

NOTA: Este documento es un extracto de las conferencias realizadas en el Hospital CHOP de Filadelfia en Junio 2.003 y recoge, exclusivamente, la opinión del Dr. autor de la misma y su experiencia en el campo de hiperinsulinismo traducido con la colaboración de Lydia Aguilar, Isabel Calderón y Luis de Andrés

FORMAS DOMINANTES DE HIPERINSULINISMO (HI)

Andrea Kelly – Dra. Endocrina Pediátrica del CHOP (Children’s Hospital of Philadelphia)

Se han identificado tres formas dominantes de hiperinsulinismo, causadas por mutaciones en 3 diferentes genes:

- Glucoquinasa (GK-HI)
- Glutamato Deshidrogenasa, acompañada de Hiperamonemia (GDH-HI)
- Canales de potasio sensibles al ATP o K_{ATP} (Sur1/Kir6.2-HI)

Las enfermedades o características que se heredan de manera autosómica dominante requieren que solamente uno de los dos genes que se heredan de cada uno de los padres, esté mutado o alterado. La herencia dominante tiende a presentar una gran variabilidad clínica y no es raro que el padre afectado pueda tener el defecto genético sin que presente síntomas aparentes de la enfermedad. La figura siguiente muestra las características de la herencia autosómica dominante.

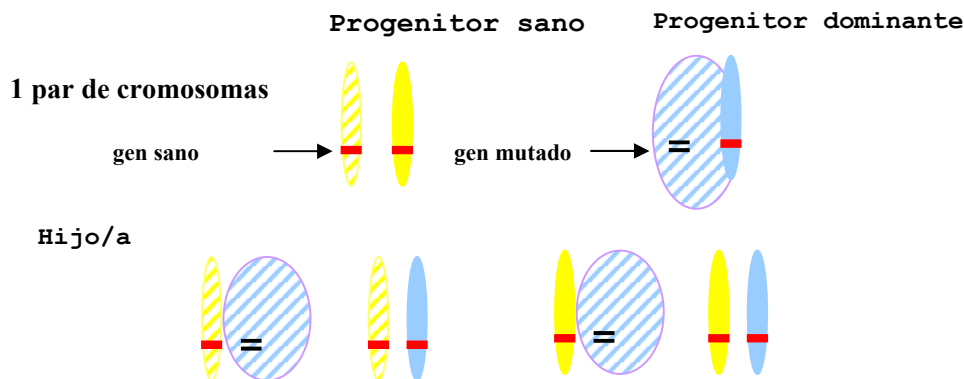


Figura 1:

Los genes que se heredan de los padres se pueden combinar de cuatro maneras diferentes y, como se mencionó anteriormente, dos de las cuatro combinaciones en las que se encuentra un gen afectado, dan lugar a que la enfermedad esté presente en el niño. (50% de probabilidad)

El HI puede también presentarse de forma espontánea o esporádica. Lo que esto indica es que la enfermedad en estos casos es el resultado de lo que se llama una mutación fresca o nueva, que aparece durante el desarrollo embrionario. En estos casos, los padres no están afectados y el niño en cuestión es el primer caso en la familia que presenta la enfermedad. La probabilidad de que este evento ocurra es baja, porque el índice de mutaciones frescas es muy bajo.

Para entender cual es la causa de las diferentes formas de HI, es importante comprender antes, de una forma muy sencilla, como estos tres componentes regulan el funcionamiento de la célula beta del páncreas y que es lo que falla en esta cascada de eventos para causar la enfermedad. Cuando nosotros comemos algo y los niveles de azúcar suben, los **canales o poros de potasio sensibles al ATP (K_{ATP})** que están presentes en la membrana de la célula beta se cierran y esto produce una entrada de calcio al interior de la célula, que estimula la secreción de insulina. Si estamos en ayunas, estos canales permanecen abiertos, no hay entrada de calcio y como resultado, tampoco hay secreción de insulina. Estos cambios metabólicos, derivados del metabolismo de la glucosa, mantienen los niveles de glucosa dentro de lo normal. Cualquier mutación que altere el mecanismo normal de este canal, alterará consecuentemente la secreción de insulina, y esto puede ocasionar mucha o poca secreción de insulina, dependiendo de la alteración o cambio que la mutación produce.

