



Caso clínico

Hiperglucemia neonatal persistente

Alicia Rojas-Zacarías,* Julio Manuel Medina-Serrano,* Elisa Nishimura-Meguro*

* Servicio de Endocrinología, Hospital de Pediatría CM SXXI, IMSS.

Correspondencia:
Dra. Elisa Nishimura Meguro
Cuauhtémoc Núm. 330
Col. Doctores, México, D.F.
56276900-22292
elisa.nishimura@imss.gob.mx

Resumen

La diabetes mellitus neonatal (DMN) transitoria o permanente es un padecimiento raro que requiere manejo con insulina. Las mutaciones en los genes *KCNJ11* y *ABCC8* que codifican para las subunidades Kiró.2 y SUR1 de los canales pancreáticos K(ATP) involucrados en la secreción de insulina se presentan en un 30-50% de los casos de DMN permanente. Los pacientes con estas mutaciones pueden ser tratados con sulfonilureas, permitiendo la disminución o el retiro de la insulino-terapia. Se describe la transición de insulino-terapia a glibenclamida en forma ambulatoria en una niña de 4 años de edad con DMNP. La paciente tenía US abdominal normal, sin anticuerpos pancreáticos o alteraciones fenotípicas. El tratamiento con glibenclamida se acompañó de un incremento del péptido C basal de 0.01 a 0.8 ng/mL, reducción de la HbA1c de 7.5 a 5.2% y retiro de la insulino-terapia a las 12 semanas de tratamiento.

Palabras clave: Diabetes mellitus neonatal, Kiró.2, SUR1, insulina.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2008; 16(4): 172-176.

Abstract

*Transient or permanent neonatal diabetes mellitus (NDM) is rare disorder which requires subcutaneous insulin for management. The recently discovered mutations in the *KCNJ11* and *ABCC8* genes, encoding the Kiró.2 and SUR1 subunits of the pancreatic K(ATP) channel involved in regulation of insulin secretion, account for a third to a half of the PNNDM cases. Patients with these mutations may be converted from insulin therapy to sulphonylureas. We describe the transition from insulin to glibenclamide therapy in a 4 year old girl with permanent NDM in the outpatient setting. She had a normal abdominal ultrasound and no pancreatic antibodies or phenotypic alterations. Sulphonylurea treatment resulted in increase in basal C-peptide levels from 0.01 to 0.8 ng/mL, HbA1c levels were reduced from 7.5 to 5.2% and insulin treatment discontinuation was possible at 12 weeks of treatment.*

Key words: Neonatal diabetes mellitus, Kiró.2, SUR1, insulin.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2008; 16(4): 172-176.

www.medigraphic.com

INTRODUCCIÓN

La hiperglucemia en el primer mes de vida en el neonato de término se presenta en respuesta a procesos infecciosos o ciertos medicamentos en la mayoría de los casos, pero los estados de hiperglucemia grave y sostenida generalmente se presentan en el neonato

pretérmino extremo. Con menor frecuencia, la hiperglucemia es debida a la presencia de diabetes mellitus neonatal (DMN), que puede comportarse en forma transitoria o permanente. Aunque se trata de una entidad poco frecuente, la DMN representa un reto terapéutico por la irregularidad en la ingesta y actividad física que caracterizan las etapas pediátricas, la insulino- depen-

dencia con alto riesgo de hipoglucemias y repercusión potencial sobre el sistema nervioso central en desarrollo y por la necesidad de contar con una persona capacitada en los conocimientos, habilidades y destrezas que requiere el manejo cotidiano de esta enfermedad. Se presenta un caso de hiperglucemia en una neonato de término que se presentó con cetoacidosis diabética, su posible etiología y su respuesta a la administración de sulfonilureas.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

JAP, es una niña, producto del primer embarazo de término sin complicaciones, de padres de 19 años de edad, no consanguíneos y aparentemente sanos. El peso al nacer fue de 2,400 g, con talla de 51 cm y Apgar 8/9, alimentada al seno materno. Al mes de edad presenta fiebre, poliuria, irritabilidad y deshidratación detectando hiperglucemia de 1,255 mg/dL, cetonuria y acidosis metabólica grave, integrando el diagnóstico de cetoacidosis diabética. La paciente fue manejada con insulina rápida en instilación a 0.1 UI/k/h y se egresó a su domicilio con 1.1 UI/k/d de insulina en dos dosis de 2.5 U NPH + 0.2 U R y 2 U NPH + 0.2 UI de R. No se evidenciaron alteraciones fenotípicas y el desarrollo neurológico se encontró normal. El ultrasonido de páncreas mostró morfología, tamaño y situación habitual, con cabeza de 12.3 mm y cuerpo de 9 mm.

