

Diabetes neonatal transitoria

J. Carretero Bellón, J. Moralejo Benítez, R. Olivé Vilella, R. Collell Hernández, A. Cardona Barberán y R. Closa Monasterolo

Unidad de Neonatología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Juan XXIII. Tarragona.

(An Esp Pediatr 2001; 54: 394-396)

La diabetes mellitus neonatal transitoria es un raro trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono que se manifiesta entre el segundo día y las 6 semanas de vida de forma sintomática, y que por lo general se resuelve en los primeros 6 meses de vida. Se presenta un caso de diabetes mellitus neonatal transitoria de presentación asintomática y de larga evolución que fue tratada con insulina rápida y de acción intermedia (NPH) demostrando el estudio genético una alteración asociada a la enfermedad.

Se describe el caso de un recién nacido de bajo peso, fruto de una primera gestación de 37 semanas que cursó con diabetes gestacional controlada con dieta. No existen antecedentes familiares de diabetes mellitus. En la exploración física sólo destacaba sindactilia del segundo y tercer dedos de ambos pies. Desde el segundo día de vida se detectó hiperglucemia mayor de 200 mg/dl, sin repercusión clínica. Al cuarto día de vida se inició tratamiento con insulina regular subcutánea con respuesta errática. Al 41 día se introduce insulina NPH, consiguiendo una mejor regulación y una disminución de la dosis de insulina rápida, que se suprimió a los 15 días del tratamiento con NPH. A los 9 meses de vida se retiró la insulino-terapia. Los valores de insulina, cortisol, péptido C, anticuerpos antiinsulina, antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO), antitiroglobulina, antideshidrogenasa del ácido glutámico, antitirofosfatasa y hemoglobina glucosilada fueron normales. Ecografía abdominal normal. Cariotipo: 46XX, der(6) dup(q22-q23) (duplicación brazos largos del cromosoma 6).

En conclusión, el tratamiento con insulina NPH puede ser una alternativa al tratamiento de los recién nacidos con diabetes mellitus neonatal transitoria hasta ahora tratados con insulina rápida. La asociación con alteraciones genéticas puede tener implicaciones pronósticas.

Palabras clave:

Diabetes mellitus. Neonato. Diabetes transitoria.

TRANSITORY NEONATAL DIABETES

Transitory neonatal diabetes mellitus is a rare carbohydrate metabolism disorder that usually occurs between the ages of 2 days and 6 months. We report the case of an asymptomatic newborn treated with NPH insulin, in whom genetic study revealed an alteration associated with neonatal diabetes.

The patient was a low birth weight infant born after 37 weeks' gestation to a previously childless mother with gestational diabetes controlled by diet. There were familial antecedents of diabetes. Physical examination revealed only syndactylia of the second and third toes. Asymptomatic hyperglycemia higher than 200 mg/dl was detected on the second day of life. Treatment with regular subcutaneous insulin was started on the fourth day of life with irregular response. On the forty-first day of life treatment with NPH insulin was started with better response, permitting the reduction of regular insulin until its suppression 15 days later. Treatment with NPH insulin was stopped when the patient was 9 months old. During this time concentrations of insulin, cortisone, peptide C, insulin antibodies, anti-TPO, anti-TG, anti-GAD, anti-tyrosine-phosphatase and glycosylated hemoglobin were normal. Abdominal echography showed no abnormalities. Karyotype: 46XX, der(6) dup(q22-q23) (long arm duplication of chromosome number 6).

In conclusion, NPH insulin could provide an alternative to regular insulin in the treatment of transitory neonatal diabetes mellitus. Its association with genetic alterations could alter prognosis.

Key words:

Diabetes mellitus. Newborn. Transitory diabetes.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus neonatal transitoria (DMNT) es un raro trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono que se presenta entre el segundo día y las 6 semanas de vida. Ocurre aproximadamente 1/400.000 nacimientos¹. El cuadro se resuelve por lo general en los primeros 6 meses de vida (media de edad 4 meses). Muchos nacidos son de bajo peso para la edad gestacional.

La presentación más frecuente es la hiperglucemia, glucosuria, deshidratación, escasa ganancia ponderal y afectación del estado general, lo que lleva a que esta entidad se manifieste como un cuadro séptico. Menos frecuente es la presentación asintomática. La cetonuria y la acidosis metabólica normalmente están ausentes. En un tercio

Correspondencia: Dr. J. Carretero Bellón.

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Juan XXIII.

Dr. Mallafre Guasch, 4. 43007 Tarragona.

Correo electrónico: jcar@tinet.fut.es

Recibido en julio del 2000.

Aceptado para su publicación en enero de 2001.

de los casos existen antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo II^{1,2}.

Se presenta el caso de una DMNT de presentación asintomática, cuya duración fue de 9 meses y que fue tratada con insulina rápida y de acción intermedia (NPH), consiguiendo una mejor regulación de las glucemias. El estudio genético mostró una duplicación de los brazos largos del cromosoma 6, alteración que se describe recientemente como asociada a la enfermedad³⁻⁸.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Recién nacida fruto de una primera gestación, hija de madre de 30 años que presentó diabetes gestacional controlada con dieta. Serologías negativas. Parto a las 37 semanas según fecha de última regla, instrumentado con espátulas. Ausencia de antecedentes familiares de diabetes mellitus.

