

# Diabetes neonatal: el interés de una patología infrecuente

José M<sup>a</sup> Gómez Vida<sup>1</sup>, Ricardo Pérez Iáñez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico, Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Granada

<sup>2</sup>Hospital de Motril. Granada

## Introducción

Es muy infrecuente que la diabetes se presente en épocas precoces de la vida, tanto que el diagnóstico de una diabetes en un paciente menor de 6 meses permite excluir, casi con total seguridad, que sea una diabetes tipo 1.

El interés de esta enfermedad infrecuente, radica en que la diabetes neonatal (DN) es un magnífico ejemplo de *medicina personalizada*, en la que los progresos de la genética molecular nos han permitido conocer su fisiopatología, ofrecer diagnóstico prenatal y consejo genético, prever su evolución y, finalmente, seleccionar un tratamiento adecuado al defecto molecular.

Pretendemos esbozar, desde nuestra experiencia clínica-asistencial, los avances en la comprensión de esta patología, ejemplo también de *investigación traslacional*, capaz de aunar la investigación básica con cambios en el abordaje clínico.

Nuestro primer contacto con esta patología ocurre hace 15 años, en el Hospital Comarcal de Motril, cuando un recién nacido de madre diabética presentaba una sorprendente y mantenida hiperglucemia desde la primera determinación realizada. En ese momento sólo sabíamos que la diabetes neonatal (DN) era una enfermedad "muy rara" (se estimaba 1/500.000 RN vivos) con dos subgrupos: DN Permanente (DNP) y DN Transitoria (DNT), ambos de etiología desconocida. La historia constató que la madre era diabética desde el 2º mes de vida y que una tía, hermana de la madre, lo era desde los 13 años. Dos años después, la hermana de nuestro caso índice, mostraba hiperglucemias desde el primer control: tenían una DNP y el único tratamiento posible era la insulina. Unos años más tarde el hallazgo de una mutación en el gen KIR 6.2 de nuestros pacientes permitió cambiar a sulfonilureas.

Tener el diagnóstico molecular de la enfermedad y que dicho estudio derivase en el cambio a un tratamiento más cómodo, fisiológico y exitoso era algo impensable hace "sólo" 15 años.

Poco después del primer caso descrito, otra paciente recién nacida con extremo bajo peso y lluviosa macroglosia (edad gestacional: 38+6 semanas, Peso: 1.770 g (-3,72 SDS). Longitud: 45 cm (-2,61 SDS) y PC: 32 cm (-1,52 SDS)), presentaba también hiperglucemias desde el primer día de vida. Precisó tratamiento insulínico hasta el 4º mes de vida. Su estudio genético mostró una isodisomía uniparental paterna en 6q24. Actualmente tiene 7 años y permanece asintomática.

Finalmente otra recién nacida de nuestra zona presentó un debut diabético con cetoacidosis grave (pH 7,05, Bicarbonato 4,6, PCO<sub>2</sub> 17,2; Glucemia 890 mg%) a los 10 días de vida. Era la primera hija de unos padres jóvenes, sanos y no consanguíneos. Embarazo controlado. Cesárea en semana 41+5 (indicada por embarazo prolongado). Apgar 9-9. Peso al nacer: 2.350 g (-2,8 SDS) y longitud: 48 cm (-1,58 SDS). Actualmente tiene 5 años y sigue precisando insulina. Los estudios realizados (genes KCNJ11, ABCC8, INS y GCK y estudio de metilación en 6q24) no han demostrado alteraciones.

Hoy conocemos más de 20 causas genéticas de DN (mutaciones en 21 genes y anomalías de metilación en el locus 6q24) que identifican los diferentes subtipos clínicos de la enfermedad (DNP aislada, DNT y síndromes complejos, que asocian algunas características clínicas extrapancreáticas a DN: Wolcott-Rallison, IPEX, Roger, etc.) (Las TABLAS 1 y 2 resumen los genes afectados y sus características clínicas asociadas).

