

## Reporte de caso

# Diabetes neonatal: reporte de caso y revisión de tema

## Neonatal diabetes: case report and topic review

Carlos Andrés Sánchez Pinzón<sup>a</sup>, Cindy Margarita Atencia Herrera<sup>b</sup>, María Margarita Sánchez Tordecilla<sup>c</sup>, María del Pilar Hoyos Zapata<sup>c</sup>, Mary Juliana Zapata Gelvez<sup>c</sup>, Juan David Vega Padilla<sup>d</sup>

a. Pediatra Neonatólogo y coordinador de la unidad neonatal. Centro Hospitalario Serena del Mar. Cartagena, Colombia.

b. Pediatra Neonatóloga. Centro Hospitalario Serena del Mar. Cartagena, Colombia.

c. Pediatra. Centro Hospitalario Serena del Mar. Cartagena, Colombia.

d. Médico Epidemiólogo. Universidad de Boyacá. Tunja, Colombia.

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 10 de enero de 2023

Aceptado: 07 de febrero de 2023

#### Editor Jefe

Fernando Suárez-Obando

#### Palabras clave:

Diabetes

Diabetes monogénica

Diabetes neonatal

Mutación del gen ABCC8.

### R E S U M E N

**Antecedentes:** La diabetes neonatal se define como hiperglicemia persistente que ocurre con mayor frecuencia antes de los seis meses de edad y su incidencia es de 1 caso por cada 90 000 a 160 000 nacimientos. La diabetes neonatal se asocia a variantes patogénicas en un único gen, causando hiperglicemia, restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, alteraciones en el neurodesarrollo y se clasifica en transitoria, permanente o sindrómica. Las insulinas son el tratamiento inicial; sin embargo, las sulfonilureas han demostrado ser eficaces para el control de la hiperglicemia ante etiología originada en los genes KCNJ11 y ABCC8. Las sulfonilureas mejoran la capacidad motora y el neurodesarrollo, principalmente si la enfermedad se relaciona con KCNJ11. **Reporte de caso:** Neonato de sexo masculino con diagnóstico de DN por hiperglicemia persistente a las tres semanas del nacimiento, en el que se confirmó la mutación del gen ABCC8. Se encuentra en seguimiento por un grupo multidisciplinar. El tratamiento se caracterizó por el uso de insulina glulisina, insulina glargina y la transición al manejo con sulfonilurea. Se ha logrado el control de la glicemia, sin compromiso en el neurodesarrollo y con un crecimiento satisfactorio en el seguimiento. **Conclusiones:** El presente reporte de caso describe el diagnóstico clínico y genético de la DN por mutación del gen ABCC8, donde se puede observar características clínicas propias de la enfermedad como restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, hiperglicemia que requiere tratamiento con insulinas, la confirmación diagnóstica por medio de genética médica y el tratamiento acorde con la transición del uso de insulinas al manejo con sulfonilurea.

\*Autor para correspondencia. Juan David Vega Padilla

Correo electrónico: ddavids89@hotmail.com

## A B S T R A C T

**Keywords:**

Diabetes  
Monogenic diabetes  
Neonatal diabetes  
ABCC8 gene mutation

**Background:** Neonatal diabetes is defined as persistent hyperglycemia that occurs most frequently before six months of age, and its incidence is 1 case per 90,000 to 160,000 births. Neonatal diabetes is associated with pathogenic variants in a single gene, causing hyperglycemia, intrauterine growth restriction, low birth weight, and neurodevelopmental abnormalities. It is classified as transient, permanent, or syndromic. Insulins are the initial treatment; sulfonylureas have proven effective for controlling hyperglycemia due to etiology originating in the KCNJ11 and ABCC8 genes. Sulfonylureas improve motor ability and neurodevelopment, primarily if the disease is related to KCNJ11. **Case report:** Male neonate diagnosed with neonatal diabetes due to persistent hyperglycemia three weeks after birth, in which the ABCC8 gene mutation was confirmed. A multidisciplinary group is monitoring him. Treatment was characterized by using insulin glulisine, insulin glargine, and the transition to management with sulfonylurea. Glycemic control has been achieved without compromise in neurodevelopment and with satisfactory growth at follow-up.

