

Notas clínicas

HYPOGLYCEMIA DUE TO HYPERINSULINISM-HYPERAMMONEMIA SYNDROME: APROPOS OF A CASE DIAGNOSED IN ADULTHOOD

The differential diagnosis of hypoglycemias associated with hyperinsulinism in adults includes both insulinomas and other more unusual causes such as congenital hyperinsulinism (CH). CH is the most frequent cause of hyperinsulinemic hypoglycemia in children and is increasingly being described in adults.

An adult diagnosed with fasting hypoglycemias due to endogenous hyperinsulinism with abnormally high plasma ammonium concentrations, possibly indicating a hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome (HI/HA). Genetic analysis showed a heterozygote mutation in amino acid 445 (serine for leucine) of the glutamate dehydrogenase gene, confirming the diagnosis. In view of these results and the information found in the literature, the differential diagnosis of hypoglycemias in adults should include both HI/HA syndrome and CH clinical syndromes.

Key words: Adult onset hypoglycemia. Hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome. Adult onset hyperglycemia.

Hipoglucemias por síndrome de hiperinsulinismo-hiperammonemia: a propósito de un caso diagnosticado en la edad adulta

JAVIER PI^a, ANA GIL^b, PILAR ÁLVAREZ^a, ENRIQUE RUIZ^a, LUIS CASTILLO^a Y LAURA DE LA MAZA^a

^aSección de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario de Burgos. Burgos. España.

^bServicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Burgos. Burgos. España.

El diagnóstico diferencial de las hipoglucemias relacionadas con hiperinsulinismo en adultos incluye tanto los insulinomas como otras causas menos habituales, como el hiperinsulinismo congénito (HC), causa más frecuente de hipoglucemia hiperinsulínica en niños descrita cada vez más en adultos.

Adulto diagnosticado de hipoglucemias de ayuno por hiperinsulinismo endógeno con concentraciones de amonio anormalmente elevadas, por lo que se sospechó un síndrome de hiperinsulinismo-hiperammonemia (HI/HA).

El análisis del material genético mostró una mutación heterocigota en el gen de la glutamatodeshidrogenasa (GDH), con un cambio en el aminoácido 445 (serina por leucina) de la GDH, que confirmó el diagnóstico.

A la vista de los resultados, es recomendable la inclusión en el espectro diagnóstico de las hipoglucemias en adultos tanto del síndrome HI/HA como de otros cuadros del HC.

Palabras clave: Hiperinsulinismo en el adulto. Hipoglucemias en el adulto. Síndrome de hiperinsulinismo-hiperammonemia.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de hiperinsulinismo-hiperammonemia (HI/HA) es un trastorno genético que cursa con hipoglucemias de repetición, hiperinsulinismo y concentraciones anormalmente elevadas de amonio secundarias a una actividad anormalmente alta de la enzima glutamatodeshidrogenasa (GDH)¹⁻³. Este síndrome es una de las causas de hiperinsulinismo congénito (HC) y se caracteriza por hipoglucemias de repetición e hiperinsulinemia. El HC está causado por diversas alteraciones enzimáticas del metabolismo, tanto de base genética como de causa desconocida³⁻⁷.

En los adultos, las hipoglucemias con hiperinsulinismo suelen deberse a insulinomas. Otras causas son la hipoglucemia facticia

Correspondencia: Dr. J. Pi Barrio.
Sección de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario de Burgos.
Avda. del Cid, s/n. 09005 Burgos. España.
Correo electrónico: pivallina@ono.com

Manuscrito recibido el 31-1-2006 y aceptado para su publicación el 8-5-2006.

por toma de sulfonilureas, insulina o metiglinidas, la hipoglucemia de origen autoinmunitario y el denominado síndrome de hipoglucemia de origen pancreático no secundario a insulinomas⁸⁻¹⁰.

Aunque el HC es un trastorno propio de la infancia, en los últimos años se viene comunicando casos de presentación más tardía en adultos que forman parte de familias afectadas por algunas de las mutaciones genéticas conocidas^{6,11} o desconocidas⁷.

Presentamos el caso clínico de un adulto con hipoglucemias recurrentes diagnosticado de síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemia. El cuadro clínico iniciado en la infancia había pasado inadvertido. Se repasa las causas no habituales de hipoglucemias con hiperinsulinismo en los adultos y se resalta la importancia de incluir en el diagnóstico diferencial los cuadros de HC.