Al nacimiento pesó 1.900 g (percentil < 10 para la edad gestacional). La talla fue de 44,5 cm (P₁₀₋₂₅ para la edad gestacional) y el perímetro craneal de 32 cm (P₂₅ para la edad gestacional). En la exploración física destaca sindactilia del segundo y tercer dedo de ambos pies, y el resto de la exploración fue normal.

En los controles habituales de glucemia se detectó desde el segundo día de vida hiperglucemia mantenida con valores mayores de 200 mg/dl, sin repercusión clínica. No presentó glucosuria y la homeostasis fue normal en todo momento. No recibía aporte intravenoso de glucosa ni medicaciones causantes de hiperglucemia y no presentaba alteraciones ni clínicas ni analíticas de infección neonatal.

Al cuarto día de vida se inicia tratamiento con insulina regular subcutánea 0,05-0,1 U/kg/dosis cada 6 h, con respuesta errática y valores fluctuantes entre 21-578 mg/dl que obligaron a continuas adaptaciones de la dosis de insulina rápida. El día 41 de vida se introdujo insulina NPH subcutánea, 0,8 U/kg/día repartidas en 2 dosis cada 12 h, precisando aumento progresivo de la dosis hasta 1,4 U por kg/día repartidas cada 12 h consiguiendo una mejor regulación de las glucemias y una disminución de la dosis de insulina rápida, que tras 15 días de tratamiento con NPH pudo suspenderse. Dada de alta a los 2 meses y 9 días con tratamiento domiciliario con insulina NPH subcutánea y con glucemias bien reguladas. A los 9 meses de vida se consigue retirar la insulino-terapia por normalización de las glucemias.

Actualmente tiene 2 años y 6 meses, se encuentra asintomática con control glucémico, desarrollo neurológico y ponderal normal.

Entre las exploraciones complementarias destaca valores de insulina (6,7 µU/ml), péptido C (2,9 ng/ml), cortisol (62 mol/l), anticuerpos antiinsulina, anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO), anticuerpos antitiroglobulina, anticuerpos antideshidrogenasa del ácido glutámico (anti-GAD), anticuerpos antitirosinfosfatasa y hemoglobina glucosilada normales. La ecografía abdominal con páncreas normal. Cariotipo: 46,XX, der(6)dup(q22-q23).

DISCUSIÓN

El caso clínico que se presenta reúne los datos clínicos, de laboratorio y evolutivos para ser considerado una diabetes mellitus neonatal transitoria. Los diagnósticos diferenciales más frecuentes son los procesos sépticos. Otros menos frecuentes son la aplasia pancreática, la ausencia congénita de islotes y la agenesia selectiva de células beta. Estas situaciones extremadamente raras, en las cuales los recién nacidos están gravemente afectados en el crecimiento, presentan hiperglucemia rápidamente después del nacimiento que requiere terapia de forma inmediata.

La DMNT es un raro trastorno de etiología desconocida, que a diferencia del adulto no tiene base autoinmune^{1,9}. Se han descrito casos esporádicos y familiares y la etiopatogenia puede estar relacionada con un retraso de la maduración funcional de las células beta de los islotes de Langerhans, que provoca una respuesta anómala de la insulina a los valores altos de glucosa plasmática. Las concentraciones de péptido C, que son un índice fiable de la función de las células beta, no aumentan después de la perfusión de glucagón. La medición de las concentraciones basales de insulina o después de un estímulo no permiten evaluar la capacidad de insulino-secreción, ya que esta función permanece inmadura después del nacimiento¹⁰. Después de la recuperación espontánea, la respuesta de la insulina es normal, lo cual apoya la teoría del retraso funcional.

Más recientemente se han descrito casos de DMNT asociado a una alteración genética³⁻⁸ consistente en la presencia de un material cromosómico aberrante en la zona q del cromosoma 6, en forma de duplicación de origen paterno o más característicamente una isodisomía del cromosoma 6 uniparental, por lo que la etiología de la enfermedad podría explicarse por un mecanismo de imprinting genómico, consistente en una diferente expresión fenotípica de algunas enfermedades genéticas dependiendo de si el gen procede del padre o de la madre. Por lo tanto, en esta enfermedad, en la que los defectos se expresan sólo en el alelo paterno, podría resultar de una sobreexpresión de este gen dando un mismo cuadro clínico^{1,3,4}. Probablemente, las anomalías genéticas puedan tener en un futuro un papel pronóstico^{5,8}. En nuestro caso se objetivó la duplicación del cromosoma 6 en las bandas q22-q23.

