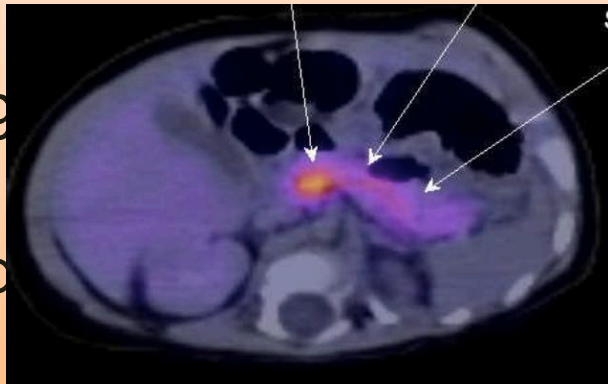
Imágenes

RNM/TAC no son de utilidad

PET-SCAN 18F-DOPA → Gold standard (no en Chile)

S 89% E

focal de



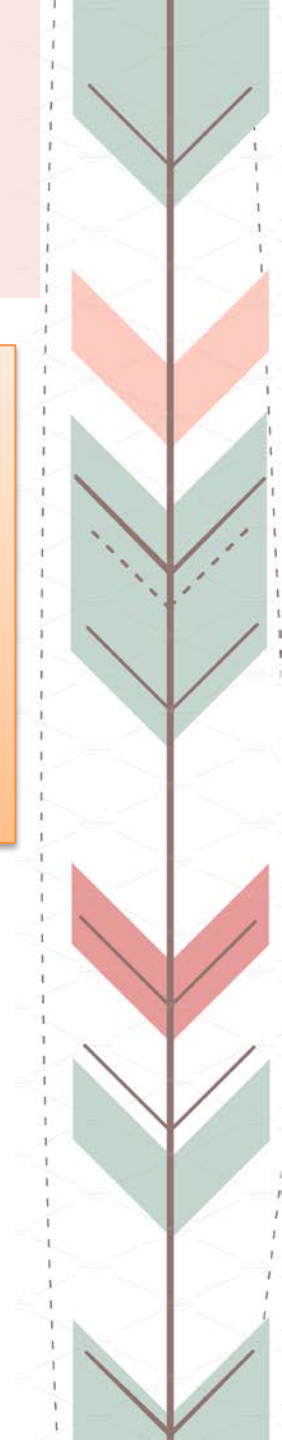
L-DOPA →

Tratamiento

Objetivos:

- Prevenir nuevos episodios de hipoglicemia: evitar daño neurológico
- Niveles normales glicemia ($>70\text{mg/dL}$)
- Adecuada tolerancia ayuno para lograr patrones de alimentación normales para la edad

1. Manejo emergencia
2. Manejo nutricional
3. Manejo farmacológico
4. Cirugía



Manejo nutricional

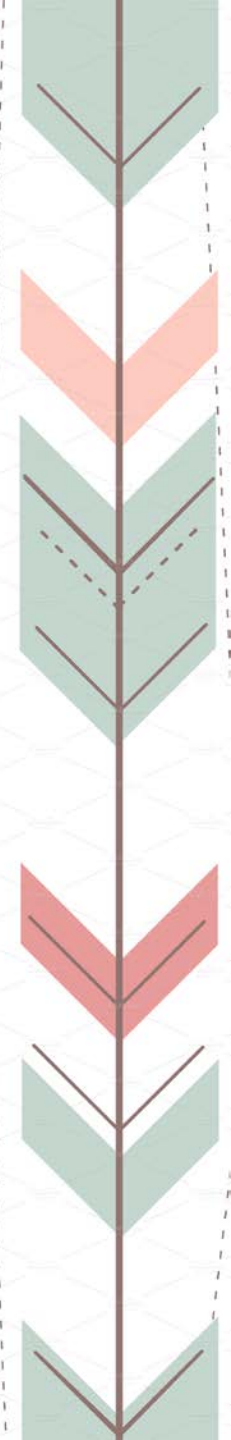
- ✧ **Individualizado** según tolerancia al ayuno
- ✧ Soluciones altas en calorías
- ✧ Alimentación enteral continua o en bolo
- ✧ Vía de alimentación: boca – SNG - GTT