CASO CLÍNICO

Varón de 38 años de edad con retraso mental profundo. Fue remitido por su médico de atención primaria por sospecha de hipoglucemias. Antecedentes de parto traumático, hipoxia connatal y convulsiones desde el primer mes de vida. No tenía hábitos tóxicos, antecedentes de diabetes mellitus, endocrinopatías u otras enfermedades relevantes. En tratamiento con primidona, ácido valproico y mianserina. Su madre refería que desde las primeras semanas de vida venía padeciendo episodios diarios, casi siempre en ayunas, de agitación psicomotriz que desaparecían con la ingesta de alimentos azucarados. En las últimas semanas se habían objetivado glucemias capilares de 40-50 mg/dl durante los episodios. En la exploración física destacaba retraso mental severo, atrofia muscular de predominio distal y escoliosis dorsolumbar. No presentaba signos de desnutrición y las constantes vitales eran normales. El paciente fue ingresado para estudio de hipoglucemias.

RESULTADOS

Sus parámetros analíticos generales (hemograma, velocidad de sedimentación globular, plaquetas, coagulación, perfiles hepático, renal y nutricional, iones en sangre, iones en orina y gasometría) resultaron normales, así como la radiología simple de tórax y abdomen y el electrocardiograma.

Sus concentraciones hormonales basales resultaron dentro de los valores de referencia (entre paréntesis, valores normales): cortisol, 15,3 µg/dl (6-30); ACTH, 56,4 pg/ml (< 60); T4 libre, 1,1 ng/dl (0,8-2); TSH,

1,95 mU/ml (0,3-5); GH, 0,1 ng/ml (0,1-10); IGF-1, 110 ng/ml (100-493); FSH, 3,63 mUI/ml (< 10); LH, 4,85 mUI/ml (< 10); testosterona, 7,89 ng/ml (1,56-8,77), y prolactina, 19,6 ng/ml (1,6-20). El aminograma plasmático no mostró alteraciones.

Se realizó un test de ayuno, que hubo que suspender a las 4 h del inicio por agitación psicomotriz, sudoración y glucemia capilar de 42 mg/dl. Los datos analíticos del test se detallan en la tabla 1.

La determinación de sulfonilureas en orina fueron negativas y las pruebas de imagen (ecografía y tomografía computarizada helicoidal de abdomen) no mostraron alteraciones. La negatividad de las pruebas de localización del posible insulinoma hicieron que se considerara otras posibilidades etiológicas del hiperinsulinismo, entre ellas el HC, y se determinaron las concentraciones de amonio, que resultaron muy elevadas: entre 300 y 350 µmol/l (normales, 16-60 µmol/l), por lo que se sospechó un síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemia.

El estudio genético fue realizado en la Clínica de Hiperinsulinismo del Dr. Charles Stanley en el Children's Hospital of Philadelphia (Pennsylvania, Estados Unidos). El material genético analizado demostró una mutación heterocigota en el gen de la GDH consistente en una sustitución C/T en la posición 1506 del ADNc, que produce a su vez una sustitución de serina por leucina en el aminoácido 445 de la enzima GDH, lo que confirmó el diagnóstico de sospecha. No se observaron mutaciones en las muestras de ADN materno y de su hermana y no se pudo analizar el ADN paterno porque el padre había fallecido, así que no se pudo averiguar si la mutación era de novo o heredada. Clínicamente ningún familiar tenía o había tenido hipoglucemias.

El paciente inició tratamiento con dieta controlada en proteínas y diazóxido por vía oral en dosis de 300 mg/24 h, repartidas en 3 veces. La evolución ha sido satisfactoria y no se han repetido episodios de hipoglucemias. La glucemia se mantiene por encima de 80 mg/dl, la insulinemia, entre 4,6 y 6,7 µUI/ml y el amonio permanece invariable respecto al diagnóstico.

DISCUSIÓN

El síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemia (HI/HA) es la segunda causa más frecuente de hiperinsulinismo congénito². Fue descrito por primera vez en 1996 por Zammarchi et al¹² como una forma familiar

TABLA 1. Resultados del test de ayuno

	Glucemia venosa	Insulinemia	Péptido C	Cetonemia
Basal	52	13,30	2,27	< 0,05
Final del test	38	16,27	2,36	< 0,05
Valores normales	70-110 mg/dl	2,99-30 mU/ml	0,7-4,0 ng/ml	0,91-4,02 mmol/l

