

DIABETES MELLITUS NEONATAL. Caso Clínico

Marlene Roa¹, Zaira Quijada¹, Mariela Paoli¹, Lilia Uzcátegui¹, Yajaira Zerpa¹, Magaly Barrios²

¹Unidad de Endocrinología, Universidad de los Andes-IAHULA. ²Unidad de Neonatología, ULA-IAHULA. Mérida, Venezuela.

RESUMEN

Objetivos: Aumentar los conocimientos sobre la Diabetes Mellitus Neonatal (DMN), así como realizar su diagnóstico y tratamiento tempranos, a través de la presentación de un caso clínico.

Métodos: Se resume la historia clínica, se presentan los resultados de laboratorio, ecografía y tomografía computarizada (TAC), así como el manejo realizado. Se hace una revisión de la literatura.

Caso Clínico: Recién nacida femenina, quien ingresó a la unidad de cuidados intermedios neonatales por riesgo de sepsis debido a infección urinaria materna. Peso de 2600 g y talla de 47,5 cm, adecuados para la edad gestacional, y examen físico normal. Antecedentes familiares de tíos maternos y paternos con diabetes mellitus tipo 2. A los 9 días de nacida presentó pérdida de peso y poliuria, acompañadas de hiperglicemia (> 400 mg/dL). Gases arteriales y electrolitos: pH: 7,23, HCO₃⁻: 13,9 mEq/L, pCO₂: 30 mmHg, Ex base: -10, pO₂: 140 mmHg, Na⁺: 140 mEq/L, K⁺: 3,6 mEq/L, Cl⁻: 108 mEq/L. En la ecografía y TAC abdominal se descartó la presencia de defectos anatómicos pancreáticos predisponentes de la enfermedad. Función tiroidea y suprarrenal normal, Amonios negativos. Se diagnosticó DMN, por persistencia de hiperglicemias, se indicó tratamiento con insulina cristalina diluida en agua destilada a una dosis de 0,3 uds/kg/día (0,5-1 uds/día) obteniendo un adecuado control; posteriormente recibió insulina NPH por 2 semanas a la misma dosis. Fue dada de alta con glicemias < 200 mg/dL y se indicó administrar insulina NPH si las cifras de glicemia capilar alcanzaban un valor > 250 mg/dL. Actualmente tiene 2 años y 9 meses de edad, con valores de glicemias entre 70 y 160 mg/dL; no ha requerido insulina, por lo cual se confirma el diagnóstico de DMN transitoria.

Conclusiones: La DMN es una entidad clínico-patológica poco frecuente, que responde a la insulino terapia, pudiendo evolucionar en forma transitoria o permanente. Se debe descartar la presencia de anomalías congénitas predisponentes en todos los casos, así como disfunción hormonal.

ABSTRACT

Objectives: Increasing knowledge of the Neonatal Diabetes Mellitus (NDM), as well as conducting its early diagnosis and treatment, through the presentation of a clinical case.

Methods: The clinical history is summarized, and the results of laboratory, ultrasound and computed tomography (CT), as well as management realized are presented. A review of the literature is done.

Case report: A newly born female was admitted to the neonatal intermediate care unit for risk of sepsis due to maternal urinary tract infection. Weight of 2600 g and size of 47.5 cm, appropriate for gestational age, and normal physical examination. Family history of maternal and paternal uncles with type 2 diabetes mellitus. At 9 days old had a loss of weight and polyuria, accompanied by hyperglycemia (> 400 mg/dL). Aterial gases and electrolytes: pH: 7.23, HCO₃⁻: 13.9 mEq/L, pCO₂: 30 mmHg, former base: -10, pO₂: 140 mmHg, Na⁺: 140 mEq/L, K⁺: 3.6 mEq/L, Cl⁻: 108 mEq/L. In abdominal ultrasound and CT scan were ruled out the presence of pancreatic anatomical defects predisposing of the disease. The thyroid and adrenal function were normal, and amonios were negative. NDM was diagnosed, and for persistence of hyperglycemia, crystalline insulin, diluted in distilled water at a dose of 0.3 u/kg/day (0.5-1 u/day) was indicated, getting proper control; subsequently she received NPH insulin for 2 weeks at the same dose. She was released with glycemia <200 mg/dL and was indicated to administer insulin NPH if capillary glycemia reached a value >250 mg/dL. Currently, she has 2 years and 9 months of age, showing values of glycemia between 70 and 160 mg/dL; she has not required insulin, thus the diagnosis of transient NDM is confirmed.