Con el esquema de insulina subcutánea, la paciente evolucionó favorablemente con cumplimiento de objetivos clínicos y bioquímicos de buen control para su edad, manteniéndose asintomática, con crecimiento y desarrollo adecuado, glucemias capilares preprandiales entre 100 y 180 mg/dL y cifras de HbA1c entre 7.5 y 8.5%.

La paciente continuó requiriendo insulinoterapia, sin otros cuadros de descompensación aguda. Se consideró la probabilidad etiológica de DM monogénica por mutación en KCJN11, por lo que se inició una prueba terapéutica con glibenclamida a los 4 años 4 meses de edad. La glibenclamida se indicó en forma ambulatoria, a dosis inicial de 0.2 mg/kg/d (2.5 mg previos a cada alimento), con ajustes semanales de 0.1 mg cada semana, de acuerdo al automonitoreo de la glucemia capilar. Se presentaron efectos favorables desde las primeras 48 h de manejo, siendo posible descender paulatinamente el aporte de insulina, inicialmente la insulina regular. A los 3 meses de tratamiento y con glibenclamida a 0.6 mg/kg/d administrada en tres to-

mas diarias fue posible retirar la insulina por completo y mantener glucemias capilares y postprandiales normales, sin eventos de hipoglucemia clínicos o bioquímicos. A partir de ese momento, se disminuyó progresivamente la glibenclamida, en ajustes de 0.1 mg/kg hasta administrar la mínima dosis necesaria para mantener la euglucemia. Al inicio del tratamiento, los anticuerpos anti GAD e IA2 fueron negativos, con el nivel de péptido C menor de 0.01 ng/mL que incrementó a 0.8 ng/mL a los 12 meses de tratamiento con la sulfonilurea y descenso de la HbA1c de 7.5% a 6.4% a los 3 meses de tratamiento. Actualmente la paciente cuenta con 24 meses de tratamiento con glibenclamida a dosis de 0.4 mg/kg/d, con plan de alimentación acorde a su edad y HbA1c de 5.2%.

No se han presentado efectos adversos, se mantiene asintomática y sin detección de hiper o hipoglucemias asociadas a días de enfermedad o modificaciones leves en la rutina diaria. En alguna ocasión, los padres permitieron a la paciente la alimentación a libre demanda en cantidad y calidad, lo que inmediatamente se reflejó en incremento de la glucemia a niveles entre 160-200 mg/dL. Al reasumir la dieta normal, se logró nuevamente la euglucemia.

COMENTARIO

En este caso, se estableció el diagnóstico de diabetes mellitus neonatal (incidencia 1:450,000 recién nacido vivos) variedad permanente por tratarse de una paciente menor de 6 meses de edad al diagnóstico, que requirió manejo con insulina por más de dos semanas y que ha persistido después de los 18 meses de vida. Ya que es muy baja la posibilidad de que se presente un proceso autoinmune de tal magnitud desde la etapa intrauterina o de que exista paso transplacentario de anticuerpos a partir de una madre con DM1, puede considerarse que ante un caso de DM de presentación en los primeros 6 meses de vida probablemente se trate de una diabetes monogénica. La diabetes mellitus neonatal transitoria (DMNT) representa el 40-50% de los casos y es debida principalmente a anomalías en el cromosoma 6q24 por disomía uniparental. La DMNT remite en los primeros 3-6 meses de vida en la mayoría de los casos, pero puede durar hasta los 18 meses, para reaparecer en la etapa de adolescente o adulto joven, hasta 20 años después.¹

La forma permanente de diabetes mellitus neonatal (DMNP) se debe en un 80% de los casos a muta-

