

## Diabetes neonatal

C. Luzuriaga\*, P. Cantero\*, J. Llorca\*\*, M.J. Martínez-Chamorro\* y G. Pérez de Nanclares\*\*\*

\*Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. \*\*Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria. \*\*\*Laboratorio de Investigación, Hospital de Cruces, Vizcaya.

Colaboradores: Barrio R, Hospital Ramón y Cajal (Madrid). Bonet M, Hospital Virgen del Mar (Barcelona). Carles C, Hospital La Fe (Valencia). Gastaldo E (Hospital de la Ribera, Alcira, Valencia). Hemoso F, Hospital clínico de Valladolid. López MJ, Hospital Clínico (Valencia). López-Siguero JP, Hospital Carlos Haya (Málaga). Oyarzabal M, Hospital Virgen del Camino de Pamplona. Rica I, Hospital de Cruces

### INTRODUCCIÓN

La diabetes neonatal se define como la aparición de hiperglucemia que precisa tratamiento insulínico al menos durante dos semanas y que se presenta en el primer mes de vida, más comúnmente en las dos primeras semanas, aunque diversos autores amplían dicho periodo hasta el tercer mes<sup>1</sup>. Clásicamente se han descrito dos formas clínicas de presentación de la enfermedad: transitoria, con resolución en los primeros 18 meses de vida y predisposición a diabetes posterior en la edad juvenil o incluso con un intervalo silente de más de 30 años y permanente<sup>2</sup>. Podría considerarse una tercera forma "recidivante" aquella que tras un periodo clínico de normalidad en el control de la glucemia, 5-20 años después, aparece de nuevo una hiperglucemia con cetosis que requiere insulina y que evoluciona hacia la diabetes permanente<sup>3</sup>. Se cree que son formas de evolución que expresan una gravedad distinta de una misma enfermedad. Por la forma de presentación es difícil definir cuál va a ser la evolución posterior; quizá las que tienen un comienzo más tardío son las que perduraran y precisarían tratamiento insulínico de por vida. Desde el punto de vista genético existen conocimientos actualizados que las clasifican hasta en cuatro categorías, implicando alteraciones en el cromosoma 6<sup>4</sup>.

### INCIDENCIA

La diabetes de comienzo neonatal es una entidad muy infrecuente (0,25% del total de la diabetes), 1/400.000 recién nacidos vivos en USA<sup>5</sup>. El estudio de Mühlendahl de 1995, encuentra en la población alemana un caso por cada medio millón de re-

cién nacidos vivos aunque la incidencia real puede ser aún más baja, en torno a 1/600.000<sup>1</sup>. Sin embargo la incidencia en la India se ha descrito bastante más elevada y en forma de diabetes neonatal permanente<sup>6</sup>; en un estudio entre los años 1989-1994, estiman una incidencia de 1,788 ± 0,82 por 100.000 recién nacidos vivos por año, siendo la incidencia de diabetes mellitus en niños menores de 5 años en esta misma población y periodo de estudio de 2,4 por 100.000 niños, constituyendo el 41,6% de todos los casos de diabetes mellitus en esta población; cabe destacar la importante consanguinidad de los padres con elevada y significativa prevalencia de diabetes mellitus insulino-dependiente y no insulino-dependiente en los miembros de la familia. La diabetes de comienzo neonatal se ha descrito mayormente como una entidad esporádica, rara vez puede aparecer con carácter familiar, y cuando ocurre la asociación más frecuente son dos hermanos<sup>1,7</sup> y padre e hija<sup>8,9</sup>, implicándose otros factores genéticos e inmunológicos y no siempre tiene un comienzo neonatal aunque sí precoz, de lactante o primera infancia<sup>10,11</sup>.

### ETIOLOGÍA

Es de causa desconocida desde el punto de vista etiopatogénico, se ha descrito aplasia pancreática con ausencia congénita de los islotes y selectiva agenesia de células  $\beta$ <sup>12</sup>. Se ha comprobado la existencia de un déficit de insulina en los pacientes afectados mediante estudios de reserva pancreática o valoración de los niveles de Péptido-C basal<sup>13</sup>; no se manifiestan los mismos hechos que aparecen en otros tipos de diabetes insulino-dependiente, como son la alteración inmune y la asociación con deter-

minados haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad. En la diabetes neonatal permanente cabe pensar que en el páncreas hay algo más que una inmadurez de la célula  $\beta$  pancreática<sup>1</sup>.