de hipoglucemias sensibles a la leucina e hiperamoniemia, y posteriormente Stanley et al¹, en 1998, comunicaron que una mutación de la enzima GDH en el gen *GLUD1* del cromosoma 10 era la causa del trastorno. Esta mutación produce un aumento de actividad enzimática de GDH que origina, a su vez, un incremento de la oxidación de glutamato y da lugar a una excesiva secreción de insulina en el páncreas y además una insuficiente metabolización de amonio en el hígado. El cuadro clínico es muy característico e incluye hipoglucemias de repetición, tanto en ayunas como tras ingesta de proteínas, y elevadas concentraciones de amonio en plasma, entre 3 y 8 veces lo normal, no influidas por las de glucosa. El exceso de amonio se ha asociado tradicionalmente con ausencia de síntomas¹⁻³. La enfermedad tiene una buena respuesta al tratamiento oral con diazóxido^{3,13}. Nuestro paciente presenta todos los datos clínicos y analíticos de la enfermedad. No se llegó a objetivar las hipoglucemias tras la ingesta de proteínas por la rapidez del diagnóstico clínico y analítico y el inicio del tratamiento.

Este síndrome puede presentarse tanto de forma familiar, con patrón de transmisión autosómica dominante, como de forma esporádica. Los casos familiares presentan hipoglucemias menos graves o sintomáticas por menor actividad enzimática de la GDH^{1,2}. En nuestro caso no se pudo disponer de ADN paterno, pero la gravedad de las hipoglucemias orientan hacia una forma esporádica.

El HC no es una causa habitual de hipoglucemias en adultos. No obstante, algunas formas de HC sí se han descrito actualmente en esta fase de la vida: Burman et al¹⁴ en 1992 describieron un caso clínico de 2 adultos gemelos con hipoglucemias graves e hiperinsulinismo tras ejercicios físicos extenuantes, y recientemente Otonkosky et al⁷ han comunicado un cuadro clínico similar, también familiar, con un patrón de transmisión autosómica dominante, causado por una respuesta anormal de la insulina al piruvato generado durante el esfuerzo. No ha sido descubierta todavía la base genética de esta enfermedad. Magee et al¹¹ comunicaron recientemente sobre una familia afectada de hipoglucemias únicamente posprandiales, sensibles a la leucina y con buena respuesta al tratamiento con diazóxido, al igual que ocurre en el síndrome HI/HA. El estudio genético no demostró mutaciones de la GDH y sí en el exón 33 de la fracción SUR1 del receptor de las sulfonilureas. En 1996, Service et al⁹ describieron 5 casos clínicos de adultos con episodios de neuroglucopenia severa que diferían notablemente de las características típicas de los insulinomas: los episodios eran únicamente posprandiales y el test de ayuno de 72 h fue negativo. Los pacientes fueron pancreatomectomizados y el examen histológico mostró lesiones difusas de hipertrofia/nesidioblastosis de las células beta. No se identificaron mutaciones genéticas. El cuadro clínico fue denominado entonces como nuevo síndrome de hipoglucemias de origen pancreático no secundarias a insulinoma (HPNSI). Este síndrome

actualmente se reconoce como una causa emergente de hipoglucemias e hiperinsulinismo en adultos, y representa un 0,5-5% de los casos^{15,16}. Los estudios genéticos llevados a cabo hasta ahora en pacientes con este síndrome no han logrado identificar mutaciones en los genes *SUR1* o *Kir6.2*, aunque esto no descarta otro tipo de mutaciones¹⁷. Finalmente, Højlund et al⁶ comunicaron otro nuevo síndrome de hiperinsulinismo familiar autosómico dominante por mutaciones en el receptor de insulina. Los afectados tenían hipoglucemias posprandiales severas no relacionadas con ejercicio físico, patrón en ayunas de normoglucemia-hiperinsulinismo e insulinoresistencia durante el *clamp* euglucémico-hiperinsulinémico, con edad de comienzo a los 3-30 años.

El síndrome HI/HA que presenta nuestro paciente ha sido descrito tradicionalmente como causa de hipoglucemias en la infancia. No obstante, Stanley², en una revisión reciente, describe a una familia afectada en la que el padre y el abuelo paterno del caso índice tenían hipoglucemias que no habían sido diagnosticadas a pesar de presentar síntomas desde la infancia. La posibilidad de considerar el síndrome HI/HA en un adulto recién diagnosticado de hiperinsulinismo ya fue apuntada anteriormente por McMullen et al³ debido a que algunos casos no eran diagnosticados adecuadamente en la infancia, y resaltaron que la medición del amonio en plasma es una forma simple de descartar la enfermedad. En nuestro paciente, creemos que la principal causa para el retraso en el diagnóstico ha sido su enfermedad neurológica, que influyó en que pasaran inadvertidos los cuadros de hipoglucemia. Otro aspecto interesante de este síndrome es las posibles consecuencias de la hiperamoniemia. Es característico de este proceso que la concentración de amonio permanezca estable, independientemente de la concentración de glucosa, tal como se ha observado en nuestro paciente. También es característico que la hiperamoniemia no cause síntomas. Otros procesos que cursan con hiperamoniemia lo hacen con elevadas concentraciones de glutamina y glutamato, aminoácidos que causan la toxicidad en el sistema nervioso central. El aumento de actividad de la GDH propia de este síndrome, que también tiene lugar en el cerebro, impide la acumulación de ambos aminoácidos, lo que explica en parte tal falta de toxicidad, aunque Stanley² recientemente dudaba de esta "inocuidad". El retraso mental profundo y el trastorno convulsivo que presenta nuestro paciente probablemente son secundarios a la hipoxia durante el parto. No disponemos de información suficiente en sus antecedentes para comprobar si las hipoglucemias de repetición podrían haber deteriorado aún más su trastorno neurológico. No obstante, al iniciar el tratamiento con diazóxido y desaparecer las hipoglucemias, no se pudo modificar la terapia anti-convulsiva, por lo que parecen coexistir ambos trastornos.

