

# Diabetes mellitus neonatal y mutación del gen *KCNJ11*: presentación de un caso familiar

M. Orío Hernández, M. de la Serna Martínez, I. González Casado, P. Lapunzina y R. Gracia Bouthelier

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid. España.

La diabetes mellitus neonatal (DMN) se caracteriza por hiperglucemia que se manifiesta en el primer mes de vida, precisa insulino terapia y dura como mínimo 2 semanas. Existen dos formas de DMN: transitoria (DMNT) y permanente (DMNP), genéticamente diferentes. Presentamos dos hermanos, con hiperglucemia sin cetosis, a los 18 días y a las 2 h de vida, respectivamente. En ambos casos las pruebas complementarias (función tiroidea, ecografías abdominales, cariotipo) resultaron normales y los anticuerpos antipancreáticos, negativos. Precisaron insulino terapia hasta los 92 días y los 5 meses de vida, respectivamente. La madre presentó diabetes gestacional en ambos embarazos y, posteriormente, se le diagnosticó diabetes mellitus, con anticuerpos negativos. En el estudio del gen *KCNJ11*, cuyas alteraciones se asocian principalmente a DMNP, se halló en los tres pacientes la mutación *E229K*, la cual está relacionada con DMNT. En la DMN es imprescindible el estudio genético para establecer el pronóstico más preciso posible.

## Palabras clave:

*Diabetes Neonatal. KCNJ11. E229K. Neonato.*

## NEONATAL DIABETES MELLITUS AND *KCNJ11* GENE MUTATION: REPORT OF A FAMILY CASE

Neonatal diabetes mellitus (NDM) is characterized by hyperglycemia within the first month of life and insulin dependence for at least two weeks. There are two types of NDM, transient (TNDM) and permanent (PNDM), which are genetically different. We report the case of two brothers who developed hyperglycemia without ketosis on the 18<sup>th</sup> day and 2 h of life, respectively. Thyroid function tests, abdominal ultrasound and karyotype were normal and there were no pancreatic antibodies. The first one required insulin therapy for the first 92 days of life and the second for 5 months. The mother developed gestational diabetes during both pregnancies and she was later diag-

nosed diabetes mellitus (without antibodies). They were studied for mutations in *KCNJ11* gene (principally related to the permanent form). The three of them showed the *E229K* mutation (frequently associated with the transient form). A genetic study is essential in NDM to achieve the most accurate prognosis possible.

## Key words:

*Neonatal diabetes. KCNJ11. E229K. Newborn.*

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus neonatal (DMN) se caracteriza por hiperglucemia que aparece en el primer mes de vida, dura un mínimo de 2 semanas y precisa tratamiento con insulina<sup>1</sup>. Es una entidad infrecuente, con una incidencia estimada de 1/600.000<sup>1</sup>. Según su evolución se diferencian dos tipos: transitoria (DMNT), que aparece en el 50-60% de los casos, y permanente (DMNP); no obstante, ambos tipos son indistinguibles clínicamente<sup>2,3</sup>. En el 75% de los casos se manifiesta en los primeros 10 días de vida con poliuria, deshidratación y ausencia de ganancia ponderal. La cetoacidosis, poco frecuente en esta forma de diabetes, aparece más habitualmente en la forma permanente<sup>4</sup>.

Además de por su curso evolutivo, las formas transitoria y permanente se diferencian por tener distinta base genética. Mientras que la forma transitoria suele estar relacionada con alteraciones que afectan al cromosoma 6<sup>5</sup>, la DMN permanente se ha asociado a múltiples mutaciones. A continuación se describen dos casos clínicos de diabetes neonatal aparentemente transitoria en dos hermanos, con presencia en varios miembros de la familia de una mutación en el gen *KCNJ11*, alteración que se ha descrito asociada con mayor frecuencia a las formas permanentes de diabetes neonatal<sup>6</sup>.

**Correspondencia:** Dra. M. Orío Hernández.  
Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Infantil La Paz.  
Pº de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.  
Correo electrónico: yeyaorio@yahoo.es

Recibido en noviembre de 2007.

Aceptado para su publicación en marzo de 2008.

## CASO 1

Varón, recién nacido a las 39 semanas de gestación, con peso adecuado para la edad gestacional (3.230 g) y de un embarazo no controlado. Es el segundo hijo de padres filipinos no consanguíneos. En el último mes de embarazo la madre fue diagnosticada de diabetes gestacional, y se trató con dieta. El parto fue eutócico vaginal extrahospitalario. El recién nacido ingresa a los 14 días de vida por hiperbilirrubinemia (bilirrubina total 18,9 mg/dl) y sepsis clínica sin confirmación bacteriológica. Al ingresar presenta cifra de glucemia capilar de 244 mg/dl, con glucosuria intensa y poliuria sin cetonuria. Se inicia nutrición enteral a débito continuo y perfusión de insulina (dosis máxima de 1,2 UI/kg/día), que se sustituyen al día 33 de vida por alimentación fraccionada e insulina subcutánea (dosis media de 0,26 UI/kg/día). Las necesidades de insulina disminuyen paulatinamente, hasta que se retira el tratamiento a los 91 días de vida por buen control glucémico. A los 16 meses de vida los padres dejan de acudir a la consulta.