**FISIOPATOLOGÍA**

La explicación fisiopatológica de la enfermedad más aceptada en la actualidad se orienta hacia una inmadurez de la célula  $\beta$  pancreática, con insuficiente respuesta a la hiperglucemia<sup>12</sup>. Dicha inmadurez posteriormente se va ir corrigiendo en la mayoría de las ocasiones y disminuirán los requerimientos de insulina al mismo tiempo que aumentarán los valores de Péptido-C, hasta llegar a suspender el tratamiento insulínico en la mayoría de los individuos. Esto explica que las formas predominantes de la enfermedad sean las transitorias, aunque existen formas aún más infrecuentes debidas a agenesia o hipoplasia pancreática, e incluso agenesia selectiva de los islotes pancreáticos con mantenimiento de la función exocrina de la glándula. Por tanto la valoración inicial o el seguimiento del péptido-C nos orientará sobre la forma de evolución<sup>14-16</sup>.

**ASPECTOS GENÉTICOS**

Desde el punto de vista genético la diabetes neonatal transitoria se ha visto asociada con alteraciones en el brazo largo del cromosoma 6 (6q24). Se conoce que en individuos normales el cromosoma 6 de origen materno está sometido a imprinting genómico. Es decir, no se expresa por lo que sólo presentan la copia procedente del gen paterno.

Diferentes estudios en niños con diabetes neonatal transitoria han observado que éstos presentan

doble carga genética de los genes codificados en el brazo largo del cromosoma 6<sup>17</sup>. Esto puede deberse a alteraciones en alguno de estos tres niveles:

- isodisomía paterna: El descendiente hereda dos copias del mismo cromosoma de su padre (región 6q22-q25) y ninguno de la madre. Este individuo presenta dos copias de la región ya que ninguna estará improntada, es decir, tiene doble dotación genética de los genes que se encuentran en esta zona;
- duplicación no balanceada de la región 6q de origen paterno;
- pérdida del imprinting materno: Alteraciones en la metilación del promotor del gen de origen materno conllevarían su expresión (la ausencia de impronta del gen, implica su expresión), lo que generaría una doble carga genética: se expresaría el gen procedente del padre, y también el gen procedente de la madre.

Se ha propuesto el gen ZAC/PLAGL1 como posible candidato a causar la diabetes neonatal transitoria ya que éste se encuentra improntado en el cromosoma materno a nivel de metilación del promotor y por tanto, en individuos no enfermos, sólo se expresa el gen de origen paterno. El gen ZAC codifica para una proteína de dedos de zinc implicada en la regulación de la apoptosis y parada del ciclo celular a nivel de G<sub>1</sub>. Se trata de un regulador de la transcripción del receptor de tipo 1 del péptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria, que a su vez es un importante regulador intra-islole de la secreción de insulina estimulada por glucosa<sup>18</sup>.

En lo que se refiere a la base genética de la for-

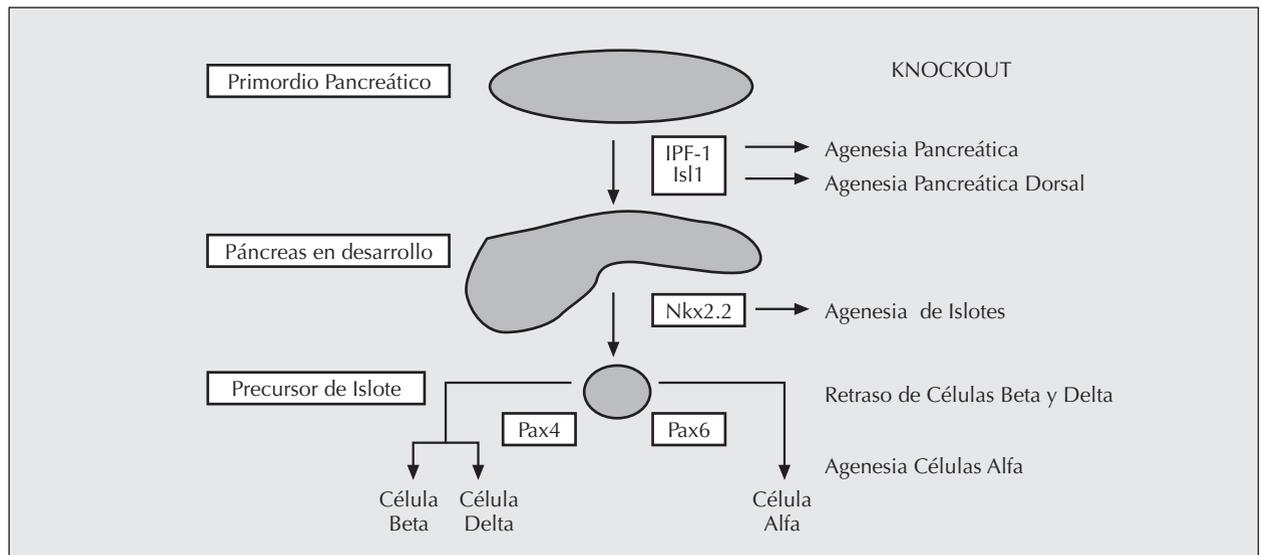


Figura 1. Genes candidatos importantes en la formación de célula  $\beta$  pancreática.

ma permanente, sólo hay un caso demostrado en humanos<sup>19</sup> sin embargo, son varios los genes candidatos (fig 1). Todos ellos son factores importantes en la formación de las células  $\beta$  pancreáticas como se ha demostrado en experimentos en ratón K.O.

