Congenital Hyperinsulinism International

Sant Joan de Déu

HOSPITAL MATERNOINFANTIL - UNIVERSITAT DE BARCELONA

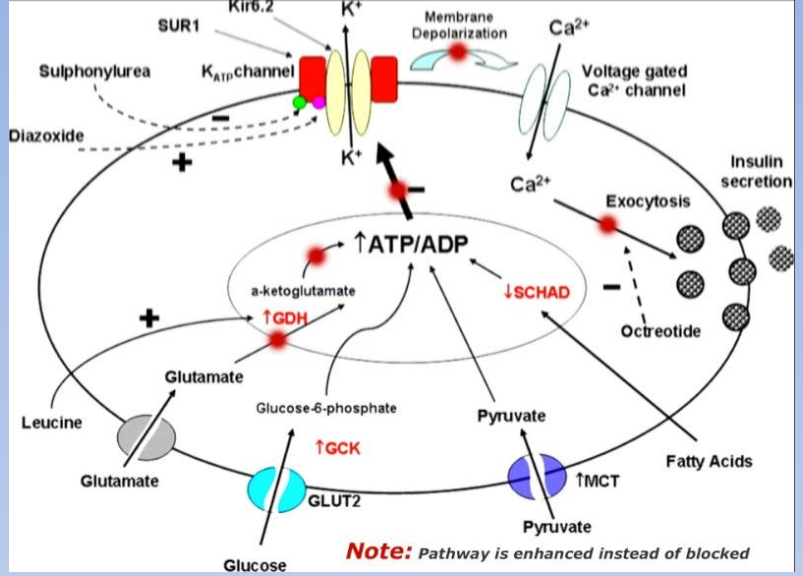
2015 Barcelona Congenital Hyperinsulinism Family Conference