**Conclusions:** This case report describes the clinical and genetic diagnosis of DN due to ABCC8 gene mutation, where clinical characteristics of the disease can be observed, such as intrauterine growth restriction, low birth weight, hyperglycemia that requires treatment with insulins, diagnostic confirmation through medical genetics and treatment consistent with the transition from insulin use to sulfonylurea management.

## Introducción

La diabetes neonatal (DN) es una condición poco frecuente, con una incidencia estimada de 1 caso por cada 90 000 a 160 000 nacimientos (1). Se define por la aparición de hiperglicemia severa (habitualmente superior a 150-200 mg/dl) antes de los 6 meses de edad y con menor frecuencia entre los seis meses y el año de vida (2,3), en donde además, se han excluido otras causas de hiperglicemia y existe la necesidad de tratamiento para su control (1,2). La hiperglicemia en el recién nacido es debida en la mayoría de los casos a prematuridad, restricción del crecimiento intrauterino, soporte nutricional, sepsis, incremento en la cantidad de hormonas contrarreguladoras por estrés, uso de medicamentos como los beta-2 adrenérgicos, corticoides o infusiones de dextrosa (4,5). La hiperglicemia en el periodo neonatal es más común entre el tercer y quinto día después del nacimiento, y resuelve en la mayoría de los casos en los siguientes 2 a 3 días (5), sin embargo; cuando la hiperglicemia persiste por un periodo de tiempo superior, se debe realizar estudio genético para DN (4). El presente reporte de caso tiene como objetivo describir el diagnóstico, tratamiento y evolución clínica de un paciente con DN tratado por un grupo multidisciplinar de especialistas en el Centro Hospitalario Serena del Mar de la ciudad de Cartagena, Colombia.

## Reporte de caso

Paciente de sexo masculino de 46 días de nacido, hijo de madre de 31 años, G2P1C1V1, procedente y residente de Pivijay, Magdalena, Colombia. Producto de segunda gestación a término de 37,3 semanas, parto por cesárea de urgencias debido a oligoamnios y restricción del crecimiento intrauterino, atendido en una clínica de segundo nivel en la ciudad de Cartagena (19 de junio de 2022), pesó al nacer de 2145 g con longitud de 45 cm, adaptación neonatal espontánea, STORCH negativo. Egre-

só con la madre al día siguiente del parto y se encontraba en seguimiento por el programa de madre canguro.

Al cumplir los primeros 20 días de nacido presentó episodio de palidez mucocutánea generalizada y desconexión con el medio, por lo cual fue atendido en un centro pediátrico de Cartagena; donde fue diagnosticado con DN debido a hiperglicemia persistente (glicemias hasta de 526 mg/dl), fue hospitalizado entre el 17 y 26 de julio de 2022. Se dio egreso con insulina glulisina 0.3 UI diluidas en 1 cc de SSN para aplicación 0.3 cc subcutáneo cada 8 horas e insulina Glargina 1 UI subcutánea cada 24 horas.

Posteriormente el paciente es llevado nuevamente al servicio de urgencias de un hospital de segundo nivel en la ciudad de Cartagena, por cuadro clínico de 2 días de evolución consistente en tos húmeda paroxística, rinorrea hialina y estornudo asociado a palidez mucocutánea generalizada y desconexión con el medio de 1 a 3 minutos de duración. Toman glucometría en 256 mg/dl, dan manejo con oxígeno terapia y salbutamol inhalado; remiten a la unidad de cuidado intensivo neonatal de nuestra institución, Centro Hospitalario Serena del Mar. Ingresó paciente a la unidad en regulares condiciones generales, alerta, sin signos de dificultad respiratoria, presión arterial 65/36 mm Hg, PAM 45,6, frecuencia cardíaca 150 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 50 por minuto, peso 3 130 gr, longitud de 47 cm, perímetro cefálico de 35 cm. Sin otros hallazgos relevantes al examen físico.