#### Otros genes propuestos son:

- NEUROD/BETA2: experimentos en ratones K.O. señalan la ausencia en la formación de islotes maduros<sup>20</sup>.
- CDK4: es un importante regulador del ciclo celular. Trabajos en ratón señalan que su ausencia genera diabetes deficiente de insulina debido a una disminución en el número de células  $\beta$  pancreáticas, mientras que su activación genera hiperplasia de este tipo celular<sup>21</sup>.
- NGN3: precursor de las células endocrinas pancreáticas, imprescindible para la aparición de ISL1 y NEUROD<sup>22</sup>.

#### CLÍNICA

La forma de presentación más comúnmente descrita es la transitoria. Los signos y síntomas de ambas formas son idénticos, es común que comience precozmente, antes de la segunda semana de vida. Las cifras de glucosa pueden estar francamente elevadas, con frecuencia superiores a 500 mg/dl, pero la presentación con cetoacidosis es infrecuente e incluso no se relaciona con la duración de la enfermedad<sup>23,24</sup>; puede aparecer con otros cuadros asociados<sup>25</sup>. También es frecuente el antecedente de escaso crecimiento intrauterino y bajo peso al nacimiento, probablemente en relación con el déficit de insulina durante la vida intrauterina. El retraso intrauterino afecta preferentemente al peso, aunque también a la talla y al perímetro craneal, lo que sugiere sufrimiento fetal crónico, en embarazos incluso a término<sup>26</sup>. Esto indica una secreción de insulina intraútero insuficiente.

Concomitantemente se han asociado otros trastornos como son, anemia, macroglosia, hipotiroidismo, enfermedad celiaca, diarrea intratable, defectos del septum ventricular, hemorragia intracraneal; algunas de ellas pueden ser patología asociada al bajo peso y/o pretérmino<sup>13,27</sup>.

Existe un único síndrome conocido en el que aparece la diabetes neonatal asociada a otras alteraciones, el síndrome de Wollcott-Rallison con displasia epifisaria múltiple asociada<sup>28</sup>. Mühlendahl y cols en su estudio encuentran en 6 de los pacientes este síndrome<sup>1</sup>.

La remisión de la enfermedad que ocurre en los 18 primeros meses es la situación más frecuente,

TABLA 1. Causas de Hiperglucemia neonatal secundaria

Metabulopatías
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Aciduria metilmalónica</li> <li>•Alaninuria</li> </ul> Infusión de lípidos o de glucosa (RCIU)
Situaciones de estrés
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Cirugía</li> <li>•Anestesia</li> <li>•Sepsis</li> <li>•Distres respiratorio</li> <li>•Hipoxia</li> <li>•Hemorragia cerebral</li> </ul>
Fármacos
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Corticoides</li> <li>•Cafeína</li> <li>•Teofilina</li> </ul>

Modificada de Rodríguez-Hierro F, Torres ML<sup>30</sup>.

sin embargo siempre debemos tener en cuenta que hay casos recurrentes, tras 5-10 años de periodo silente, asintomático incluso superiores<sup>29</sup>, que nos obligará a una vigilancia; es probable que los estudios genéticos nos ayudarán a definir estas situaciones.

#### DIAGNÓSTICO

En ocasiones existen "hiperglucemias transitorias", de diferente duración asociadas a otros trastornos, como prematuridad o deshidratación, no siempre inducidas por la ingesta de concentraciones elevadas de glucosa. En estas situaciones se han descrito hipoinsulinizaciones y niveles de Péptido-C disminuidos, llegando a precisar tratamiento insulínico<sup>13-23</sup>.

Si bien el diagnóstico parece claro ante la presencia de hiperglucemia y glucosuria, deben descartarse otras causas desencadenantes de este trastorno, entre las cuales se encuentran situaciones de estrés (cirugía, anestesia, sepsis, enfermedad respiratorio, hipoxia, hemorragia cerebral), fármacos (corticoides, estimulantes del centro respiratorio - teofilina, cafeína), metabulopatías (aciduria metabólica, alaninuria) y por último la infusión de glucosa o lípidos, sobre todo en recién nacidos con retraso de crecimiento intrauterino (tabla 1).