Dra. Paula Casano Sancho

Endocrinologia Pediátrica

Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

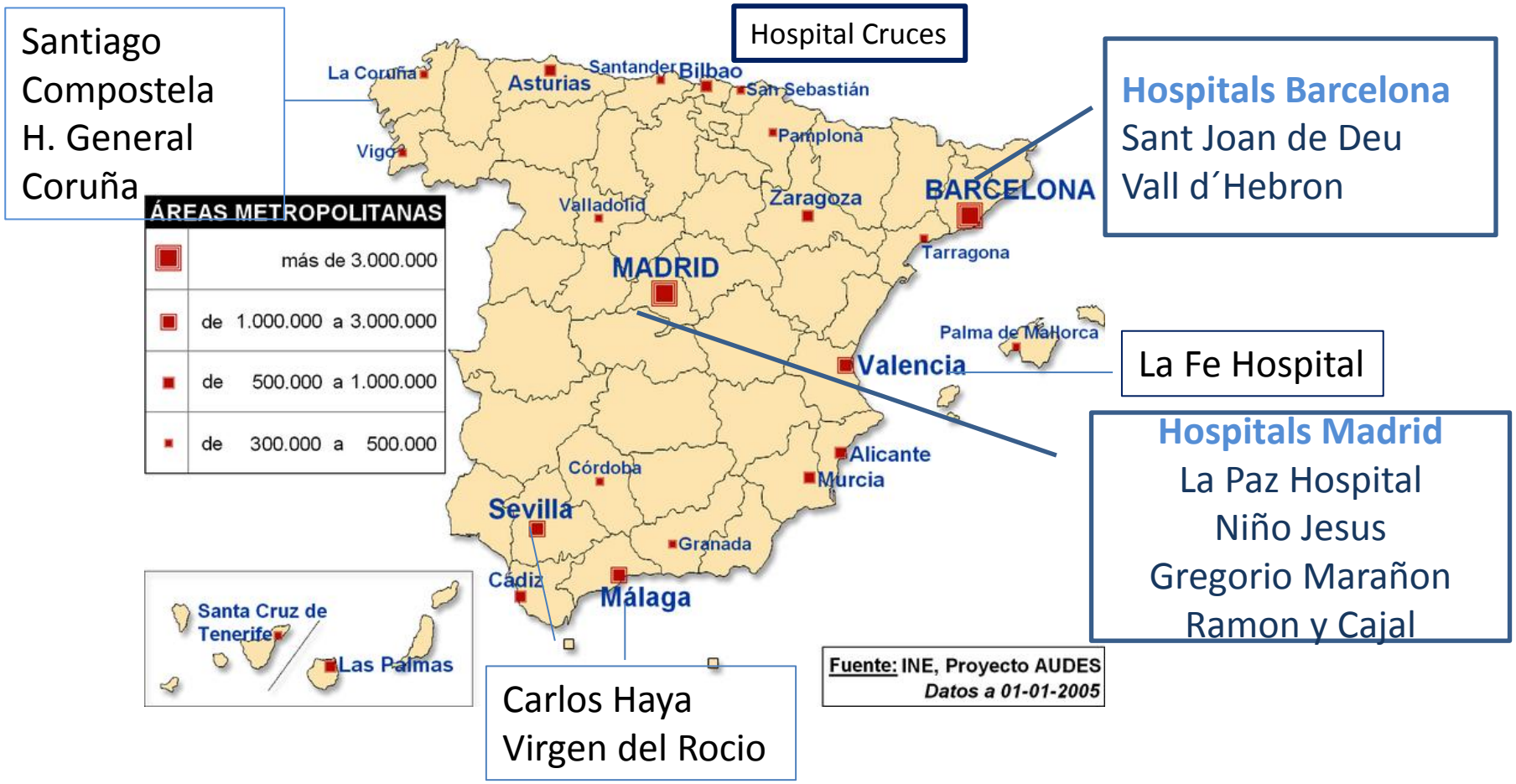
Hiperinsulinismo congénito



Una década de cambios

Datos demográficos

- El HIC es una enfermedad rara con una incidencia estimada de 1/25.000-1/ 50.000
- **España es el 6º país más poblado de Europa con un total 46.507.760 millones de persona y 7 millones de niños por debajo de 15 años**



SEEP Spanish Pediatric Endocrinology Society

La Sociedad de Endocrinologia Pediátrica fue fundad en 1977
y tiene un total de 250 miembros

Disponemos de dos revistas científicas oficiales en español para pediatras

Anales de Pediatria
(Index Medicus/Medline, EMBASE/Excerpta Medica e Índice Médico Español).

