



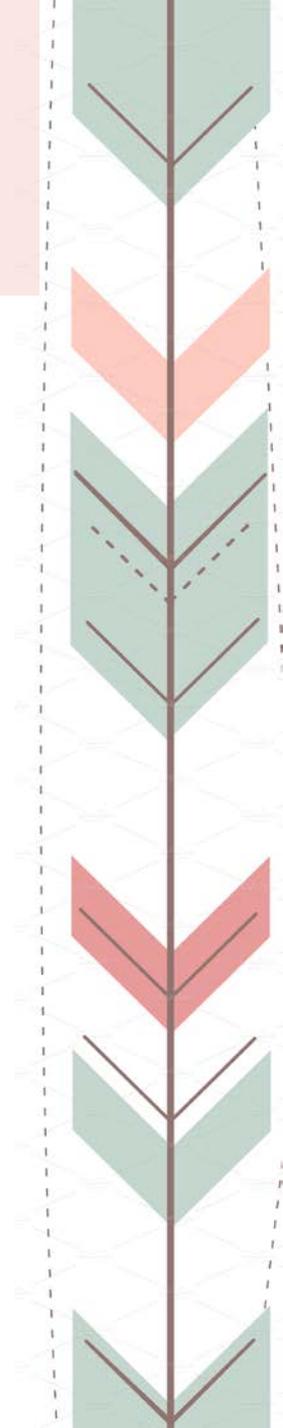
Hipoglicemia

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

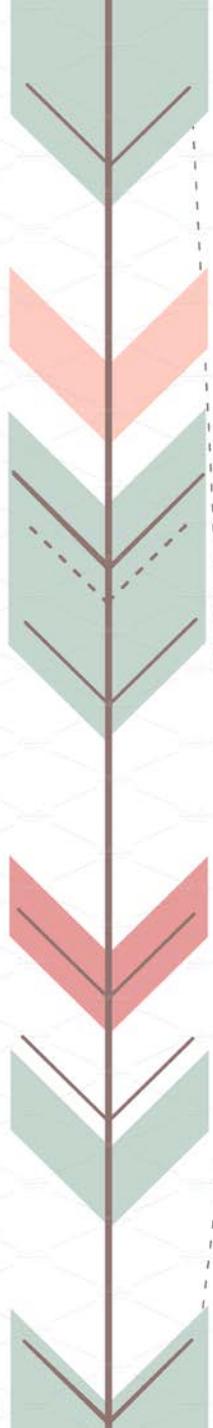
12 horas de vida
Trastorno termorregulación Hipoglicemia 17 mg/dL

Alimentación enteral + bolo SG 10%

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

Aporte glucosa EV + Carga fenobarbital + dosis de mantención

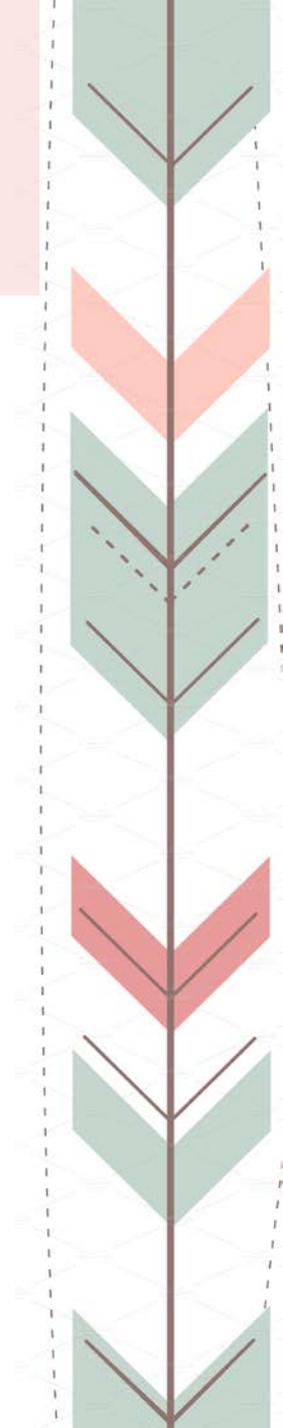
Muestra crítica



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

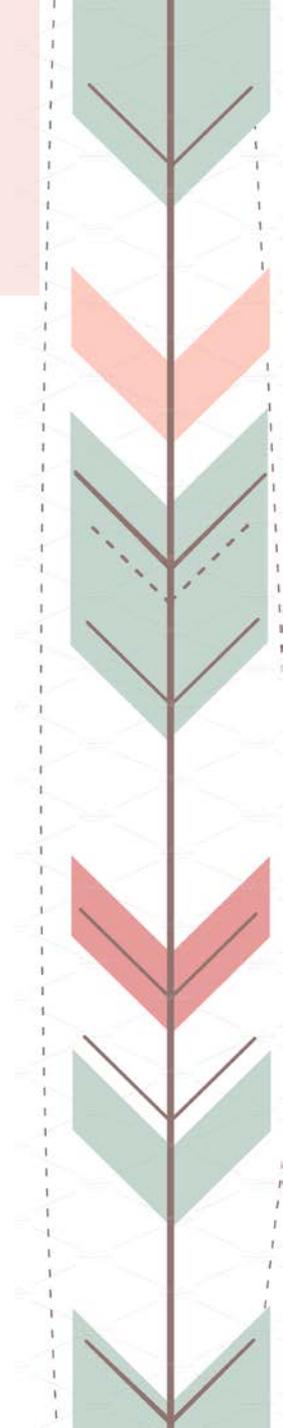
- ✧ Inicia AEC , carga glucosa hasta 22mg/kg/min
- ✧ 10 días → hipoglicemia: nueva muestra crítica

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**

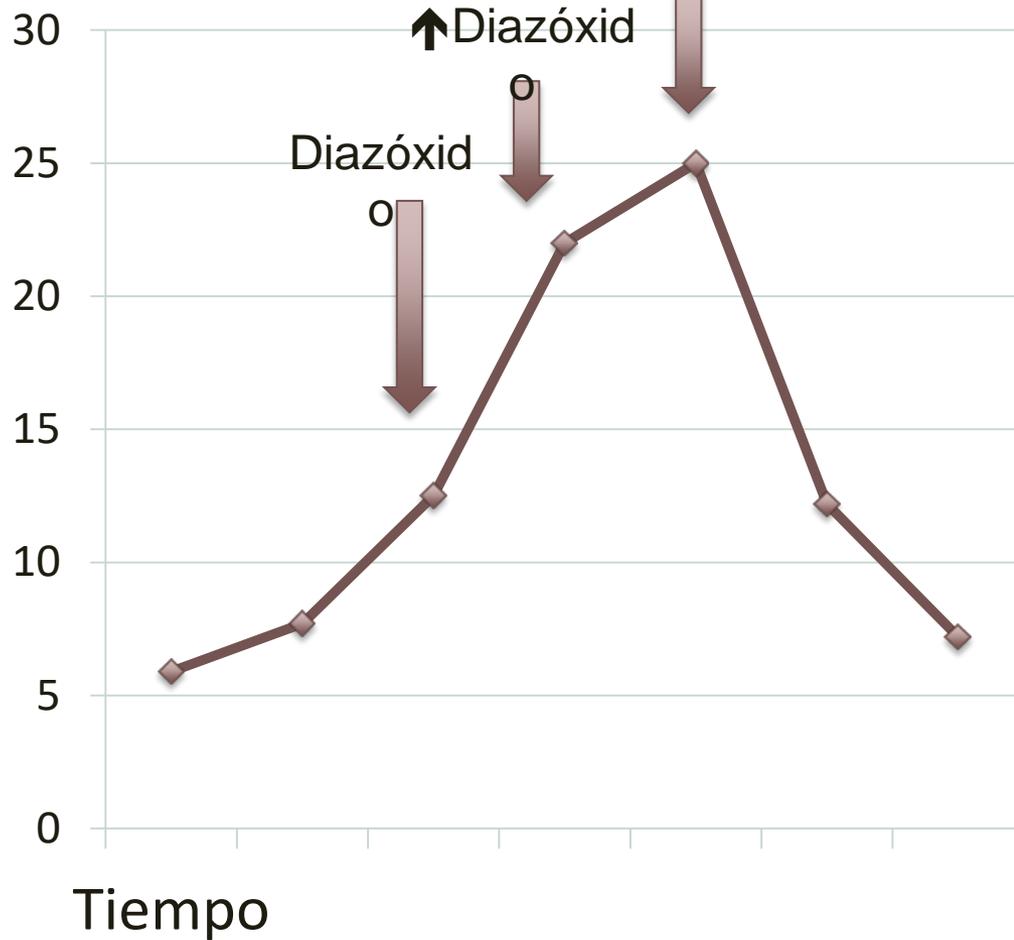
Caso Clínico n°1

- ✧ **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.** (Sin disponibilidad de Octeotride en HPM en el momento)
- ✧ Estudio genético a paciente y padres.
- ✧ Inicia **Octreotide Lar** IM mensual