#### TRATAMIENTO

No sólo la evolución es variable sino también la respuesta inicial al tratamiento. Aunque se trate

TABLA 2. Datos al "debut"

Caso	Edad al debut	Cetoacidosis	Glucemia	Reserva Pancreática (Péptido C)	Estudio genético	Insulina IV	Síntomas acompañantes	Duración del tratamiento
I	2 d	PH = 7,1; Na129	400	NO	NO	SI	--	19 días (exitus)
II	2 d	NO	480	Debut: 0,3 - 0,3; Glu. basal 141; 3 meses: 0,3 - 4,7; Glu. basal 87	NO	SI	--	3 meses
III	1 d	NO	375	Debut: 0,4; Glu. 550; 3 meses: 0,6 - 2,3; Glu. basal 110	NO	SI	desnutrición	4 meses
IV	5 d	NO	230	NO	Disonía uniparental paterna cr. 6	SI	irritabilidad	7 meses
V	1 d	NO	472	Debut: 0,4; Glu. 373; 5 meses: 0,9	NO	SI	desnutrición	1 mes
VI	1 mes	NO	532	Debut: 0,3; Glu. 340	NO	NO		10 años Permanente
VII	2,5 meses	Ph = 7,20; CO3H- = 7,5	700	NO	NO	SI	poliuria, polidipsia, deshidratación, curva plana de peso	15 años Permanente
VIII	12 d	pH = 7,22; CO3H- = 5,9	1416	Debut: 0,9 - 1,5; Glu. 205	NO	SI	irritabilidad, deshidratación	7 meses
IX	3 meses	NO	490	Debut: 1,3; Glu. 162; 4 meses: 1,0 - 2,7; Glu. 81	NO	SI	--	3,5 meses
X	1 d	NO	688	Debut: 0,2	NO	SI	desnutrición, deshidratación	2 meses
XI	8 d	NO	281	Debut: <0,2 - <0,2; Glu. 110; Posteriores siempre <0,2	NO	SI	poliuria, polidipsia, irritabilidad, desnutrición	4,7 años Permanente
XII	3 d	NO	399	Debut 0,68; Glu. 399	NO	NO	Distress respiratorio leve, desnutrición, macroglosia	5 semanas

de una diabetes que se muestra exclusivamente con hiperglucemia, el tratamiento debe ser la insulina, pues la terapia con hipoglucemiantes orales no está indicada. Se ha estandarizado inicialmente el uso de la insulina intravenosa continua, sin duda es la forma más fácil de manejar a estos pacientes para evitar hipoglucemias e hiperglucemias. La complicación en cuanto al manejo terapéutico de estos pacientes es posterior pues los lactantes hacen mayor número de ingestas, con gran riqueza en hidratos de carbono, y existe una sensibilidad elevada a la insulina. Se precisa por tanto personal especializado en el cuidado de estos pacientes, así como la utilización de diluciones para la insulino-terapia precisa. En general no muestran insulino-resistencia, pero en algunas ocasiones han requerido para un control adecuado de las glucemias más de 1U/ kg/ día.

## ESTUDIO POBLACIONAL

En un intento de conocer la incidencia y forma de presentación de la diabetes neonatal en nuestro país, se ha llevado a cabo una recogida de datos invitando a neonatólogos y diabetólogos de los diferentes hospitales a participar en el estudio. Solo se han recogido doce casos, unos antiguos y otros de reciente aparición. Conocemos por la literatura que la incidencia no es muy elevada. En algunas comunidades autónomas, como es el caso de Navarra, no existe ningún paciente registrado en los últimos 20 años. Da la impresión que hay un incremento en la incidencia en los últimos años, tal y como ocurre con la diabetes de lactante y/o de niños menores de cinco años, pero quizá no se disponía de datos de los pacientes más antiguos. Al tratarse solamente de doce casos, los datos más relevantes obtenidos

se expresan en las tablas siguientes: la tabla 2 hace referencia a los datos recogidos en el debut, la tabla 3 a los datos relacionados con la duración de la gestación y retraso de crecimiento intrauterino, y por último la tabla 4 a la evolución de los pacientes.

### En nuestra serie destacamos:

1. Los casos recogidos incluyen en su mayoría (83,38%) pacientes que han iniciado la diabetes precozmente: < 1 semana: 6 (54,5%), 1 semana - 1 mes: 3 (25%), > 1 mes: 2 (18,2%), lo que podría indicar es un defecto secretor de insulina precoz, ya intraútero por inmadurez de la célula  $\beta$ . Los otros dos pacientes fueron diagnosticados más tarde, a los 2,5 y 3 meses.