Se estima que DN ocurre en 1/100.000-300.000 nacidos vivos. Las diabetes monogénicas (DM) en

Tabla 1. Características genéticas y clínicas de los diferentes subtipos de Diabetes Monogénicas (DN y MODY).  
 (Modificado de Rubio-Cabezas O et al: *The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents*. Pediatr Diabetes. 2014).

Gen	Locus	Herencia	Datos clínicos
Desarrollo pancreático normal			
PLAGL1/HYMAI	6q24	Variable (imprinting)	DNT± macroglosia ± hernia umbilical
ZFP57	6p22.1	Recesiva	DNT (sind de hipometilación ± macroglosia ± retraso desarrollo ± defectos umbilicales ± cardiopatía congénita
PDX1	13q12.1	Recesiva	DNP + agenesia pancreática (esteatorrea)
PTF1A	10p12.2	Recesiva	DNP+ agenesia pancreática (esteatorrea)+hipoplasia/aplasia cerebelar + disfunción respiratoria central
PTF1A enhancer	10p12.2	Recesiva	DNP+ agenesia pancreática sin alteraciones de SNC
HNF1B	17q21.3	Dominante	DNT+ hipoplasia pancreática y quistes renales
RFX6	6q22.1	Recesiva	DNP + atresia intestinal+agenesia de vesícula biliar
GATA6	18q11.1-q11.2	Dominante	DNP + agenesia pancreática+defectos cardíacos congénitos+anomalías biliares
GATA4	8p23.1	Dominante	DNP + agenesia pancreática+ defectos cardíacos congénitos
GLIS3	9p24.3-p23	Recesiva	DNP+ hipotiroidismo congénito+glaucoma+fibrosis hepática+quistes renales
NEUROG3	10q21.3	Recesiva	DNP+ anendocrinosis entérica (diarrea malabsortiva)
NEUROD1	2q32	Recesiva	DNP+hipoplasia cerebelar + alteración visual+sordera
PAX6	11p13	Recesiva	DNP +microftalmia + malformaciones cerebrales
MNX1	7q36.3	Recesiva	DNP + retraso desarrollo + agenesia sacra + ano imperforado
NKX2-2	20p11.22	Recesiva	DNP + retraso desarrollo + hipotonía + talla baja + sordera +constipación

conjunto (DN y MODY) suponen hasta un 10-15% de las diabetes pediátricas y 1-4% de todos los casos de diabetes. Al ser trastornos genéticos primarios de la célula  $\beta$  (*errores del metabolismo*) suponen una oportunidad única para la comprensión de su fisiología.

#### Relevancia clínica del diagnóstico de diabetes monogénica

Conseguir un diagnóstico molecular específico ayudará a predecir el posible curso de la enfermedad y seleccionar el tratamiento más adecuado por lo que, en general, la identificación de niños con DM suele mejorar su atención clínica. Además, el

diagnóstico molecular permite el consejo genético y la posible reclasificación del diagnóstico de otros familiares afectados.

En los últimos años asistimos a un cambio en el paradigma del abordaje diagnóstico de estos pacientes, por el abaratamiento y la mayor accesibilidad de los tests genéticos (los métodos de secuenciación mejorados permiten el análisis simultáneo de varios genes de forma fiable, rápida y asequible): se aconseja la realización precoz de un estudio genético que incluya todos los posibles genes afectados, sin esperar a que el curso clínico dirija la selección de la prueba como hacíamos hasta ahora. Así se propone en la "Guía de Consenso de Práctica Clí-

Tabla 2. Características genéticas y clínicas de los diferentes subtipos de Diabetes Monogénicas (DN y MODY).  
 (Modificado de Rubio-Cabezas O et al. *The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents*. Pediatr Diabetes. 2014).

