



# La historia del hiperinsulinismo congénito

Paul S Thornton MD

Director del Centro de Hiperinsulinismo  
Congénito

Centro Médico Infantil Cook,  
Fort Worth, Tx





# Hipoglucemia

- La primera vez que se midió el nivel de glucosa en sangre fue en el año 1880.
- La primera persona en registrar este dato en niños en 1910 fue Cobliner, de Alemania.
- Las primeras personas en escribir un paper en inglés fueron Mann y Magath, en 1924.
- En 1937, Hartman y Jaudon registraron por primera vez los signos y síntomas de la hipoglucemia en niños en J Pediatr. 1937 11:1
- El gran descubrimiento acerca de la importancia de la hipoglucemia llegó en 1954, de la mano de McQuarrie





# McQuarrie 1954

- "Al parecer, muchos pediatras en ejercicio no conocen la existencia de la entidad de hipoglucemia persistente severa de causa desconocida que aparece en forma espontánea en niños saludables".
- "Por lo general, la hipoglucemia no se reconoció hasta hacerse aparente el daño cerebral permanente".





# Hipoglucemia neonatal

- En el año 1954, Komrower y Farquhar describieron los cambios en los niveles de glucosa de los niños que se producían inmediatamente después del parto.
- Farquhar continuó describiendo al hijo de una madre diabética, enfocándose en el sobrecrecimiento intrauterino que más tarde se atribuyó a la insulina.
- El 30% de los bebés presentaron niveles de glucosa inferiores a 50mg/dl (2,8mmol/L) dentro de las 12 horas después del parto, y esto es normal en la mayoría de los casos.





# Hipoglucemia y daño cerebral

- En 1959, Cornblath describió por primera vez la hipoglucemia en hijos de madres con toxemia que más adelante desarrollaron daño cerebral. Esta es tal vez la primera descripción que se realizó del **hiperinsulinismo por estrés perinatal**.
- En 1963, Brown y Wallace demostraron que la hipoglucemia neonatal prolongada puede llevar a la supervivencia con deficiencia mental y parálisis cerebral.
- En la actualidad, el daño cerebral se produce en entre el 20 y el 40% de los pacientes con hiperinsulinismo.





# Insulina

- En 1869, Langerhans (un alemán estudiante de medicina) descubrió que ciertas células del páncreas no secretaban jugo pancreático, y que su función era desconocida.
- En 1889, Minkowski (otro alemán) descubrió que si se le extraía el páncreas a un perro, este se enfermaba de diabetes.





# La insulina "cura" la diabetes

- En 1921, Banting y Best descubrieron un extracto de páncreas que, al inyectarse en una persona con diabetes, reducía el nivel de azúcar en sangre.
- Trabajando en un laboratorio financiado por el profesor John Macleod, inyectaron por primera vez insulina en un niño llamado Leonard Thompson en el año 1922, y lo curaron de la diabetes.





- Hacia el año 1923, Eli Lilly inició la producción de insulina a gran escala y produjo la cantidad suficiente para tratar a la mayoría de las personas estadounidenses con diabetes.
- En 1923, Banting y MacLeod recibieron el premio Nobel por el descubrimiento de la insulina.







# La insulina y la hipoglucemia

- En 1927, Wilder detectó la presencia de cáncer de páncreas en un paciente con síntomas de hipoglucemia.
- William Mayo lo operó y encontró varios tumores. Su equipo extrajo una sustancia del tumor y la inyectó en un conejo, con lo cual le provocó un cuadro de hipoglucemia al animal.
- En 1929, se realizó la primera cirugía para curar a una persona con insulinoma.





# La insulina y la hipoglucemia

- En 1955, Cochrane, de GOSH London detectó un síndrome de hipoglucemia sensible a la leucina en 3 de sus familiares y un cuarto caso.
- Las primeras mediciones de la insulina fueron realizadas por Berson y Yalow en 1963, y demostraron que los niños que presentaban síndrome de hipoglucemia sensible a la leucina poseían niveles elevados de insulina.