2. Aunque presentaron glucemias francamente elevadas (Hiperglucemia inicial:  $538 \pm 309$  mg/dl; Mediana: 452 (rango: 230-1416)), la cetoacidosis al debut resulta infrecuente en nuestra serie (25%), tal y como ha sido descrito en estudios previos.

3. La valoración de los niveles de péptido-C al inicio de la enfermedad fue realizada en 9 pacientes con una única "determinación basal", comprobándose valores muy disminuidos de 0,2 a 0,68 ng/dl; en los 3 pacientes en los que inicialmente se hizo el "test de reserva pancreática" (basal y tras glucagón), se apreció: en el caso 8, respuesta parcial (0,9 -1,5), el seguimiento de este parámetro indicó recuperación y resultó una diabetes neonatal transitoria y los otros 2 casos, el 2 (transitorio) mostró una respuesta nula inicial, lo que confirma la disminución de la funcionalidad de la célula  $\beta$ ; el seguimiento de este parámetro indicaba recuperación de la función pancreática a los 3 meses, que coincide con el diagnóstico de diabetes neonatal transitoria, y el 11 (permanente) inicial

y posteriormente el Péptido-C fue indetectable. De los otros dos pacientes en los que la diabetes ha sido permanente no se disponían de datos, o no hay determinaciones al inicio o no se ha hecho seguimiento (casos 6 y 7, respectivamente). Es difícil extraer conclusiones finales sobre la utilidad de este parámetro de estudio como indicador de la evolución de la diabetes hacia transitoria o permanente en nuestra serie, pues al tratarse de un estudio retrospectivo faltan datos.

4. Al debut, existen síntomas relacionados con la diabetes en 7 de los pacientes (63,6%), fundamentalmente desnutrición y deshidratación.

5. Patología asociada: Estenosis hipertrófica del píloro, extrasístoles, diarrea, infección sobre añadida. En dos pacientes aparece macroglosia, descrito ya en otras series publicadas. Dentro de la patología concomitante destacan la asociación de un hipotiroidismo por patología autoinmune de comienzo neonatal (el diagnóstico de hipotiroidismo se hizo por screening neonatal, los anticuerpos antitiroideos resultaron positivos); este paciente, caso 7, comenzó con síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia y fiebre) a los 2,5 meses de vida, precisando tratamiento insulínico desde entonces. A los 15 meses se diagnostica de enfermedad celíaca, confirmada por biopsia intestinal. Este paciente nos hace dudar entre el diagnóstico de diabetes neonatal permanente y diabetes tipo I de comienzo precoz.

Mención aparte merece el caso número 1, que fallece a los 19 días de vida debido a una sépsis neonatal. La necropsia comprobó en el estudio pancreático una disminución del número de células  $\beta$ , así como hipofunción de las mismas en la tinción con fluoresceína, confirmándose el diagnóstico de hipoplasia e hipofunción de las células  $\beta$  pancreáticas.

TABLA 3. Auxología

Caso	Sexo	Debut	Gestación (s)	Peso (gr)	SDS del peso	Talla (cm)	SDS de la talla	P.C. (cm)	SDS del P.C
I	varón	2 días	41	1880	-4,84	45	-3,61	36	+0,47
II	varón	2 días	37+3	1885	-3,11	44	-2,6	32,5	-1,04
III	mujer	1 día	38	1750	-3,86	47	-1,06	32	-1,41
IV	mujer	5 días	32	2260	+1,18	47	1,40	34	+2,31
V	mujer	1 día	37+4	1955	-2,69	43	-2,66	31	-1,78
VI	varón	1 mes	40	2950	-1,87	--	--	--	--
VII	mujer	2 meses	43	3750	+0,26	53	0,88	--	--
VIII	varón	12 días	40	2660	-2,38	47	-2,19	33	-1,55
IX	mujer	3 meses	41	2700	-2,22	45	-3,22	34	-0,53
X	varón	1 día	41	2430	-3,23	49	-1,42	34	-1,0
XI	mujer	8 días	43+5	1490	-4,51	46,5	-2,54	31,5	-2,32
XII	mujer	3 días	33	1600	-1,28	42	-1,02	29,5	-0,92