Revista Endocrinologia Pediátrica

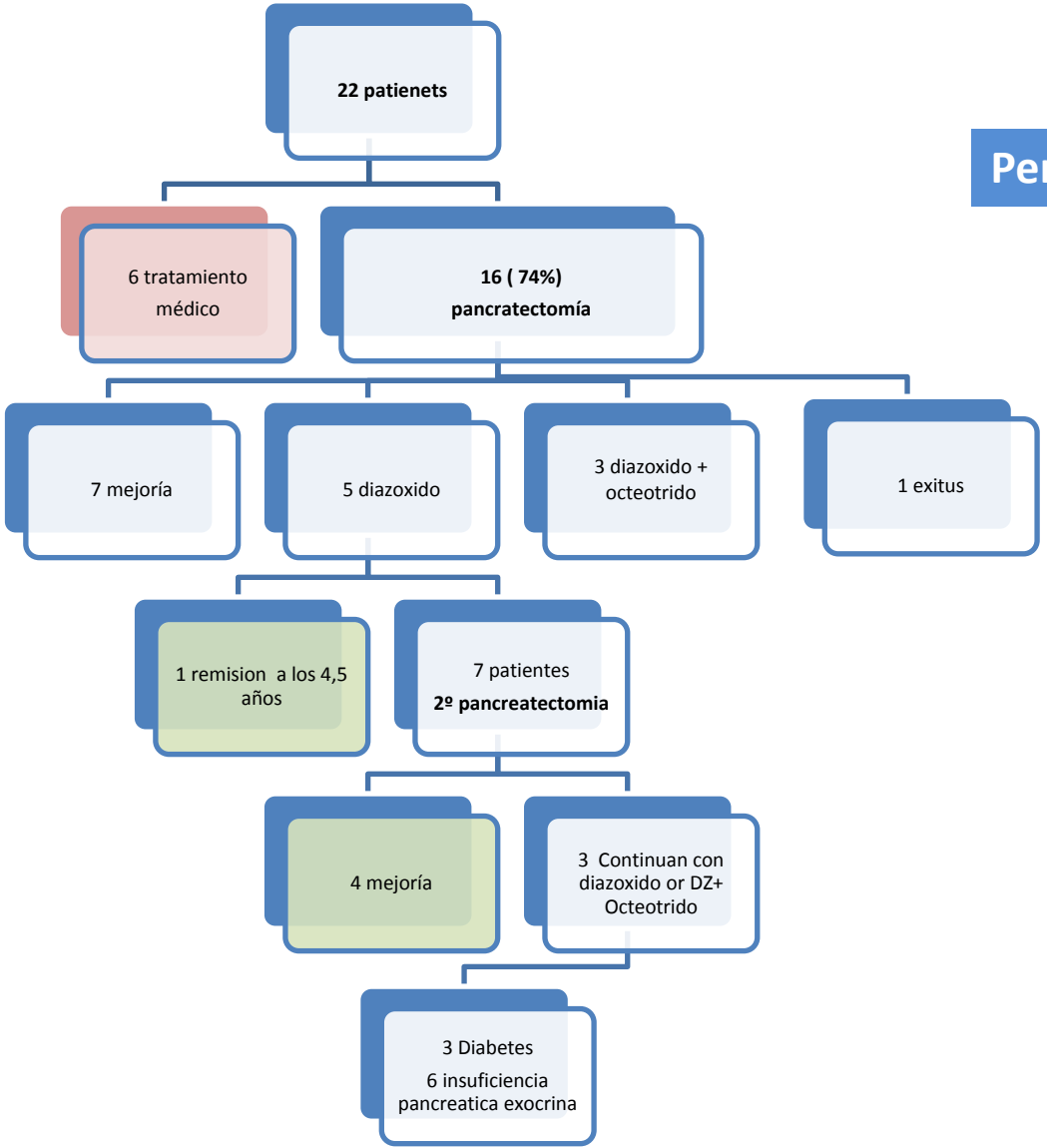
Datos históricos de los pacientes con Hiperinsulinismo Congénito en España

Hiperinsulinismo congénito. Revisión de 22 casos. Hospital de la Paz. Madrid

An Pediatr.2006;65:22-31

Guerrero-Fernándeza, I. González Casadoa, L. Espinoza Colindresa, R. Gracia Bouthelie

Periodo 1982-2004



Mutation spectra of ABCC8 gene in Spanish patients with Hyperinsulinism of Infancy (HI).

Fernández-Marmiesse A[1], Salas A, Vega A, Fernández-Lorenzo JR, Barreiro J, Carracedo A.

Hum Mutat. 2006 Feb;27(2):214.

- **La primera mutación asociada al Hiperinuslinismo congénito fue descrita en nucleotide binding fold (NBF2) of SUR1 por Thomas et al. en 1995**

- **Las causas géneticas del HI en la población española no habian sido completamente estudiada y la caracterización molecular de la mayoría de pacientes españoles era desconocida en ese momento**

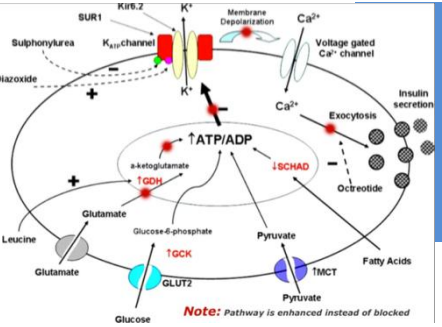
- **Los autores realizaron una secuenciación extensa del gen ABCC8 (83.5Kb) and KCNJ11 (1.7Kb) en 34 pacientes españoles con HIC**

