

Diabetes neonatal monogénica

Gálvez-López Ana Gabriela, Villalobos-Lizardi José Carlos, Aguila-Cano Renata, Ramírez-Ruíz Marisa.

Autor para correspondencia

Ana Gabriela Gálvez López, Servicio de Pediatría Médica, División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Hospital 278, Col. El Retiro. CP 44328, Guadalajara, Jalisco, MX.
Contacto al correo electrónico: anagabygl@gmail.com

Palabras clave: Diabetes neonatal, diabetes monogénica, endocrinología, hiperglucemia.
Keywords: Endocrinology, Hyperglycemia, monogenic diabetes, neonatal diabetes.



Diabetes neonatal monogénica

Gálvez-López AG, Villalobos-Lizardi JC, Aguila-Cano R, Ramírez-Ruiz M

Resumen

La diabetes mellitus neonatal es una patología rara que forma parte de las diabetes monogénicas resulta de uno o más defectos en un solo gen. Representa alrededor entre 1-4% de todos los casos de diabetes en pediatría. Todos los pacientes diagnosticados con este padecimiento en los primeros 6 meses de vida deben tener un estudio genético molecular para definir el subtipo de la diabetes neonatal. En los pacientes entre los 6 y 12 meses de edad, el estudio genético se limita únicamente aquellos que no tienen anticuerpos contra los islotes pancreáticos, debido a que en esta edad la mayoría tienen diabetes tipo I. La importancia del diagnóstico molecular radica en que arroja información acerca de qué pacientes tienen mutación en el canal de potasio, los cuales pueden ser tratados con altas dosis de sulfonilureas así como en qué pacientes se presentará la diabetes mellitus de manera transitoria, lo que otorga una guía para su tratamiento y pronóstico. La presente revisión aborda los aspectos más importantes de la diabetes neonatal tales como la clasificación, fisiopatología, diagnóstico y manejo, con énfasis el estudio genético.

Palabras clave: *Diabetes neonatal, diabetes monogénica, endocrinología, hiperglucemia*

Monogenic neonatal diabetes

Abstract

Neonatal diabetes (ND) is a rare condition that is part of the monogenic diabetes resulting from one or more defects in a single gene. They represent about 1-4% of all the cases of diabetes in pediatrics. All patients diagnosed with diabetes within the first 6 months of life should have a molecular genetic study to define the subtype. In patient diagnosed between 6 and 12 months of age, the genetic study is limited only to patients who do not have pancreatic islets antibodies, because at this age most patients have type 1 diabetes. The importance of having a molecular diagnosis is that this study provides information about which patients have a mutation in the potassium channel which can be treated with high doses of sulfonylureas and which patients will present transient diabetes mellitus, this will help us guide the treatment and prognosis of these patients. The following is a revision of the most important aspects of the classification, pathophysiology, diagnosis and treatment of neonatal diabetes with emphasis on the importance of realizing genetic study on these patients

Key words: *Endocrinology, Hyperglycemia, monogenic diabetes, neonatal diabetes*

Servicio de Pediatría Médica, División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX

Autor para correspondencia

Ana Gabriela Gálvez López, Servicio de Pediatría Médica, División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Hospital 278, Col. El Retiro. CP 44328, Guadalajara, Jalisco, MX.

Contacto al correo electrónico: anagabygl@gmail.com



Introducción

La diabetes mellitus neonatal (DMN) se define como una hiperglucemia persistente diagnosticada dentro de los primeros 6 meses de vida. Es una entidad poco frecuente, presenta una incidencia de 1/300,000-400,000 nacidos vivos y comúnmente es mal diagnosticada como diabetes tipo 1.^{1,4} Representan alrededor del 1 y 4% de todas las diabetes en pediatría.^{5,6} La edad media del diagnóstico es a las seis semanas. Clínicamente se presenta como retraso en el crecimiento intrauterino, glucosuria, poliuria, deshidratación, falla en el crecimiento y cetoacidosis diabética en los primeros tres a seis meses de vida.^{7,8} Se considera un reto diagnóstico, no por las características clínicas, sino por tratarse de una patología poco común.⁷

