

# Diabetes neonatal permanente asociada a hipotiroidismo, sordera y rasgos dismórficos

P. Giralt Muiña<sup>a</sup>, J. Sánchez del Pozo<sup>b</sup>, F. Anaya Barea<sup>a</sup>, M.<sup>a</sup>T. García Silva<sup>c</sup>, G. Lledó Valera<sup>b</sup> y A. Rosa García<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Pediatría. Hospital de Alarcos. Ciudad Real. <sup>b</sup>Servicio de Endocrinología Pediátrica y <sup>c</sup>Unidad de Enfermedades Mitocondriales. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

(An Esp Pediatr 2001; 54: 502-505)

La diabetes mellitus neonatal se define como una hiperglucemia detectada durante el primer mes de vida, de más de 2 semanas de duración, que precisa tratamiento con insulina. Es muy rara (1/500.000 recién nacidos) y sólo el 30% de los casos es permanente. Se han postulado varias hipótesis sobre su etiología, tales como inmadurez pancreática, isodisomía del cromosoma 6 paterno o la existencia de un gen localizado en la región cromosómica 6q22-23 sometido a impregnación y de expresión exclusivamente paterna. Se caracterizan por ser pacientes de difícil tratamiento, bajo peso para su edad gestacional y no se detectan anticuerpos antiinsulina ni antiislotos.

Se ha estudiado un recién nacido ingresado por bajo peso para la edad gestacional con rasgos dismórficos e hiperglucemia desde el día 17 de vida. Se realiza el seguimiento clínico y analítico periódico hasta la actualidad, en el que se ha observado se trata de una diabetes neonatal permanente con anticuerpos negativos, y de difícil tratamiento a pesar de utilizar diversas pautas insulínicas desde el inicio del cuadro, hipotiroidismo, sordera neurosensorial bilateral, catarata congénita bilateral, miopía, rasgos dismórficos, estridor congénito y curva ponderostatural lenta. El estudio de biopsia muscular y metabólico fue normal. Se descartó un síndrome de Wolfram y una diabetes mitocondrial.

Se trata de un caso excepcional de diabetes neonatal permanente asociado a otras malformaciones no encuadrable dentro de un patrón sindrómico conocido.

## Palabras clave:

*Diabetes neonatal. Sordera neurosensorial. Hipotiroidismo. Dismorfias. Recién nacido.*

## PERMANENT NEONATAL DIABETES ASSOCIATED WITH OTHER ANOMALIES

Neonatal diabetes mellitus is defined as hyperglycemia detected in the first month of life of more than 2 weeks'

duration, requiring insulin treatment. It is extremely uncommon (1/500,000 neonates) and is permanent in only 30% of cases. Several hypotheses concerning its etiology have been postulated, such as pancreatic immaturity, paternal uniparental isodisomy of chromosome 6, and the existence of a gene located in the 6q22-23 chromosome region subjected to imprinting and exclusively of paternal expression. The management of these patients is usually difficult. These neonates are underweight for their gestational age, and neither anti-insulin antibodies nor anti-islets are detected.

We studied a neonate hospitalized because of low weight for his gestational age with dimorphic features and hyperglycemia since the 17th day of life. Clinical and anatomical follow-up has been periodically performed to the present date. The child presents permanent neonatal diabetes with negative antibodies. Although various insulin patterns have been used since the onset of the syndrome, management remains difficult. The child presents hypothyroidism, bilateral neurosensory deafness, bilateral congenital cataract, myopia, dimorphic features, congenital stridor and slow weight-stature curve. The results of muscle biopsy and metabolic studies were normal. Wolfram's syndrome and mitochondrial diabetes were ruled out. This is an exceptional case of permanent neonatal diabetes associated with other malformations corresponding to no known syndromic patterns.

## Key words:

*Neonatal diabetes. Neurosensory deafness. Hypothyroidism. Malformation. Newborn.*

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus neonatal se define como una hiperglucemia detectada durante el primer mes de vida, de más de 2 semanas de duración, que precisa tratamiento

**Correspondencia:** Dr. P. Giralt Muiña.  
Hospital de Alarcos. Alarcos, s/n. Ciudad Real.  
Correo electrónico: patriciogiralt@ozu.es

Recibido en noviembre de 2000.  
Aceptado para su publicación en febrero de 2001.

con insulina<sup>1</sup>. Puede ser transitoria o permanente en alrededor del 30% de los casos<sup>1-3</sup>, presentándose por lo general de forma aislada, aunque en ocasiones puede estar asociada a otros síndromes.

La diabetes neonatal es una enfermedad muy rara cuya frecuencia se estima en alrededor de 1 por cada 500.000 recién nacidos<sup>4</sup>, afectando a ambos sexos en la misma proporción<sup>2,5</sup>. Se ha observado que existen antecedentes familiares de diabetes en el 40% de las diabetes neonatales permanentes y en el 25% de los hermanos de estos pacientes<sup>5</sup>.