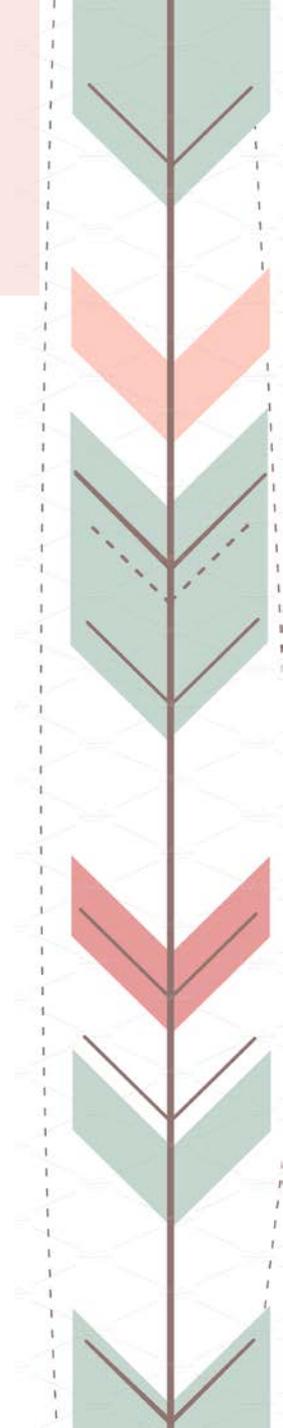


Caso Clínico nº1

Octreotide Lar

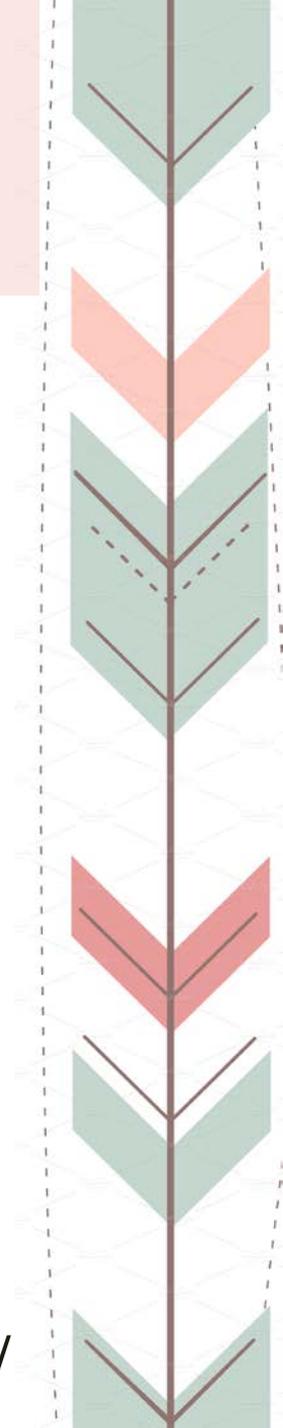


◆ Carga de glucosa



Caso Clínico n°1

- ✧ 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 continuación s/ cereales)



Caso Clínico nº2

- ✧ Preescolar ♀, 2 años 11 meses
- ✧ RNT 39 sem AEG, parto eutócico, Apgar 9-9. Madre Diabetes gestacional en embarazo anterior, actual sin controles. Se asume HMD
- ✧ 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
FR: HMD

Descenso CG hasta suspender flebo sin nuevas hipoglicemias
Alta 10 ddv

Caso Clínico nº2

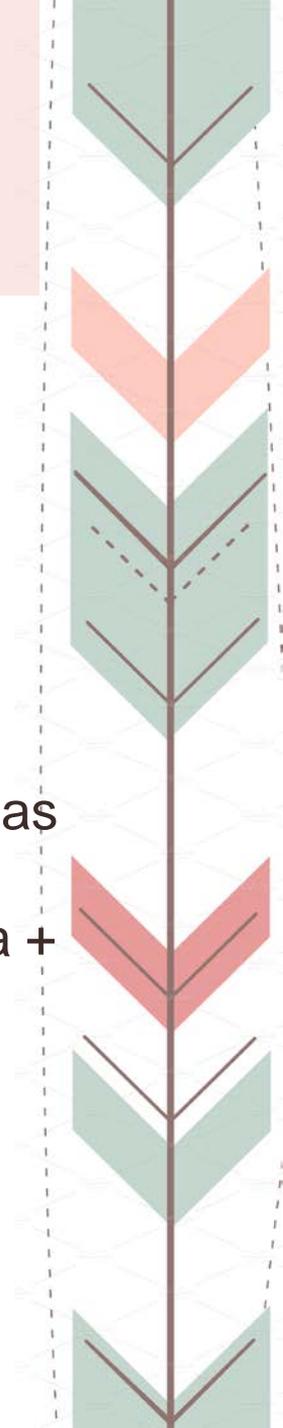
- ✧ Mal incremento ponderal, riesgo a desnutrir
- ✧ 1 año 9 meses → 5 episodios convulsiones T-C generalizadas, exámenes SU → Glicemia 32 mg/dL.
- ✧ Se hospitaliza para estudio, EEG normal.

✧ 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	Negativos	Negativos
Amonio	* No llega muestra. Previo en 81	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

Triada Whipple (Adultos)

Síntomas/signos hipoglicemia

Glicemia plasmática baja confirmada

Alivio síntomas con glicemia normal

Neonatos y lactantes → Signos y síntomas inespecíficos

↓ aporte energético SNC

Respuesta adrenérgica

Controversia valor plasmático hipoglicemia

Mala correlación glicemia/inicio síntomas

Mala correlación glicemia y secuelas neurológicas

Consenso: cambios funcionales SNC glic <47

<50mg/dl

Riesgo 50 -60 mg/dl

Seguro >60mg/dl

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% anormalidades corticales, 40% talámicas, hemorragias, infartos. 65% RDSM 18 meses (Motor – cognitivo)

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	Necesidad glucosa (mg/kg/min)
Prematuros	10
RNT	8
Lactantes	6-8
Escolar/adolescente	4 -6
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

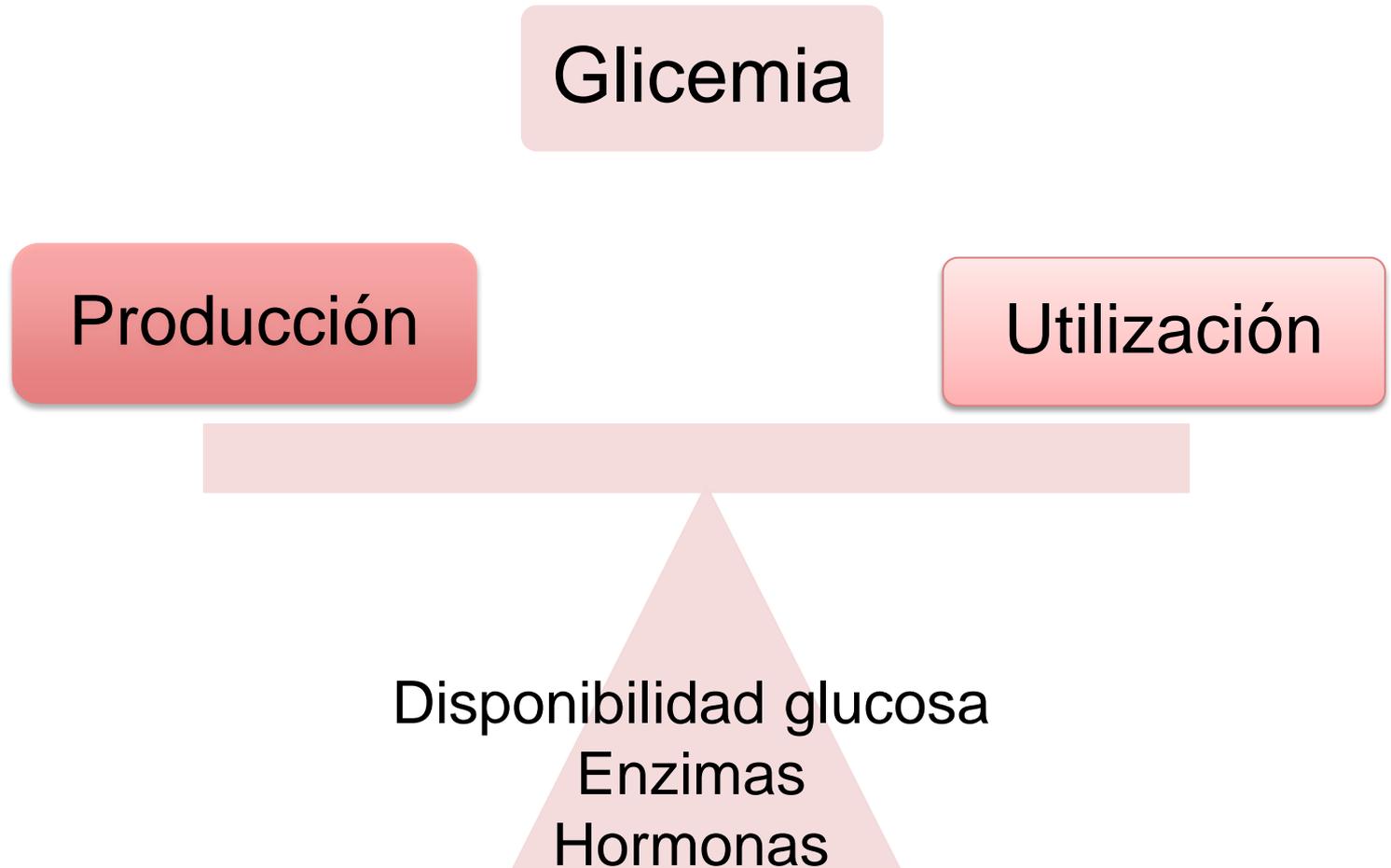
↓ en 25 – 30 mg/dL glicemia, nivel estable 55 – 65 mg/dL
Umbral supresión secreción insulina: 55 – 65 mg/dL
Hipoglicemia de transición: inmadurez célula β