Maicena cruda → 1 -2 g/kg/dosis 3 – 4 veces/día. ↑ayunos
Preparar 1 g cada 2 cc agua

Digestión lenta → liberación constante glucosa (ayuda a mantener normoglicemia 2,5 a 6 horas)

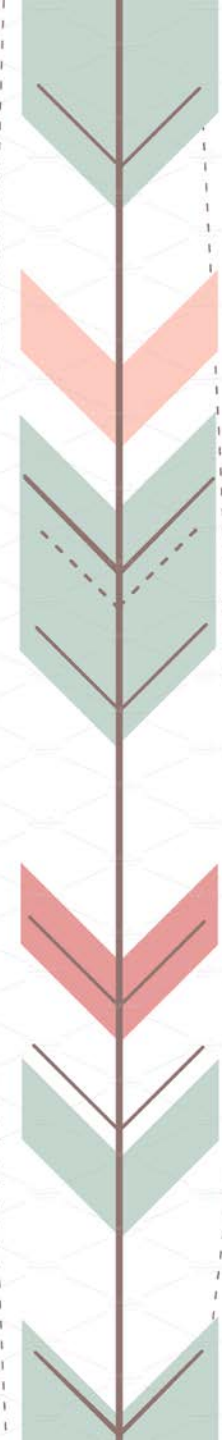
Amilasa necesaria para digestión, puede no estar completamente presente en <2 años

Efecto secundario: meteorismo, distensión, diarrea.
↑progresivo dosis



Tratamiento médico

Medication	Route of administration	Dose	Mechanism of action	Side effects
Diazoxide	Oral	5-20 mg/kg/day, divided into 3 doses	K _{ATP} channel agonist	Common: Fluid retention, hypertrichosis, loss of appetite Rare: Cardiac failure, hyperuricemia, leukopenia
Chlorothiazide (in conjunction with diazoxide)	Oral	5-10 mg/kg/day, divided into 2 doses	Synergistic effect with diazoxide; activation of K _{ATP} channels	Hyponatremia, hypokalemia
Nifedipine	Oral	0.25-2.5 mg/kg/day, divided into 3 doses	Calcium channel blocker	Hypotension
Octreotide	s.c. injection/ s.c. continuous infusion	5-35 ug/kg/day	Somatostatin analogue, inhibits insulin secretion, reduces insulin biosynthesis, acts on the K _{ATP} channel	Acute: Anorexia, nausea, abdominal distension, drug-induced hepatitis, steatorrhoea, long QT syndrome, tachyphylaxis, necrotising enterocolitis Long term: Decreased intestinal motility, bile sludge, cholelithiasis, suppression of growth hormone, thyroid stimulating hormone, adrenocorticotrophic hormone
Lanreotide (long-acting somatostatin analogue)	i.m./deep s.c.	30-60 mg/dose every 4 weeks (to be used in children >1 year of age)	Same as octreotide	Theoretically same as octreotide, clinically less frequent than in octreotide
Glucagon	s.c./i.m. bolus s.c./i.v. infusion	0.02 mg/kg/dose or 5-10 ug/kg/h infusion	Increases glycogenolysis and gluconeogenesis	Nausea, vomiting, skin rash, in high doses (>20 ug/kg/h) paradoxical insulin secretion and rebound hypoglycaemia
Sirolimus	Oral	Treatment initiated on 0.5 mg/m ² , divided into 1-2 doses; dose gradually increased until reaching serum	mTOR inhibitor, reduction of β-cell proliferation, inhibition of insulin production	Stomatitis, increased risk of infection, immunosuppression, abnormalities in renal function, fatigue, pneumonitis, transient elevations of aminotransferase levels