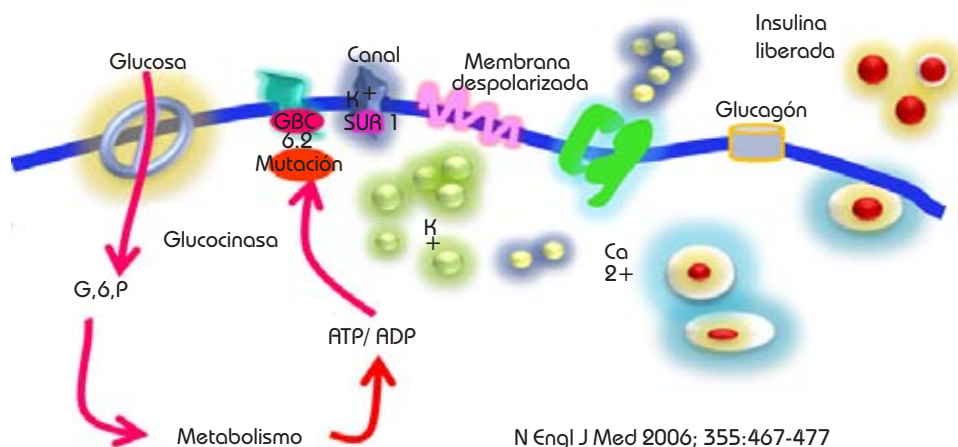


Figura 1. Mecanismo de acción de las sulfonilureas sobre el canal de potasio en la célula β en pacientes con DM monogénica. La despolarización de la membrana de la célula mutada permite el cierre de los canales de calcio y la liberación de insulina.

ciones homo o heterocigotas en diferentes genes (KCNJ11, ABCC8, INS, IPF1, EIF2AK3, GK, FOXP3, PTF1A y GLIS3)² generalmente de *novo*. De éstas, un 26 a 64% son mutaciones activadoras heterocigotas en los genes KCNJ11 ó ABCC8, que codifican subunidades del canal de potasio dependientes de ATP/ADP (Kir6.2 y SUR1 respectivamente). Estos canales de potasio sensibles a ATP permiten el acoplamiento entre el metabolismo celular y la actividad eléctrica al regular el movimiento de potasio a través de la membrana. Los canales de K ATP dependientes son complejos octaméricos, que en el caso de la célula beta, consiste en cuatro subunidades SUR1 rodeando cuatro subunidades Kir6.2, donde regulan la secreción de insulina en respuesta al incremento en la concentración de ATP. En los casos con diabetes mellitus debido a mutaciones en el gen KCNJ11, que son más del 60%, estas mutaciones activadoras en genes implicados en los canales de potasio producen hiperpolarización 'continua' de la membrana de la célula beta lo que disminuye la secreción de insulina y explica la dependencia a la insulina en los casos afectados.

Otras causas de DMN permanente son menos frecuentes y se pueden acompañar de agenesia o atrofia pancreática con otras alteraciones como displasia epifisaria, osteopenia e insuficiencia hepática en el síndrome de Wolcott-Rallison o diarrea crónica con atrofia de vellosidades, autoanticuerpos tiroideos y pancreáticos, eczema y anemia en varones únicamente, que generalmente fallecen en el primer año de vida en el síndrome IPEX. Causas todavía menos frecuentes son la deficiencia de glucocinasa que se acompaña de padres heterocigotos con hiperglucemia de ayuno, la deficiencia de IPF1 (insulin promoter factor

1) con alguno de los padres con DM de inicio temprano, la deficiencia de HNF-1 β (hepatocyte nuclear factor) con alteraciones en el desarrollo renal o la deficiencia de PTF1Z con disfunción neurológica severa e hipoplasia cerebelosa.³⁻⁵

En el caso que se presenta con diabetes mellitus neonatal permanente, dada la integridad del páncreas al ultrasonido, la ausencia de consanguinidad o alteraciones en el metabolismo de la glucosa en los padres, de alteraciones fenotípicas o a nivel de otro aparato o sistema y los anticuerpos negativos, se consideró como posible etiología una mutación activadora en el gen KCNJ11 (Kir6.2), que es la más frecuentemente encontrada, o menos probable en el gen ABCC8 (SUR1).