A diferencia de los tipos 1 y 2 de diabetes mellitus (enfermedades multifactoriales), la diabetes neonatal forma parte del grupo de diabetes monogénicas junto con las diabetes tipo MODY.⁹ Estas resultan de la mutación de genes para factores de transcripción y otras proteínas que regulan la función o desarrollo del páncreas endocrino. El estudio genético molecular es tanto sensible como específico para el diagnóstico de la diabetes monogénica; su identificación y clasificación molecular mejora la atención médica al ayudar a predecir el curso clínico de la enfermedad y con ello guiar al tratamiento más apropiado.

Clasificación

Se han descrito dos formas clínicas de DMN: una forma transitoria y una forma permanente que se diferencian entre sí por la duración de la dependencia al tratamiento en la etapa temprana de la enfermedad.⁶ La diabetes mellitus neonatal transitoria (DMNT) normalmente se desarrolla dentro de las primeras semanas de vida y, después de algunos meses, los pacientes entran en remisión con el riesgo de presentar recaída a un estado de diabetes permanente, principalmente al llegar a la adolescencia o en la etapa adulta. Por otra parte, en la diabetes mellitus permanente (DMP) no existe esa etapa de remisión y los pacientes continúan con el daño y con dependencia al tratamiento durante toda su vida.^{1,3,4,6}

Además de estos dos tipos de DMN existen varios síndromes en los cuales la característica principal es la diabetes mellitus neonatal pero adicionalmente presentan características extra-pancreáticas multisistémicas.⁶

Diabetes mellitus neonatal transitoria (DMNT)

La diabetes mellitus neonatal transitoria corresponde alrededor del 50-60% de las diabetes neonatales. Se caracteriza por la remisión del cuadro, aunque más del 50% de las DMNT en remisión eventualmente recurren.^{1,2} Clínicamente se presentan con retraso en el crecimiento intrauterino y tras el nacimiento se desarrolla hiperglucemia y poliuria, glucosuria, baja ganancia de peso y en algunos casos cuadros de deshidratación.⁶ El inicio de las hiperglucemias normalmente es durante las primeras 4 semanas de vida con remisión alrededor de la semana 12. Su recurrencia se presenta normalmente en la adolescencia, etapa que en general se asocia con resistencia a la insulina.¹

Es común que la DMNT se presente de manera esporádica,

sin embargo, se ha documentado transmisión por parte de los padres en alrededor de un tercio de los pacientes.² Las bases genéticas de la DMNT han sido estudiadas durante la última década y se ha reportado que aproximadamente en dos tercios de todos los casos existen anomalías en el cromosoma 6, región 6q24; el resto es causado por mutaciones en los genes que codifican para los canales de potasio encontrados en la membrana de las células beta. Una minoría de estos pacientes presentan otras mutaciones en los genes de factores de transcripción como HNF1B o en el gen *INS*.⁶

Diabetes mellitus neonatal permanente (DMNP)

Este subtipo de diabetes también se desarrolla en el periodo neonatal, sin embargo, los pacientes nunca entran en remisión, lo que los hace dependientes al tratamiento durante toda su vida. No existen características clínicas que puedan predecir si la diabetes neonatal será transitoria o permanente. La única diferencia descrita es que los pacientes con DMNP no siempre tienen retraso en el crecimiento intrauterino, lo que se ha descrito de manera universal en todos los casos de diabetes transitoria, y por ellos la importancia del estudio genético.²

En la DMNP la causa genética más común es la mutación en los genes que codifican los canales de potasio sensibles a ATP, siendo implicados los genes *JNC11* y *ABCC8* en el 30-58% de los casos de DMNP diagnosticados en los primeros 6 meses de vida.³

Fisiopatología y bases moleculares

En la última década se han identificado 22 causas genéticas de DMN y síndromes relacionados reportándose mutaciones en 21 genes y anomalías en la metilación del locus 6q24.3.¹⁰ El entendimiento de la fisiopatología ayuda a demostrar la importancia del estudio genético en estos pacientes.

