

Diabetes mellitus neonatal transitoria asociada a isodisomía uniparental del cromosoma 6

M. Bonet Alcaina^a, O. García-Algar^b, S. Herrero Pérez^b, R. Mombiola Vidal^b, L.A. Pérez Jurado^c y A. Mur Sierra^b

^aUnidad de Endocrinología Pediátrica. ^bSección de Neonatología. Servicio de Pediatría. Hospital del Mar.

^cUnidad de Genética. Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud. Universidad Pompeu Fabra. Barcelona.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56: 567-570)

Recién nacida de 37,4 semanas de gestación, fruto de una primera gestación de madre sana. Antecedentes familiares de diabetes en la familia paterna. Peso al nacimiento de 1.955 g y talla de 43 cm. En la exploración física destacaba edema palpebral bilateral, macroglosia, hernia umbilical y distensión abdominal. A las 29 h de vida presentó hiperglucemia sin acidosis ni cetosis, por lo que se inició tratamiento con insulina que se mantuvo de forma discontinua hasta los 38 días de vida. El segundo día de vida se detectó anemia que requirió feroterapia y transfusión sanguínea al mes de vida. Cariotipo 46,XX. El estudio de genética molecular reveló isodisomía uniparental paterna del cromosoma 6.

La isodisomía uniparental del cromosoma 6 se ha descrito como mecanismo patogénico de la diabetes mellitus neonatal transitoria, lo que apoya la existencia en dicho cromosoma de un gen responsable sometido a impronta y de expresión exclusivamente paterna. En la isodisomía paterna (al igual que en las duplicaciones regionales) se produce una sobreexpresión por la existencia de dos copias funcionales de dicho gen, siendo ésta la responsable de la diabetes mellitus neonatal transitoria. Se ha descrito su asociación con macroglosia, hernia umbilical y anemia.

Palabras clave:

Diabetes neonatal. Isodisomía uniparental. Macroglosia. Recién nacido.

TRANSIENT NEONATAL DIABETES ASSOCIATED WITH UNIPARENTAL ISODISOMY OF CHROMOSOME 6

A female neonate was born after a 37.4-week pregnancy to a healthy primipara. There was a family history of diabetes on the father's side. The neonate's birth weight was

1,955 g and she was 43 cm long. Physical examination showed bilateral palpebral edema, macroglossia, umbilical hernia and abdominal distension. At 29 hours of life she presented hyperglycemia without acidosis or ketosis. Insulin treatment was started and maintained intermittently until 38 days of life. The patient presented anemia from the second day of life, which required iron therapy and blood transfusion one month after birth. The karyotype was 46, XX with paternal uniparental isodisomy of chromosome 6.

Paternal uniparental isodisomy of chromosome 6 has been described as the pathogenic mechanism of transient neonatal diabetes, which provides evidence for an imprinted gene exclusively of paternal expression. In paternal isodisomy (as in regional duplications) there is overexpression due to the existence of two functional copies of the gene, which is responsible for transient neonatal diabetes mellitus. Transient neonatal diabetes associated with macroglossia, umbilical hernia and anemia has been described in only a few cases.

Key words:

Neonatal diabetes. Uniparental isodisomy. Macroglossia. Newborn.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus neonatal se define como la hiperglucemia que aparece durante el primer mes de vida, de duración no inferior a 2 semanas y que requiere tratamiento con insulina¹. Es un trastorno muy poco frecuente que afecta a 1 de cada 400.000 a 600.000 recién nacidos vivos²⁻⁴. Se presenta por igual en ambos sexos. La mayoría de los recién nacidos afectados son nacidos a término de bajo peso para la edad gestacional⁵. Según su

Correspondencia: Dr. O. García-Algar.
Servicio de Pediatría. Hospital del Mar.
Pº Marítimo, 25-29. 08003 Barcelona.
Correo electrónico: 90458@imas.imim.es

Recibido en julio de 2001.

Aceptado para su publicación en marzo de 2002.