First published online: 20 JAN 2006

Table 1. Clinical characteristics of HI Spanish patients that carry at least one mutation in ABCC8

P[a]	O[b]	Sex	M[c]	T[d]	PC[e]	PT[f]	Mutations[g]	
							Pchr[h]	Mchr[h]
1a	Gal	M	>p90	DZ	5 (>90%)	OT, NF, GC	p.R248X	c.3576delG
1b	Gal	F	>p50	DZ, OT, NF	–	OT, NF, NGT	p.R248X	c.3576delG
3	Gal	F	>p90	DZ	2 (95%)	–	c.584 585insA	c.584 585insA
4	Gal	M	>p75	DZ	4 (95%)	DZ, NGT	c.584 585insA	c.584 585insA
5	Gal	M	>p50	OT, DZ	16 (90%)	–	c.1347 1348delGA	–
8	Cast	M	>p75	DZ, OT, GC	–	–	p.M233R	–
9	Cast	F	>p75	DZ	0.5 (85%)	DZ, OT, PC (99%)	p.G111R	–
12	And	M	–	–	–	–	c.4612 –2 A>T	p.D310N
14	Cat	M	>p75	DZ	–	–	p.R934X	c.3992-9 G>A
17	Cat	F	>p90	DZ, OT	–	–	c.3133 3152del	c.4619 4620insT
18	Cat	M	<p50	DZ, CNF	0.5 (95%)	DZ	c.1732 1746dup	–
19	Can	M	<p50	DZ, NF, OT	2 (99%)	–	c.1332+4438 1631-9207del	c.1332+4438 1631-9207del
20	Cat	M	–	DZ, NF, GC	–	–	c.2142delG	p.T1131P
21	Cat	F	>p50	DZ, NF	–	–	–i	–i
23	Bal	M	>p90	CNF	–	–	c.4310 G>A	c.1732 1746dup
25	Mor	M	–	DZ, OT	yes	(EXITUS)	p.N188S, c.4123-19 C>T	p.N188S, c.4123-19 C>T
27	Cast	F	>p75	DZ, CNF	24 (75%)	PC (99%)	p.R598X	p.L1451P
28	Cat	M	>p90	DZ, CNF	–	–	p.R1251X	p.L1148R
30	Cast	M	>p90	DZ, OT	5 (95%)	DZ, OT (EXITUS)	p.R74W	–
31	Gal	F	>p90	DZ	0.5 (95%)	DZ	–	p.K719T
32	Cat	F	>p90	DZ	–	–	–	p.N1296K
33	Cast	F	>p75	DZ, OT	1 (95%)	DZ, OT	c.3291 3292delGC	–
34	Val	F	>p90	DZ, NF	–	(EXITUS)	p.P551R	–

[a] P = patient.

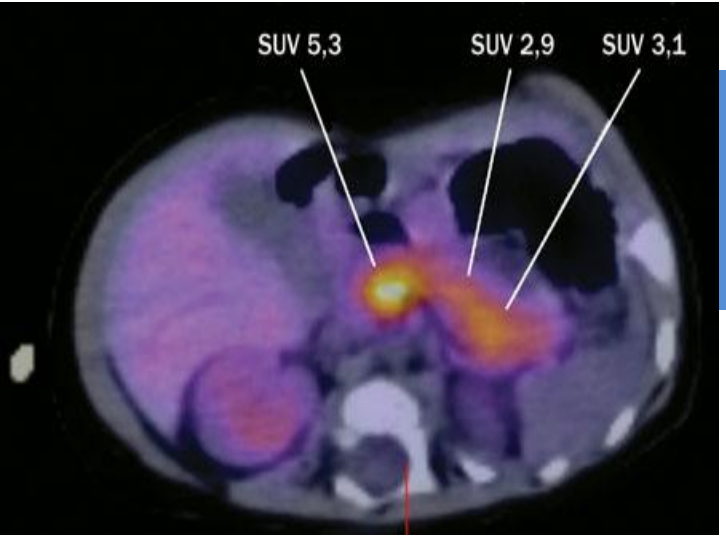


Mutation spectra of ABCC8 gene in Spanish patients with Hyperinsulinism of Infancy (HI).