Las células β son un tipo de célula del páncreas que se localizan en los islotes de Langerhans y son las encargadas de sintetizar y segregar insulina. Para la producción de insulina primero se forma una molécula precursora conocida como proinsulina, constituida de 81 aminoácidos. Las células beta procesan la proinsulina y la convierten en insulina por la sustracción enzimática del péptido C. En la membrana de estas células se encuentran canales de potasio sensibles a ATP que están compuestos por subunidades formadoras de poros (Kir6.2) codificadas por el gen *KCNJ11*. Un total de cuatro subunidades del Kir6.2 forman un poro tetramérico que abre y cierra el canal y son moduladas por cuatro receptores reguladores de sulfonilureas (SURs), estos receptores son codificados por el gen *ABCC8*.^{7,10}

Un canal de potasio bien regulado controla la secreción de insulina acoplado el metabolismo de glucosa de las células β del páncreas a la entrada de calcio de la siguiente manera: si se detectan cifras elevadas de glucosa en la sangre, se metaboliza dentro de las células beta aumentando el nivel intracelular de ATP. Este aumento cierra los canales de potasio y la disminución del flujo saliente de K^+ de la célula inicia la despolarización de la membrana, lo cual provoca que se abran los canales de calcio dependientes de voltaje,

desencadenando un flujo entrante de Ca_2^+ y la secreción de insulina (Figura 1).

Si el canal de potasio se mantiene abierto, la membrana permanece polarizada y la insulina no se puede liberar. Mutaciones que inactivan estos dos genes resultan en el cierre constante del canal de potasio y conllevan a una sobreproducción de insulina e hiperinsulinismo congénito, mientras que mutaciones que sobreactivan los genes interfieren en la sensibilidad de ATP, abren los canales deteniendo la liberación de insulina y pueden llevar a diabetes neonatal.^{1,10}

Los genes más afectados son: *KCNJ11*, *ABCC8*, *GCK*, *SLC2A2*, *HNF1A*, *HNF1B*, *PDX1*, *PAX4*, *WFS1* y *PPARG*.¹⁰ Dentro de estos 10 genes, los más comunes principalmente detectados en la diabetes mellitus neonatal permanente son los genes *KCNJ11* y *ABCC8*, encargados directamente de codificar los canales de potasio sensibles a ATP implicados en la regulación de la secreción de insulina.⁴

Estudio genético

La identificación de pacientes con diabetes monogénicas mejora su atención y ayuda a determinar el subtipo que presenta dando información acerca del pronóstico y evolución esperada y del tratamiento más eficaz. A diferencia de la diabetes tipo 1 y tipo 2, donde no existe una sola prueba diagnóstica, el estudio molecular es tanto específico como sensible para las diabetes monogénicas. En la actualidad el estudio genético está disponible en la mayoría de los países del

mundo y debe ser casi obligatorio para todos los pacientes diagnosticados antes de los 6 meses de vida, puesto que logra detectar la causa molecular específica en más del 80% de los casos.^{6,11-12}

Además de pacientes menores de 6 meses, se debe de sospechar que el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 es incorrecto cuando exista historia familiar de diabetes en un padre y otro familiar de primer grado del padre afectado; en pacientes con ausencia de anticuerpos contra islotes y en pacientes con función de las células beta requiriendo bajas dosis de insulina y con péptido C detectable. En pacientes con diagnóstico previo de diabetes tipo 2, se debe de sospechar que se trate de diabetes monogénica si el paciente no tiene obesidad severa, si no presenta acantosis nigricans, otros datos de síndrome metabólico o si el paciente cuenta con antecedentes familiares de diabetes sin obesidad.^{6,12}

Tras el estudio genético, las diabetes neonatales se clasifican en⁶:

Diabetes neonatal transitoria con anomalías en 6q24: las anomalías en este locus siempre resultan en diabetes transitorias. Estos pacientes presentan retraso en el crecimiento intrauterino severo y desarrollan hiperglucemia severa no cetósica principalmente en la primera semana de vida.