Tratamiento médico

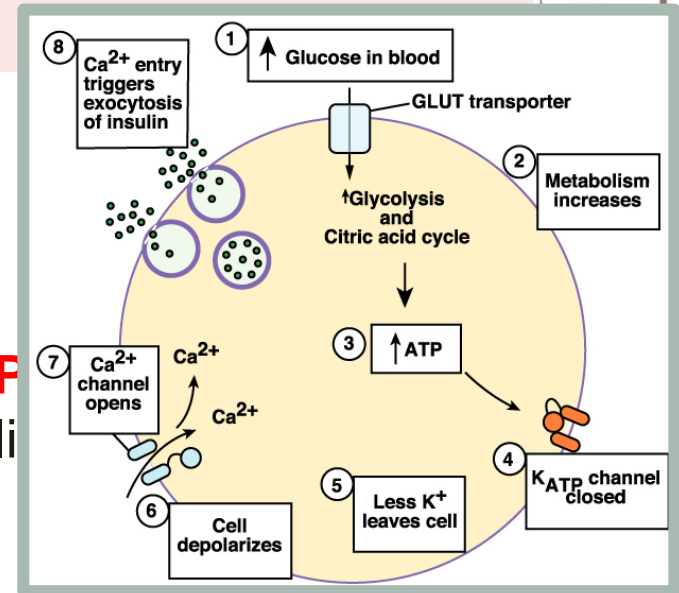
Diazóxido

1ª línea

Unión SUR1, **mantiene abierto canal K-ATP** impide depolarización y la liberación de insulina

Requiere un canal K-ATP INDEMNE

Respondedores/No respondedores a diazóxido → 5 días dosis máx



Metab hepático – Excreción renal

Inicio acción: 1 h

Duración efecto: 8 horas

Dosis: 5 – 15 mg/kg/día en 3 dosis VO

RAMs:

Hipertricosis, retención hídrica, pérdida apetito, insuficiencia cardíaca, hiperuricemia, leucopenia

Tratamiento médico

Octreotide

2ª línea

Análogo de somatostatina

Producción por células δ pancreáticas
Reduce secreción insulina y glucagón
Reduce motilidad estómago, duodeno, vesícula biliar
“ampliar el período durante el cual se asimilan los nutrientes”

Metab hepático – Excreción renal

Inicio acción: 30 min

Duración efecto subcutáneo: 6-12h

Dosis: 5 – 35 mcg/kg/día SC

RAMs:

Agudas: anorexia, náuseas, dolor abdominal, distensión,
taquifilaxia (transitoria), hepatitis
Largo plazo: colelitiasis, barro biliar, supresión GH, TSH, ACTH.

* Asociado con NEC, evitar primeras 6 – 8 semanas de vida

Octreotide Lar

Liberación prolongada, admin IM cada 4 semanas

60 mcg/kg/mes. Aprobado > 1 año

Tratamiento médico

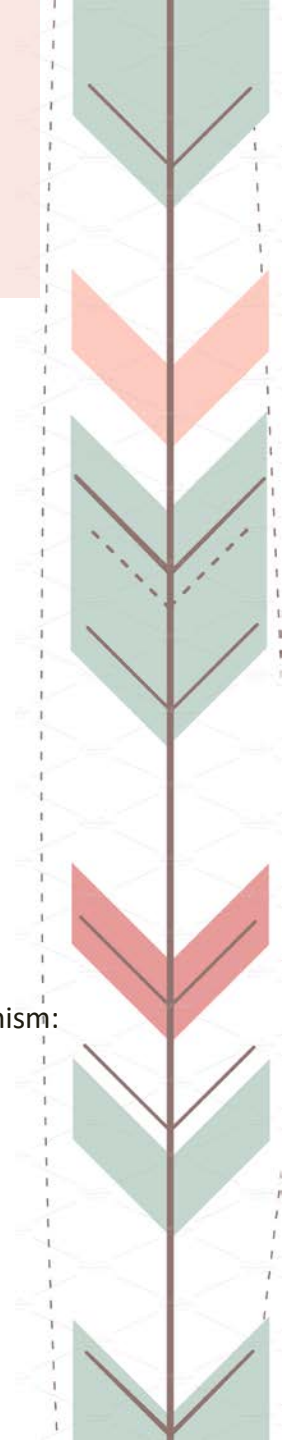
Otros

Corticoides: No son efectivos en HIC

Bloqueadores Canales de Ca: eficacia limitada, no debieran ser usados.

