

Caso Clínico



Paciente con síndrome de delección 9p e hiperinsulinismo: riesgo de desarrollar diabetes mellitus

VIDELA DR^{*}, CHIAREMELLO V², OSORIO, AL¹, GUILLAMONDEGUI MJ¹¹Hospital Pediátrico Alexander Fleming. Mendoza, Argentina.²BIOGEN Diagnóstico Citogenético-Biología Molecular- Estudios de ADN**INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO**

Historia del artículo:

Recibido: 27 de junio de 2020

Revisión: 27 de julio de 2020

Aceptado: 14 de agosto de 2020

Palabras clave:

Delección 9p

Trigonocefalia sindrómica

Hipoglucemia neonatal

Hiperinsulinismo

Diabetes mellitus

Keywords:

9p deletion

Syndromic trigonocephaly

Neonatal hypoglycemia

Hyperinsulinism

Diabetes mellitus

RESUMEN

El síndrome de delección 9p (OMIM#158170) constituye una aberración cromosómica estructural poco frecuente pero clínicamente definida, aunque con una amplia variabilidad fenotípica. Además de los signos clínicos más frecuentes, como son la trigonocefalia, las dismorfias faciales y el retraso psicomotor, las hipoglucemias por hiperinsulinismo constituyen una causa poco frecuente de complicaciones en el período neonatal en pacientes con este síndrome de delección de genes contiguos en 9p. Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino con Síndrome de Delección 9p e hipoglucemias neonatales por hiperinsulinismo que requirieron tratamiento con diazóxido y se consideró el posible riesgo futuro de desarrollar diabetes mellitus.

ABSTRACT

The 9p deletion syndrome (OMIM # 158170) is a rare but clinically defined structural chromosomal aberration, although with a wide phenotypic variability. In addition to the most frequent clinical signs, such as trigonocephaly, facial dysmorphism and psychomotor retardation, hypoglycaemia due to hyperinsulinism is an uncommon cause of complications in the neonatal period in patients with this syndrome of contiguous genes deletion in 9p. The case of a female patient with 9p Deletion Syndrome and neonatal hypoglycaemia due to hyperinsulinism that required treatment with diazoxide is presented and it was considered the possible future risk of developing diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de delección 9p (OMIM#158170) es una aberración cromosómica estructural poco frecuente clínicamente definida, con amplia variabilidad fenotípica. Habitualmente, la delección ocurre “de novo”, aunque existen casos en que alguno de los progenitores porta una anomalía cromosómica estructural balanceada que ocasiona una delección 9p en la descendencia. Los signos clínicos más frecuentes son la triginocefalia, hendiduras palpebrales pequeñas, narinas antevertidas, micrognatia, pabellones auriculares displásicos (Figura 1), anomalías digitales en manos y pies (Figura 2), anomalías genitales, hipotonía y retraso psicomotor⁽¹⁾⁽²⁾. La hipoglucemia neonatal por hiperinsulinismo se presenta con menor frecuencia, y su mecanismo de producción permanece aún desconocido⁽³⁾. La región crítica para el fenotipo consenso mapea en 9p22⁽²⁾. Las anomalías genitales y/o gonadales, incluso la reversión sexual, se observan en pacientes con sexo cromosómico masculino con delección en 9p que ocurren en regiones distales a 9p24.3, y se extienden desde los loci de los genes DMRT hasta el telómero⁽⁴⁾.



Figura 1. Triginocefalia, con craneosinostosis metópica, hendiduras palpebrales estrechas y orientadas hacia arriba, narinas elongadas, pabellones auriculares pequeños y displásicos.



Figura 2. Manos y pies con dedos largos y pliegues digitales supernumerarios.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, RNT 37 semanas PN 3920 gr TN 52 cm Parto vaginal. Ecografías prenatales normales. Al nacimiento presenta características sindrómicas y es evaluada por Genética. Al examen físico se observa triginocefalia con craneosinostosis metópica, hendiduras palpebrales estrechas y orientadas hacia arriba, narinas elongadas, filtrum poco demarcado, labios finos, pabellones auriculares pequeños y displásicos. Manos y pies con dedos largos y pliegues digitales supernumerarios. Genitales femeninos con configuración algo atípica del pubis. Se sospecha síndrome de delección 9p, y se solicita cariotipo convencional y por bandas. Ecografía renal, abdominal y ginecológica normales. Ecocardiograma normal. Hernia inguinal bilateral. TAC cráneo y cerebro: fusión de sutura metópica, parénquima cerebral normal. A las 24 horas de vida comienza con trastorno de succión e hipoglucemias y altos requerimientos de dextrosa 8-12 mg/kg/min. Muestra crítica ante hipoglucemia espontánea: glucemia 36 mg/dl, Insulina 4.4 uU/ml (no inhibida), resto normal. Inició diazóxido a 15 mg/kg/día con buena evolución. A los 45 días de vida presentó sepsis por *Estreptococo agalactiae* con valores de glucemia elevados, por lo que se descendió la dosis de diazóxido según glucemia capilar. Con el cuadro infeccioso superado retomó la dosis de diazóxido previa. Se recibe cariotipo: 46, XX del⁽⁹⁾ (p22) [30] (Figura 3).