- En 1970, Baker y Yacovak describieron la nesidioblastosis en niños con hipoglucemia idiopática infantil.
- En 1974, Haymond y Pagliaria afirmaron que la hipoglucemia idiopática infantil era en realidad hiperinsulinismo.
- En 1975, Stanley y Baker demostraron cómo diagnosticar y tratar el hiperinsulinismo





# El tratamiento para pacientes con hiperinsulinismo

- Previo a 1966
  - Esteroides
  - Hormona del crecimiento
  - Glucagón de zinc
  - Epinefrina de larga duración
  - Dieta baja en leucina





# Diazóxido

- En 1964, Drash y Wolff observaron que los efectos secundarios de la hiperglucemia provocados por el Diazóxido, un medicamento para controlar la presión arterial, podían utilizarse para tratar la hipoglucemia idiopática infantil.
- En 1966, Lester Baker et al comunicaron el tratamiento de 8 niños con Diazóxido, y descubrieron que 6 de los 8 niños tuvieron una respuesta muy positiva.





# Octreótido

- Las infusiones de somatostatina se utilizaron por primera vez a principios de la década de 1970 para tratar insulinomas en adultos.
- Hirsch et al describieron el primer uso en 1977, en un bebé de 2 meses de edad posterior a una pancreatectomía en el hospital de niños de Boston.
- Esto llevó al uso de análogos de la somatostatina en adultos con insulinoma hacia el año 1985, y luego en niños hacia finales de la década de 1980 y principios de 1990 (Thornton y Glazer).





# Terapias futuras

- Octreótido de larga duración
- Antagonista del GLP1
- Otros análogos de la somatostatina





# Historia de la patología

- En la década de 1970, se demostró la presencia de nesidioblastosis en el páncreas de bebés con hiperinsulinismo (Baker y Yacovak).
- A principios de la década de 1980, varios grupos demostraron que la nesidioblastosis es un hallazgo normal y que no es la causa del hiperinsulinismo (Jaffe, Gossens y Rahier).







# Patología quirúrgica

- En 1984, Rahier describió la lesión estructural básica del páncreas, y más tarde describió las patologías focales y difusas que llevaron al desarrollo de una nueva estrategia quirúrgica impulsada por Nihoul-Fekete en París.
- El hiperinsulinismo focal puede curarse mediante la remoción parcial del páncreas.





# Historia de la localización

- **Cómo encontrar la lesión focal**
  - En 1989, Brunelle, de París, describió el muestreo venoso portal transhepático.
  - En 2003, Stanley, de Philadelphia, describió la estimulación arterial pancreática con muestreo venoso
  - En 2005/2006, Ribero y Otonkoski presentaron la tomografía por emisión de positrones con 18FDOPA como una alternativa mejorada y menos invasiva para diferenciar las lesiones focales de las difusas





# Historia de la localización

- Hoy en día, entre los centros principales, se ha tratado a más de 500 pacientes, y este método se ha convertido en el estándar de cuidado
- Aún se necesita el trabajo de un equipo multidisciplinario para tratar a los pacientes con experiencia en tomografías por emisión de positrones, cirugía, patología y gestión médica.





# Historia de la genética

- En 1991, Thornton et al, de Philadelphia, sugirieron que el hiperinsulinismo era una enfermedad autosómica recesiva, y en 1994, sugirieron que también era autosómica dominante
- En 1994, Glaser reveló que el gen del hiperinsulinismo se encontraba en el cromosoma 11p14-15
- En 1995, Bryan et al descubrieron el gen SUR1 en esta ubicación, y Thomas descubrió la primera mutación de hiperinsulinismo en SUR1, y luego en KIR6.2 en 1996.





# Historia de la genética

- En 1996, Weinzimmer de CHOP y Zammarchi describieron el síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemia (HIHA), y más adelante, en 1996, Stanley descubrió que este síndrome era provocado por mutaciones en GDH (también conocido como Glud-1).
- En 1998, Glaser et al describieron el hiperinsulinismo por déficit de glucoquinasa





# Historia de la genética

- Entre 1997 y 1998, de Lonlay y Verkarre en París, y Ryan en Dublín, determinaron la base genética de la enfermedad focal.
  - Pérdida del cromosoma materno 11 y una mutación en el gen paterno *ABCC8* o *KCN11*.
- Más tarde, se descubrieron mutaciones en *HADH*, *SLC16A1*, *HNF4a*, *HNF1a* y *UCP2*





# Nuestros hallazgos

- La velocidad del avance del hiperinsulinismo ha sufrido un aumento durante los últimos 25 años.
- El desarrollo de centros multidisciplinarios con experiencia es esencial.
- A pesar de todos los datos con los que contamos, entre el 20 y el 40% de los bebés continúan sufriendo daño cerebral, y este debe ser el principal enfoque de nuestra tarea.
- Es crucial la colaboración y el intercambio de datos.
- La identificación temprana y el tratamiento rápido son vitales para mejorar los resultados.