TABLA 4. Evolución y seguimiento

Número	Patología asociada	Seguimiento (hasta abandono o hasta la actualidad)	Tórpida	Modelos de tratamiento
I	Bajo peso	19 días (exitus)	No	Regular i.v. continua
II	Cesárea por hemorragia, placenta previa, bajo peso, abuelo diabetes tipo II, prima diabetes neonatal transitoria	11 años	No	Regular+NPH (3 dosis)
III	Bajo peso, un primo diabetes neonatal transitoria	16 años	No	Regular+NPH (4 dosis)
IV	Prematuridad, bajo peso, tío diabetes (no especifica tipo)	19 meses	Hipo e hiperglucemias, no cetoacidosis	Regular+NPH (2 dosis)
V	Bajo peso, cesárea por prematuridad, familiar paterno diabetes tipo II	11 meses	Hipo e hiperglucemias, no cetoacidosis	NPH (2 dosis)
VI	Estenosis hipertrófica de píloro	10 años	Hipoglucemias leves y aisladas, no cetoacidosis	Regular+NPH (3 dosis)
VII	Hipotiroidismo, diarrea	15 años	Hipoglucemias 1-3/mes, no cetoacidosis	Regular+NPH (4 dosis)
VIII	Abuelo diabetes tipo II, bisabuelo diabetes tipo II	9 meses	Hiperglucemias posprandiales (< 250), no hipoglucemias, no cetoacidosis	Lispro (7 dosis)
IX	Padre diabetes tipo II, bisabuelos paternos intolerancia a glucosa	17 meses	Hiperglucemias pre (<180) y post (<250), no hipoglucemias no cetoacidosis	Lispro (7 dosis)
X	Bajo peso, extrasístoles, macroglosia	3,5 años	No	NPH (2 dosis)
XI	Escasos movimientos fetales, sufrimiento fetal, fórceps Primos paternos diabetes tipoII	4,7 años	Hipoglucemias pre y post (>40), hiperglucemias pre y post (<350), no cetoacidosis	Regular+NPH (4 dosis)
XII	Diabetes gestacional controlada con dieta (madre) Tía paterna Diabetes tipo II	3,5 años	Dificultades de manejo con las insulinas diluyentes, hipoglucemias 1 severa e hiperglucemias.	Lispro (6- 7 dosis) +NPH nocturna

6. Es destacable la existencia de antecedentes familiares de diabetes en 10 de los 12 casos (83,3%); en concreto, los casos 2 y 3 presentaron antecedentes de diabetes neonatal transitoria en familiares de segundo grado; existen antecedentes de diabetes en familiares de 1º grado sólo en dos pacientes: el caso 12 (la madre tuvo una diabetes gestacional) y el caso 9 (padre con diabetes tipo 2). En el resto de la serie se recogen antecedentes de diabetes en familiares de segundo grado destacando la diabetes no insulino dependiente (66,7%).

7. Antecedentes perinatales: sólo recogemos en un caso el antecedente de diabetes gestacional, y en otro se conocía el retraso de crecimiento intrauterino por ultrasonografía, asociado a escasos movimientos fetales apreciados por la madre. Solo en dos pacientes de nuestra serie (16,6%) fue necesaria la finalización del embarazo mediante cesárea. Es reseñable asimismo que la mayoría de los embarazos llegan a término en nuestro estudio (8/12 = 66,6%), con dos casos nacidos más tar-

de de la semana 42.

8. Es importante reseñar el crecimiento intrauterino retardado (tabla 3); la afectación del peso es la más severa: el peso medio al nacimiento fue de 2.275 gr, con un rango comprendido entre 1.490 y 3.750 gr. En 10 de los 12 pacientes el peso al nacimiento resultó inferior al percentil 10. Ocho de los 12 pacientes (66,6%) están incluso por debajo de -2 SDS, cuando estadísticamente debería esperarse que estuviesen solo el 2,5%, resultando la SDS media de nuestros casos de -2,37.

La talla se valoró en 11 de los pacientes: media (desviación típica): 46,22 cm (3,02), mediana (rango): 47cm (44 - 53); en 9 de ellos resultó inferior al percentil 10, y en 6 (54,5%) inferior a -2SDS: media (desviación típica): -1,62 (1,59).

Disponemos del perímetro craneal en 10 pacientes: media (desviación típica): 32,75 (1,85). mediana (rango): 34 (31,5-36); fue inferior al percentil 10 en 4 pacientes (40%) con SDS: media (desviación típica): -0,77 (1,31). Sin embargo, solo en un caso (10%) se encontró un perímetro

craneal inferior a 2 SDS, y en otro (10%) el perímetro craneal se situó por encima de +2, datos ambos posibles al azar.

Todos estos datos auxológicos al nacimiento son concordantes con los estudios previos sobre esta patología, que encuentran mayor alteración del peso y la talla que del perímetro craneal, y vienen a reafirmar la hipótesis etiopatogénica del sufrimiento fetal crónico de estos pacientes, posiblemente por falta de una hormona anabólica de vital importancia en el crecimiento intrauterino, por disminución de la funcionalidad de la célula  $\beta$  pancreática.