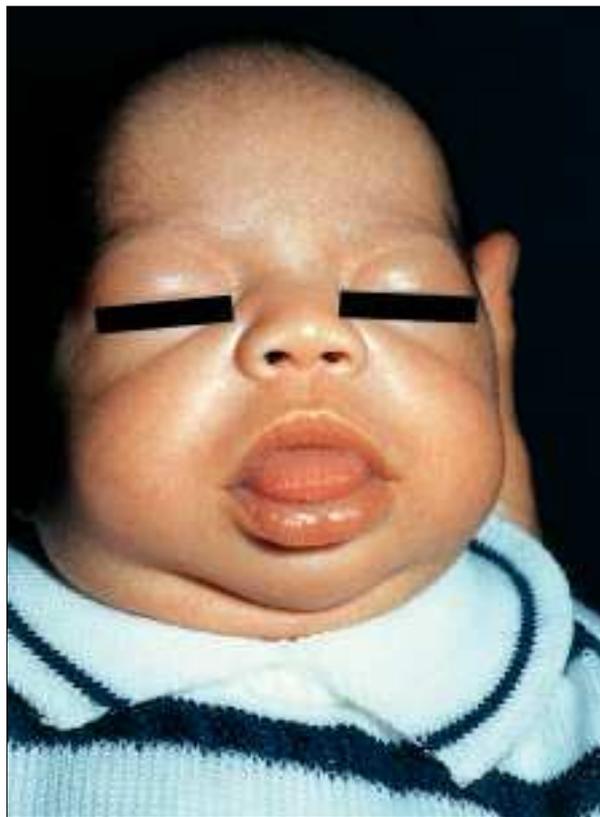


Figura 1. Fotografía de la niña en la época neonatal, con la macroglosia como rasgo fenotípico más destacable.

TABLA 1. Resultado del genotipado de diversos loci del cromosoma 6 del caso y de sus padres

Locus	Localización	Genotipos		
		Padre	Caso	Madre
DHFRP*	6p21	1, 2	1, 1	2, 3
D6S314 [†]	6q23	2, 2	2, 2	1, 3
D62305 [‡]	6q24 [§]	2, 1	2, 2	3, 4
D6S264 [¶]	6q24 [§]	1, 4	1, 1	2, 3
D62290 [¶]	6q25	2, 1	2, 2	1, 2

*Se observa que la niña tiene los dos alelos de la región estudiada del cromosoma 6 iguales y que son idénticos a uno de los del padre.

evolución, existen dos formas clínicas de diabetes mellitus neonatal, una transitoria y otra permanente, ambas con una base genética diferente y que representan entidades patológicas distintas^{4,6}. Entre el 30 y el 50% de los casos según los autores, evolucionan a una diabetes permanente, mientras que el resto son transitorios, aunque éstos presentan a menudo diabetes mellitus de tipo 2 más adelante a lo largo de su vida^{3,5,7}.

Este caso corresponde a la asociación excepcional de diabetes mellitus neonatal transitoria, macroglosia, anemia, hernia umbilical e isodisomía uniparental paterna del cromosoma 6.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Recién nacido mujer, fruto de un embarazo a término de una madre de 18 años, que ingresó por bajo peso al nacimiento (1.955 g). Su familia procedía de Ecuador y tenía antecedentes familiares de diabetes en la rama paterna. La madre no tuvo diabetes gestacional. El parto fue inducido a las 37,5 semanas de gestación y acabó con cesárea por bradicardia fetal, aunque no fue necesaria reanimación. Test de Apgar de 9 al minuto y 10 a los 5 min, peso al nacimiento de 1.955 g y talla de 43 cm. En la exploración neonatal destacaba edema palpebral bilateral, macroglosia (fig. 1), distensión abdominal sin visceromegalias, hernia umbilical y soplo sistólico II/VI audible en todos los focos.

A las 29 h de vida se detectaron cifras de glucemia elevadas, superiores a 400 mg/dl (22,2 mmol/l) sin acidosis ni cetosis, por lo que se inició perfusión continua de insulina, 1,2 U/kg/día, que se suspendió al cabo de 12 h al estabilizarse la glucemia. A los 13 días de vida volvió a presentar de forma sostenida valores de glucemia elevados de hasta 400 mg/dl (22,2 mmol/l), por lo que se instauró de nuevo insulinoterapia, primero por vía intravenosa (0,9 U/kg/día) y después subcutánea cada 12 h (0,3 U/kg/día).

Se demostró insulinopenia, con cifras de insulina inferiores a 5 µU/ml (normal, 5-25 µU/ml), y péptido C, 0,4 ng/ml (normal, 0,7-4,0 ng/ml). Los anticuerpos anti-insulina, anti-GAD e IA₂ (antitirosina fosfatasa) resultaron todos negativos. La función tiroidea fue normal. La ecografía abdominal y el ecocardiograma también resultaron normales, con un páncreas en situación ortotópica. Cariotipo 46,XX. El estudio de genética molecular con marcadores polimórficos para el cromosoma 6 indicó la presencia de isodisomía uniparental paterna del mismo (tabla 1).

