

# Diabetes mellitus neonatal transitoria e inversión pericéntrica del cromosoma 9

G.A. Martos Moreno, M.<sup>a</sup>T. Muñoz Calvo, M.<sup>a</sup>J. Martín Díaz,  
J. Pozo Román y J. Argente Oliver

Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Universidad Autónoma de Madrid.  
Departamento de Pediatría. Madrid. España.

La diabetes mellitus neonatal es una alteración poco frecuente del metabolismo de los hidratos de carbono. Su incidencia oscila en torno a un caso por cada 400.000 a 600.000 recién nacidos vivos. Se presenta un lactante de un mes de vida con irritabilidad, poliuria y avidez por las tomas de 24 h de evolución, sin fiebre ni otros síntomas. Amniocentesis: cariotipo 46XX con inversión pericéntrica del cromosoma 9. Peso y longitud al nacimiento 2.230 g (-2,65 DE) y 46 cm (-1,8 DE), respectivamente. Destaca la presencia de controles glucémicos entre 90 y 157 mg/dl en las primeras 72 h de vida. Exploración física: mal estado general, palidez cutánea y mucosa, evidentes signos de deshidratación y tendencia al sueño. Análisis complementarios: glucemia: 1.552 mg/dl, pH: 7,16, pCO<sub>2</sub>: 23,7 mmHg, bicarbonato: 8,1 mEq/l, exceso de bases: -19,1 y cetonemia positiva. Tras la estabilización inicial, recibió tratamiento con fluidoterapia intravenosa y perfusión intravenosa continua de insulina regular (dosis 0,03-0,05 U/kg/h). Después de este tratamiento intensivo, se restauró la lactancia artificial, junto con la administración de un análogo de insulina de acción rápida, vía subcutánea, tras cada toma (0,1 a 0,3 U/toma, de acuerdo con la glucemia capilar). Progresivamente, disminuyeron las necesidades de insulina hasta prescindir de ella al quinto mes de vida. Actualmente, la paciente tiene una edad de 2 años y 7 meses y presenta concentraciones de glucemia y hemoglobina glucosilada normales. Se demostró la ausencia de anticuerpos frente a las células de los islotes pancreáticos (ICA y GAD) y frente a su enzima tirosin fosfatasa (IA2). Así mismo, se descartó la existencia de mutaciones en el gen codificador de la glucocinasa.

## Palabras clave:

*Diabetes mellitus neonatal. Insulina.*

## TRANSITORY NEONATAL DIABETES MELLITUS AND PERICENTRIC CHROMOSOME 9 INVERSION

Neonatal diabetes mellitus is an infrequent carbohydrate metabolism disorder with an estimated incidence of approximately one case every 400,000 to 600,000 live newborns. We present the case of a 1-month-old girl with irritability, polyuria, and a 24-h history of eagerness to feed, without fever or other associated symptoms.

The patient's karyotype, obtained by amniocentesis, was 46XX with a pericentric chromosome 9 inversion. Her birth weight and length were 2,230 g (-2.65 SD) and 46 cm (-1.8 SD), respectively. Glycemic determinations during the first 72 h of extrauterine life oscillated between 90 and 157 mg/dl. Physical examination revealed general involvement, skin and mucosal pallor, evident signs of dehydration, and impaired awareness.

Laboratory tests revealed glycemia: 1552 mg/dL, pH 7.16, pCO<sub>2</sub>: 23.7 mmHg; bicarbonate: 8.1 mEq/L, base excess: -19.1, and positive ketonemia. After initial stabilization, the patient was treated with intravenous fluids and continuous intravenous regular insulin infusion (initial dose 0.03-0.05 IU/kg/h).

After intensive treatment, breast feeding was restored and a short-acting insulin analog was administered subcutaneously after every feed (0.1 to 0.3 IU according to capillary glycemic determinations). Insulin requirements decreased and were discontinued when the infant was 5 months old.

Currently, the patient is 2 years and 7 months old and her glycemia and glycosylated hemoglobin levels are normal. Anti-islet (ICA and GAD) and anti-tyrosin phosphatase (IA2) antibodies were absent, as were mutations in the glucokinase gene (*GCK*).

## Key words:

*Neonatal diabetes mellitus. Insulin.*

**Correspondencia:** Dr. J. Argente Oliver.  
Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.  
Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid. España.  
Correo electrónico: argentefen@terra.es

Recibido en noviembre de 2005.  
Aceptado para su publicación en mayo de 2006.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus neonatal (DMN) es una entidad infrecuente, estimándose su incidencia en torno a un caso por cada 400.000<sup>1</sup> a 600.000<sup>2,3</sup> recién nacidos vivos. Se define por la presencia de hiperglucemia de inicio antes del primer mes de vida, con una duración superior a 2 semanas (excluyéndose así la hiperglucemia neonatal transitoria) y que precisa tratamiento con insulina exógena durante, al menos, 15 días<sup>1</sup>. Su curso puede ser autolimitado (60%) o persistente en el tiempo (40%).