Gen	Locus	Herencia	Datos clínicos
<b>Función anormal de la célula <math>\beta</math></b>			
KCNJ11	11p15.1	Espontánea o dominante	DNP / DNT ± DEND
ABCC8	11p15.1	Espontánea, dominante o recesiva	DNP / DNT ± DEND
INS	11p15.5	Recesiva aislada	DNP or DNT
GCK	7p15-p13	Recesiva aislada	DNP
SLC2A2 (GLUT2)	3q26.1-q26.3	Recesiva	Síndrome de Fanconi–Bickel: DNP + hipergalactosemia, disfunción hepática
SLC19A2	1q23.3	Recesiva	Síndrome de Roger: DNP + anemia megaloblástica que responde a tiamina y sordera
<b>Destrucción de la célula <math>\beta</math></b>			
INS	11p15.5	Espontánea o dominante aislada	DNP
EIF2AK3	2p11.2	Recesiva	Síndrome de Wolcott–Rallison: DPN+displasia esquelética+disfunción hepática recurrente
IER3IP1	18q21.2	Recesiva	DNP+microcefalia+lisencefalia+encefalopatía epiléptica
FOXP3	Xp11.23-p13.3	Recesiva ligada a X	Síndrome IPEX (enteropatía autoinmune, eczema, hipotiroidismo autoinmune e IgE elevada)
WFS1	4p16.1	Recesiva	DNP*+atrofia óptica ± diabetes insipida ± sordera (*La edad media al diagnóstico entre los pacientes con mutaciones en WFS1 es aproximadamente 5 años)

nica de la ISPAD de 2014” en la diabetes diagnosticada antes de los 6 meses de vida y se avala en el impactante estudio de Elisa De Franco publicado en Lancet 2015, al que dedica un editorial la prestigiosa publicación *Nature Reviews Endocrinology*.

Los autores describen la transformación de la práctica clínica al realizar las pruebas genéticas en el momento del diagnóstico en lo que representa un nuevo marco de abordaje de estos pacientes, en el que las pruebas genéticas definen, en lugar de confirmar, el diagnóstico clínico y marcan el posible tratamiento.

#### Diabetes neonatal permanente:

##### 1) Alteraciones en la función del canal de K-ATP dependiente

Los canales de K<sup>+</sup> sensibles al ATP (K-ATP) son estructuras proteicas constituidas por 4 subunida-

des Kir6.2, que forman el poro del canal, y otras 4 subunidades reguladoras SUR1 (receptor de las sulfonilureas), que envuelven a las anteriores. Sus genes codificadores son KCNJ11 y ABCC8, respectivamente. Su función en la célula  $\beta$  es la de acoplar el estado metabólico intracelular a la actividad eléctrica de la membrana celular: el aumento de la glucemia produce entrada de glucosa en la célula y conlleva un aumento de síntesis de ATP, que estimula el canal K-ATP y produce su cierre. Así se despolariza la membrana y, mediante la entrada de Ca, se segregan insulinas. Estos canales también están presentes en células musculares y neuronas.

Mutaciones activadoras en KCNJ11 o ABCC8, que impiden el cierre del canal K-ATP son la causa más frecuente de DNP (casi siempre por mutaciones en KCNJ11, descritas inicialmente en 2004 y en un tercio de las que afectan a ABCC8, comunicadas desde 2006) y la segunda causa DNT.

Clínicamente hay un leve retraso de crecimiento intrauterino y suelen diagnosticarse en los 3 primeros meses de vida. Los casos con DNT, remiten más tarde y recaen antes que los asociados a otras alteraciones genéticas.

En general hay buena correlación entre el tipo de mutación y el fenotipo clínico (más afectación cuanto mayor es el déficit funcional del canal). Pero se conocen familias con expresión clínica diferente en sus distintos miembros afectados, lo que sugiere la implicación de otros factores (ambientales o epigenéticos) que modularían la fisiopatología.