RN
>48h

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

Regulación glicemia



Regulación glicemia

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

MUESTRA CRÍTICA

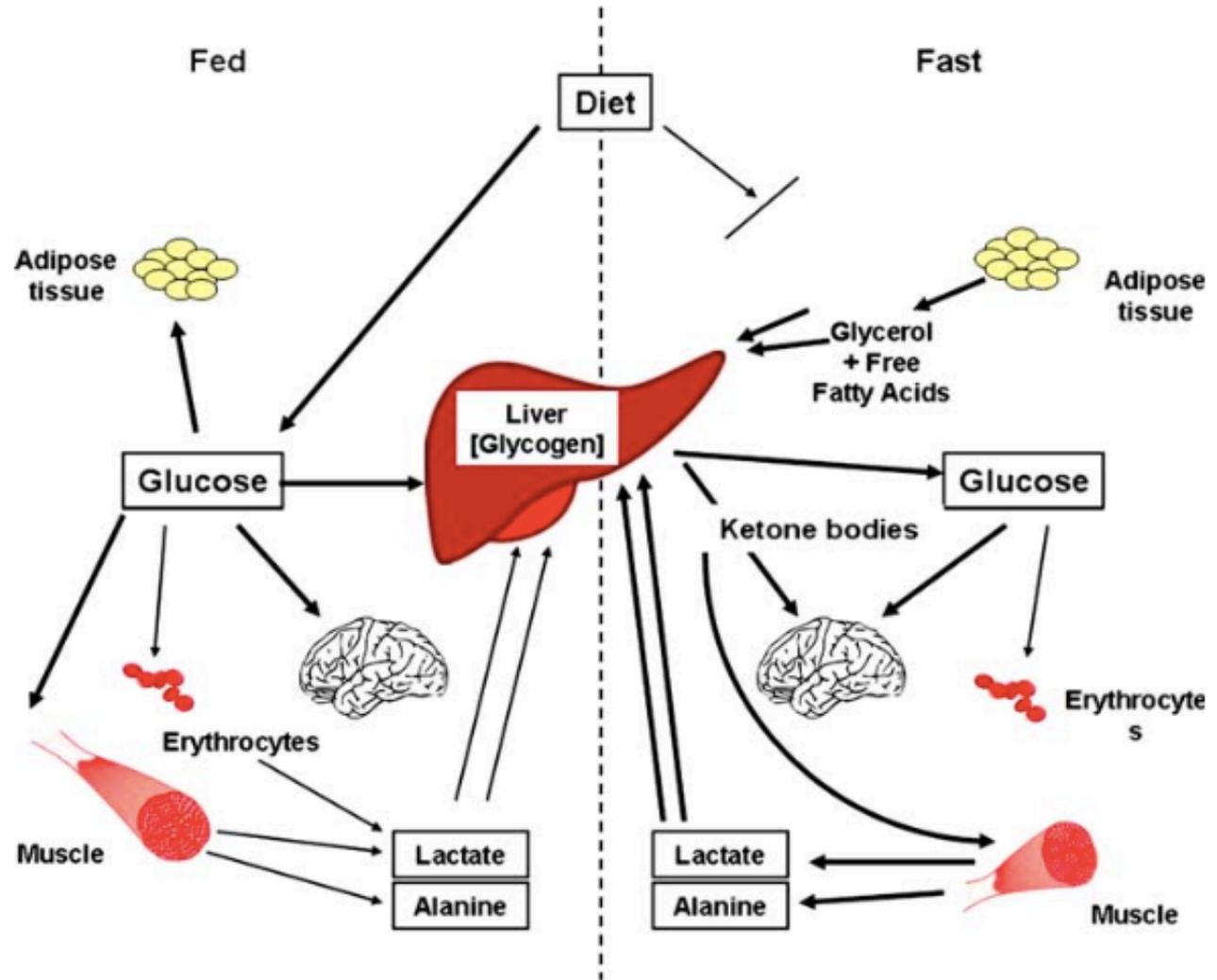
LIPOLISIS: GH - epinefrina

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

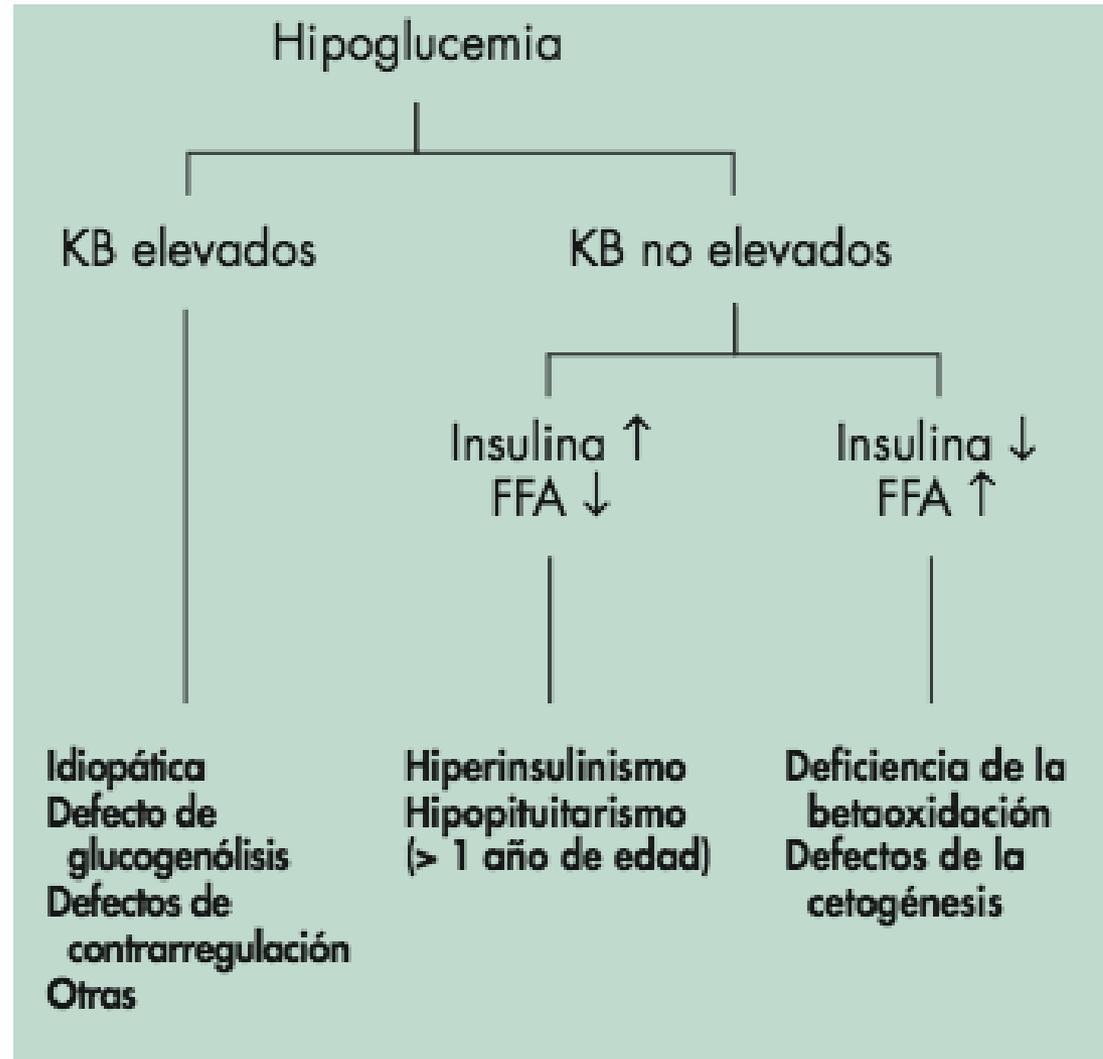
- A. Disminución de la producción hepática de glucosa o disminución de sustratos
 1. Defectos en la gluconeogénesis
 2. Defectos en la glicogenólisis
 3. Defectos en la oxidación de las grasas
 4. Defectos del metabolismo de los aminoácidos
 5. Defectos en la cetogénesis
- B. Déficit de hormonas de contrarregulación
 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» «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:

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

Edad	CG(mg/kg/min)
Prematuros	10
RNT	8
Lactantes	6-8
Escolar/adol escente	4 -6
Adulto	2 - 4



Hiperinsulinismo Congénito

Hiperinsulinismo Congénito

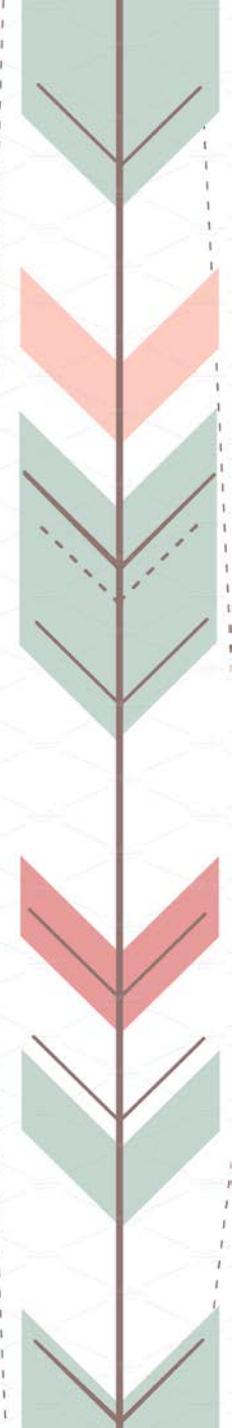
Hipoglicemia hiperinsulinémica – Nesidioblastosis 1938 – 1970 HI
Causa más frecuente de hipoglicemia grave y persistente de la infancia

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*)

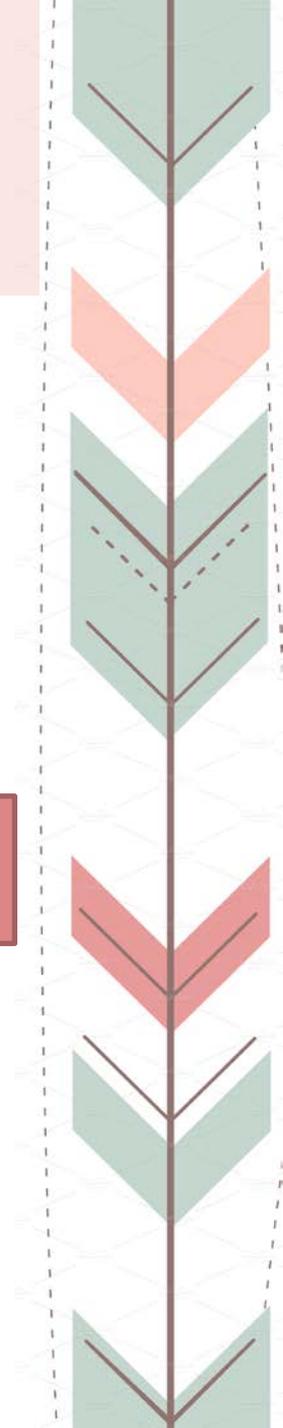
Perinatal stress

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

Syndromic

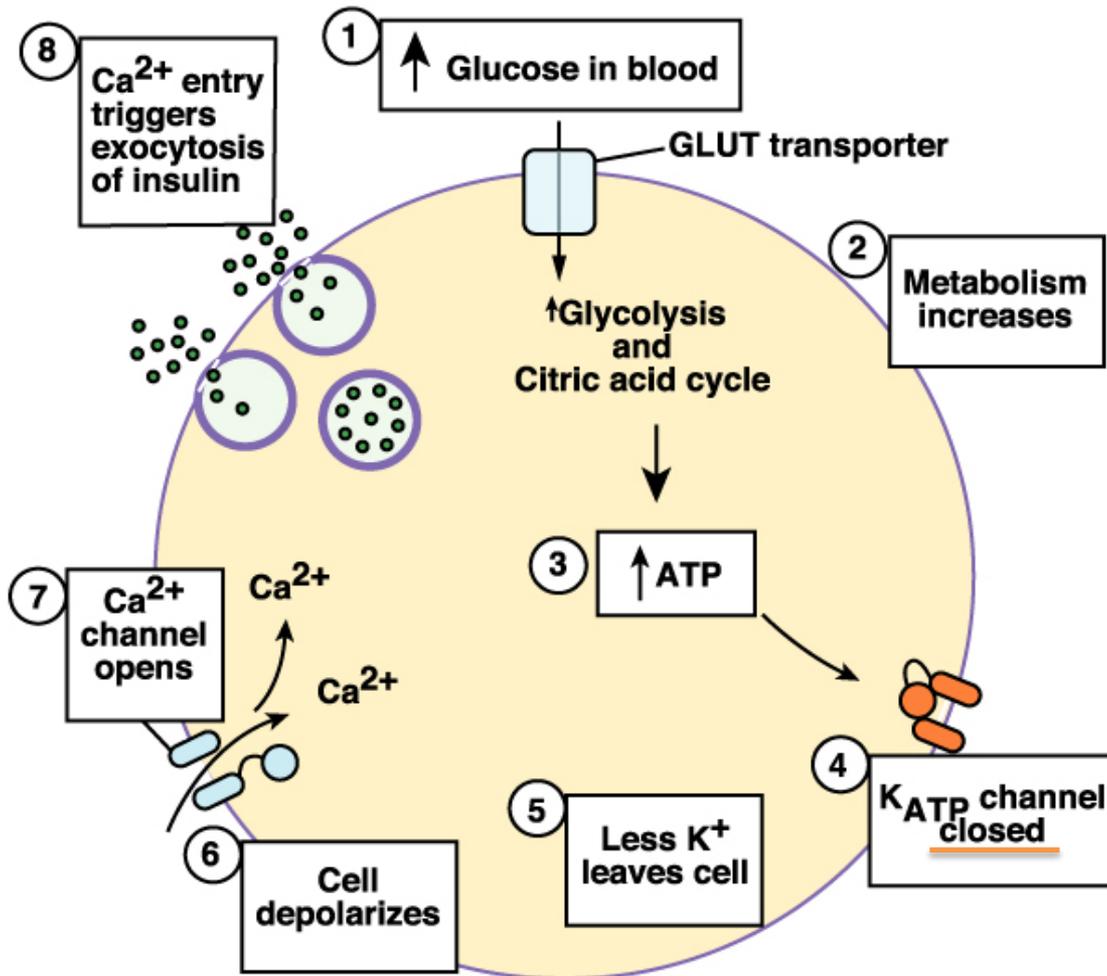
- Beckwith-Wiedemann
- Turner
- Soto
- Kabuki