Sirolimus: estudios no han demostrado su eficacia. Riesgo de infecciones severas asociadas a su uso.

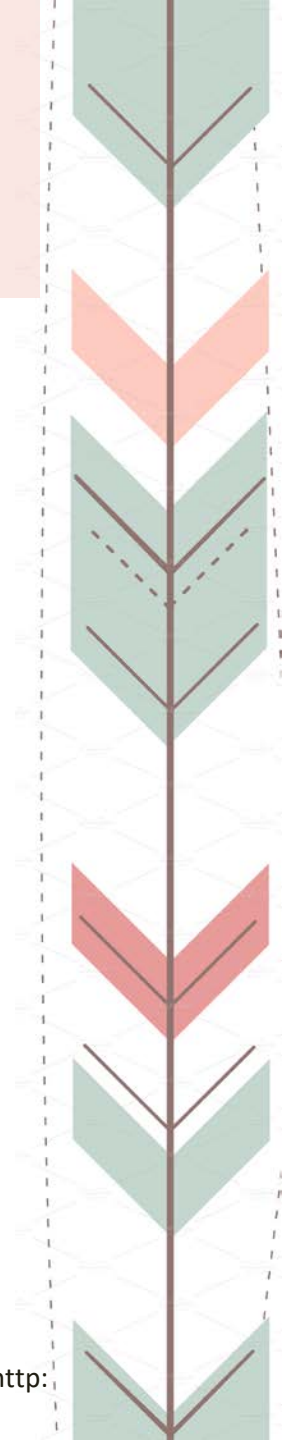
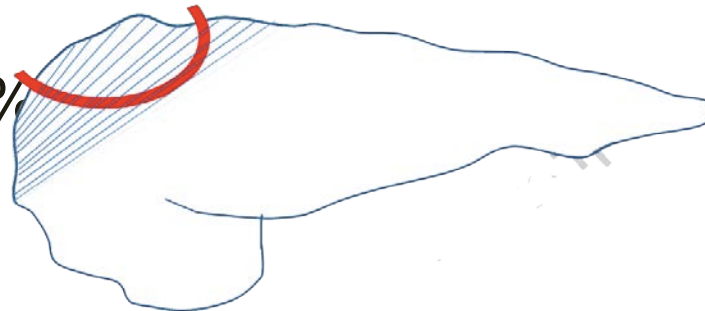
Szymanowski M, Estebanez MS, Padidela R, et al. mTOR inhibitors for the treatment of severe congenital hyperinsulinism: perspectives on limited therapeutic success. J Clin Endocrinol Metab 2016;101(12):4719–29.