Conclusions: NMD is a clinical and pathological uncommon entity, which responds to insulin and may evolve in transient or permanent form. We must rule out the presence of predisposing congenital abnormalities in all cases, as well as hormonal dysfunction.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus Neonatal (DMN), es una enfermedad rara, con una prevalencia de 1 por cada 300.000 recién nacidos¹⁻⁴. Fue descrita por primera vez en 1852 por Kitselle quien observó varios defectos genéticos sin una clara comprensión fisiopatológica del desorden⁵. Posteriormente, Ramsey en 1926⁶, reporta el caso de un infante a término de 4 semanas de vida, de peso bajo, que fue diagnosticado con diabetes y requirió insulina temporalmente, presentando recuperación a las 10 semanas. Así mismo, en 1995 Muhlendahl y Herknhoff⁴ identificaron y publicaron

13 casos de infantes con diabetes neonatal transitoria. Los pacientes generalmente son pequeños para la edad gestacional¹⁻³ y se caracterizan por la presencia de hiperglicemia dentro de las primeras semanas de vida⁷. La etiopatogenia de la DMN no es del todo clara y difiere de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) por la capacidad de recuperación de las células endocrinas del páncreas^{7,8}. La DMN puede ser transitoria (DNT) o permanente (DNP). La forma transitoria es más frecuente, conocida también como Hiperglicemia Neonatal Idiopática o Pseudodiabetes Mellitus Neonatal⁷, la cual desaparece luego de varias semanas o meses⁹.

Trabajo recibido en: Octubre 2007. Aceptado para publicación en: Diciembre 2007.

Dirigir correspondencia a: Dra. Marlene Roa. dra_lene@yahoo.es.

Requiere tratamiento con insulina por un tiempo no mayor de 12 meses^{7,10}. La forma permanente de la enfermedad es rara y aproximadamente un 33% de estos pacientes requieren insulinoterapia indefinidamente⁹, como también algunos pacientes, responden a las sulfonilureas, como se ha demostrado recientemente^{11,12}. La presentación clínica de ambas es similar y pueden diferenciarse sólo por el curso clínico de la enfermedad⁹. La importancia de esta entidad es que tienden a mostrar una alta recurrencia de diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 en los años siguientes, por lo cual requieren seguimiento.

CASO CLÍNICO

Recién nacida femenina de término, con peso de 2600 g. y talla de 47.5 cm, adecuados para su edad gestacional, quien ingresó a la unidad de cuidados intermedios neonatales por riesgo de sepsis debido a infección urinaria materna. Antecedente familiar de tío materno y paterno con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Presentó a las 20 horas de nacida distress respiratorio, distensión abdominal e hipotermia. Al examen físico frecuencia cardiaca de 122 por minuto, palidez y succión débil, hematología completa y glicemia normal (tabla I). A las 24 horas postingreso presentó mejoría clínica. A los 5 días de vida presenta pérdida

Tabla I: Resultados de Laboratorio.

Hematología y Glicemia Días de nacida:1	Gases arteriales Días de nacida: 8	Perfil Hormonal Días de nacida: 23
Hb:13,7(gr/dl)	pH: 7,23	Insulinemia: 2 UI /mL
Htc : 39,2(%)	HCO ₃ ⁻ : 13,9 (mEq/L)	Glicemia: 130 mg/dL
Leucocitos: 12.100 (cm3)	pCO ₂ : 30 mmHg	17-OHP: 18.42 ng/dL
Neutrofilos: 65,3%	Ex base: -10	TSH: 4.57 uUI/mL
Linfocitos: 27,8 (%)	pO ₂ : 140 mmHg	T4L: 1.23 ng/dL
Eosinófilos: 1,5 (%)	Na ⁺ : 140 mEq/L	
Plaquetas: 252.000 (cm3)	K ⁺ : 3,6 mEq/L	
Glicemia:77 (mg/dL)	Cl ⁻ : 108 mEq/L	