Diabetes neonatal con mutaciones en genes de canales de potasio: es la causa más común de diabetes neonatales permanentes, la mayoría de los pacientes con mutación en el gen *KCNJ11*

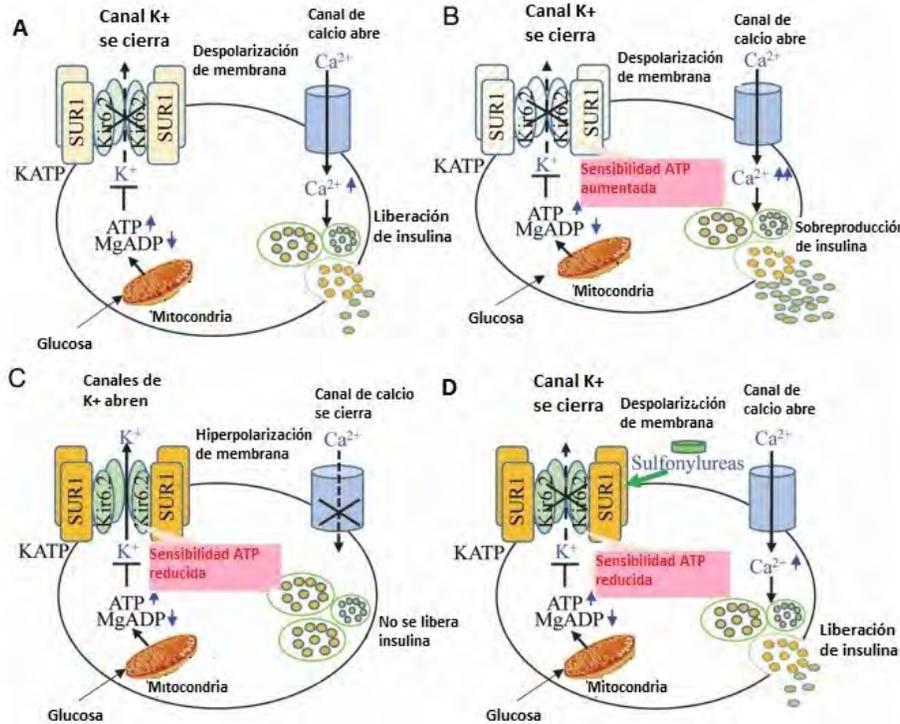


Figura 1. A) Secreción de insulina estimulada por glucosa en una célula β normal. El canal de K^+ sensible a ATP está compuesto por 4 subunidades Kir6.2 codificadas por el gen *KCNJ11*, y 4 subunidades SUR1 codificadas por *ABCC8*. Niveles elevados de glucosa en sangre conlleva a un consumo de glucosa por las células β . Es aumento de glucosa intracelular es metabolizado por la vía glucolítica y metabolismo mitocondrial, aumentando la producción de ATP, y disminuyendo MgADP. Esto resulta en el cierre del canal de potasio, la despolarización, la apertura de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, entrada de Ca^{2+} y liberación de insulina. B) La sobreproducción de insulina por las células β con mutaciones que inactivan los canales de K^+ . La pérdida de función del canal de potasio hace que este cierre, se despolarice la membrana, haya sobreproducción de insulina e hiperinsulinismo congénito. C) Falla en liberación de insulina en células β con mutaciones que activan el canal de potasio. El aumento de la función del canal K^+ por mutaciones tanto en el gen *KCNJ11* que codifica para las subunidades Kir6.2, como del gen *ABCC8* codificando para las subunidades SUR1, conllevan a la apertura de los canales de K^+ , una hiperpolarización de la membrana, disfunción en la liberación de insulina y diabetes neonatal. D) Sulfonilureas orales estimulan la secreción de insulina en pacientes con mutaciones en los canales de K^+ . Se une a las subunidades para el cierre del canal y permitir la liberación de insulina.¹⁰

tienen DMNP más que DMNT (90% contra 10%). En cambio, mutaciones en *ABCC8* causa más frecuentemente DMNT. No existe diferencia entre estos dos subtipos cuando al retraso en el crecimiento intrauterino o la edad del diagnóstico. Además de la diabetes, el 20% de los pacientes con mutación en *KCNJ11* se asocia a síntomas neurológicos. El defecto más severo se conoce como DEND y se caracteriza por la presencia de retraso en el neurodesarrollo, epilepsia y diabetes neonatal. La afectación neurológica en pacientes con mutaciones en *ABCC8* es mucho menos común y menos severa.