Es considerada una entidad nosológica independiente de la diabetes mellitus tipo 1, debido a la ausencia de los anticuerpos propios de esta última<sup>2,4-7</sup>, así como de los haplotipos HLA considerados de alto riesgo de susceptibilidad para la misma<sup>2,6</sup>. Dentro de ella, existen 2 tipos: la diabetes mellitus neonatal transitoria (DMNT) y la diabetes mellitus neonatal permanente (DMNP). Ambas son indistinguibles desde el punto de vista clínico durante el período neonatal<sup>1,3,6</sup>, diferenciándose según su evolución. El estudio molecular del paciente nos puede orientar, en algunos casos, sobre el curso clínico de la enfermedad; ya que, se han detectado diversos tipos de alteraciones en la región q24 del cromosoma 6 hasta en el 60-70% de los casos de DMNT analizados<sup>2,3,7</sup> y que se consideran exclusivos de este subtipo. Así mismo, se han detectado mutaciones activadoras heterocigotas del gen *KCNJ11*, que codifica la subunidad Kir 6.2 del canal de potasio dependiente de trifosfato de adenosina (ATP)<sup>8</sup> de la célula  $\beta$ . Frente a ello, en la DMNP se han hallado mutaciones en los genes que codifican el factor de transcripción del promotor de la insulina (*IPF-1*)<sup>9</sup>, el factor iniciador de la traducción eucariótica 2  $\alpha$  cinasa 3 (*EIF2AK3*)<sup>10</sup>, el forhead box-P3n (*FOXP3*)<sup>11</sup>, la glucocinasa (*GCK*)<sup>12</sup> o en el gen *KCNJ11*<sup>13</sup>.

La asociación con alteraciones genéticas diferentes en ambos subtipos, la potencial gravedad de esta patología y su escasa incidencia, que dificulta la adquisición de experiencia en su tratamiento, le confieren especial interés.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Lactante de un mes de vida que presenta irritabilidad, poliuria y avidez por las tomas de 24 h de evolución. No asocia fiebre ni otros síntomas. La paciente es la segunda hija de padres sanos, no consanguíneos. La gestación de la paciente fue adecuadamente controlada, con escasa ganancia ponderal desde el segundo trimestre. Se practicó una amniocentesis, que reveló un cariotipo 46XX con inversión pericéntrica del cromosoma 9. El peso y la longitud al nacimiento fueron 2.230 g (-2,65 DE) y 46 cm (-1,8 DE), respectivamente, con una puntuación en el test de Apgar de 9 y 10 puntos al minuto y 5 min del nacimiento, respectivamente. El período neonatal inmediato cursó sin complicaciones, aunque destaca la presencia de controles glucémicos entre 90 y 157 mg/dl en las primeras 72 h de vida, recibiendo alimentación mediante lactancia mixta.

En la exploración física destacaba mal estado general, palidez cutánea y de mucosas, evidentes signos de deshidratación y tendencia al sueño, sin otros hallazgos patológicos. El hemograma y los reactantes de fase aguda, fueron normales. Los datos bioquímicos más relevantes fueron los siguientes: glucemia: 1.552 mg/dl, sodio: 140 mEq/l, potasio: 6,6 mEq/l, osmolaridad: 423 mosm/l, creatinina: 1,2 mg/dl; pH 7,16; pCO<sub>2</sub>: 23,7 mmHg; bicarbonato: 8,1 mEq/l; exceso de bases: -19,1, cetonemia positiva.

Tras la estabilización inicial, se inició tratamiento con fluidoterapia intravenosa (inicialmente suero salino fisiológico y, posteriormente, suero glucosalino) y perfusión intravenosa continua de insulina regular (dosis iniciales 0,03-0,05 U/kg/h). Paulatinamente, se corrigieron las alteraciones glucémicas e hidroelectrolíticas, pero tras 72 h de tratamiento, la paciente presentó varios episodios paroxísticos consistentes en movimientos tónico-clónicos generalizados, en ausencia de hipoglucemia, por lo que se inició tratamiento con fenobarbital y difenilhidantoína a dosis habituales. Se comprobó la ausencia de alteraciones electrolíticas o estructurales (ecografía transfontanelar y tomografía computarizada [TC] craneal normales) y el electroencefalograma posterior fue normal. Todo ello permitió, junto a la ausencia de nuevas crisis convulsivas, retirar paulatinamente ambos fármacos anticonvulsivos.