Durante su seguimiento se realizan controles seriados de: péptido C, basal y tras estímulo con glucagón, normal; hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) máxima de 6,5%; microalbuminuria normal, y función tiroidea normal. Presenta cifras de insulinopenia (< 3 mUI/ml) intermitente durante el primer año de vida. La ecografía es abdominal normal, así como el cariotipo 46XY. Fenotipo HLA II: *DR\*15, DR\*51, DR\*04, DR\*53*. Los anticuerpos antipancreáticos (antiinsulina, anti-GAD65 y anti-A2) son negativos.

## CASO 2

Recién nacido varón de 36 + 6 semanas y peso adecuado para su edad gestacional (2.760 g) hermano del paciente anterior, nacido 9 años más tarde, tras un embarazo controlado. La madre tiene diabetes gestacional y estuvo en tratamiento dietético. El parto fue vaginal eutócico, con reanimación superficial y puntuación en el test de Apgar de 9 al minuto y de 10 a los 5 min. A las 2 h de vida, en control habitual por diabetes gestacional materna, se objetiva en el recién nacido hiperglucemia (máxima 330 mg/dl), con glucosuria y sin cetonuria ni acidosis. Se inicia perfusión de insulina (dosis máxima de 1 UI/kg/día), junto con aportes intravenosos de glucosa, que se sustituyen a las 24 h por alimentación fraccionada. A los 2 meses de vida comienza tratamiento con insulina subcutánea con dosis iniciales de 0,4 UI/kg/día y dosis al alta hospitalaria de 0,25 UI/kg/día. En control ambulatorio se disminuyen progresivamente las dosis de insulina subcutánea hasta retirarse a los 5 meses de vida.

Las pruebas complementarias dan como resultado cifras de péptido C basal de 0,4 ng/ml (0,5-3,5) a los 3 días de vida, con normalización posterior; insulinemia, normal; anticuerpos antipancreáticos (antiinsulina, anti-GAD65 y anti-A2), negativos, y función tiroidea normal, con anti-

cuerpos antitiroideos negativos. La ecografía abdominal es normal, como el cariotipo 46XY.

La madre de ambos niños presentó diabetes gestacional en los dos embarazos. En el primero, se diagnosticó en el último mes de embarazo, y únicamente se requirió dieta, que se suspendió tras el parto. En el segundo trimestre de la segunda gestación se diagnosticó de diabetes gestacional e inició tratamiento dietético, al que se asoció insulino-terapia de manera permanente tras el parto. Aún pendiente de filiar, presenta anticuerpos antipancreáticos negativos y mantiene tratamiento con insulina subcutánea.

Ante el diagnóstico de diabetes neonatal en dos hermanos, junto con el antecedente materno de diabetes (pendiente de filiar), se decide realizar estudio genético a la familia. Tanto en la madre como en los dos pacientes descritos se detecta la mutación *E229K* en el gen *KCNJ11*, que codifica la subunidad *Kir6.2* del canal de potasio ATP dependiente de la célula betapancreática.

## DISCUSIÓN

La diabetes mellitus neonatal es una enfermedad infrecuente que se manifiesta en la mayoría de las ocasiones en las primeras 2 semanas de vida<sup>1</sup>. Según su evolución, puede ser transitoria o permanente.

La sintomatología en la DMN se debe a una secreción disminuida de insulina, lo que se relaciona con una mayor incidencia de crecimiento intrauterino retardado (CIR), principalmente en la forma transitoria<sup>4</sup>. El peso al nacer de los dos pacientes fue adecuado para la edad gestacional, hecho quizá influido por la diabetes gestacional materna. Ambos presentaron hiperglucemia, glucosuria, poliuria y deshidratación, sin cetoacidosis (esta última situación es infrecuente en la DMN<sup>4</sup>).

La base etiopatogénica de la DMN parece ser una inmadurez de la célula betapancreática, con respuesta insuficiente de la misma a la hiperglucemia. En los casos presentados tanto la insulinopenia del primero como la disminución del péptido C del segundo se normalizaron, hecho evolutivamente esperable en las formas transitorias<sup>7,8</sup>. Por otro lado, tal como se realizó en nuestros pacientes, se deben descartar otras causas de hiperglucemia neonatal (sepsis, iatrogenia, bajo peso, estrés, hipoxia, etc.)<sup>9</sup>, así como resistencia a la insulina y alteraciones autoinmunes<sup>10,11</sup>. Tampoco se encontraron alteraciones pancreáticas en las ecografías realizadas.

En los dos hermanos se instauró tratamiento con hidratación e insulino-terapia, inicialmente en perfusión y subcutánea posteriormente. Por definición, la duración máxima del tratamiento en la DMNT es de 18 meses<sup>12</sup>. En los pacientes presentados se mantuvo durante 3 meses en el mayor y 5 meses en el menor, con cifras máximas de HbA<sub>1c</sub> del 6,5%.