Aproximadamente el 90% de los pacientes con mutaciones activadoras de los canales de potasio pueden ser tratados con sulfonilureas vía oral en lugar de terapia con insulina. Este cambio en el manejo normalmente mejor el control glucémico sin incrementar el riesgo de hipoglucemias.

Diabetes neonatal con mutación en gen INS: son la segunda causa más común de DMNP tras las mutaciones del canal de potasio, esta mutación resulta en defecto en la conversión de proinsulina lo que hace que la molécula quede atrapada y se acumule dentro del retículo endoplasmático llevando a la apoptosis celular. La severidad del retraso del crecimiento intrauterino es parecida a los pacientes con mutación del canal de potasio, pero la edad de presentación es un poco mayor.

Diabetes neonatal con mutaciones en GCK: la enzima glucocinasa se considera un sensor de las células beta que permite que ésta responda de manera adecuada al nivel de glucemia sérica. La mutación de esta enzima interfiere con la secreción adecuada de insulina por parte de las células beta en respuesta a la hiperglucemia. Estos pacientes presentan retraso intrauterino severo y requieren insulino terapia desde los primeros días de vida. Es responsable de menos de 2 a 3% de los casos de DMNP.

La causa genética más frecuente depende si los padres del paciente son consanguíneos. En padres no consanguíneos, las mutaciones en el *KCNJ11* y *ABCC8* representan el 48%, mientras que en padres consanguíneos solo representan el 12%. En este segundo grupo, la causa más común es la mutación en el gen *EIF2AK3*, causando el síndrome Wolcott-Rallison. Las mutaciones en el gen *INS* se presenta en proporción similar en ambos grupos con un 11 y 10% respectivamente.^{5,12}

Síndrome de Wolcott-Rallison: causado por la mutación en *EIF2AK3*, se caracteriza por diabetes mellitus en edad temprana, displasia espondilo-epifisial y disfunción renal o hepática recurrente. La diabetes puede ser la primera manifestación del síndrome por lo que se debe de considerar en los pacientes con DMNP en especial si los padres tienen consanguinidad.

La mayoría de los pacientes son enviados a estudios genéticos al diagnosticar la hiperglucemia y antes de que otras características se desarrollen o sean reconocidas. El diagnóstico genético temprano predice el mejor tratamiento y anticipa otros síntomas.^{12,13}

Tratamiento

Actualmente se sabe que la diabetes tipo 1 se debe a una

destrucción autoinmune de las células beta del páncreas, lo que origina una dependencia permanente a la insulina. Sin embargo, la fisiopatología de las diabetes neonatales es diferente, se debe a una mutación que afecta la función de las células beta, por lo que en estos pacientes la cantidad de células beta de manera inicial no está afectada. La mayoría de los pacientes con DMN tienen mutaciones en el canal de potasio lo que hace que tengan una buena respuesta a las sulfonilureas. El manejo temprano con estos hipoglucemiantes orales restaura la respuesta secretora de insulina en pacientes que aún tienen células β funcionales lo cual no solo mejora el control glucémico sino que también reduce el riesgo de hipoglucemias.^{14,15}

Test de las sulfonilureas

En pacientes que no cuentan con la disponibilidad o resultado del estudio genético se recomienda retar con el test de las sulfonilureas. Este reto consta de la toma de insulina en ayunas, péptido C y nivel de glucosa previo y posterior a la infusión de 0.5g/kg de dextrosa intravenosa. A los 20 minutos de la infusión se administra una dosis única de sulfonilurea y se mide nuevamente la insulina, péptido C y nivel de glucosa. Pacientes que resulten con elevación del péptido C tras el reto habla de una probable mutación en los genes de los canales de potasio. Esta prueba es una opción prometedora, de bajo costo y con bajo riesgo para identificar ciertos defectos específicos en pacientes con diagnóstico reciente.^{3,14}

Conclusiones

El grupo de diabetes mellitus monogénicas son causadas por la mutación de un solo gen que controla la producción o la liberación de insulina por las células beta del páncreas. Se clasifican en dos grandes grupos: las diabetes tipo MODY y la diabetes mellitus neonatal. La primera es la forma más común, se transmite de forma autosómica dominante y se conocen 8 diferentes subtipos. La segunda es una condición rara que se presenta dentro de los primeros 6 meses de vida y se subdivide en dos tipos, dependiendo de la evolución, describiéndose una forma transitoria y una forma permanente.