Los paraclínicos de ingreso: Hemograma con leucocitos 7500  $\mu$ L, neutrófilos del 38,9%, linfocitos del 50.3 % plaquetas 664.000  $\mu$ L, glucosa 13 mg/dl, sodio 137 mEq/L, potasio 5.13 mEq/L, calcio 10.4 mg/dl, magnesio 2.11 mg/dl, procalcitonina 0.14 ng/ml, HbA1C 4.5 %, antígeno SARS-Cov-2 negativo, antígeno virus sincitial respiratoria positivo, antígeno adenovirus negativo, antígeno influenza negativo. Gases arteriales: PH 7.38 PO<sub>2</sub> 46 PCO<sub>2</sub> 45 Lactato 3.7. Radiografía de tórax: Silueta cardio tímica normal, infiltrados intersticiales bilaterales sin consolidación, sin compromiso parenquimatoso.

Se consideró paciente con antecedente de bajo peso al nacer por restricción del crecimiento intrauterino y diagnóstico de diabetes neonatal con cuadro de bronquiolitis aguda secundaria a infección por virus sincitial respiratoria, que adicionalmente presenta hipoglicemia en relación con el uso de insulina. Requirió mejora en el aporte de lactancia materna y bolos de dextrosa al 5 % (2 cc por kg) para resolución de la hipoglicemia, durante el periodo de hospitalización presentó glucometrías superiores a 200 mg/dl corregidas con esquema basal bolo y no cursó con signos de dificultad respiratoria, ni requerimientos de oxígeno a alto flujo. Se dio egreso 11 días después con insulina glargina 2.5 UI subcutánea cada 24 horas e insulina glulisina 0.5 unidades preprandiales en el caso de glucometrías superiores a 200 mg/dl.

Posteriormente, de manera ambulatoria, es valorado por genética médica quien solicita el panel dirigido de genes para diabetes neonatal compuesto por los genes: SLC19A2 (1q24.2), GLIS3 (9p24.2), RFX6 (6q22.1), PTF1A (10p12.2), APPL1 (3p14.3), GATA4 (8p23.1), GATA6 (18q11.2), GCK (7p13), MNX1 (7q36.3), HNF4A(20q13.12), ZFP57 (6p22.1), INS (11p15.5), PDX1 (13q12.2), KCNJ11 (11p15.1), NEUROD1 (2q31.3), NKX2-2 (20p11.22), NEUROG3 (10q22.1), PAX4 (7q32.1), FOXP3 (Xp11.23), IER3IP1 (18q21.1), PPARG (3p25.2), BLK (8p23.1), ABCC8 (11p15.1), HNF1A (12q24.31), HNF1B (17q12), WFS1 (4p16.1), KLF11 (2p25.1) y EIF2AK3 (2p11.2), a partir del cual se identificaron dos variantes patogénicas heterocigotas en el gen ABCC8 (11p15.1), del inglés: *ATP-binding cassette, subfamily c, member 8*, (Heterocigoto compuesto), soportando el diagnóstico de DN monogénica.

Se realizó además cariotipo bandeado G de alta resolución en sangre periférica que no identificó alteraciones cromosómicas estructurales o numéricas, la ecografía abdominal no presenta anomalías del páncreas, los marcadores de autoinmunidad para diabetes mellitus (DM) tipo 1 fueron negativos y los niveles de péptido C eran bajos. El paciente es valorado por endocrinología pediátrica el 9 de noviembre de 2022 quien indica terapia con glibenclamida fórmula magistral 2.5 mg/ml, para suministrar 0.4 ml a las 8 am y 0,4 ml a las 6 pm, con el objetivo de disminuir la dosis de insulina, se ajustó el tratamiento con insulina según sensor o glucometría, utilizando insulina glargina 1 UI (70 a 126 mg/dl) o 0.5 UI (glucometría menor a 70 mg/dl) e insulina glulisina 1 UI (70 a 126 mg/dl) o no aplicar si glucometría menor a 70 mg/dl. En la actualidad el paciente se encuentra en seguimiento por endocrinología pediátrica, en tratamiento dual con sulfonilurea e insulinas. No presenta deterioro del neurodesarrollo y su crecimiento es satisfactorio.