de peso, poliuria, deshidratación, ictericia, hiperglicemia (> 400 mg/dL), motivo por el cual fue valorado por Endocrinología; se indicó expansión con solución 0,9%, hidratación de mantenimiento a 120 cc/kg/día, fórmula sin lactosa y se solicitaron glicemia, gases arteriales y perfil hormonal (Tabla I). A los 8 días de nacida tiene gases arteriales y electrolitos compatibles con acidosis metabólica (Tabla I). Se hace diagnóstico de DMN y por persistencia de hiperglicemia se inicia tratamiento con insulina cristalina diluida en agua destilada a una dosis de 0,3 uds/kg/día (0,5-1 uds/día) obteniéndose un adecuado control; posteriormente recibió insulina NPH por 2 semanas a la misma dosis. En la ecografía y TAC abdominal se descartó la presencia de defectos anatómicos

pancreáticos predisponentes de la enfermedad. Función tiroidea y suprarrenal normal. (Tabla I). Se logran estabilizar los valores de glicemia con una dosis fija de NPH de 1 ud /día y 0.5 ud de insulina cristalina extra si las glicemias eran mayores de 200 mg/dL. Los requerimientos disminuyeron durante su hospitalización (Fig 1). Fue dada de alta con glicemias < 200 mg/dL y se indicó administrar insulina NPH (0,5 ud/día) si las cifras alcanzaban un valor > 250 mg/dL en sus glicemias capilares. Actualmente tiene 2 años y 9 meses de edad, con valores de glicemias entre 70 y 160 mg/dL (Fig 2); no ha requerido insulina, por lo cual se confirma el diagnóstico de DMN transitoria.

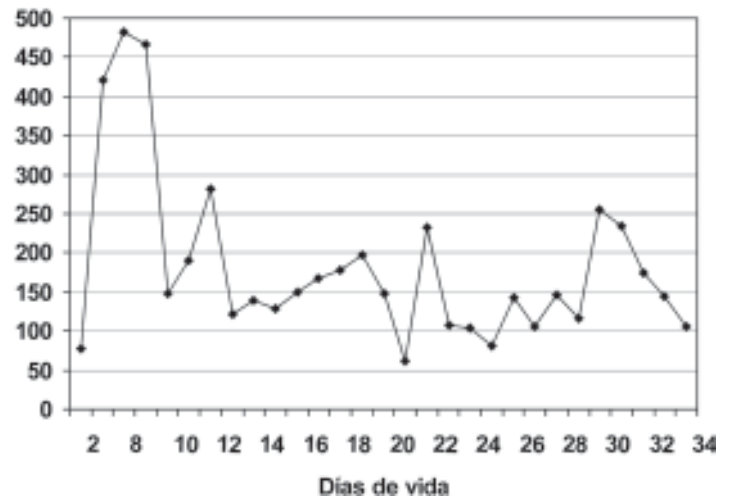


Fig. 1. Concentración de glicemia durante la hospitalización (mg/dL) e inicio de esquema de insulina cristalina diluida (1ª flecha), insulina NPH dosis fija (2ª flecha) e insulina cristalina según requerimiento (3ª flecha).

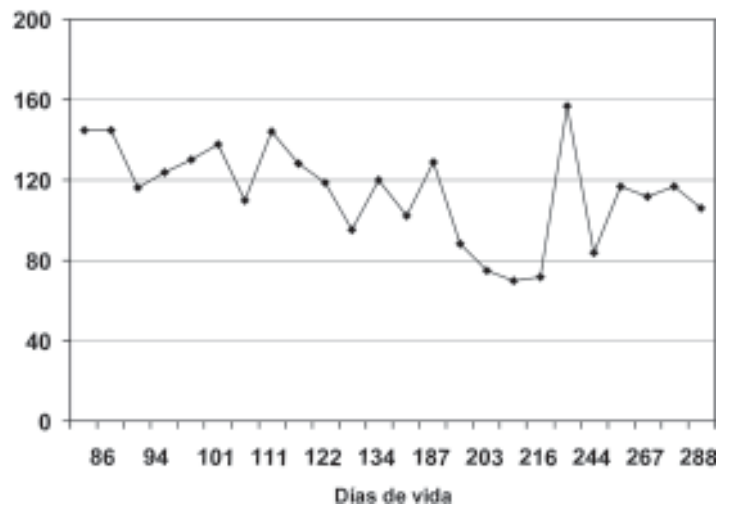


Fig. 2. Concentración de glicemia capilar extrahospitalario (mg/dL)