Posteriormente se diagnosticó una hernia inguinal de la que fue intervenida. Presentaba anemia desde el nacimiento que requirió tratamiento con suplementos de hierro por vía oral y una transfusión de concentrado de hematíes a los 30 días de vida.

Los requerimientos de insulina fueron disminuyendo de manera progresiva, suspendiéndose el tratamiento a los 38 días de vida. Actualmente, a los 12 meses de vida, la paciente se mantiene normoglucémica con niveles normales de insulina y péptido C.

DISCUSIÓN

La diabetes mellitus neonatal transitoria representa el 50-70% de todas las formas neonatales de diabetes^{5,7}. Las manifestaciones clínicas suelen manifestarse durante los primeros 10 días de vida, siendo la poliuria, la deshidratación y la escasa ganancia ponderal los síntomas más frecuentes. La cetoacidosis es rara. En una serie de 12 pacientes de un estudio poblacional realizado en nuestro país, sólo aparecía en el 25% de los casos⁴.

El diagnóstico de diabetes mellitus neonatal se basa en la presencia de hiperglucemia con glucosuria y cetonuria moderada o ausente asociadas a insulinoopenia. El diagnóstico diferencial ante una hiperglucemia mantenida en un recién nacido debe establecerse con entidades como la agenesia o la hipoplasia pancreática, así como con otras causas de hiperglucemia secundaria características del período neonatal.

El tratamiento inicial se basa en la rehidratación y la expansión del volumen plasmático, unidas a la perfusión intravenosa continua de insulina, en una dosis inicial de 0,02 a 0,05 U/kg/h⁸. Posteriormente se pasa a una pauta estándar de insulina subcutánea. El tratamiento con insulina exógena debe plantearse cuando la cifra de glucemia del recién nacido supera los 300-400 mg/dl (16,7-22,2 mol/l)⁸ y se mantiene un promedio de 3 meses. El tratamiento plantea dificultades, ya que las dosis de insulina necesarias para normalizar la glucemia son bajas y esto supone el uso de diluciones de insulina, siendo muy frecuentes las hipoglucemias.

El incremento del valor del péptido C indica la resolución del proceso⁸. La diabetes mellitus neonatal transitoria se resuelve antes de los 18 meses de vida, aunque se han descrito recurrencias de diabetes mellitus a lo largo de la infancia e incluso en la vida adulta, lo que obliga al seguimiento de estos niños¹.

La etiología de este trastorno es genética en más del 80% de los casos³. No existe asociación con los haplotipos del sistema de antígenos de histocompatibilidad ni presencia de los autoanticuerpos que son frecuentes en la diabetes mellitus de tipo 1^{2,3,9}. El defecto o alteración principal en la diabetes mellitus neonatal transitoria se encuentra en el cromosoma 6^{2,10,11}.

La anomalía descrita con más frecuencia, y que además coincide con nuestro caso, es la isodisomía uniparental paterna del cromosoma 6, en la que el descendiente hereda 2 copias del mismo cromosoma de su padre y ninguno de la madre (tabla 1)¹⁰⁻¹³. El mecanismo mutacional más probable por el cual se produce la isodisomía uniparental es la recuperación por duplicación cromosómica de un cigoto monosómico para el cromosoma 6, originado por un gameto femenino nulisómico como resultado de una no disyunción meiótica (fig. 2). Esta anomalía, por la que se heredan 2 copias de un mismo material genético de uno de los padres, puede originar enfermedad en caso de afectar a genes que muestran impronta gamética, es decir, a genes cuya expresión depende de que su procedencia sea paterna o materna. Como alternativa, es posible que se trate de un error postzigótico debido a no disyunción mitótica de un cigoto disómico, seguida de rescate trisómico o reduplicación¹⁴.

La relación causal que existe entre la diabetes mellitus neonatal transitoria y la isodisomía uniparental del cromosoma 6 viene a apoyar la existencia en este cromosoma de un gen o varios genes sometidos a impronta y de

expresión exclusivamente paterna. Es decir, que en condiciones normales, se expresa fundamentalmente el de origen paterno y está reprimido, mediante un proceso de metilación, el de origen materno. La isodisomía uniparental ocasiona la presencia de dos alelos activos de un gen que normalmente sólo expresa uno de ellos, siendo esta sobreexpresión la responsable del retraso de maduración de la célula betapancreática y de la secreción insuficiente de insulina⁶.

Además de la isodisomía uniparental, otros mecanismos que producirían también esta sobreexpresión serían la duplicación no balanceada de la región 6q de origen paterno o la pérdida de metilación en el cromosoma materno, lo que lleva a que también se exprese el gen procedente de la madre^{9,12}.