En la familia que aportamos, la mutación en Kir 6.2 estaba presente en la madre y los dos hijos que tuvieron un debut claramente neonatal. Pero también en la hermana de la madre, cuyo diagnóstico se produce a los 13 años y en la abuela materna que no es diabética.

En la mayoría de casos, las mutaciones dominantes en el canal K-ATP, heterocigotas, ocurren de novo. Los familiares sanos tienen un riesgo mínimo de transmitirla pues se han descrito casos de mosaicismo en línea germinal. El 40% de los pacientes con mutaciones en ABCC8 tienen una herencia autosómica recesiva.

La afectación del canal K-ATP en otros órganos (músculo y neuronas) conlleva que un tercio de los pacientes asocien clínica neurológica con un amplio espectro de manifestaciones (la más grave, conocida como síndrome DEND, asocia DNP, retraso del desarrollo neurológico, hipotonía y epilepsia).

El 90% de los pacientes son sensibles al tratamiento con sulfonilureas. Se usan dosis mayores que las empleadas en diabetes tipo 2 (dosis media de glibenclamida: 0,5 mg/kg/día). El cambio a sulfonilureas mejora el control glucémico sin aumentar el riesgo de hipoglucemia, ni asociar otros efectos secundarios importantes, aunque el tiempo de seguimiento de estos tratamientos es aún corto. Además, se han descrito mejorías en la disfunción neurológica (DEND) con el cambio de tratamiento, lo que apoya la importancia de un diagnóstico genético precoz, que quizás evite y/o module el desarrollo de alteraciones neurológicas (desconocemos el modo en que el uso precoz de sulfonilureas puede cambiar el pronóstico neurológico de los casos afectados).

Debe realizarse un seguimiento a largo plazo vigilando aparición de posibles efectos secundarios clásicamente asociados a sulfonilureas (disfunción hepática, reacciones dermatológicas, pancitopenia y aumento de la mortalidad cardiovascular). Pero hay que señalar que estos acontecimientos se han observado en el tratamiento de una población adul-

ta con diabetes tipo 2. Por contra los pacientes con DNP iniciarán el tratamiento de por vida a una edad muy temprana y en dosis más altas, por lo que debe plantearse a la familia el riesgo/beneficio de su uso, incluyendo posibles efectos desconocidos, tales como la reciente observación de decoloración dental.

Los pocos pacientes que no responden suelen ser mayores en el momento del cambio (en una publicación de 2006, dos de los cinco pacientes que no lograron una transición exitosa a sulfonilureas eran padres con las mismas mutaciones que sus hijos, que sí se beneficiaron del cambio). Lo que hace suponer una pérdida de masa de células  $\beta$  ligada al tiempo de evolución en estos casos y resalta, de nuevo, la importancia del inicio diagnóstico precoz.

En nuestro caso todos los miembros de la familia citada, incluyendo el segundo hijo de la hermana afecta, que también tenía DNP e inició tratamiento con glibenclamida a los 10 meses de vida, han respondido satisfactoriamente. La respuesta fue precoz, en los primeros días del cambio, que iniciamos en régimen hospitalario, manteniendo la insulinoterapia basal (glargina), con 0,3 mg/kg/día de glibenclamida en dos tomas/día. El ingreso medio duró 3 días y, todos, se fueron de alta sin insulina. Otro de nuestros casos, sin relación con esta familia y DNP con una mutación distinta en Kir 6.2, precisó 0,8 mg/kg/día de glibenclamida con insulinoterapia basal (glargina) asociada durante un mes antes de apreciar mejoría en el control glucémico. En todos nuestros 6 casos hubo que reducir luego la dosis de glibenclamida inicial. Hasta la fecha, tras una media de tratamiento de 4 años, no han aparecido complicaciones reseñables.

Hay pocos datos sobre el uso de otros antidiabéticos orales y aunque algún estudio sugiere un beneficio adicional (con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4), se precisan más pruebas de su eficacia.