- Origin: 6 de Galicia, 7 de Catalonia, 5 de Castella and 1 de Valencia, 1 Canarias, 1 Baleares, 1 Andalucía

- Mutaciones in ABCC8: fueron detectadas en los dos alelos en 13 patientes mientras en 10 patientes eran sólo portadores de una mutación en uno de los alelos de ABCC8

- Los autores sugirieron que algunos de estos casos podian ser formas focales, y apuntaban a que probablemente las formas focales estaban infradiagnosticadas en nuestro país.



18 F-DOPA-PET-CT

La utilización de 18F-DOPA-PET/CT para la identificación de formas locales fue referida por primera vez por Riberio et al in 2005 y

Otonkoski et al en 2006

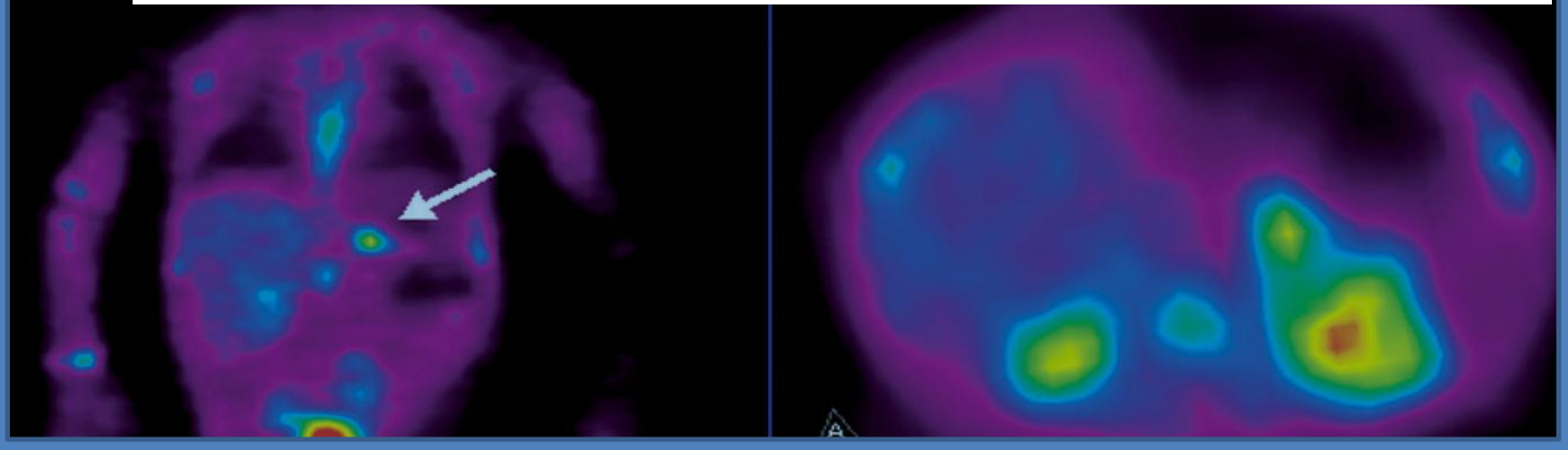
Sensitivity and specificity of 18 F-DOPA-PET/CT