En una revisión de Temple et al¹² en 30 pacientes y sus familias, se observó que 11 pacientes presentaban isodisomía uniparental paterna del cromosoma 6, 11 pacientes tenían duplicación de parte de este cromosoma, 1 paciente presentaba una mutación en la metilación en esta región y en los 7 casos restantes no se hallaron anomalías en este cromosoma.

Los genes específicamente implicados siguen siendo desconocidos, aunque se cree que están situados en la región 6q22-q24^{10,11}, y recientemente se han localizado en una zona crítica de 300-400 kb de la región 6q24^{3,9}. Esta región cromosómica alberga un dominio de genes im-

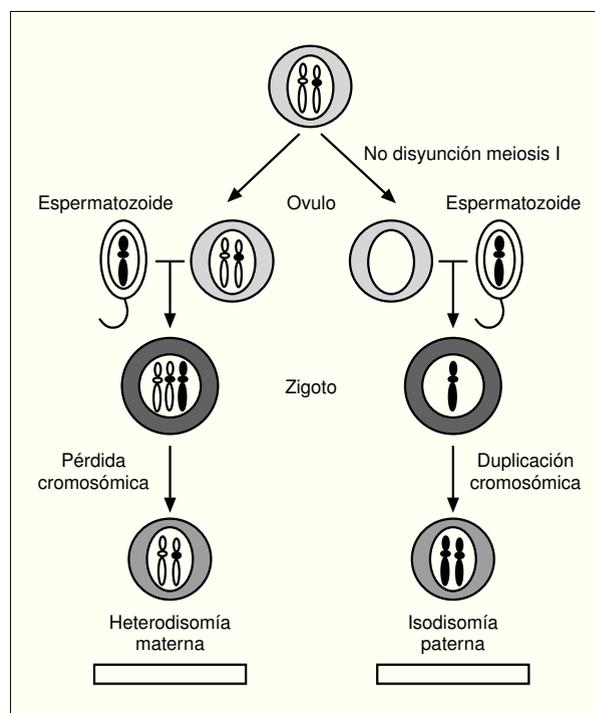


Figura 2. Esquema del mecanismo de producción de la isodisomía uniparental paterna como resultante de una no disyunción durante la meiosis I en la línea germinal materna.

prontados con metilación diferencial en los cromosomas de origen materno y paterno. Al menos dos genes de esta región (*ZAC/LOT1* y *HYMA1*) presentan improntas con expresión exclusiva desde el cromosoma paterno y su producto génico se detecta en el páncreas. Por lo tanto, son dos buenos candidatos a estar implicados en la patogenia de la diabetes mellitus neonatal transitoria^{15,16}.

Por el contrario, en el tipo permanente se ha relacionado con mutaciones en el factor 1 promotor de insulina, que producen agenesia pancreática, y más recientemente con deficiencias totales de glucocinasa¹⁷. En todos los casos estudiados, las formas permanentes de diabetes neonatal se asociaban a normalidad en la expresión del cromosoma 6⁶. Por lo tanto, el hallazgo en el estudio genético de una alteración en este cromosoma podría considerarse un signo de buen pronóstico y que la evolución de esta diabetes neonatal en principio será hacia la resolución en pocas semanas⁶, siendo el riesgo de recurrencia en futuros embarazos muy bajo¹⁰, sin olvidar la probabilidad de presentar diabetes mellitus tipo 2 en la edad adulta^{3,5,7}.

Ante el diagnóstico de diabetes mellitus neonatal es necesario realizar estudios más completos de biología molecular, que pueden ayudarnos a diferenciar cuál de las formas descritas de la enfermedad presenta cada caso y a predecir la evolución de cada uno de los pacientes¹⁸.

Se han descrito algunos casos excepcionales de asociación de diabetes mellitus neonatal transitoria, macroglosia, hernia umbilical y más raramente anemia, sin que se conozca con exactitud la causa^{5,6,19}. Apenas hay una docena de casos de esta asociación publicados en la bibliografía, además del que se presenta aquí. El primer caso descrito fue publicado en 1975²⁰ y posteriormente se han ido añadiendo otros^{3,4,10,12,19,21}, en su mayoría asociados a la alteración cromosómica más característica de la diabetes mellitus neonatal transitoria, la isodisomía uniparental paterna del cromosoma 6, aunque también a duplicaciones paternas de la región 6q y en ocasiones sin alteraciones identificadas en el cromosoma 6¹².