Hiperinsulinism
o
TRANSITORIO



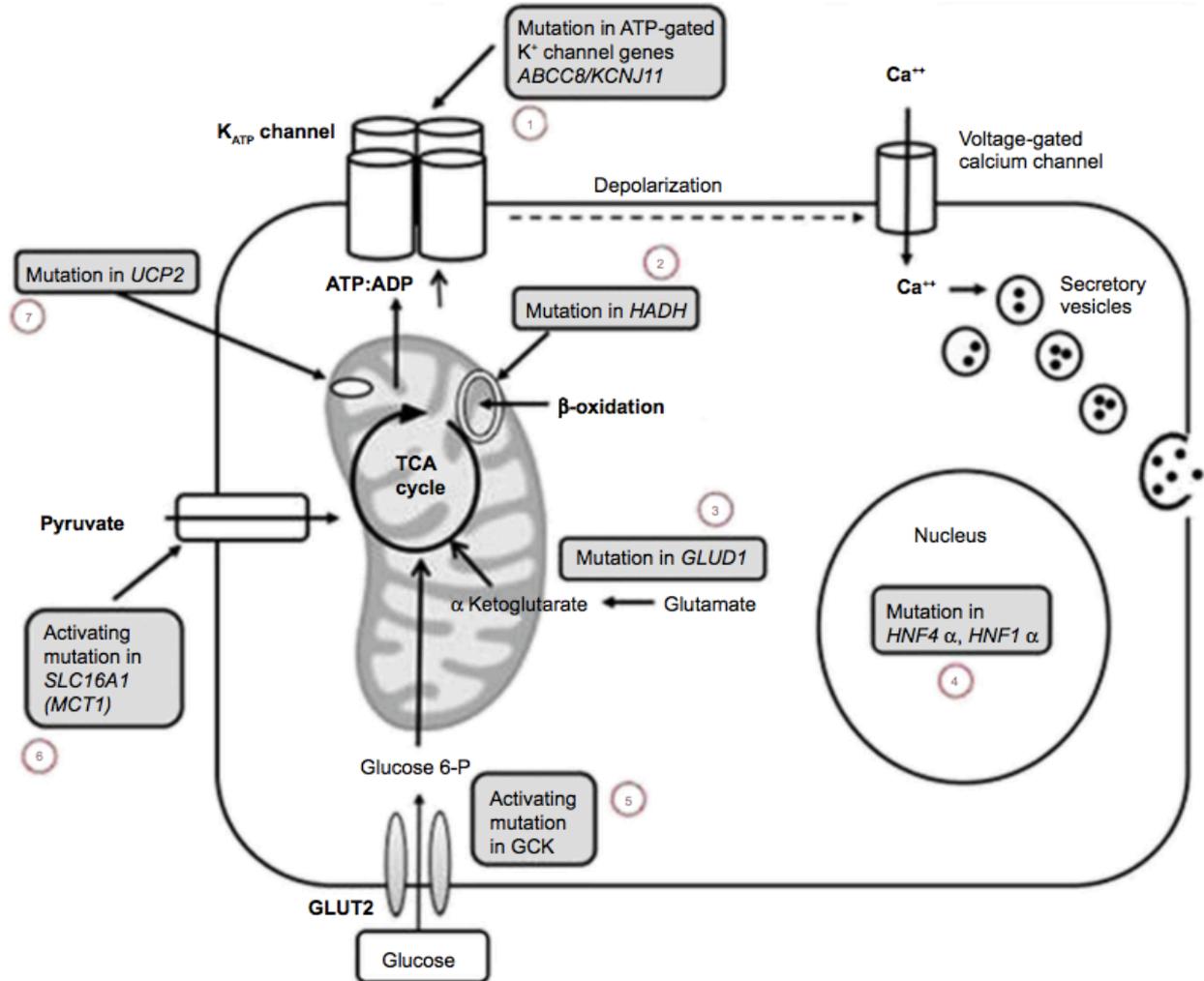
Secreción insulina

Beta cell secretes insulin



Etiología: Alteraciones genéticas

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



Etiología: Alteraciones genéticas

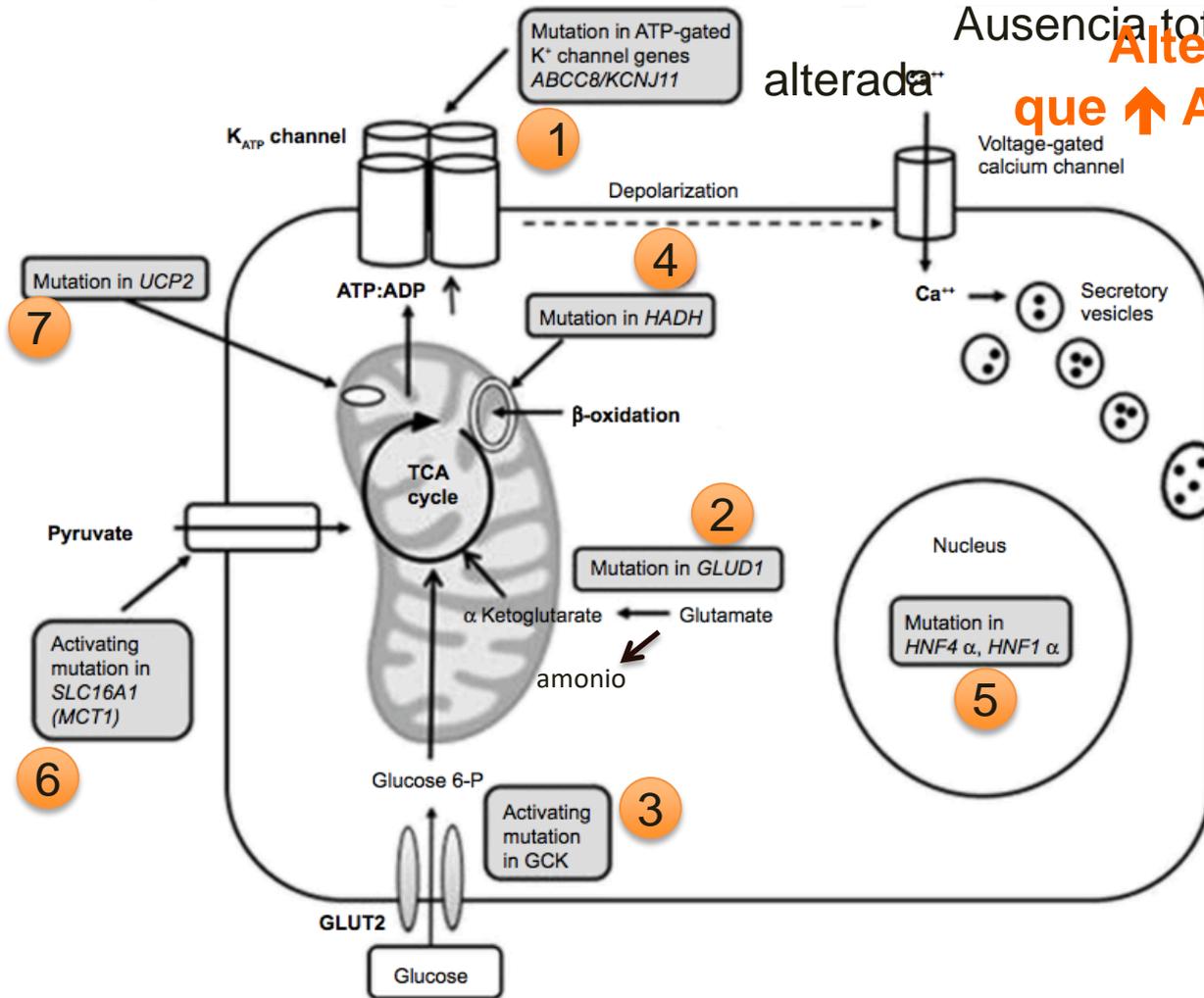
Mutaciones canal K-ATP “canalopatías”

causa más frecuente, cromosoma 11

- 1 KCNJ11 → Kir 6.2
ABCC8 → Sur.1

Ausencia total del canal o función

Alteraciones enzimáticas
que ↑ ATP “metabolopatías”



- 2 GLUD 1 →
**Glutamato
deshidrogenasa (GDH)**

- 3 **Hiperinsulinismo/
hiperamoniemia**
- 4 **Mutacion L-3-
hidroxiacil - coenzima A
deshidrogenasa (HADH)**

- 5 Mutación factor
nuclear 4 α de hepatocito

- 6 MCT1 →
Transportador
monocarboxilato
- 7 UCP2

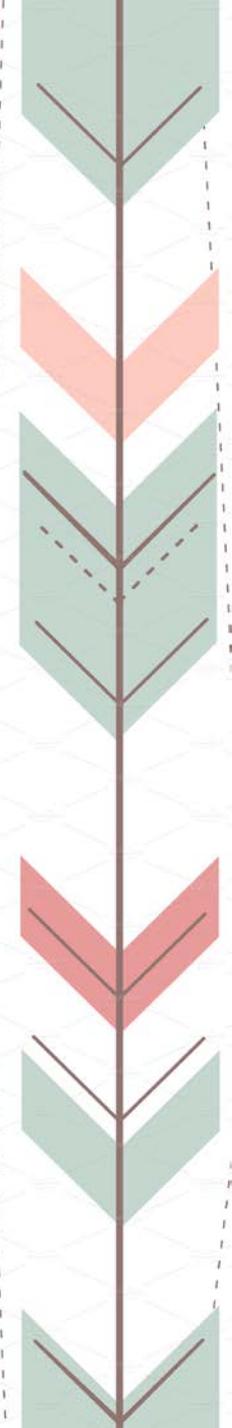
Sindromes Genéticos

Beckwith-

Wiedemann

Alteraciones cromosoma 11, expresión aumentada de factores de crecimiento: mayor masa de células β , probable alteración de canal K-ATP