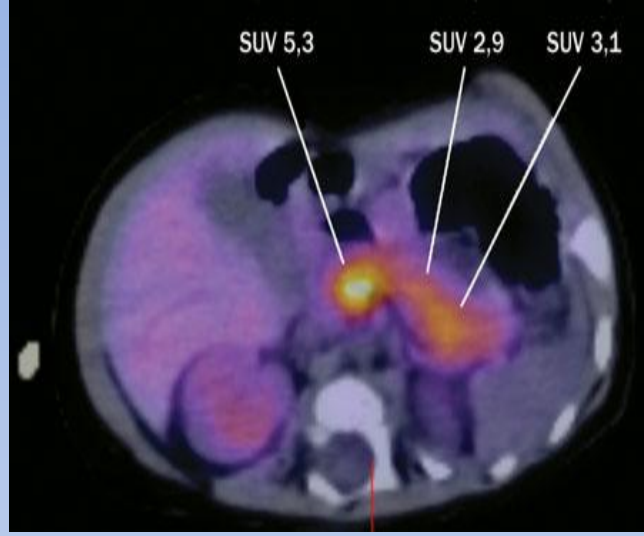
- Un meta-analisis ha sido publicado recientemente por Yang J
- 10 studies han sido escogidos incluyendo a 181 niños
- La sensibilidad y especifidad en detectar formas focales usando ^{18}F DOPA PET and PET/CT reportada ha sido de 88% (95%CI: 80%-94%) y 79% (95%CI: 69%-87%) respectivamente

18F-fluoro-L-DOPA PET-CT imaging combined with genetic analysis for optimal classification and treatment in a child with severe congenital hyperinsulinism

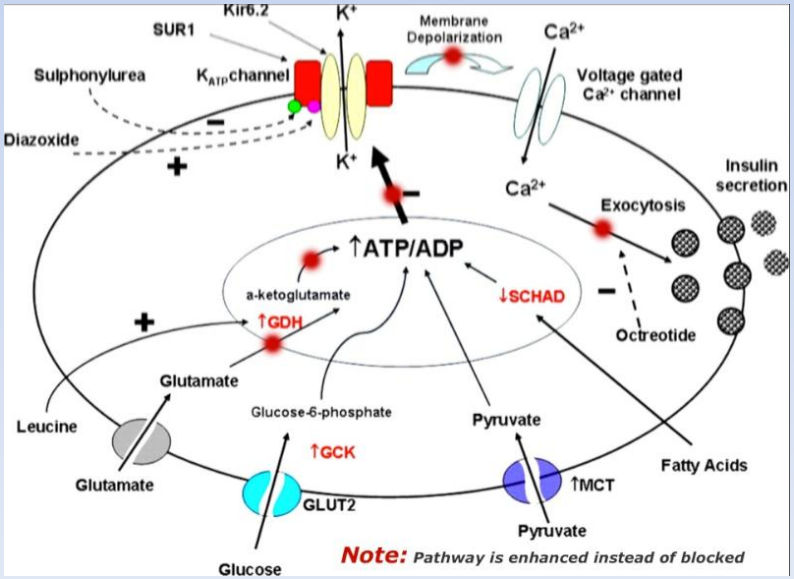
An Pediatr.2008;68:481-5 - Vol. 68 J. **Arbizu Lostaoa**,†, , A. Fernández-Marmiessec, P. Garrastachu Zumarrána, E. Martino Casadoa, C. Azcona San Juliánb, A. Carracedoc, J.A. Richter

Primer paciente publicado en España, con identificacion con 18FDOPA-PET/TC de una lesión focal, se intervino al paciente con curación posterior.
Las formas focales sin embargo se asocian a una mutación concreta, en su gran mayoria a mutaciones en heterocigosis en ABBC8 (canal de potasio) en alelo paterno (heredadas del padre)





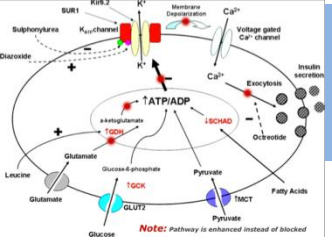
Situación actual en España del HIC



Estrategias de manejo en el HIC

Los avances en el conocimiento de la patogénesis del HICongénito, y el desarrollo de nuevas modalidades diagnósticas han ayudado en decidir el manejo óptimo para cada paciente.