a) La **Glucoquinasa (GK)** es una enzima que le sirve a la célula beta como sensor o termostato y se encarga de controlar la secreción de insulina en función de la concentración de glucosa circulante en la sangre. Cuando la célula beta detecta que la glucosa en la sangre sobrepasa los 70 mg/dl (3.8 mmol/l) la GK se ACTIVA, los canales de K_{ATP} se CIERRAN y la secreción de insulina AUMENTA. Si por el contrario la glucosa baja de 70 mg/dl el fenómeno se invierte y la célula beta deja de secretar insulina. Cualquier mutación genética que disminuya el umbral de activación de la glucoquinasa a un nivel por debajo de lo normal (70 mg/dl), produce un aumento en la secreción de insulina que produce una hipoglicemia como resultado.

b) La **Glutamato Deshidrogenasa (GDH)** es un importante regulador de la secreción de insulina que responde a la estimulación por aminoácidos. Su activador más importante es un aminoácido llamado Leucina. La activación de la GDH conduce a la producción de energía (ATP) dentro de la célula beta, el cierre de los canales K_{ATP} y la subsiguiente estimulación en la secreción de insulina. Si ocurre una mutación que altera la función de esta enzima, la GDH aumenta y causa el síndrome conocido como Hiperinsulinismo con hiperamoniemia. Este tipo de hiperinsulinismo es sensible a la ingesta de leucina y de proteínas, que provienen de la dieta. Uno de los signos o síntomas que se ha identificado como importante en el diagnóstico de la enfermedad, es la presencia de hipoglucemias después de la ingesta de comidas que contienen proteínas. Un niño normal no produce una respuesta con hipoglucemias a la ingestión de leucina o proteínas. El síndrome GDH-HI se ha identificado en pocos casos. Hasta la fecha todos los pacientes han respondido al tratamiento con diazóxido, y este tratamiento se acompaña de una dieta que no contenga proteínas y que sea rica en carbohidratos. Se recomienda, que si el niño va a comer algo de comida rica en proteínas, lo haga con la adición de carbohidratos antes de la comida o al mismo tiempo que se sirve la comida rica en proteínas (huevos, carne o pollo). Los niveles elevados de amoníaco que se observan en la sangre de los pacientes con este tipo de HI probablemente se deben a la hiperactividad de este regulador (GDH) en el hígado, que es el sitio habitual del metabolismo amoniaco. Como resultado de la mutación, hay un exceso en la producción de amoníaco junto con alteraciones en el proceso de detoxificación de este compuesto.

c) Se había mencionado previamente, que el HI difuso de las células beta era debido solamente a mutaciones recesivas, y ahora queda claro que esto no es así. Dentro de la variabilidad que hay en las formas dominantes, aunque la mayoría de los casos responden a tratamiento clínico, siempre hay alguno, en el que ha sido necesario intervenir quirúrgicamente. Las formas difusas y focales que son debidas a mutaciones en el K_{ATP} -HI son refractarias a la

administración de diazóxido, o sea que no responden al diazóxido. En contraste, las formas leves, las recesivas y las dominantes de K_{ATP} -HI si responden al tratamiento clínico con diazóxido o somatostatina. Las mutaciones que se han identificado en estas tres proteínas, causan aproximadamente el 50% de los casos de hiperinsulinismo, por lo que queda claro que hay otros muchos genes que habrá que identificar en el futuro.

Preguntas y respuestas

Pregunta 1: ¿Qué clase de alimentos contienen más leucina?

R: Todos los que tienen alto contenido de proteínas como la carne de vaca, huevos, pollo etc.

Pregunta 2: No parece que los casos por mutaciones en el K_{ATP} -HI se vean afectados por el contenido de leucina en la dieta, como en el caso del GDH-HI. ¿Hay alguna diferencia en la forma de llevarlos?

R: Nosotros manejamos ambos tipos de la misma manera. Se deben evitar las comidas que contengan sólo proteínas.

Pregunta 3: ¿Cuales son las características hereditarias del HI focal?

R: El gen *Sur1*, que es una de las subunidades del K_{ATP} , se localiza en el cromosoma 11. Lo que pasa en las formas focales, es que hay una mutación que se hereda del padre y por razones que hasta la fecha se desconocen, el cromosoma 11 que el feto ha heredado de la madre se pierde en un grupo de células beta (no en todas) resultando que hay una ausencia de ciertas proteínas, entre ellas las que forman el canal. En el cromosoma 11 de la madre se encuentran los factores inhibidores del crecimiento celular. En el cromosoma 11 mutado heredado del padre los factores promotores del crecimiento celular permanecen inusualmente activos. La presencia de estos factores de crecimiento activo en aquellas células beta del feto que perdieron el cromosoma 11 de la madre expresaran canales de K_{ATP} anormales.