Tras el tratamiento intensivo inicial, cuando las necesidades de insulina se situaban en torno a 0,01 a 0,02 U/kg/h, se restauró la lactancia artificial, junto con la administración de análogo de insulina de acción rápida, vía subcutánea, tras cada toma (0,1 a 0,3 U/toma de acuerdo con la glucemia capilar). Progresivamente, disminuyeron las necesidades de insulina hasta prescindir de ella al quinto mes de vida.

En el estudio posterior, se constató la ausencia de anticuerpos frente a las células de los islotes pancreáticos (ICA y GAD) y frente a una de sus enzimas, tirosín fosfatasa (IA2). Así mismo, se descartó la existencia de mutaciones en el gen codificador de la glucocinasa (GCK) mediante *denaturing high-performance liquid chromatography* (dHPLC) y posterior secuenciación.

Actualmente, la paciente tiene una edad de 2 años y 7 meses y presenta concentraciones de glucemia y hemoglobina glicosilada normales. Así mismo, la respuesta glucémica a la prueba de tolerancia oral de glucosa es normal (glucemia basal 84 mg/dl, glucemia a los 120 min de la ingesta 77 mg/dl). Desde el punto de vista neurológico, presenta una alteración de la coordinación central con tendencia a la hiperflexión de miembros inferiores en decúbito supino.

## DISCUSIÓN

El caso clínico expuesto presenta todas las características clínicas, analíticas y evolutivas para emitir el juicio diagnóstico de diabetes mellitus neonatal transitoria<sup>3</sup>, ya

que, el inicio de los síntomas acontece dentro de las primeras 4 semanas de vida, precisó tratamiento con insulina exógena durante más de 2 semanas (3 meses en nuestro caso) y desapareció la necesidad del mismo antes de los 18 meses (5 meses en nuestra paciente).

La presencia de bajo peso para la edad gestacional, se describe de forma casi constante en estos pacientes<sup>1-5</sup>, lo que sugiere un defecto de la acción insulínica durante el período gestacional<sup>2</sup>. No presenta nuestra paciente macroglosia<sup>3,7</sup>, hernia umbilical<sup>3,7</sup> ni granulocitopenia<sup>6</sup>, rasgos asociados ocasionalmente a la DMNT; aunque, en los días siguientes a su diagnóstico, presentó episodios paroxísticos consistentes en rigidez tónica y movimientos clónicos generalizados que, si bien no aparecen explícitamente reflejados en la literatura especializada como propios de la DMNT, sí que se observan con frecuencia en cualquier proceso que conlleve un desequilibrio acentuado de la homeostasis del medio interno o su corrección, como es el caso.

Se observan determinaciones de glucemia capilar y plasmática extraordinariamente elevadas (> 1.500 mg/dl/83 mmol/l), lo cual es frecuente en estos pacientes<sup>2,6,7</sup>. Por el contrario, la presencia de cetonuria y acidosis metabólica en el momento del diagnóstico es un hallazgo excepcional en la DMNT<sup>2-5,7</sup>, debido a la escasez de pániculo adiposo del recién nacido; si bien, puede indicar una duración prolongada del período de deficiencia insulínica, que es lo que sucedió en el caso de esta paciente. La ausencia de autoanticuerpos (ICA, anti-GAD y anti-IA2), tanto en la paciente como en ambos progenitores, corrobora la ausencia en la patogénesis de la DMNT de la implicación autoinmune propia de la diabetes mellitus tipo 1, diferenciándola de ésta<sup>2,4,7</sup>.

Se han descrito mutaciones en el gen codificador de la GCK, relacionadas con algunos casos de DMNP, por la abolición completa de la actividad de la mencionada enzima<sup>11</sup>. Los estudios practicados sobre este gen en nuestra paciente fueron negativos. Se ha constatado la existencia de disomía uniparental en el cromosoma 6 en pacientes afectados de DMNT<sup>3,5</sup>, por medio de 3 mecanismos: isodisomía, duplicación parcial<sup>3,14</sup> o defectos de metilación<sup>15</sup>. Todos ellos conducen a una sobreexpresión de los genes procedentes de los alelos paternos en la denominada "región crítica" de la DMNT: 6q24<sup>3</sup>. Nuestra paciente presentaba un cariotipo 46XX. En él no se objetivaron alteraciones del cromosoma 6; en cambio, sí presentaba una inversión pericéntrica del cromosoma 9 [46XX, inv(9) (p11,q12)], la cual no se ha descrito hasta la fecha, en ningún paciente afectado de DMNT.