1) Estudios moleculares en CHI.
2) 18FDOPAPET/CT
3) Tratamiento conservador: diazóxido, octeotrido, lanreotide
4) Cirugía conservadora
5) Tratamientos en investigación: Sirolimus, Exedin, Glucagon infusión continua



European Journal of Endocrinology 2011

The contribution of rapid KATP channel gene mutation analysis to the clinical management of children with congenital hyperinsulinism

In 2011, Banerjee and colleagues from Manchester trataron de identificar factores pronósticos de **remision**:

Correlación positiva

- Respuesta a dizóxido
- Ausencia de mutación identificada

  43 (65%) remiten, 22 (33%) estables con tratamiento médico

- Las mutaciones heterocigotas de origen materno se relacionana con mayor probabilidad de remisión (5/5, 100%).

No correlación:

- Mutaciones de ABCC8/KCNJ11 en Homocigosis o heterocigotos compuestos son más probable que requieran pancratectomía subtotal (7/10, 70%)

Formas focales: Mutaciones heterocigotas de origen paterno, fueron investigadas con (18)F-Dopa PET-CT y 7/13 (54%) tenian una forma focal

Algoritmo de manejo

Hiperinsulinismo congénito

Analisis genético

Respondedor a Diazoxido

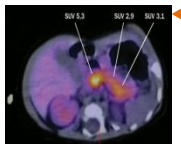
No respondedor a diazóxido

Monitorización de glucemias
Manejo nutricional

Respuesta Octeotrido +/-
Aporte continuo
De glucosa enteral

No respondedor

18 FDOPA



Focal o difusa

Cirugía

Genetic laboratories

Hospital Cruces
Dr. Luis Castaño
ABCC8/KCN11
SCHAD

Hospital Clínico
Universitario
Santiago de Compostela

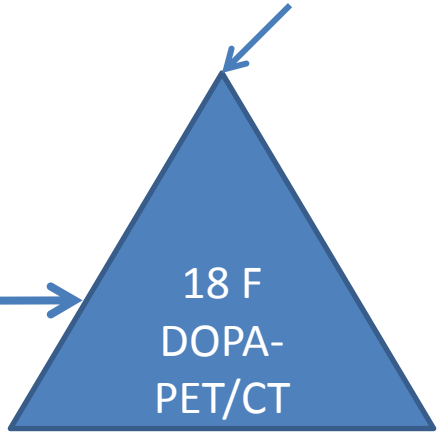
Hospital Clínic
Barcelona UB
Dr. Oriola
ABCC/KCNJ11
GCK

Hospital la Paz
Angel del Campo
Biologia Molecular
U. Complutentese
Enrique Blazquez
GCK
KCNJ11

Hospital Carlos Haya
Dr. Cuesta
GCK

ISOTOP 18 F DOPA

PET-TC



Para la realización de un PET-TC precisamos tres elementos

1- PET-TC acutalmente tenemos un aparato en practicamente cada ciudad principal en España

Pero precisamos de dos elementos adicionales:

2- 18-Fluor Dopa: es un isótopo muy inestable dificil de obtener sólo se produce en Pamplona y recientemente en Málaga-Sevilla

3- Y lo más importante precisamos de un radiólogo experto en CHI que pueda interpretar las imágenesy dar una información exacta para la cirugía

18 FDOPA PET- TC 2015

Distancia entreMadrid o Barcelona a Pamplona
550 km con transporte medicalizado

Q / PENINSULA / Año 2001

31 - 12 - 2001

2015 CHI Spanish patients

Costa Rica
Hospital Nacional de Niños

Brasil
- Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo
- State University of Campinas (UNICAMP),
- Criança-Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo
- Hospital das Clínicas, Belo Horizo

Colombia
- Instituto Infantil Roosevelt
- Clinica las Americas
- Colsanitas

Paraguay
Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu

Chile
IDIMI, Universidad de Chile
Clinica Las Condes

Argentina
Hospital Universitario CEMIC

CHI Congenital Hyperinsulinism International

Sant Joan de Déu

HOSPITAL MATERNOINFANTIL - UNIVERSITAT DE BARCELONA