Se trata de un cuadro heterogéneo cuya etiología no está aclarada, postulándose diversas hipótesis, tales como una inmadurez pancreática<sup>3,4,6</sup>, menor masa de células betapancreáticas<sup>1</sup>, isodisomía del cromosoma 6 paterno<sup>4,7,8</sup>. Recientemente se ha observado la existencia de un gen responsable de la diabetes neonatal localizado en la región cromosómica 6q22-23, sometido a impregnación y de expresión exclusivamente paterna<sup>9-11</sup>, clonándose este gen en el intervalo 6q22-23 que codifica una proteína de membrana denominada PC-1, que está considerado como un posible gen candidato para la diabetes neonatal<sup>12</sup>.

Siempre que se asocie diabetes mellitus asociado a sordera neurosensorial debe sospecharse una enfermedad mitocondrial<sup>1</sup>.

Ambas formas de diabetes neonatal suele presentarse en pacientes de bajo peso para la edad gestacional con poliuria, hiperglucemia y escasa o nula cetonuria y acidosis; no se detectan anticuerpos antiinsulina o antiislot. En estos enfermos la asociación con macroglosia es relativamente frecuente<sup>13,14</sup>. En general, la duración de la diabetes neonatal transitoria es inferior a los 18 meses de edad<sup>1</sup>.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón, nacido a las 39 semanas de edad gestacional. Es la segunda gestación de una madre de 24 años, intervenida a los 5 años de edad de comunicación interventricular, sana en la actualidad. Sin otros antecedentes familiares de interés, no hay datos relevantes durante el embarazo y el parto.

En la exploración se apreciaba un recién nacido con peso de 2.440 g (inferior al P<sub>10</sub>); longitud de 46 cm (P<sub>10-25</sub>) y perímetro craneal de 34,5 cm (P<sub>75</sub>). Perímetro torácico, 27 cm; perímetro abdominal, 30 cm. Destacaba una hipotonía generalizada y algunos rasgos dismórficos: paladar ojival, microrretrognatia, pabellones auriculares evertidos y blandos, cuello largo y asimetría torácica. Clinodactilia del quinto dedo de ambas manos, pliegue palmar transversal y uñas de pies hipoplásicas. También presentó un estridor inspiratorio con buena ventilación pulmonar. En los primeros días de vida se detectó una acidosis metabólica leve que se corrigió en pocas horas. El cribado metabólico neonatal de hipoti-

roidismo, fenilcetonuria y déficit de 21 hidroxilasa fueron normales.

A los 17 días de vida se observaron de forma repetida hiperglucemias asintomáticas, que ascendieron hasta 500 mg/dl, con glucosuria sin cetonuria y sin presentar otros síntomas. Se inició tratamiento con insulina regular intravenosa a 0,1 U/kg/día en perfusión continua<sup>15</sup>, posteriormente insulina regular subcutánea cada 4-6 h y siguiendo al alta con insulina de acción intermedia (NPH) dos veces al día más suplementos de insulina regular en las tomas, tras probar diversas pautas, incluida insulinas ultralentas<sup>16</sup> se está controlando con insulina NPH y LISPRO en 3 dosis diarias. Se realizaron las siguientes pruebas complementarias: péptido C, < 0,1 ng/ml; fructosamina, 277  $\mu$ mol/l; Hb<sub>A1c</sub>, 3,2; ICA, negativo. Ecografía abdominal: páncreas de aspecto y tamaño normal. Estudio HLA: DR/ DQ: DQB 0303/ DQA: 0201. La ecografía de caderas fue normal.

En la tomografía computarizada (TC) craneal realizada a los 2 meses de edad se apreció un aumento de atrios y astas occipitales (colpocefalia, megacisterna magna) y una dilatación del sistema ventricular y no se apreció hemorragia subependimaria. El cariotipo fue normal.