A diferencia de las diabetes tipos 1 y 2, patologías multifactoriales donde además de un componente genético existen factores ambientales, la diabetes neonatal es causada únicamente por una alteración o mutación genético. Se han descrito alrededor de 30 mutaciones de genes, logrando identificar la asociación entre la forma transitoria o la permanente y la respuesta al tratamiento a base de sulfonilureas en vez de insulina. Esto cobra importancia tanto en el pronóstico como el manejo y seguimiento de estos pacientes lo que obliga que en todos aquellos diagnosticados en los primeros 6 meses de vida se realice estudio genético molecular. La identificación de un paciente con diabetes monogénica es clínicamente importante, puesto que en muchos casos pueden ser tratados de manera eficaz con sulfonilureas, una clase de hipoglucemiantes orales, en vez de inyecciones de insulina. En caso de no contar con la posibilidad de enviar dicho estudio, se recomienda iniciar prueba empírica con sulfonilureas de manera temprana, ya

que se ha visto que previene la destrucción de células beta pancreáticas a través del tiempo en pacientes tratados con insulino terapia.

Referencias bibliográficas

1. Steck A, Winter W. Review on monogenic diabetes. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2011;18(4):252-258.
2. Polak M, Shield J. Neonatal and very-early-onset diabetes mellitus. *Seminars in Neonatology*. 2004;9(1):59-65.
3. Arce K, Pantalone K. Not All Diabetes in Infants is Type 1: A Case Report. *Diabetes Therapy*. 2016;7(2):369-375.
4. RESERVED I. Orphanet: Neonatal diabetes mellitus [Internet]. Orpha.net. 2017 [cited 12 May 2017]. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=224
5. Ganesh R, Suresh N, Vasanthi T. Neonatal diabetes: A case series. *Indian Pediatrics*. 2016;54(1):33-36.
6. Rubio-Cabezas O, Hattersley A, Njølstad P. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2014;15(S20):47-64.
7. Jiménez-Uscanga RD, Ordoñez-Gutiérrez EA, Jiménez-Urueta PS, Gómez-Guillermoprieto L. Diabetes mellitus neonatal. Seguimiento a largo plazo de un paciente. *Acta Pediatr Mex* 2010;31(6):274-280
8. Nyangabyaki-Twesigye C, Rugambwa Muhame M, Bahendeka S. Permanent neonatal diabetes mellitus - a case report of a rare cause of diabetes mellitus in East Africa. *African Health Sciences*. 2016;15(4):1339.
9. Rubio-Cabezas O, Hattersley A, Njølstad P. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2014;15(S20):47-64.
10. Yang Y, Chan L. Monogenic Diabetes: What It Teaches Us on the Common Forms of Type 1 and Type 2 Diabetes. *Endocrine Reviews*. 2016;37(3):190-222.
11. Gohar N, Rabie W, Sharaf S. Identification of insulin gene variants in neonatal diabetes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;30(9):1035-1040.
12. De Franco E, Flanagan S, Houghton J. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *The Lancet*. 2015;386(9997):957-963.
13. Anderson de la Llana S, Klee P, Santoni F. Gene Variants Associated with Transient Neonatal Diabetes Mellitus in the Very Low Birth Weight Infant. *Hormone Research in Paediatrics*. 2015;84(4):283-288.
14. Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia*. 2012;55(10):2631-2635.
15. Remedi M, Thomas M, Nichols C, Marshall B. Sulfonylurea challenge test in subjects diagnosed with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*. 2017;