No existen características clínicas en los neonatos con DMN que permitan predecir el curso de la misma. Las alteraciones genéticas implicadas con mayor frecuencia en

la DMNT asientan en el cromosoma 6<sup>5</sup>. Las asociadas a la DMNP son más heterogéneas, y se conocen, entre otras, las de los genes *IPF1*<sup>13</sup>, *glucocinasa (GCK)*<sup>14</sup>, *FOXP3* y *KCNJ11*, el más frecuentemente afectado. Este hecho cambia el concepto de la DMN; actualmente se considera una de las posibles manifestaciones clínicas de una diabetes monogénica. Las mutaciones en el gen *KCNJ11* se han relacionado con las dos formas de DMN, hallándose hasta en el 50% de los casos de DMNP<sup>15</sup>. Este gen codifica la subunidad *KIR 6.2* del canal de potasio ATP dependiente de la célula betapancreática y todas las alteraciones descritas del mismo (*H46Y*, *N48D*, *E227K*, *E229G*, *E229K* y *V252A*) reducen la sensibilidad del canal al ATP, produciendo su apertura mantenida y una disminución en la secreción de insulina. No existe una clara correlación entre el curso clínico (DMNT o DMNP) y la magnitud de la reducción de sensibilidad a ATP del canal<sup>16</sup>. No obstante, parece que darían lugar a una DMNT aquellas mutaciones con efecto moderado, entre otras, la *E229K*<sup>17</sup>, encontrada en los casos que hemos expuesto.

Por tanto, es importante detectar el tipo de alteración genética subyacente en la DMN para establecer un pronóstico, no predecible por la clínica inicial. Se debe tener en cuenta que la afectación de un mismo gen puede tener diferente repercusión, según el tipo de anomalía que presente. Por otro lado, en las formas transitorias existe riesgo de recidiva, así como de asociación a diabetes mellitus tipo 2 en la adolescencia y la edad adulta<sup>3</sup>, lo que exige un seguimiento prolongado de los pacientes con DMN, en cualquiera de sus dos formas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Mühlendahl KE, Herkenhoff H. Long-term course of neonatal diabetes. *N Engl J Med.* 1995;333:704-8.
- Armentrout D. Neonatal diabetes mellitus. *J Pediatr H Care.* 1995;9:75-8.
- Shield JPH, Baum JD. Transient neonatal diabetes and later onset diabetes: A case of inherited insulin resistance. *Arch Dis Child.* 1995;72:56-7.
- Krüger C, Dörr HG, Mühlendahl KE, Harkenhoff H. Neonatal diabetes and intrauterine growth retardation. *Eur J Pediatr.* 1997;156:1-2.
- Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJG, Barber JCK, Robinson DO, Shield JPH. Transient neonatal diabetes. *Diabetes.* 2000; 49:1359-66.
- Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, et al. Activating mutations in the ATP-sensitive potassium channel subunit Kir6.2 gene are associated with permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med.* 2004;350:1838-49.
- Zeller J, Voyer M, Bougneres PF. Hyperglucémies et diabètes néonataux. *Arch Pediatr.* 1994;1:561-7.
- 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.
- Fosel S. Transient and permanent neonatal diabetes. *Eur J Pediatr.* 1995;154:944-8.
- Abramowicz MJ, Dorchy H, Vamos E. Neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1996;334:58-9.
- Iafusco D, Stazi MA, Cotichini R, Cotelles M, Martinucci M, Mazzella M, et al. Early Onset Diabetes Study Group of the Italian Society of paediatric Endocrinology and Diabetology. Permanent Diabetes Mellitus in the first year of life. *Diabetologia.* 2002;45:798-804.
- Luzuriaga C, Cantero P, Llorca J, Martínez-Chamorro MJ, Pérez de Nanclares G. Diabetes neonatal. *An Esp Pediatr.* 2001;54: 1-8.
- Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, Habener JF. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY 4) linked to IPF1. *Nat Genet.* 1997;17:138-9.
- Njolstad PR, Sagen JV, Bjorkhaug L, Odili S, Shehadeh N, Bakry D, et al. Permanent neonatal diabetes caused by glucokinase deficiency. *Diabetes.* 2003;52:2854-60.
- Shimomura K, Girard AJ, Proks P, Nazim J, Lippiat JD, Cerutti F, et al. Mutations at the same residue (R50) of Kir6.2 (*KCNJ11*) that cause neonatal diabetes produce different functional effects. *Diabetes.* 2006;55:1705-12.
- Colombo C, Delvecchio M, Zecchino C, Faienza MF, Cavallo L, Barbetti F, et al. Transient neonatal diabetes mellitus is associated with a recurrent (R201H) *KCNJ11* (*KIR6.2*) mutation. *Diabetologia.* 2005;48:2439-41.
- Girard AJ, Shimomura K, Proks P, Absalom N, Castaño L, Pérez de Nanclares G, et al. Functional analysis of six *KIR6.2* (*KCNJ11*) mutations causing neonatal diabetes. *Pflugers Arch.* 2006;453:323-32.