En la evolución el paciente presentó los siguientes problemas: dos infecciones urinarias con función renal y estudio urocistográfico y pruebas de isótopos normales. Estridor congénito que cedió en los primeros 6 meses. La exploración oftalmológica reveló una opacidad puntiforme de cristalino de ambos ojos que no afectaba a la visión, con fundoscopia normal; a los 2 años se detectó miopía bilateral corregida con lentes. A partir del cuarto mes se detectó una elevación de hormona tiroestimulante (TSH) de forma repetida, que va en progresivo aumento desde 20,5 a 48,73  $\mu$ U/ml (valores normales, 0,27-4,2), en 4 determinaciones sucesivas, con tiroxina libre en límites normales, 1,28 ng/dl (valores normales, 0,9-1,9) y con anticuerpos antitiroideos negativos, ecografía y gammagrafía tiroidea normal al diagnóstico con anticuerpos antitiroideos negativos. Se instauró tratamiento con 12,5  $\mu$ g/día de L-tiroxina. Se detectó sordera bilateral mixta a los 4 meses de edad, que requirió implantes cocleares. Desde el nacimiento sigue una curva ponderostatural lenta con mayor afectación de peso que de la talla (87,5 cm, P<sub>3</sub>, y peso de 10 kg, < P<sub>3</sub>) a los 3 años y 9 meses. Se realizó estudio hormonal que indicaba un déficit de hormona de crecimiento: Somatomedina C en suero por radioinmunoanálisis (RIA) de 3,4 ng/ml (valores normales, 17-248) e IgFBP-III: 1,52  $\mu$ g/ml (normal, 0,90-4,1) y valores de hormona de crecimiento (GH) tras clonidina que muestra una respuesta máxima de 5,9 ng/ml (valores normales, > 10 ng/ml); no obstante, la velocidad de crecimiento en el último año (9,8 cm) no apoya este diagnóstico.

Se realizó biopsia muscular a los 2 años, que no mostró anomalías histológicas, siendo la actividad enzimática de

la cadena respiratoria normal. Los valores de ácidos grasos libres, ácido láctico, amonio, cuerpos cetónicos y aminoácidos plasmáticos fueron normales tanto en ayunas como en la determinación posprandial. Los ácidos orgánicos en orina también fueron normales.

En el seguimiento presentó hiperglucemias de más de 300 mg/dl sin repercusión clínica. Ha precisado realizar modificaciones del tratamiento insulínico, variando de pautas en función de sus necesidades (insulina regular más NPH y ultralenta<sup>17</sup> más regular en hiperglucemias). Desde los 2 años hasta la actualidad se está tratando con terapia intensiva con insulina NPH y LISPRO en desayuno, comida y cena y suplementos de LISPRO en picos de hiperglucemia por ser la pauta que más estable le mantiene. Ha mantenido una regulación metabólica media, debido a picos de hiperglucemia e hipoglucemias aisladas, y con un desarrollo ponderostatural lento, aunque armónico. En los últimos 7 meses, coincidiendo con una mejoría de su control glucémico, se ha observado un incremento de su curva ponderostatural. El paciente tiene en la actualidad 3 años y 10 meses y persiste la necesidad de tratamiento con insulina y L-tiroxina. El desarrollo psicomotor es normal, salvo en el área de lenguaje, en relación con su sordera.

## DISCUSIÓN

La diabetes neonatal permanente es una entidad muy rara, supone un tercio de los casos de diabetes neonatal diagnosticadas hasta la actualidad (29 de 139 casos publicados en una revisión de Fosel en 1995<sup>2</sup>).

La etiopatogenia de esta enfermedad es desconocida, aunque se supone que tiene un origen heterogéneo. Los pacientes con diabetes neonatal permanente no presentan anticuerpos antiisletos<sup>3,4,17</sup>, ni se ha establecido relación con los haplotipos HLA característicos de susceptibilidad para la diabetes tipo 1. El tratamiento de esta enfermedad es difícil; el control no suele ser tan estable como en otros tipos de diabetes, a lo que se añade la dificultad para llevar durante los dos primeros años de vida un control riguroso en la alimentación, sobre todo en un niño mal comedor como el expuesto, siendo nuestra principal preocupación evitar las hipoglucemias, para minimizar la posible lesión neurológica asociada. Algunos autores sugieren que al ser de bajo peso para su edad gestacional tiene una menor dotación congénita de células betapancreáticas que los nacidos con el peso adecuado. El carácter transitorio o definitivo de la diabetes se debe a la no superación de un hipotético umbral de suficiencia funcional en cuanto a esa masa global de células beta. En cualquier caso, se han descrito casos de diabetes neonatal transitoria con peso adecuado para la edad gestacional<sup>18</sup>.

Aunque por lo general aparece como una enfermedad aislada, en algunas ocasiones aparece en el contexto de síndromes polimalformativos, como el síndrome de Wolcott-Rallison, o en la trílogía macroglosia, hernia umbilical