Es importante señalar que, en los pacientes con DNP tratados con sulfonilureas, la secreción de insulina parece estar en relación con las ingestas, pues muestran gran capacidad de respuesta a glucosa oral o comidas mixtas y mucho menor para glucosa intravenosa. Parece que las sulfonilureas permiten y/o precisan de otros moduladores de la secreción de insulina, probablemente en relación con las hormonas incretinas. Esto abre nuevas vías de investigación y futuros tratamientos.

## 2) Mutaciones en el gen de la insulina (INS)

Mutaciones heterocigotas en INS son la segunda causa más común de DNP. Conllevan la producción de una molécula de proinsulina anómala y mal

plegada que se acumula en el retículo endoplasmático y ocasiona la apoptosis precoz de la célula  $\beta$ . El retraso del crecimiento intrauterino en estos pacientes es similar al de los afectos de mutaciones del canal K-ATP, aunque la diabetes se presenta un poco más tarde, incluso después de los 6 meses de vida.

### 3) Mutaciones del gen GCK

La glucoquinasa es el “sensor” de la glucosa en las células  $\beta$  al catalizar la etapa limitante de la velocidad de la fosforilación de la glucosa en la glucólisis. Las mutaciones en heterocigosis del gen GCK producen una hiperglucemia no progresiva, leve, con agrupación familiar (MODY 2), pero su presencia en homocigosis o heterocigosis compuesta, suprime la secreción de insulina. Los casos afectados tienen un retraso severo del crecimiento intrauterino y se diagnostican muy precozmente (primer o primeros días de vida). Requieren insulinoterapia de por vida. Las mutaciones en GCK suponen un 2-3% de los casos de DNP. Su herencia es recesiva.

#### Diabetes neonatal transitoria

#### Diabetes neonatal por anomalías de la impronta en 6q24

Un 70% de las DNT se deben a la sobreexpresión de genes imprimados del locus 6q24 (genes PLA-GL1 y HYMAS). En circunstancias normales esta región tiene impronta materna, de forma que sólo se expresa el alelo heredado del padre.

Hay tres posibles mecanismos moleculares implicados: una disomía uniparental paterna del cromosoma 6 (total o parcial, afectando a 6q24), que ocurre en el 50 % de los casos esporádicos; la duplicación paterna desequilibrada de esta región (que ocurre en la mayor parte de los casos familiares) o la pérdida de metilación del alelo materno (casos esporádicos). El defecto de metilación puede aparecer en el contexto de un síndrome de hipometilación generalizada, que implica al gen ZFP57 (síndrome que asocia defectos cardíacos congénitos, malformaciones cerebrales, etc.).

El dato clínico más relevante al nacimiento es el severo retraso del crecimiento fetal, resultado de la deficiencia de insulina, lo que ocasiona el ingreso del recién nacido y el diagnóstico muy temprano de la hiperglucemia en estos casos (primeros días de vida) en comparación con otras causas de DN. Un tercio de los pacientes muestran macroglosia y, más raramente, hernia umbilical. En general tienden a necesitar menores dosis de insulina y a remitir en la diabetes espontáneamente en los primeros meses de vida (mediana: 12 semanas de vida), por lo general antes del año. Posteriormente

2/3 de los casos recaen de nuevo con reaparición de la diabetes en la adolescencia o edad adulta. Durante la remisión pueden ocurrir hiperglucemias transitorias en relación con enfermedades intercurrentes.

El consejo genético dependerá del mecanismo molecular subyacente. La disomía uniparental suele ser esporádica y el riesgo de recurrencia en hermanos es bajo. La duplicación paterna de la región 6q24 implica que el varón afectado tiene una probabilidad del 50% de transmitir la mutación y la enfermedad a sus hijos.

#### Conclusiones

Todos los pacientes con diabetes en los primeros 6 meses de vida tienen una forma monogénica de diabetes y deben someterse, independientemente de la edad que tengan, a un estudio de genética molecular, lo más exhaustivo posible, para intentar definir el subtipo de diabetes que padecen.