DISCUSIÓN

La DMN se define como la persistencia de hiperglicemia en el primer mes de vida, requiriendo insulina para su tratamiento por más de dos semanas⁵. Se caracteriza por presentar retraso de crecimiento intrauterino, lo cual es un reflejo de la deficiente secreción de insulina *in utero*, además de la aparición de hiperglicemia, glucosuria, poliuria osmótica, deshidratación, escasa ganancia ponderal y cetosis en los 10 primeros días de vida^{1,7}. El diagnóstico se confirma por la demostración de una hiperglicemia asociada a una baja concentración de insulina y de péptido C⁵. No se relaciona con la autoinmunidad, y de esta manera se diferencia de la etiopatogenia de la DM1⁸. El progreso de la ingeniería molecular ha permitido delinear las bases genéticas y bioquímicas de la DMN^{7,13,14}. Evidencias sugieren que cerca del 90% de la DNT puede ser identificada y que el mecanismo implicado es el resultado de sobre-expresión de una impronta y expresión de genes paternos en la región crítica del 6q24; dos genes imprintados (ZAC e HYMA) han sido identificados como posibles candidatos, así como también: la isodisomía uniparental paterna del cromosoma 6, la duplicación del 6q24 paterna y un defecto en la metilación de un CpG o en la isla sobrepuesta en el exón 1 de ZAC e HYMA⁵. A diferencia de la DNT, en la DNP su causa genética es menos conocida, ya que solo el 30% de los casos poseen un defecto genético; el mecanismo más común es la mutación del gen KCNJ11 que codifica la subunidad Kir6.2 y de una sub-unidad reguladora (SUR1) de los canales de ATP potasio; con menos frecuencia se han encontrado mutaciones de la glucoquinasa, factor promotor insulina tipo 1 y otras entidades raras^{5,11,15,16}. Aunque el mecanismo patogénico involucrado aún no es del todo claro, orienta hacia una falla de la célula ² pancreática de causa aún no precisa⁵.

Se describen dos entidades clínicas que se distinguen por su evolución: DNT y DNP. La DNT puede ser dividida en tres fases en su historia natural: fase 1: diabetes neonatal, fase 2: remisión aparente y fase 3 relacionada a diabetes tipo 2, ya que una proporción de pacientes puede desarrollar posteriormente diabetes a lo largo de su vida¹⁴. La DNP es rara y no tiene remisión⁹.

Los niños afectados son tratados con insulina corrigiéndose la hiperglicemia y obteniéndose ganancia ponderal significativa⁷. En algunos infantes el tratamiento con insulina puede durar semanas o meses presentando posteriormente hipoglicemias que conducen a la omisión de la insulina sin presentar hiperglicemia subsiguiente, constituyendo lo típico en la DNT⁷, datos que coinciden con nuestro caso, a diferencia de la DNP que requieren de insulino-terapia

indefinidamente⁹; algunos casos, en los que se les confirma la mutación en la subunidad Kir6.2 de los canales de ATP potasio asociados con epilepsia y retraso del desarrollo mental, se observó que al cambiar de terapia de insulina a sulfonilureas, los pacientes presentaron mejorías del control metabólico, calidad de vida y efecto beneficioso en las funciones neurológicas, debido a que las neuronas poseen receptor SUR 1^{11,12,17}. Sin embargo, no se excluye la posibilidad de que la reducción de la hipoglicemia también contribuya¹⁷.

Es importante excluir otras causas de hiperglicemia tales como bajo peso al nacer, drogas (corticosteroides, dopamina, diazóxido, entre otros), estrés secundario a hipoxia, ventilación mecánica, sepsis e intervenciones quirúrgicas e hiperglicemias secundarias a alteraciones metabólicas, a infusiones de glucosa o lípidos y defectos pancreáticos congénitos^{5,18}. En el caso clínico descrito la paciente no recibió ningún tratamiento hiperglicemizante y el distress respiratorio se presentó en las primeras 13 horas de nacida, con rápida mejoría clínica, probablemente secundario a hipotermia. En vista de que se describe recidiva de Diabetes Mellitus en los pacientes con DNT, es importante el seguimiento a largo plazo de la función pancreática, en forma continua y regular para su detección precoz, así como es crucial el soporte psicológico del entorno familiar y la atención cercana del mismo¹⁵.