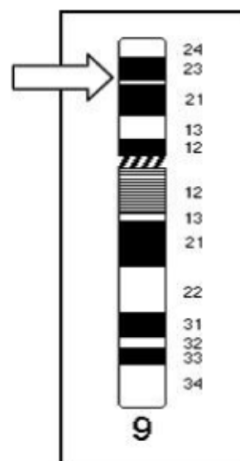


Figura 3. Idiograma del Cromosoma 9 mostrando el sitio de la delección 9p22.

CONCLUSIÓN

La causa más frecuente de hipoglucemia en neonatos es el hiperinsulinismo (transitorio o permanente). Los genes más frecuentes son 11: ABCC8, GCK, GLUD1, HADH1, HK1, HNF1A, HNF4A, KCNJ11, MCT1, PGM1 y UCP2⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾. El tratamiento de primera elección es el diazóxido a dosis de 5-20 mg/kg/día, puede asociarse a hidroclorotiazida, y de segunda línea análogos de somatostatina o inhibidores de canales de calcio⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾. A pesar de la medicación, algunos pacientes no presentan buena evolución y, es necesario realizar un 18 F-DOPA-PET⁽⁸⁾ para investigar hiperinsulinismo focal o difuso⁽⁵⁾. En el caso presentado, se desconoce el gen alterado que produce el hiperinsulinismo, y si existe riesgo de diabetes en la adultez.

Se han descritos casos de hipoglucemia -hiperinsulinemia en este síndrome⁽⁴⁾. Pacientes que presentaron hiperinsulinismo en la infancia tienen posteriormente diabetes mellitus en la etapa adulta; se sugiere que existe una progresiva intolerancia a la glucosa y diabetes clínica, debido a una pérdida lenta y progresiva de la función de la célula beta, por incremento en la apoptosis de las mismas⁽⁷⁾. En esta paciente es importante vigilar su evolución en la adultez, considerando el riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus. En este caso, se intentó relacionar genes candidatos que mapean en la región delecionada con el mecanismo de hipoglucemia- hiperinsulinismo, a través de bases de datos y bibliografía, pero el mecanismo permanece aún poco claro. Se acudió a DECIPHER Genome Browser. El único gen involucrado en algún mecanismo de regulación de la glucemia hallado en la región delecionada fue el RRAGA (OMIM#612194). Este gen codifica para una familia de proteínas de 4 pequeñas guanosinas trifosfatasa (GTPasas) que interactúan con la multiproteína mTORC1. La activación de mTORC1 está implicada en el control de la proliferación celular, la supervivencia celular, el metabolismo y la respuesta al estrés⁽¹⁰⁾.

Se desconoce actualmente si el gen RRAGA y su vínculo con la multiproteína mTORC1, que participa en las vías de señalización de la insulina; podría tener alguna relación con el hiperinsulinismo- hipoglucemia en el síndrome de deleción 9p22.

8. **Gallardo V, Mericq V.** Hypoglycemia of infancy. *Rev chil endocrinol diabetes.* 2010; 3:265-72.
9. **Arnoux J, Verkarre V, Saint-Martin C, Montravers F, Brassier A, et al.** Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6:63.
10. **Efeyan A, Zoncu R, Chang S, Gumper I, Snitkin H, et al.** Regulation of mTORC1 by the Rag GTPases is necessary for neonatal autophagy and survival. *Nature.* 2013; 493: 679–683.

BIBLIOGRAFIA

1. **Alfi O, Donnell GN, Crandall BF, Derencsenyi A, Menon R.** Deletion of the short arm of chromosome no.9 (46,9p-): a new deletion syndrome. *Ann Genet.* 1973; 16:17-22.
 2. **Swinkels ME, Simons A, Smeets DF, Vissers LE, Veltman JA, et al.** Clinical and cytogenetic characterization of 13 Dutch patients with deletion 9p syndrome: Delineation of the critical region for a consensus phenotype. *Am J Med Genet.* 2008; Part A 146A:1430-38.
 3. **Bayat A, Kirchhoff M, Madsen CB, Kreiborg S.** Neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia in a patient with 9p deletion. *Eur J Med Genet.* 2018; 61:473-77.
 4. **Barbaro M, Cicognani A, Balsamo A, Lofgren A, Baldazzi L, et al.** Gene dosage imbalances in patients with 46 XY gonadal DSD detected by an in-house-designed synthetic probe set for multiplex ligation-dependent probe amplification analysis. *Clin Genet.* 2008; 73:453-64.
 5. **Vora S, Chandran S, Victor Samuel Rajadurai VS, Hussain K.** Hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy: Current concepts in diagnosis and management. *Indian Pediatr.* 2015; 52:1051-9.
 6. **Giurgea I, Bellanné-Chantelot C, Ribeiro M, Hubert L, Sempoux C, et al.** Molecular Mechanisms of Neonatal Hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr.* 2006; 66:289-96.
 7. **Hussain K.** Diagnosis and Management of Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia of Infancy. *Horm Res Paediatr.* 2008; 69:2-13.
-

RAEM REVISTA ARGENTINA DE
ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

www.raem.org.ar