9. Insulinoterapia: inicialmente fueron tratados con insulina intravenosa continua 9 pacientes (75%), llegando a precisar hasta 1-1,2 U/Kg de peso y día. La pauta de tratamiento posterior ha variado; algunos de los casos son antiguos y no se disponía del análogo de insulina de acción rápida (Lispro), que ha sido utilizado en tres de los casos más recientes (25%), con una pauta de múltiples dosis (6-7/día, una dosis por toma); en el caso 11 además se administró una pequeña dosis de NPH coincidiendo con el descanso nocturno de la ingesta propio de los recién nacidos. El tratamiento con insulina NPH exclusivamente se efectuó en 2 pacientes (16,7%); en el resto se asoció Regular y NPH: 8 (66,7%). El número de inyecciones diarias fue igual o superior a 3 en la mayoría de los pacientes (75%) aunque fuesen los más antiguos, y cabe destacar que en ninguno de los casos resultó suficiente para el control glucémico una única dosis.

10. En todos los casos fueron constatadas grandes dificultades de manejo e incluso la necesidad de utilizar diluyentes para la dosificación correcta de la insulina, y por supuesto personal muy especializado. Todos los pacientes han requerido cuidados intensivos. Solo en cuatro de los pacientes (33,3%) no se presentaron durante el control de la enfermedad descompensaciones agudas en forma de hipoglucemias o hiperglucemias, siendo más frecuentes las primeras (66,7%). En ningún caso se produjo cetoacidosis durante el seguimiento.

11. La evolución en la mayoría (75%) de los pacientes ha sido hacia una Diabetes Neonatal Transitoria (tabla I), consiguiendo la remisión de la enfermedad en una media de  $3,59 \pm 2,34$  meses (rango 1 - 7 meses), siendo los valores de HbA1C al finalizar la insulinoterapia de: media (desviación típica): 4,6% (0,95); mediana: 4,2; Rango: 4,0 - 6,0.

Por el momento no conocemos que ninguna de las diabetes transitorias haya recidivado durante el periodo de seguimiento, en los controles se apre-

cia una HbA1c en rango normal .

Estudios Genéticos: Disponemos de escasos datos al tratarse de un estudio retrospectivo y por la antigüedad de los mismos. Los datos disponibles son:

Caso 4: Polimorfismo DNA cromosoma 6. Posible delección de origen paterno.

Caso 5: ISODISOMIA uniparental cromosoma 6.

Caso 7: A1A2\ B44 B35\ CW4\ Bw4, Bw6\ DR4; DR5, DRw52\ DQW3.

Caso 9: HLA: A26 A30 B18 BX BW6 DR7 DR53 DQ2.

Caso 11: HLA son: DR4/DR13.1; DQ6/DQ3. La madre es DR1/DR13.1; DQ5/DQ6, padre DR4/DR7; DQ2/DQ3.

Hay investigaciones relativamente recientes como son las alteraciones descritas en el cromosoma 6 que solo se han realizado en dos de nuestros pacientes, casos 4 y 5, cuya anomalía estructural se implica en la fisiopatología de la desregulación de la célula  $\beta$  pancreática. En otros pacientes se han estudiado los haplotipos HLA implicados en la diabetes insulino-dependiente, destacando que el caso 7 (que por su forma de presentación y asociación con otras patologías autoinmunes parece tratarse de una diabetes tipo1), presenta un haplotipo diabetógeno clásico DR4-DQ3, el más abundante en la población caucásica al igual que el caso 11 que lo hereda directamente del padre. Dado que no se conoce exactamente la segregación de los haplotipos HLA en relación con susceptibilidad a diabetes insulino-dependiente, no podemos aventurar la importancia de la heterocigosis en la evolución de la misma, pero está claramente constatado que la presencia de un solo haplotipo de susceptibilidad en el paciente es suficiente para relacionarlo con la enfermedad. Por último el caso 9 es un caso DR7/DR7-DQ2/DQ2, no asociado en ninguna población mundial a padecer IDDM, lo cual demuestra la existencia de otros factores genéticos y ambientales en la presentación de la misma.

Estudios inmunológicos. Disponible en 7 de los pacientes de la serie, algunos al debut y otros durante los tres primeros meses de la evolución.

Caso 3: ICAs (-) al debut, y tres años y medio después anti-GAD, anti-IA2 y anti-insulina (-).

Caso 4: Estudios de anti-isletos al debut (-).

Caso 5: Estudio de anticuerpos al mes y 10 días de vida. anti-GAD, anti-IA-2 y anti-insulina (-).

Caso 7 ICAS (-), pero no pone fecha de realización.

Caso 9: anti-GAD, anti-IA-2, anti-insulina negativos a los cuatro meses de vida.