La evolución posterior puede llevar 3 caminos: a) transitoria, que representa alrededor del 70 % casos^{1,2}; b) transitoria con recurrencia tardía, y c) diabetes mellitus permanente, en aproximadamente el 20 % de casos. Algunos factores que pueden ayudar a predecir la evolución a diabetes mellitus permanente son: necesidad de terapia a largo plazo, aunque se han descrito casos de insulino-terapia hasta los 18 meses en la forma transitoria¹¹; haplotipo DR3 y DR4. Por lo tanto, la tipificación antígeno de histocompatibilidad (HLA) puede ser útil en DMNT para

predecir la posibilidad de desarrollar la clásica diabetes mellitus en la vida adulta^{11,12}. En el 10 % de los casos se asocia a retraso mental.

La decisión del tratamiento con insulina depende del grado de hiperglucemia y del estado clínico del paciente. La eficacia del tratamiento queda reflejada en un adecuado crecimiento por parte del recién nacido. La aparición de glucosuria intermitente durante procesos interrecurrentes y la disminución en la velocidad de crecimiento durante el inicio de la pubertad pueden significar un defecto latente en la liberación de insulina¹³.

El tratamiento se realiza por lo general con insulina rápida^{10,14}, aunque también se describe el uso de insulina NPH¹³⁻¹⁷ y en un caso se realizó tratamiento con insulina subcutánea ultralenta con éxito¹⁸. La perfusión continua tiene una eficacia cuestionable. El tratamiento con sulfonilureas (clopropamida), a pesar de su utilidad teórica para estimular la liberación de insulina, ha sido ineficaz en estos pacientes¹⁹.

En conclusión, creemos que mantener las glucemias en límites normales con un mínimo de fluctuaciones es el objetivo del tratamiento. Probablemente, con insulina NPH se consigue una mejor regulación de las glucemias con menor riesgo de hipoglucemias.

El estudio genético es cada vez más importante, ya que nos ayuda a predecir la evolución de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Shield JPH, Gardner RJ, Wadsworth EJK, Whiteford ML, James RS, Robinson DO et al. Aetiology and genetic basis of neonatal diabetes. *Arch Dis Child Fetal Neonatol* 1997; 76: F39-F42.
- Fösel S. Transient and permanent neonatal diabetes. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 994-998.
- Temple IK, Gardner RJ, Robinson DO, Kibirige MS, Ferguson AW, Baum JD et al. Further evidence for an imprinted gene for a neonatal diabetes localised to chromosome 6q22-q23. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1117-1121.
- Arthur EI, Zlotogora J, Lerer I, Dagan J, Marks K, Abeliovich D. Transient neonatal diabetes mellitus in a child with invdup(6)(q22q23) of paternal origin. *Eur J Hum Genet* 1997; 5: 417-419.
- Christian SL, Rich EH, Loeb C, Israel J, Vasa R, Kittikamron K et al. Significance of genetic testing for paternal unipaternal disomy of chromosome 6 in neonatal diabetes mellitus. *J Pediatr* 1999; 134: 42-46.
- Cavé H, Polak M, Drunat S, Denamur E, Czernichow P. Refinement of the Chromosomal Region Implicated in Transient Neonatal Diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 108-113.
- Gardner RJ, Mungall AJ, Dunham I, Barber JC, Shield JP, Temple IK et al. Localisation of a gene for transient neonatal diabetes mellitus to an 18.72 cR3000 (approximately 5.4 Mb) interval on chromosome 6q. *J Med Genet* 1999; 36: 192-196.
- 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.
- Gottschalk ME, Scantz DA, Calre-Salzler M, Kaufman DL, Ting GSP, Gefrner ME. Permanent diabetes without serological evidence of autoimmunity after transient neonatal diabetes. *Diabetes Care* 1992; 15: 1273-1276.
- Zeller J, Voyer M, Bougnères PF. Hyperglycémies et diabètes néonataux. *Arch Pédiatr* 1994; 1: 561-567.
- Von Mühlendahl KE, Herkenhoff H. Long term course of neonatal diabetes. *N Engl J Med* 1995; 333: 704-708.
- Salerno MC, Gasparini N, Sandomenico ML, Franzese A, Tenore A. Two interesting cases of transient neonatal diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol* 1994; 7: 47-52.
- Vanelli M, De Fanti A, Cantoni S, Chiari G. Transient neonatal diabetes mellitus: a relapse after 10 year of complete remission. *Acta Diabetol* 1994; 31: 116-118.
- McGill JJ, Robertson DM. Transient diabetes. Current therapy in Neonatal-Perinatal Medicine-2: 384-386.
- Arroyo Carrera I, Lozano Rodríguez JA, Barrio Sacristán AR, Arroyo Díez FJ, Carretero Díaz V. Diabetes Mellitus Neonatal Transitoria. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 657-659.
- Attia N, Zahrani A, Saif R, Kattan HA, Sakati N, Al Ashwal A et al. Different faces of non-autoimmune diabetes of infancy. *Acta Paediatr* 1998; 87: 95-97.
- Armentrout D. Neonatal diabetes mellitus. *J Pediatr Health Care* 1995; 9: 75-78.
- Mitamura R, Kimura H, Murakami Y, Nagaya K, Makita Y, Okuno A. Ultralente insulin treatment of transient neonatal diabetes mellitus. *J Pediatr* 1996; 128: 268-270.
- Nielsen F. Transient neonatal diabetes mellitus in a pair of twins. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78: 469-472.