Finalmente, algunos autores han sugerido que la significativa asociación entre diabetes mellitus neonatal transitoria, retraso del crecimiento intrauterino y predisposición a diabetes mellitus no autoinmune en la edad adulta, junto con la alteración genética identificada en ella podrían ser importantes para explicar en un futuro la asociación demostrada entre bajo peso al nacimiento y la diabetes mellitus tipo 2 en la población general^{2,3,12}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Von Mühlendal KE, Herkenhoff H. Long-term course of neonatal diabetes. *N Engl J Med* 1995; 333: 704-708.
2. Shield JPH, Gardner RJ, Wadsworth EJ, Whiteford ML, James RS, Robinson DO et al. Aetiopathology and genetic basis of

- neonatal diabetes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76: 39-42.
3. Shield J, Gardner R, Mackay D, Robinson D, IK Temple. Aetiology and implications of transient neonatal diabetes. *Horm Res* 2000; 53 (Suppl 2): 191.
4. Luzuriaga C, Cantero P, Llorca J, Martínez MJ, Pérez G. Diabetes neonatal. *An Esp Pediatr* 2001; 54 (Supl 1): 1-8.
5. Fiesel S. Transient and permanent neonatal diabetes. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 944-948.
6. Hermann R, Laine AP, Johansson C, Niederland T, Tokarska L, Dziatkowiak H et al. Transient but not permanent neonatal diabetes mellitus is associated with paternal uniparental isodisomy of chromosome 6. *Pediatrics* 2000; 105: 49-52.
7. Cave H, Polak M, Drunat S, Denamur E, Czernichow P. Refinement of the 6q chromosomal region implicated in transient neonatal diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 108-113.
8. Hemachandra AH, Cowett RM. Neonatal hyperglycemia. *Pediatr Rev* 1999; 20: 16-24.
9. Gardner RJ, Mackay DJG, Mungall AJ, Polychronakos C, Siebert R, Shield JPH et al. An imprinted locus associated with transient neonatal diabetes mellitus. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 589-596.
10. Christian SL, Rich BH, Loebel C, Israel J, Vasa R, Kittikamron K et al. Significance of genetic testing for paternal uniparental disomy of chromosome 6 in neonatal diabetes mellitus. *J Pediatr* 1999; 134: 42-46.
11. Temple IK, Gardner RJ, Robinson DO, Kibirige MS, Ferguson AW, Baum JD et al. Further evidence for an imprinted gene for neonatal diabetes localised to chromosome 6q22-q23. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1117-1122.
12. Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJG, Barber JCK, Robinson DO, Shield JPH. Transient neonatal diabetes. Widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 1359-1366.
13. Temple IK, James RS, Crolla JA, Sitch FL, Jacobs PA, Howell WM et al. An imprinted gene(s) for diabetes? *Nature Genet* 1995; 9: 10-112.
14. Eggermann T, Marg W, Mergenthaler S, Eggermann K, Schemmel V, Stoffers U et al. Origin of uniparental disomy 6: Presentation of a new case and review on the literature. *Ann Genet* 2001; 44: 41-45.
15. Arima T, Drewell RA, Oshimura M, Wake N, Surani MA. A novel imprinted gene, *HYMA1*, is located within an imprinted domain on human chromosome 6 containing *ZAC*. *Genomics* 2000; 67: 248-255.
16. Kamiya M, Judson H, Okazaki Y, Kusakabe M, Muramatsu M, Takada S et al. The cell cycle control gene *ZAC/PLAGL1* is imprinted – a strong candidate gene for transient neonatal diabetes. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 453-460.
17. Njolstad PR, Sovik O, Cuesta-Muñoz A, Bjorkhaug L, Massa O, Barbetti F et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med* 2001; 344: 1588-1592.
18. Carretero J, Moralejo J, Olivé R, Collell R, Cardona A, Closa R. Diabetes neonatal transitoria. *An Esp Pediatr* 2000; 54: 394-396.
19. Salerno M, Gasparini N, Sandomenico ML, Franzese A, Tenore A. Two interesting cases of transient neonatal diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol* 1994; 7: 47-52.
20. Dacou-Voutetakis C, Anagnostakis D, Xanthou M. Macroglossia, transient neonatal diabetes mellitus and intrauterine growth failure: A new distinct entity? *Pediatrics* 1975; 55: 127-131.
21. Battin M, Yong C, Phang M, Daaboul J. Transient neonatal diabetes mellitus and macroglossia. *J Perinatol* 1996; 16: 288-291.