## Discusión.

La DN (MIM: 600937) hace parte del grupo de diabetes monogénicas, caracterizadas por la mutación en un único gen, responsable de la enfermedad (6), se han descrito más de 30 mutaciones genéticas relacionadas con DN, responsables de más del 85 % de los casos (7). La variante patogénica altera la función de las células beta del páncreas, afecta la secreción de insulina y provoca hiperglicemia (8). La DN se clasifica en transitoria, permanente o sindrómica (7). La DN transitoria ocurre en el 45 a 50 % de los casos (1,7,9), se caracteriza por hiperglicemia, ausencia de cetoacidosis diabética y restricción del cre-

cimiento en los primeros días o semanas de vida (9). En la DN transitoria se presenta disminución progresiva en los requerimientos de insulina y se observa la remisión de la enfermedad de forma general antes de los 18 meses de vida (1,7), con un 50 % de riesgo de reaparición en la adolescencia o en el inicio de la vida adulta (2,6,7). En el 70 % de los casos, la sobreexpresión de genes en el locus 6q24 es la causa más común de la DN transitoria (afectando la metilación de los genes *PLAGL1/ZAC* y *HYMAI*) (9) y en el 25 % de los pacientes; la segunda causa más frecuente es la mutación en los genes *KCNJ11* y *ABCC8* (5,9).

El gen *KCNJ11* codifica la proteína Kir6.2, que forma la membrana interna del canal de potasio dependiente de ATP, la otra subunidad es un complejo regulador externo formado por proteínas *SUR1*, codificadas por el gen *ABCC8* (10). La hiperglicemia en la mutación 6q24 aparece en el 100 % de los casos antes de los tres meses y en las mutaciones *KCNJ11* y *ABCC8* aparece en el 66% de los casos antes de los 6 meses (2).

En la DN la restricción del crecimiento intrauterino y el bajo peso al nacer ocurren en todos los grupos genéticos, con pesos al nacer que oscilan entre 2 000 a 2 500 gr y se origina por el déficit de insulina que afecta el crecimiento fetal (1,2), siendo más frecuente en las variantes patogénicas de los genes localizados en el locus 6q24, que en comparación con las variantes patogénicas de los genes *KCNJ11* y *ABCC8* (2). La variante patogénica asociada a 6q24 se relaciona también a hipoglicemia en el periodo de remisión, macroglosia, hernia umbilical, sordera, malformaciones renales, epilepsia, anemia no autoinmune e hipotiroidismo (2,5).

La DN permanente se caracteriza por hiperglicemia persistente antes de los 6 meses de vida y requiere tratamiento de por vida (3,11). Las manifestaciones clínicas incluyen; retardo en el crecimiento intrauterino, hiperglicemia, glucosuria, poliuria osmótica, deshidratación grave y retraso en el crecimiento (3,5,9,11). Los niveles de péptido C y de insulina pueden ser bajos o indetectables. La hemoglobina glucosilada no es una herramienta adecuada para el diagnóstico debido a la mayor proporción de hemoglobina fetal (3). La DN permanente ocurre en aproximadamente en el 45 % de los casos (6) y es causada principalmente por mutaciones que afectan el canal de potasio dependiente de voltaje; *KCNJ11* 31 %, *INS* 16 %, *ABCC8* 13 % y *GCK* 3 % (9).

La mediana de presentación ocurre a las 9.6 semanas de vida, en los casos con variantes patogénicas de los genes *KCNJ11* y *ABCC8* (5,12). La cetoacidosis diabética se observa entre el 30 al 70 % de los casos en el momento del diagnóstico (5,9,12). Los pacientes con mutaciones en los genes *KCNJ11* y *ABCC8* tienen un 20 a 25 % de riesgo de compromiso neurológico (2,3), en el que se describe: déficit de atención con hiperactividad, trastornos del sueño, retraso en el desarrollo y convulsiones (2). El síndrome de DEND, sigla del inglés: developmental delay, epilepsy, neonatal diabetes (MIM: 618856) se caracteriza por la triada de alteraciones severa en el desarrollo, epilepsia y DN, se denomina síndrome de DEND intermedio en los casos de DN con ausencia de convulsiones y retardo en el desarrollo de menor severidad (2,5). Las alteraciones en el gen de la insulina (*INS*) favorecen a la muerte de las células beta del páncreas y son la segunda causa de DN per-

manente (9,12). La mutación INS se diagnostica en promedio a las 10 semanas de vida y en el 30 % se asocia a cetoacidosis (12).