El tratamiento de la diabetes en el período neonatal se basa en la rehidratación, la reposición hidroelectrolítica y la administración de insulina exógena. La tendencia más extendida es la de utilizar análogos de insulina de acción rápida después de las tomas<sup>1,3,5</sup> y, si es necesario, insulina de acción intermedia durante la noche<sup>4</sup>. La utilización

de hipoglucemiantes orales (sulfonilureas)<sup>16</sup>, no es eficaz en este tipo de diabetes. El empleo de análogo de insulina de acción rápida posprandial, mantenido de forma domiciliar por nuestra paciente, en ausencia de efectos adversos reseñables, constituye una posibilidad terapéutica eficaz. Actualmente, los dispositivos de administración subcutánea continua de insulina constituyen otra opción más para el tratamiento de la DMN.

En la evolución de los pacientes afectados de diabetes mellitus neonatal transitoria, es bien conocida la tendencia (40%) a recaer, presentando diabetes mellitus tipo 2 entre los 7 y 20 años de vida<sup>1-3,5</sup>. Si bien se ha avanzado mucho en el conocimiento de las bases genéticas de la DMNT, aún queda mucho por conocer, así como dilucidar los mecanismos por los que se relaciona con la diabetes mellitus tipo 2, en vista de que se describen antecedentes familiares de esta última hasta en un tercio de los pacientes afectados de DMNT<sup>5,17</sup>. Debido a las asociaciones descritas, múltiples autores, sitúan ambas entidades en extremos diferentes de un mismo espectro patológico<sup>5,18</sup>.

### Agradecimientos

El Dr. Gabriel Ángel Martos Moreno está subvencionado por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS, Expte. N.º CM05/00100).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Von Muhlen Dahl KE, Herkenhoff H. Long-term course of neonatal diabetes. *N Engl J Med.* 1995;333:704-8.
2. Metz C, Cave H, Bertrand AM, Deffert C, Gueguen-Giroux B, Czernichow P, et al. NDM French Study Group. Neonatal diabetes mellitus: Chromosomal analysis in transient and permanent cases. *J Pediatr.* 2002;141:483-9.
3. Temple IK, Shield JP. Transient neonatal diabetes, a disorder of imprinting. *J Med Genet.* 2002;39:872-5.
4. Carretero J, Moralejo J, Olivé R, Collell R, Cardona A, Closa R. Diabetes neonatal transitoria. *An Esp Pediatr.* 2000;54:394-6.
5. Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ, Barber JC, Robinson DO, Shield JP. Transient neonatal diabetes: Widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes.* 2000;49:1359-66.
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. Bonet-Alcaina M, García-Algar O, Herrero-Pérez S, Mombiela-Vidal R, Pérez-Jurado LA, Mur-Sierra A. Transient neonatal diabetes associated with uniparental isodisomy of chromosome 6. *An Esp Pediatr.* 2002;56:567-70.
8. Gloy AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med.* 2004;350:1838-49.
9. Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V, Clarke WL, Habener JF. Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human *IPF1* gene coding sequence. *Nat Genet.* 1997;15:106-10.

10. Delepine M, Nicolino M, Barrett T, Golamaully M, Lathrop GM, Julier C. EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat Genet.* 2000;25:406-9.
11. Sperling MA. Neonatal diabetes mellitus: From understudy to center stage. *Curr Opin Pediatr.* 2005;17:512-8.
12. Njolstad PR, Sagen JV, Bjorkhaug L, Odili S, Shehadeh N, Bakry D, et al. Permanent neonatal diabetes caused by glucokinase deficiency: Inborn error of the glucose-insulin signaling pathway. *Diabetes.* 2003;52:2854-60.
13. Yorifuji T, Nagashima K, Kurokawa K, Kawai M, Oishi M, Akazawa Y, et al. The C42R mutation in the Kir6.2 (KCNJ11) gene as a cause of transient neonatal diabetes, childhood diabetes, or later-onset, apparently type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3174-8.
14. Pivnick EK, Qumsiyeh MB, Tharapel AT, Summitt JB, Wilroy RS. Partial duplication of the long arm of chromosome 6: A clinically recognisable syndrome. *J Med Genet.* 1990;27:523-6.
15. Gardner RJ, Mackay DJ, Mungall AJ, Polychronakos C, Siebert R, Shield JP, et al. An imprinted locus associated with transient neonatal diabetes mellitus. *Hum Mol Genet.* 2000;9:589-96.
16. Nielsen F. Transient neonatal diabetes mellitus in a pair of twins. *Acta Paediatr Scand.* 1989;78:469-72.
17. Shield JP, 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:F39-42.
18. AvRuskin TW, Juan CS. Transient neonatal diabetes mellitus, type 4, type 1 diabetes mellitus, or MODY: Which disease is it, anyway? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15:629-36.