CONCLUSIÓN

La DMN es una entidad clínica-patológica poco frecuente, que responde a la insulino-terapia pudiendo evolucionar en forma transitoria o permanente. A pesar de su baja incidencia, es importante realizar un buen diagnóstico ya que el grupo etario es vulnerable y se podrían presentar consecuencias deletéreas relacionadas con el retardo en su diagnóstico, tratamiento y seguimiento psicosocial. Se debe descartar la presencia de anomalías congénitas predisponentes en todos los casos, así como disfunción hormonal. Ambas patologías tienden a mostrar una relevancia por la alta recurrencia de DM1 o DM2 en los años siguientes, requiriendo seguimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Flechtner I, Vaxillaire M, Cavé H, Froguel P, Polak M. Neonatal diabetes: a disease linked to multiple mechanisms. *Arch Pediatr* 2007; 14:1356-1365
2. Blum D, Dorchy H, Mouraux T, Vamos E, Mardens Y, Kumps A, De Prez C, Heimann P, Fowler B, Baumgartner R, et al. Congenital absence of insulina cells in a neonate with diabetes mellitus and mutase-deficient methylmalonic acidemia. *Diabetologia* 1993; 36: 352-357.

3. Edidin D. Insulin dependancy after transient neonatal diabetes. *J Pediatr* 1993; 123:1019.
4. Von Mühlendahl KE, Herkenhoff H. Long term course of neonatal diabetes. *N Engl J Med* 1995; 333:704-708.
5. Jeha GS, Venkatesh MP, Edelen RC, Kienstra KA, Karaviti L, Fernandes CJ. Neonatal diabetes mellitus: patient reports and review of current knowledge and clinical practice. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18:1095-1102
6. Ramsey WR. Glycosuria of the newborn treated with insulin. *Trans Am Pediatr Soc* 1926;38:100-101.
7. Sperling MA. Neonatal diabetes mellitus: from understudy to center stage. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17:512-518.
8. Polak M, Shield J. Neonatal diabetes mellitus- genetic aspects 2004. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; 2:193-197.
9. Mitamura R, Kimura H, Murakami Y, Nagaya K, Makita Y, Okuno A. Ultralente insulin treatment of transient neonatal diabetes mellitus. *J Pediatrics* 1996; 128: 268-270.
10. Zarif M, Pildes RS, Vidyasagar D. Insulin and growth hormone responses in neonatal hyperglycemia. *Diabetes* 1976; 25: 428-433.
11. Koster JC, Cadario F, Peruzzi C, Colombo C, Nichols CG, Barbetti F. The G53D mutation in Kir6.2 (KCNJ11) is associated with neonatal diabetes and motor dysfunction in adulthood that is improved with sulfonylurea therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 as doi: 10.1210/jc.2007-1826. Disponible en <http://jcem.endojournals.org/cgi/rapidpdf/jc.2007-1826v1>.
12. Tamaro P. Neonatal diabetes. *Endocr Dev* 2007;11:70-82.
13. Polychronakos C. New insights into the genetics of neonatal diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4:19-22.
14. Temple IK, Shield JP. Transient neonatal diabetes, a disorder of imprinting. *J Med Genet* 2002; 39:872-875.
15. Sovik O, Tansek MZ, Sagen JV, Njølstad PR. Management of neonatal and infancy-onset diabetes mellitus. *Endocr Dev* 2007;11:94-105.
16. Letha S, Mammen D, Valampampil JJ. Permanent neonatal due to KCNJ11 gene mutation. *Indian J Pediatr* 2007;74:947-949.
17. Gurgel LC, Crispim F, Noffs MH, Belzunces E, Rahal MA, Moisés R. Sulfonylurea treatment in permanent neonatal diabetes due to G53D mutation in the KCNJ11 gene. *Diabetes Care* 2007; 30:e108.
18. Gurrieri A, Elías A, Espínola C, Jiménez J. Diabetes neonatal transitoria (DMN) Reporte de 1 caso. Procedente del 6º Congreso Paraguayo de Pediatría, Paraguay.1998; 1-6. Disponible en: [//a:\diabetes_20neonatal_20transitoria_20\(dmn\).htm](http://a:\diabetes_20neonatal_20transitoria_20(dmn).htm). Accesado el 25 de Junio 2005.