En resumen, el caso presentado es una causa no habitual de hipoglucemias e hiperinsulinismo diagnosti-

cado en un adulto y su planteamiento terapéutico difiere notablemente del que se plantea habitualmente en los adultos con hipoglucemias e hiperinsulinismo. Pensamos que en el diagnóstico diferencial actual del hiperinsulinismo se debe descartar estos síndromes no habituales para un óptima orientación diagnóstica y terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stanley CA, Lieu YK, Hsu BY, Burlina AB, Greenberg CR, Hopwood NJ, et al. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med*. 1998;338:1352-7.
2. Stanley CA. Hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome: insights into the regulatory role of glutamate dehydrogenase in ammonia metabolism. *Mol Genet Metab*. 2004;81 Suppl 1:S45-51.
3. MacMullen C, Fang J, Hsu BYL, Kelly A, De Lonlay-Debeney P, Saudubray JM, et al. Hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome in children with regulatory mutations in the inhibitory guanosine triphosphate-binding domain of glutamate dehydrogenase. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1782-7.
4. Tornovsky S, Crane A, Cosgrove KE, Hussain K, Lavie J, Heyman M, et al. Hyperinsulinism of infancy: novel ABCC8 and KCNJ11 mutations and evidence for additional locus heterogeneity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:6224-34.
5. Hussain K, Aynsley-Green A. Hyperinsulinaemic hypoglycemia in infancy and childhood –Resolving the enigma. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17:1375-84.
6. Højlund K, Hansen T, Lajer M, Henriksen JE, Levin K, Lindholm J, et al. A novel syndrome of autosomal-dominant hyperinsulinemic hypoglycemia linked to a mutation in the human insulin receptor gene. *Diabetes*. 2004;53:1592-8.
7. Otonkosky T, Kaminen N, Ustinov J, Lapatto R, Meissner T, Mayatepek E, et al. Physical exercise-induced hyperinsulinemic hypoglycemia is an autosomal-dominant trait characterized by abnormal pyruvate-induced insulin release. *Diabetes*. 2003;52:199-204.
8. Perry RR, Vinik AI. Diagnosis and management of functioning islet cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:2273-8.
9. Service FJ, Natt N, Thompson GB, Grant CS, Van Heerden JA, Andrews JC, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1582-9.
10. Service FJ. Classification of hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28:501-17.
11. Magge SN, Shyng SL, MacMullen C, Steinkrauss L, Ganguly A, Katz LE, et al. Familial leucine-sensitive hypoglycemia of infancy due to a dominant mutation of the beta-cell sulfonylurea receptor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4450-6.
12. Zammarchi E, Filippi L, Novembre E, Donati MA. Biochemical evaluation of a patient with a familial form of leucine-sensitive hypoglycemia and concomitant hyperammonemia. *Metabolism*. 1996;45:957-60.
13. Thornton P. Etiología y patogenia del hiperinsulinismo. *An Esp Pediatr*. 2000;52 Supl 1:10-2.
14. Burman WJ, McDermott MT, Bornemann M. Familial hyperinsulinism presenting in adults. *Arch Intern Med*. 1992;152:2125-7.
15. Jabri AL, Bayard C. Nesidioblastosis associated with hyperinsulinemic hypoglycemia in adults: review of the literature. *Eur J Intern Med*. 2004;15:407-10.
16. Kaczirek K, Soleiman A, Schindl M, Passler C, Scheuba C, Prager G, et al. Nesidioblastosis in adults: a challenging cause of organic hyperinsulinism. *Eur J Clin Invest*. 2003;33:488-92.
17. Service FJ. Hyperinsulinemic hypoglycemia in adults. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2004;65:88-95.