Caso 11 al nacimiento ICAS > 20, posteriormen-

te (-), anti-insulina (-), anti-IA2 y anti GAD (-). Madre ICA (+) en el puerperio y posteriormente durante el 1º año (último estudio a los 15 meses del parto ya mostro ICA negativos), anti-insulina, anti-IA2 y GAD siempre (-); en un embarazo posterior los anticuerpos determinados durante la gestación y en un periodo de 6 meses postparto (GAD, anti-IA2 y anti-insulina han sido negativos).

Caso 12: ICAS (-) al debut.

Aunque no se describen estudios inmunológicos completos en todos los pacientes, en función de los datos aportados por otros investigadores conocemos que es escasa la implicación inmunológica sobre el páncreas en la diabetes neonatal, incluso en los pacientes cuya diabetes es permanente. Esta enfermedad quizá obedezca a otras causas de no funcionalidad de la célula  $\beta$  pancreática debida a incapacidad de funcionamiento adecuado y no a fenómenos autoinmunes como ocurre en otras formas de diabetes insulino-dependiente.

## CONCLUSIONES

1. La pequeña casuística recogida de los diferentes centros nos ha ayudado a conocer algunos aspectos propios de esta forma de diabetes.
2. La diabetes neonatal parece constituir una entidad propia y diferente de la diabetes mellitus insulino-dependiente clínicamente y en cuanto a su evolución posterior.
3. Si comienza en los primeros días de vida, ca-

talogarla de diabetes neonatal parece claro; si se presenta después del 1<sup>er</sup> mes parece tener un comportamiento más común con la diabetes mellitus tipo 1 insulino-dependiente.

4. De ahí que pueda tener una base genética y unos aspectos inmunológicos diferentes.

5. La terapia con insulina es difícil de manejar, al ser recién nacidos y generalmente de bajo peso; exige personal adiestrado y es importante la insulino-terapia con múltiples dosis, pues puede favorecerse la recuperación de la célula ( pancreática. Una posibilidad terapéutica podría ser la utilización del análogo (Lispro), con múltiples dosis.

6. Debemos protocolizar a estos pacientes y en el futuro poder disponer de estudios continuados de Péptido-C y de los genes implicados en esta entidad para poder predecir su evolución.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mühlendahl KE, Herkenhoff H. Long-term course of Neonatal Diabetes. *N Engl J Med* 1995; 333 (11): 704-708.
2. Armentrout D. Neonatal diabetes mellitus. *J Pediatr H Care* 1995; 9: 75-78.
3. Shield JPH, Baum JD. Transient neonatal diabetes and later onset diabetes: a case of inherited insulin resistance. *Arch Dis Child* 1995; 72: 56-57.
4. Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJG, Barber JCK, Robinson DO, Shield JPH. Transient neonatal diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 1359-1366.
5. Temple K, Shield JPH, Gardner RJ, James RS, Robinson DO, Howell WM, Baum JD. Transient neonatal diabetes mellitus -a cytogenetic and molecular study. *Eur J Hum Genet* 1996; 4 (1): 14.
6. Soliman AT, El Zalabary MM, Bappal B, ALSalmi I, de-Silva V, Asfour M. Permanent neonatal diabetes mellitus: epidemiology, mode of presentation, pathogenesis and growth. *Indian J Pediatr* 1999; 66: 363-373.
7. Reus S, Eguide R, Otten A, Aulepp U. Neonatal diabetes mellitus and microcephaly. Indications for autosomal recessive inheritance. *Monatsschr-Kinderheilkd* 1992; 140 (11): 803-807.
8. Altobelli E, Chiarelli F, Valenti M, Verroti A, Elasetti A, Di Orio F. Family history and risk of insulin-dependent diabetes mellitus: a population-based case-control study. *Acta Diabetol* 1998; 35: 57-60.
9. Green A, and The Eurodiab ACE Study Group. Familial risk of type I diabetes in European Children. *Diabetologia* 1998; 41: 1151-1156.
10. Valdes A, Thomson G, Erlich HA, Noble JA. Association between type I diabetes age of onset and HLA among sibling pairs. *Diabetes* 1999; 48: 1658-1661.
11. Ziegler AG, Hummel M, Schenker, Bonifacio E. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 460-468.
12. Abramowicz MJ, Dorchy H, Vamos E. Neonatal diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1996; 334 (1): 58-59.
13. Zeller J, Voyer M, Bougnères PF. Hyperglucémies et diabètes néonataux. *Arch Pediatr* 1994; 1: 561-567.
14. Salerno M, Gasparini N, Sandomenico ML, Franzese A, Tenore A. Two interesting cases of transient neonatal