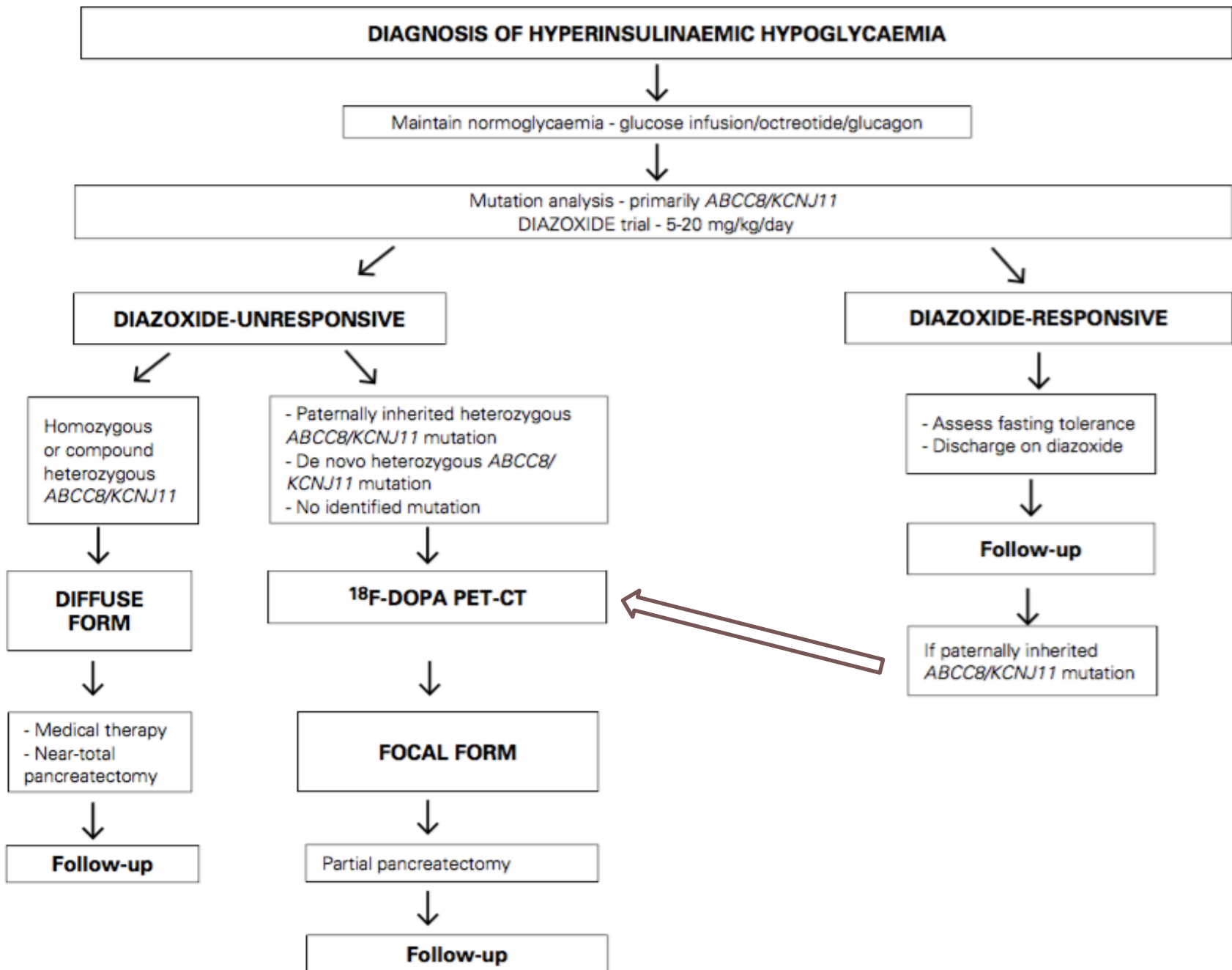


Tratamiento quirúrgico

Pancreatectomía

- ✧ **Parcial** → **curativa** en formas focales
biopsia intraoperatoria
buscando células β anormales
- ✧ **Subtotal** → 95-98% del tejido pancreático, casos resistentes a tratamiento médico
 - Insuficiencia exocrina
 - Diabetes Mellitus en > 90%





Pronóstico

Tendencia a terapia médica conservadora en vez de pancreatectomía

RESEARCH

Open Access



Conservatively treated Congenital Hyperinsulinism (CHI) due to K-ATP channel gene mutations: reducing severity over time