A partir del conocimiento de la alteración en los canales de potasio en la célula beta del páncreas en los casos con diabetes mellitus monogénica con este tipo de mutaciones documentadas, se implementó en los últimos años el manejo con sulfonilureas. Las sulfonilureas se unen a los canales de potasio y permiten la despolarización de la membrana celular en forma ATP independiente⁴ y facilitan la liberación de insulina. Aunque el efecto se presenta con diferentes sulfonilureas como tolbutamida, glipizida, glicazida y glimepiride,⁶ la glibenclamida es la más frecuentemente utilizada en los casos de diabetes mellitus neonatal con mutaciones en el gen KCNJ11, ya que tiene mejor capacidad de unión tanto a Kir 6.2 como SUR1. Hay que señalar que el comportamiento clínico de una misma mutación puede ser diferente, ya que hay casos de KCNJ11 con DMN transitoria,^{7,8} y las mutaciones que afectan la sensibilidad al ATP más que aquellas que afectan la cinética del canal, parecen tener mejor respuesta⁹ (Figura 1).

Ya que este tipo de canales K ATP dependientes se encuentra en cerebro, nervio y músculo esquelético, la afectación severa se puede acompañar de retraso psicomotor y crisis convulsivas en diferente intensidad en el 20 y 6% de los casos respectivamente. Incluso se ha reportado que el manejo con sulfonilureas puede mejorar las alteraciones neurológicas.^{10,11}

En una serie de 49 casos con DM con mutaciones documentadas en Kir6.2, el 90% logró la insulino independencia con dosis tan bajas como 0.05 a 1.5 mg/kg/d y un promedio de 0.45 mg/kg/d.⁶ Esta última es una dosis considerablemente mayor que la que habitualmente se utiliza en la diabetes mellitus tipo 2 (dosis promedio para un adulto, 5-15 mg o de 0.08-0.25 mg/kg/d). De documentarse este tipo de mutaciones, no parece haber un límite de edad para intentar el uso de glibenclamida, ya que se ha logrado la insulino independencia incluso en sujetos de más de 30 años de edad. Los casos que no responden parecen ser más severos, con presencia de alteraciones neurológicas, de mayor edad o con expresión diferente de una misma mutación, ya que hay casos reportados de madre e hijo afectados y con la misma mutación, en los cuales sólo los hijos han respondido. Autores con mayor experiencia en el manejo de estos casos y la Sociedad Internacional de la Diabetes Pediátrica y del Adolescente (ISPAD),^{3,12} recomiendan iniciar el manejo con glibenclamida en forma hospitalaria a 0.2-0.4 mg/kg/d en dos dosis, con ajustes de 0.1 mg/día según respuesta, retirando la insulina intermedia o prolongada y manejando insulina rápida o ultrarrápida por razón necesaria. Con este esquema se requiere aproximadamente una semana para llegar a una dosis de 0.8 mg/kg/d y decidir su incremento o su retiro ante la falta de respuesta. Se considera que si en un paciente con DM por mutaciones en Kir6.2 no ha disminuido los requerimientos de insulina con una dosis de 0.8 mg/kg/d, no vale la pena incrementar dosis. Una vez que responde, el paciente puede presentar hiperglucemias aisladas que de requerirse, pueden manejarse con incrementos transitorios de la dosis o la administración de insulina ultrarrápida, así como en caso de que la vía oral no esté disponible. Si las condiciones lo permiten, sobre todo la vigilancia estrecha del paciente, el cambio de insulino terapia por glibenclamida puede hacerse en forma ambulatoria en la cual la sulfonilurea se proporciona dos o tres veces al día y los ajustes de 0.1 mg/kg se realizan en forma semanal de acuerdo a la respuesta.

Cuadro I. Comparación del comportamiento del caso con diabetes mellitus neonatal a la administración de glibenclamida en relación a lo reportado.