- ✧ 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, resistente diazoxide (K-ATP)

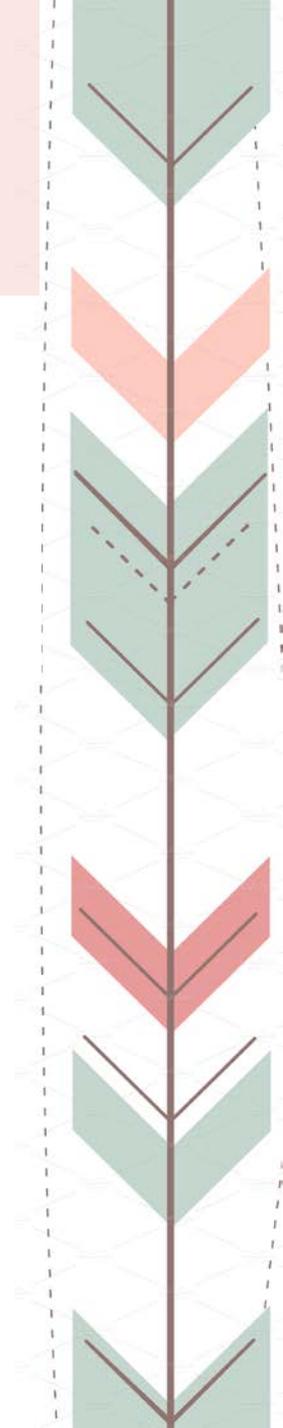
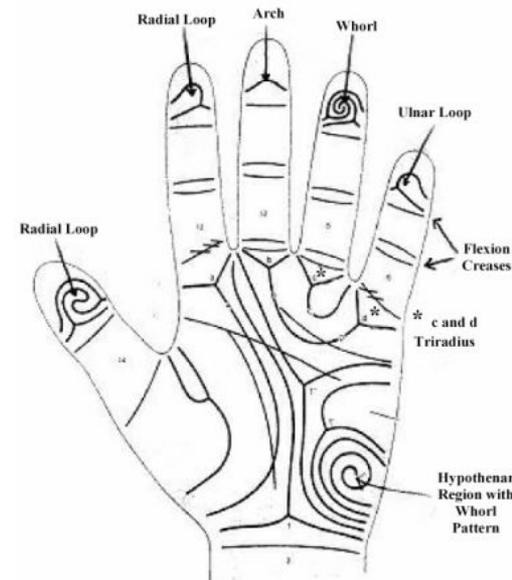
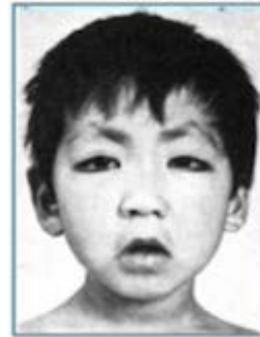


Sindromes Genéticos

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** → Mecanismo patológico desconocido.
Respondedores a dizoxide



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

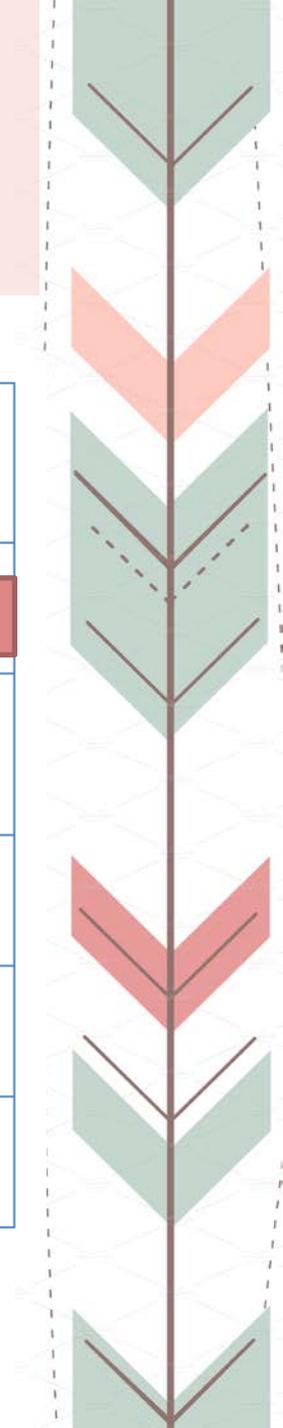
Glucemia en ayuno o postprandial < 46 mg/dl con insulina > 1 mUI/L **Índice insulina/glucosa > 0,3**

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

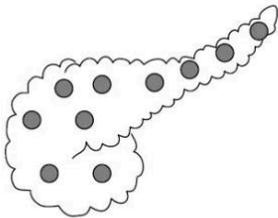


Clasificación

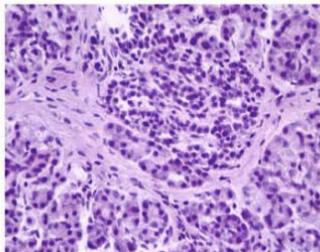
Indistinguibles clínicamente, producidas por mecanismos moleculares distintos. Importancia para definir tratamiento

Difuso

Forma más común
Alteración línea germinal → todas las células

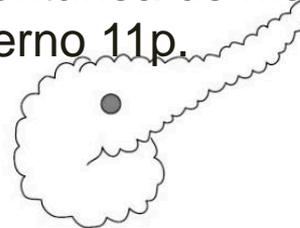


Diffuse CHI

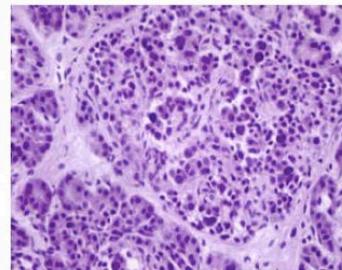


Focal

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

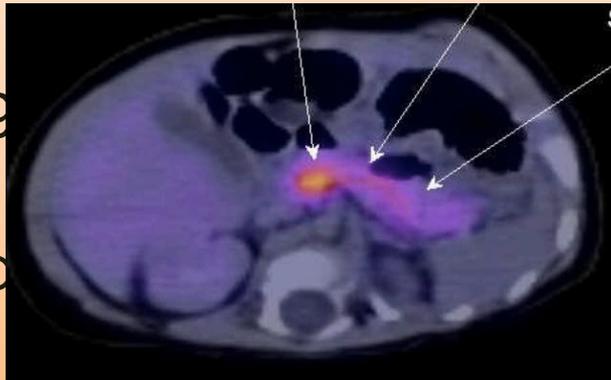
Imágenes

RNM/TAC no son de utilidad

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

S 89% E

focal de



L-DOPA →

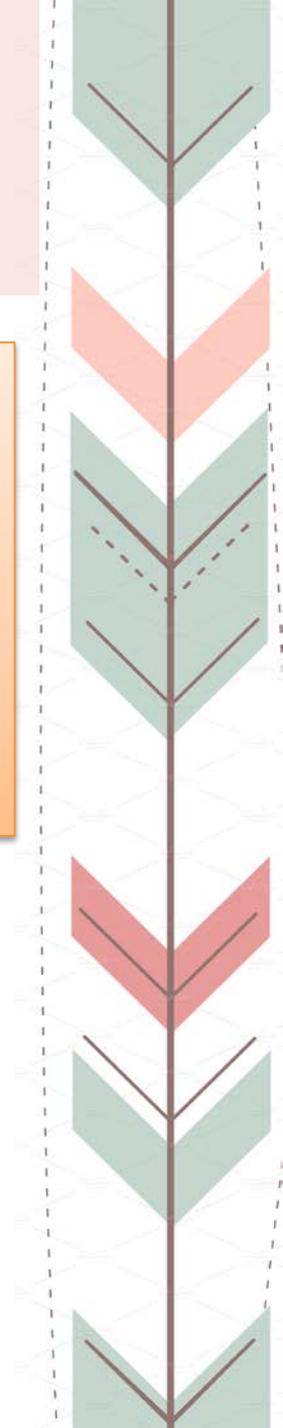
DOPA en ϵ β por dopa-

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

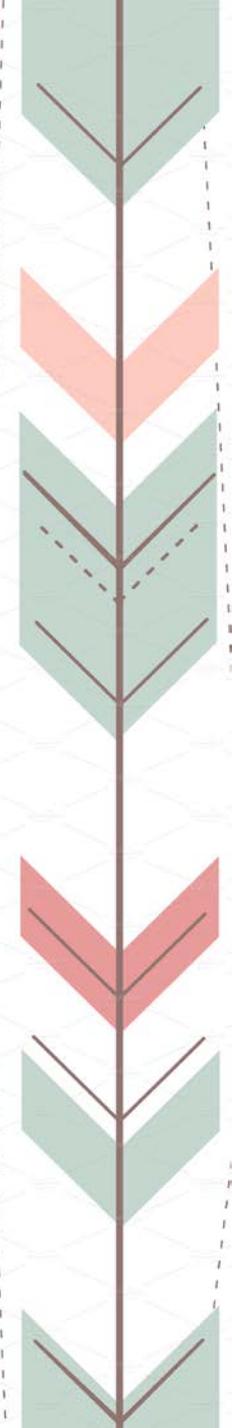
- ✧ **Individualizado** según tolerancia al ayuno
- ✧ Soluciones altas en calorías
- ✧ Alimentación enteral continua o en bolo
- ✧ Vía de alimentación: boca – SNG - GTT