Debe mantenerse un alto grado de sospecha de diabetes monogénica en los debut diabéticos ocurridos entre los 6-12 meses de edad, que no presenten autoinmunidad pancreática. En ellos también debe indicarse el estudio genético

Es evidente que los beneficios derivados de la catalogación genética del cuadro obligan a realizar las pruebas lo más precozmente posible, antes de que se hayan manifestado otras posibles características del cuadro clínico.

Hay que resaltar la importancia de la correcta interpretación de los análisis genéticos, máxime en los casos que se realizan en familiares asintomáticos de pacientes, lo que implica una estrecha relación entre el laboratorio y el clínico.

#### Referencias bibliográficas

- Rubio-Cabezas O and Ellard S. Diabetes Mellitus in Neonates and Infants: Genetic Heterogeneity, Clinical Approach to Diagnosis, and Therapeutic Options. Horm Res Paediatr. 2013;80(3):137-46.
- Siri Atma W. Greeley, Susan E. Tucker, Rochelle N. Naylor, Graeme I. Bell, and Louis H. Philipson: Neonatal Diabetes Mellitus: A Model for Personalized Medicine. Trends Endocrinol Metab . 2010;21(8): 464-472
- Slingerland AS, Shields BM, Flanagan SE, et al. Referral rates for diagnostic testing support an incidence of permanent neonatal diabetes in three European countries of at least 1 in 260,000 live births. Diabetologia 2009;52:1683-1685

4. Eide SA, et al. Prevalence of HNF1A (MODY3) mutations in a Norwegian population (the HUNT2 Study). *Diabet Med* 2008;25:775-781.
5. Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, Njølstad PR, et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014 Sep;15 Suppl 20:47-64.
6. Murphy R, et al. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:200-213.
7. Hattersley A, et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009;10 12:33-42.
8. De Franco E, Flanagan SE, Houghton JA, Lango Allen H, Mackay DJ, Temple IK, Ellard S, Hattersley AT: The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *Lancet*. 2015 5;386(9997):957-63.
9. Holmes D. Paradigm shift in genetic testing for neonatal diabetes mellitus-new framework for clinical care. *Nature Reviews Endocrinology* 11, 565 (2015);
10. Gloyn A.L., Pearson E.R., Antcliff J.F., 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; 350:1838-1849
11. McTaggart JS, Clark RH, Ashcroft FM. The role of the KATP channel in glucose homeostasis in health and disease: more than meets the islet. *J Physiol* 2010;588 (Pt 17): 3201-3209.
12. Babenko AP, Polak M, Cavé H et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2006;355:456-466.
13. Pearson E.R., Flechtner I., Njølstad P.R., et al. Switching from Insulin to Oral Sulfonylureas in Patients with Diabetes Due to Kir6.2 Mutations. *N Engl J Med* 2006; 355:467-477
14. Ellard S, Flanagan S E, Girard C A et al. Permanent neonatal diabetes caused by dominant, recessive, or compound heterozygous SUR1 mutations with opposite functional effects. *Am J Hum Genet* 2007;81:375-382.
15. Flanagan SE, Edghill EL, Gloyn AL, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in KCNJ11, which encodes Kir6.2, are a common cause of diabetes diagnosed in the first 6 months of life, with the phenotype determined by genotype. *Diabetologia* 2006;49:1190-1197.
16. Vaxillaire M, Populaire C, Busiah K et al. Kir6.2 mutations are a common cause of permanent neonatal diabetes in a large cohort of French patients. *Diabetes* 2004;53: 2719-2722.
17. Babenko AP, Polak M, Cavé H et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2006;355:456-466.
18. Proks P, Arnold AL, Bruining J et al. A heterozygous activating mutation in the sulphonylurea receptor SUR1 (ABCC8) causes neonatal diabetes. *Hum Mol Genet* 2006;15:1793-1800.