Londres, N = 21

Pacientes con mutaciones dominantes/recesivas canal K-ATP

Manejados con diazóxido y análogos somatostatina, excluidos tto qx

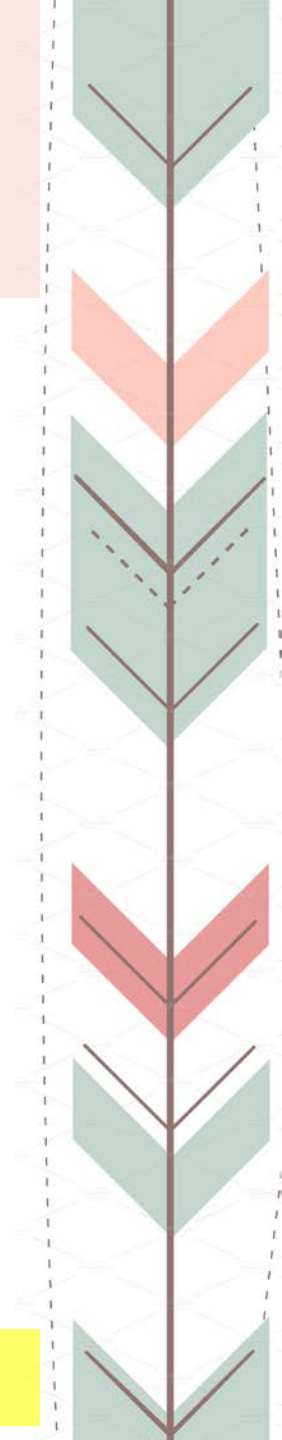
71% resolución a los 3 años de vida

29% reducción intensidad tratamiento

Tipo de mutación no es predictor de la resolución de la enfermedad

No se identificaron marcadores que puedan predecir la evolución

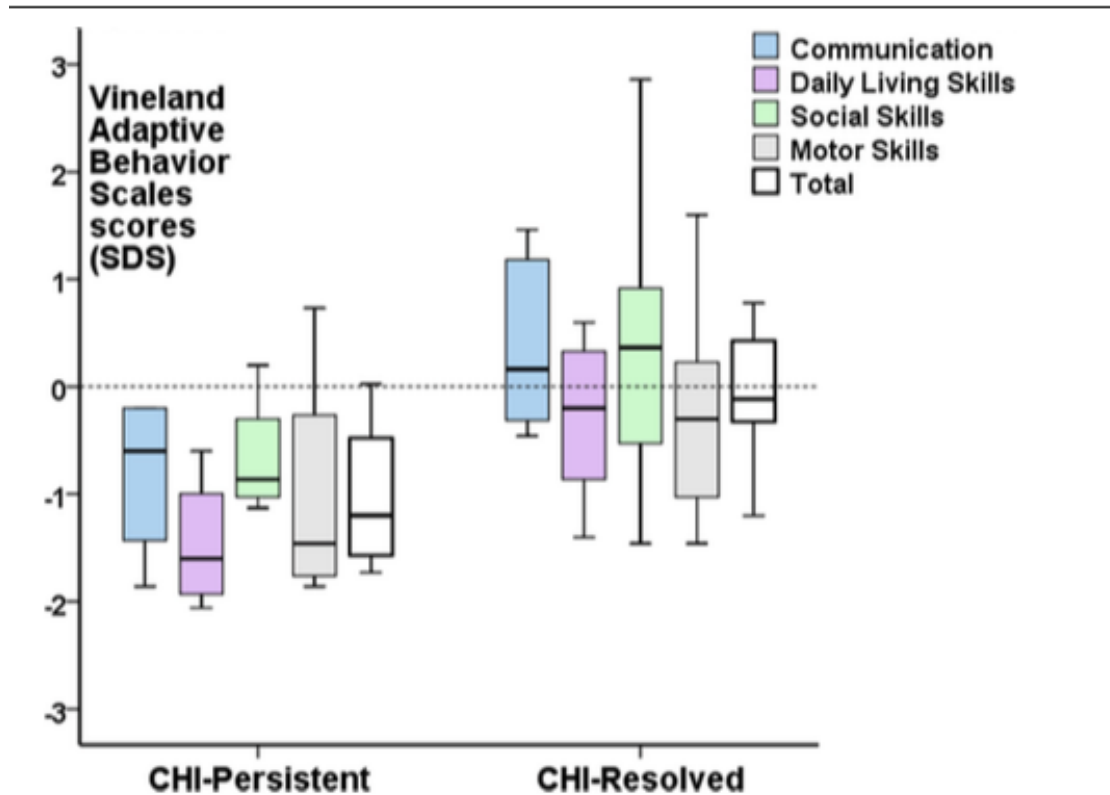
Tendencia a la reducción de la severidad con el