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)

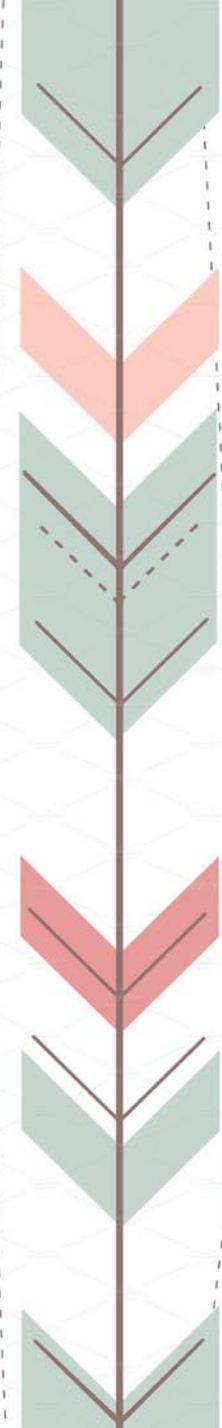
Amilasa necesaria para digestión, puede no estar completamente presente en <2 años

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

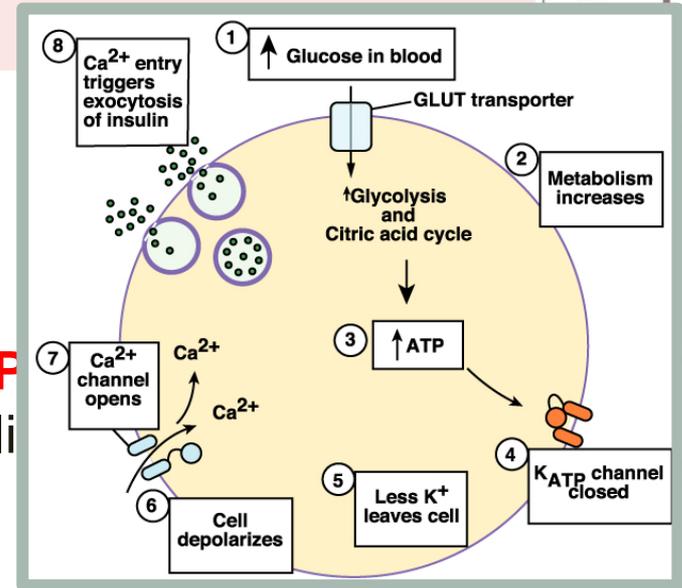


1ª línea

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

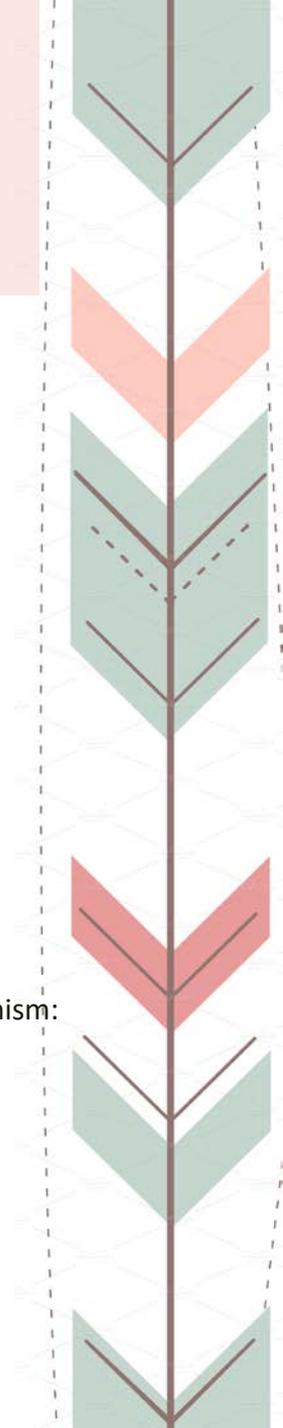
Otros

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.

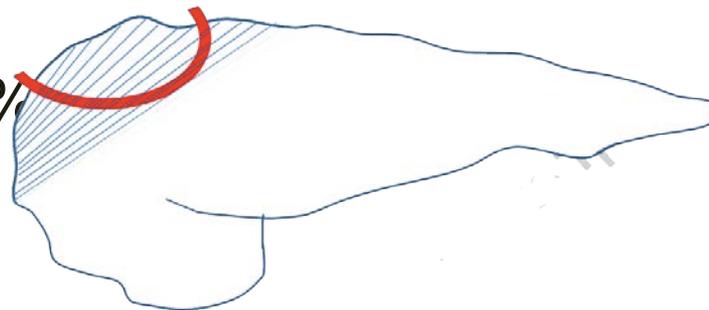
Szymanowski M, Estebanez MS, Padidela R, et al. mTOR inhibitors for the treatment of severe congenital hyperinsulinism: perspectives on limited therapeutic success. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(12):4719–29.