y anemia o asociado a otros trastornos metabólicos (hipertrigliceridemia). En los últimos años se ha referido la asociación de sordera neurosensorial a ciertos subtipos de diabetes, causadas por anomalías del ADN mitocondrial<sup>1</sup>. Estos subtipos de diabetes conocidos como diabetes mitocondrial suelen ser, en general, no insulino-dependientes, e iniciarse más tardíamente, y no se han descrito casos de diabetes neonatal; los pacientes suelen presentar miocardiopatía, insuficiencia renal o afectación neurológica. Nuestro paciente no ha presentado ninguno de estos datos y la biopsia muscular realizada fue normal. También existe un síndrome que puede asociarse a diabetes mellitus y sordera neurosensorial junto con diabetes insípida y atrofia óptica conocido como síndrome de Wolfram o DIDMOAD<sup>19,20</sup>. La alteración genética de este síndrome se ha localizado en el cromosoma 4 p16; en otros casos la alteración se ha localizado en cromosoma 4 p22, y otros son debidos a delección del genoma mitocondrial. En todos los casos se han descrito tanto diabetes mellitus insulino-dependiente como no insulino-dependiente y es preciso la presencia de atrofia óptica o en su defecto de diabetes insípida para poder realizar el diagnóstico. Con frecuencia se asocia a alteraciones neurológicas como el retraso mental, ataxia, neuropatía periférica, etc. No se han descrito casos de diabetes neonatal en el síndrome de Wolfram; esto, unido a la ausencia de datos como atrofia óptica o diabetes insípida, hacen muy improbable esta entidad.

En *conclusión* se trata de un caso excepcional de diabetes neonatal permanente asociado a sordera neurosensorial, hipotiroidismo pendiente de clasificación, cataratas y alteraciones dismórficas, no encuadrable dentro de un patrón sindrómico conocido.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barrios R, Moreno JC. Diabetes neonatal. Diabetes mellitus en la infancia y la adolescencia. Madrid: Díaz de Santos, 1997; 185-191.
2. Fosel S. Transient and permanent neonatal diabetes. Eur J Pediatr 1995; 154: 944-948.
3. 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 1997; 76: 39-42.
4. Armentrout D. Neonatal diabetes mellitus. J Pediatr Health Care 1995; 9: 75-78.
5. Von Muhlendahl KE, Herkenhoff H. Long-term course of neonatal diabetes. N Engl J Med 1995; 333: 704-708.
6. Shehadeh N, Gershoni-Baruch R, Mandel H, Nutenko I, Etzioni A. Congenital permanent diabetes: a different type of diabetes? Acta Paediatr 1996; 85: 1415-1417.
7. Hermann R, Soltész G. Paternal uniparental isodisomy of chromosome 6 in transient neonatal diabetes mellitus. Eur J Pediatr 1997; 156: 740.
8. Herman R, Laine AP, Johansson C, Niederland T, Tokarska L, Dziatkowiak H et al. La diabetes mellitus neonatal transitoria, pero no la permanente, se asocia con isodisomía paterna del cromosoma 6. Pediatrics (ed. esp.) 2000; 49: 62.

9. Temple IK, James RS, Crolla JA, Sitch FL, Jacobs PA, Howell WM et al. An imprinted gene(s) for diabetes? *Nature Genet* 1995; 9: 110-112.
10. 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 6q22-23. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1117-1121.
11. Whiteford ML, Narendra A, White MP, Cooke A, Wilkinson AG, Robertson KJ et al. Paternal uniparental disomy for chromosome 6 causes transient neonatal diabetes. *J Med Genet* 1997; 34: 167-168.
12. Buckley MF, Loveland KA, McKinsty WJ, Garson OM, Goding JW. Plasma cell membrane glycoprotein PC-1: cDNA cloning of the human molecule, aminoacid sequence and chromosomal location. *J Biol Chem* 1990; 265: 17506-17511.
13. Battin M, Yong C, Phang M, Daabould J. Transient neonatal diabetes mellitus and macroglossia. *J Perinatol EEUU* 1996; 16: 288-291.
14. Moreno Macián F, Carles Genovés C, Vargas F, Herráiz Perez P, Verdeguer Bartual R, Albiach Mesado V. Diabetes mellitus neonatal transitoria: a propósito de dos casos. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 87-88.
15. Pildes RR. Neonatal hyperglycemia. *J Pediatr* 1986; 109: 905-907.
16. Mitamura R, Kimura H, Murakami Y, Nagaya K, Makita Y, Okuno A. Ultralent insulin treatment of transient neonatal diabetes mellitus. *J Pediatr EEUU* 1996; 128: 268-270.
17. Gottschalk ME, Schatz DA, Clare-Salzer M, Kaufman DL, Ting GS, Geffner ME. Permanent diabetes without serological evidence of autoimmunity after transient neonatal diabetes. *Diabetes Care* 1992; 15: 1273-1276.
18. 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.
19. Barret TG, Bundley SE. Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *J Med Genet* 1997; 34 (10): 838-841.
20. Najjar SS, Saikaly MG, Zaytoun GM, Abdelnoor A. Association of diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness. The Wolfram or DIDMOAD syndrome. *Arch Dis Child* 1985; 60: 823-828.