	Literatura n = 61	Caso JAP
Mutación	Kir6.2	No determinado
Insulina inicial/final U/kg/d	0.64/0.0	0.75/0.0
HbA1c	7.9/5.7	7.3/5.6
Basal/final (%)		
Péptido C basal/final (ng/mL)	0.09	< 0.1/0.3
Edad inicio (años)	4.4	4.4
Glibenclamida inicial/Max/Min (mg/kg/d)	0.38/0.71/ 0.42	0.3/0.68/0.43
Periodicidad ajustes	c/48 h o c/7d	C/7d
Insulino independencia (sem)	9	12
Efectos adversos (1-2%)	Hiper/hipogluc, diarrea transitoria, anemia, leucopenia o trombocitopenia leve	Ninguno
Alteraciones asociadas (5-20%)	Retraso psicomotor, crisis convulsivas	Ninguna

Los efectos adversos atribuibles a la glibenclamida son diarrea (1-2%), reacción cutánea (1.5%) y alteraciones hematológicas leves (anemia, leucopenia, trombocitopenia) que generalmente resuelve a los pocos días sin necesidad de reducir la dosis. Hay reportes de disminución en la coloración dental con pérdida del esmalte. No se ha reportado alteración en el crecimiento en niños tratados por más de un año.

La respuesta de la paciente que se presenta fue similar a lo reportado (*Cuadro I*). El cambio de la insulino terapia por glibenclamida se realizó en forma ambulatoria y fue posible disminuir el aporte de insulina desde una dosis de 0.3 mg/kg/d y retirarla por completo con dosis de 0.6 mg/kg/d, posterior a lo cual se disminuyó a 0.4 mg/kg/d con lo cual se mantiene asintomática. Se documentó un incremento del péptido C como reflejo de aumento en la producción de insulina y hasta el momento no se han presentado reacciones adversas y su crecimiento y desarrollo se mantienen dentro de lo normal.

En resumen, el comportamiento clínico del caso reportado y la excelente respuesta a la administración de glibenclamida apoya la impresión diagnóstica de diabetes mellitus monogénica de presentación neo-

natal por mutación activadora en el gen KCNJ11, con nulos efectos secundarios hasta el momento y una evidente mejoría de la calidad de vida del paciente y de su familia. De acuerdo a la etiología de la DMN del caso reportado, se espera continuar el manejo con glibenclamida de forma indefinida. Ya que la experiencia de tratamiento con glibenclamida en este tipo de pacientes es reciente, no se conoce cuánto tiempo responderá a este manejo, pero hay un caso referido que con el antecedente de DMN, ha estado bien controlado con sulfonilureas por 46 años. No podemos descartar que la respuesta a glibenclamida disminuya posteriormente, ya que algunos adultos con mutación confirmada no han respondido a la glibenclamida, por lo que no se descarta cierto grado de disminución en la masa de células beta, que podría estar condicionada al buen control glucémico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Von Mühlendahl K, Herkenhoff H. Long-term course of neonatal diabetes. *N Engl J Med* 1995; 333: 704-8.
2. Polak M, Cavé H. Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. *Orphanet Journal of Rare Disease* 2007; 2: 12.
3. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 352-60.
4. Gloyn A, Pearson E, Antcliff J, Proks P, Bruining J, Slingerland A 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.
5. Babenko A, Polak M, Cavé H, Busiah K, Czernichow P, Scharfmann R et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2006; 355: 456-66.
6. Pearson E, Flechtner I, Njolstad P et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006; 355: 467-77.
7. Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in 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: 1190-7.
8. Gloyn AL, Reimann F, Girard C et al. Relapsing diabetes can result from moderately activating mutations in KCNJ11. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 925-34.
9. Koster JC, Remedi MS, Dao C, Nichols CG. ATP-sensitive K⁺ channels in neonatal diabetes: implications for pharmacogenomic therapy. *Diabetes* 2005; 54: 2645-54.
10. Slingerland AS, Nuboer R, Hadders-Algra M, Hattersley AT, Bruining GJ. Improved motor development and good long-term glycaemic control with sulfonylurea treatment in a patient with the syndrome of intermediate developmental delay, early-onset generalized epilepsy and neonatal diabetes associated with the V59M mutation in the KCJN11 gene. *Diabetologia* 2006; 49: 2559-63.
11. Slingerland AS, Hurkx W, Noordam K et al. Sulphonylurea therapy improves cognition in a patient with the V59M KCNJ11 mutation. *Diabet Med* 2008; 25: 277-81.
12. www.diabetesgenes.org