Pronóstico

38% RDSM global moderado

Diferencia no significativa entre grupos con/sin resolución de enfermedad



Casos Clínicos: estudio molecular

Caso

nº1

Result:	Heterozygous disease-causing variant identified
Variant details:	Gene : <i>KCNJ11</i> Location : Exon 1 DNA Description : c.440T>C Protein Description : p.(Leu147Pro) Consequence : Missense

KCNJ11 → Kir 6.2 Canal K ATP

Estudio padres → Defecto genético heredado del

Mutación canal K ATP determina **mala respuesta a diazoxide**
Herencia paterna → PET scan, probabilidad de lesión focal (VPP 94% para HI focal)

Caso

nº2

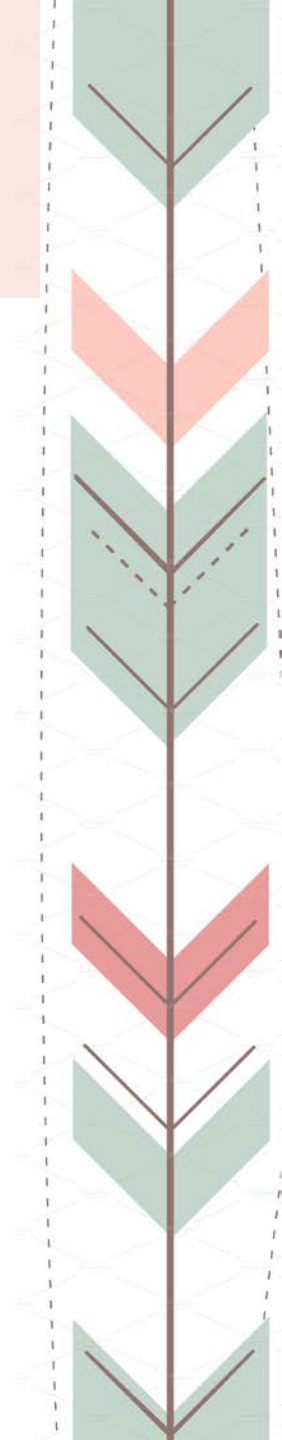
Result:	Heterozygous disease-causing variant identified
Variant details:	Gene : <i>GLUD1</i> Location : Exon 7 DNA Description : c.965G>A Protein Description : p.(Arg322His) Consequence : Missense


GLUD 1 → Glutamato deshidrogenasa

Confirma Hiperinsulinismo/hiperamoniemia
Canal K ATP indemne → **buena respuesta a diazoxide**
Sin estudio padres → ¿herencia o mutación de novo? (70% casos es de novo)

Conclusiones

- ✧ Hipoglicemia es el trastorno metabólico más frecuente de la edad neonatal
- ✧ Diagnóstico y tratamiento oportuno pueden prevenir secuelas neurológicas permanentes
- ✧ Hiperinsulinismo congénito es la principal causa de hipoglicemia severa y persistente de la infancia
- ✧ Supresión de vías de contrarregulación no permite la existencia de fuentes alternativas de energía para el cerebro, con mayor susceptibilidad a daño neurológico
- ✧ Enfermedad heterogénea, estudio y tratamiento debe ser individualizado
- ✧ Tendencia a manejos más conservadores





¡Gracias por su atención!