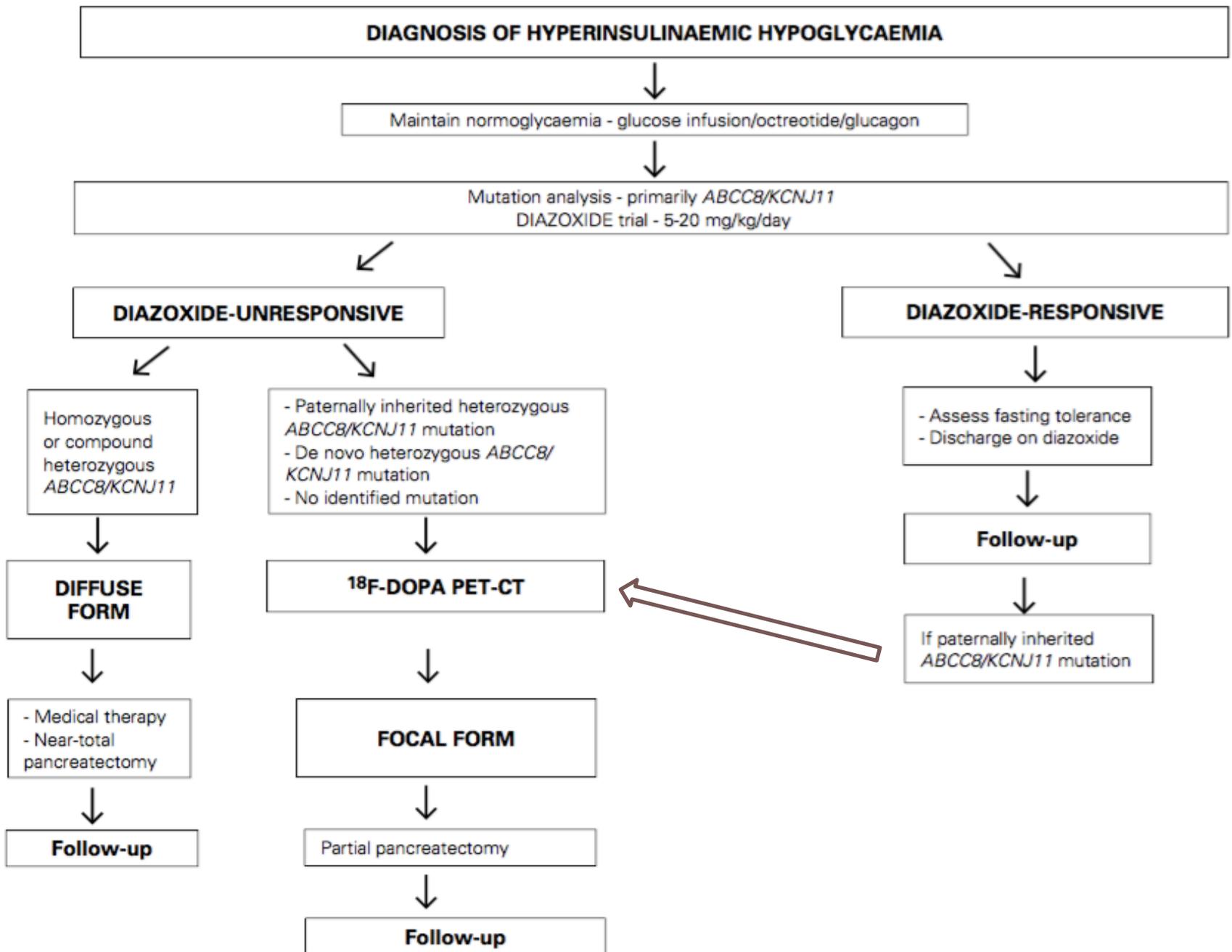


Tratamiento quirúrgico

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

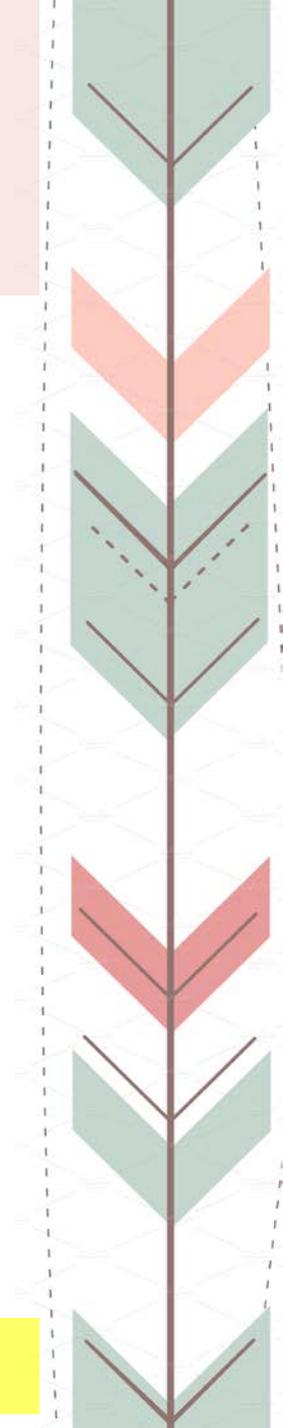
71% resolución a los 3 años de vida

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

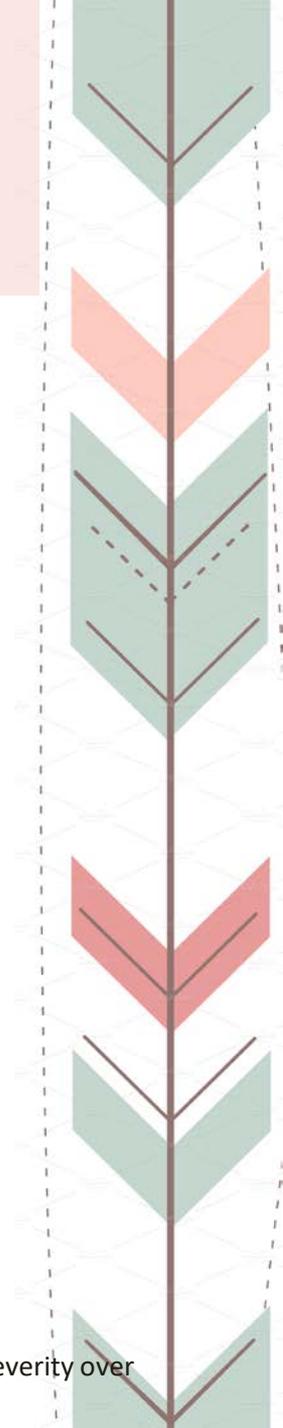
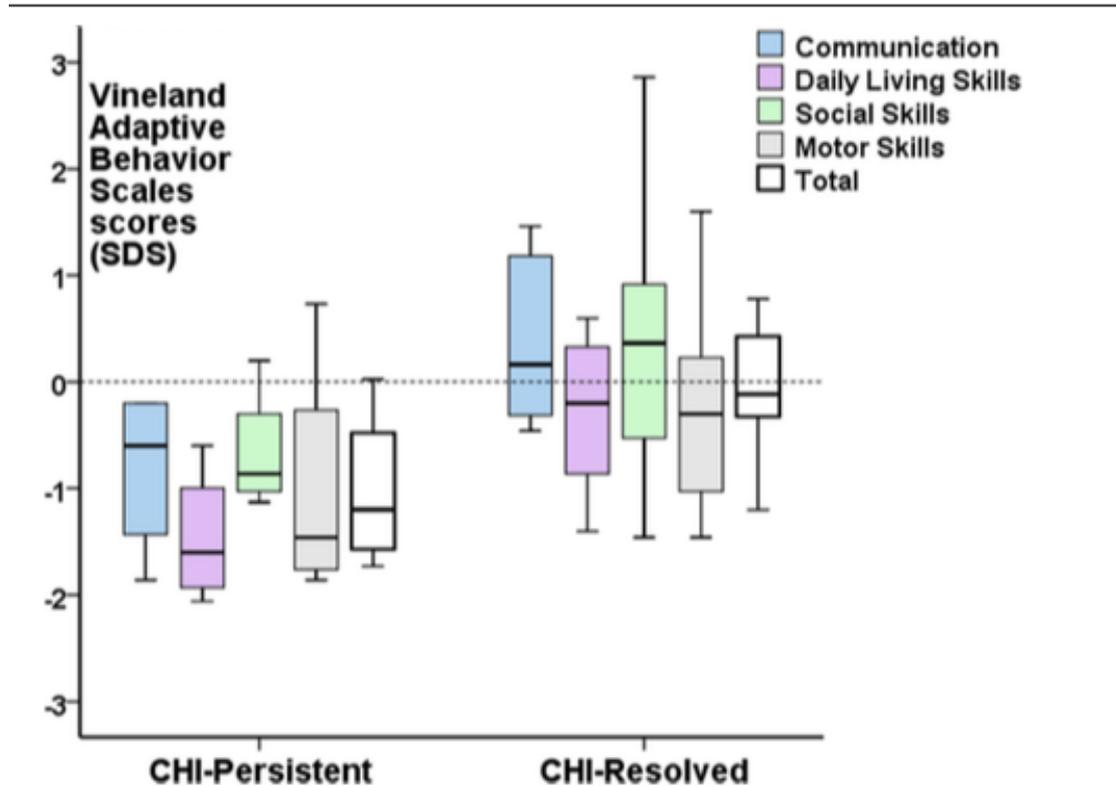
Tendencia a la reducción de la severidad con el



Pronóstico

38% RDSM global moderado

Tendencia a mejor DSM en grupo con resolución de la enfermedad, sin embargo diferencia no significativa entre grupos con/sin resolución de enfermedad



Casos Clínicos: estudio molecular

Caso

nº1

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

KCNJ11 → Kir 6.2
Canal K ATP

Estudio padres → Defecto genético heredado del

padre

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

Caso

nº2

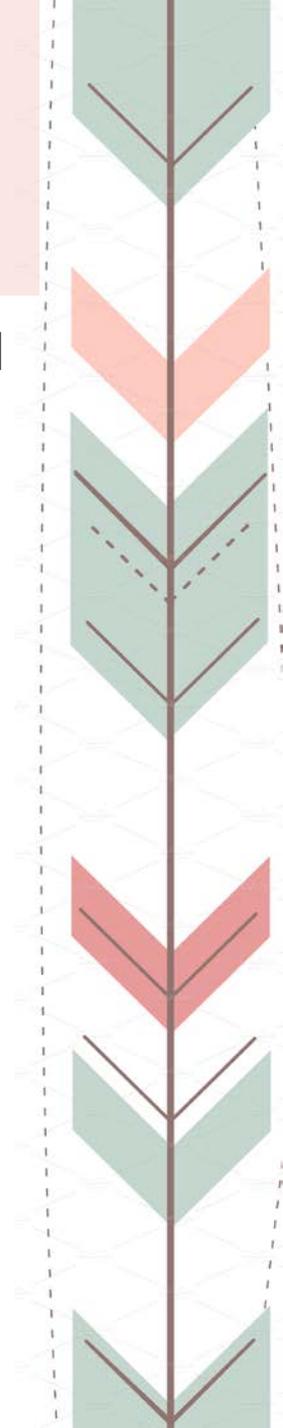
Result:	Heterozygous disease-causing variant identified
Variant details:	<p>Gene : <i>GLUD1</i> Location : Exon 7 DNA Description : c.965G>A Protein Description : p.(Arg322His) Consequence : Missense</p>

GLUD 1 →
Glutamato
deshidrogena
sa

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!