Existe una gran variedad de síndromes asociados a la DN (5). El más frecuente corresponde al síndrome de Wolcott-Rallison (MIM: 226980), enfermedad autosómica recesiva secundaria a variantes patogénicas del gen EIF2A (2p11.2), caracterizada por diabetes insulino dependiente no autoinmune asociada con displasia esquelética, falla hepática y retraso del crecimiento (13). Es la causa más frecuente de DN de aparición temprana en pacientes con padres consanguíneo (5,13).

Otros síndromes descritos son menos frecuentes, como el síndrome IPEX (MIM: 304790), del inglés *immunodysregulation, polyendocrinopathy, and enteropathy, x-linked*, trastorno ligado al cromosoma X, secundario a variantes patogénicas del gen FOXP3 (Xp11.23) (14); el síndrome de Fanconi-Bickel (227810), enfermedad autosómica recesiva desarrollada por variantes patogénicas del gen SCL2A2 (3q26.2), caracterizada por disfunción hepática, hiperglicemia e hipergalactosemia; el síndrome de Wolfram (MIM: 22300), enfermedad autosómica recesiva por variantes patogénicas del gen WFS1 (4p16.1) que se asocia a atrofia óptica y sordera, además de otros síndromes con variantes en los genes EIF2S3, GCK, GLIS3, RFX6, IER3IP1 y MNX1 (5,9).

El tratamiento inicial de la DN requiere de la corrección de la cetoacidosis, de los trastornos hidroelectrolíticos, la sepsis y la reducción de la hiperglicemia sin ocasionar episodio de hipoglicemia (5,11). El tratamiento con insulina debe ser suministrado cuando los niveles de glicemia son mayores a 180-200 mg/dl (11). Los pacientes con DN y descompensación por hiperglicemia requieren infusiones de insulina cristalina endovenosa (11), en dosis inicial de 0.02 UI por Kg por hora con medición de los niveles de glucometría cada hora (12). El ajuste en la infusión de insulina cristalina se debe realizar en incrementos de 0.01 UI por Kg por hora cuando la hiperglicemia persiste por arriba de 200-250 mg/dl o reducciones de la dosis a razón de 0.01 UI por Kg por hora (5,12) con el objetivo de mantener la glicemia entre 150 a 200 mg/dl, valores menores a 150 mg/dl se asocian a mayor riesgo de hipoglicemia (11).

En los casos en que la hiperglicemia persiste después del inicio de la vía oral, se debe realizar la transición a insulina subcutánea. La dosis total diaria de insulina varía entre 0,29 UI a 1,4 UI por Kg día (11,15), repartida en un 30 % para la insulina basal y un 70% para la insulina de acción rápida (11). Las insulinas análogas de acción rápida como lispro, aspart o glulisina se encuentran recomendadas para aplicación 3 a 4 veces al día en dosis inicial de 0.1 a 0.15 UI por Kg dosis cuando la glucometría preprandial es mayor a 200 mg/dl (5). En el caso de la insulina de acción prolongada como la insulina glargina, la dosis de inicio recomendada es de 0.2 UI a 0,4 UI por Kg para aplicación una o dos veces al día (5). En las situaciones en que las dosis de insulina sean muy bajas ( $\leq 0.02$  UI/h o bolos  $\leq 0.2$  UI) se debe realizar diluciones y suministrar la insulina por medio de bomba de infusión subcutánea para la prevención de la hipoglicemia (5,11,15).

Las sulfonilureas actúan sobre en canal de potasio dependiente de ATP, favoreciendo la secreción de insulina por parte de las células beta del páncreas (5). El tratamiento con sulfoni-

lureas es efectivo para tratar la hiperglicemia en pacientes con DN por mutaciones en los genes KCNJ11 y ABCC8 (5,10,11) y disminuye el compromiso neurológico por mejoras en la función motora y cognitiva, principalmente en pacientes con mutación KCNJ11(10). La Glibenclamida es la sulfonilurea de elección para el tratamiento de la DN (5). La dosis de Glibenclamida en tratamiento conjunto con insulina debe iniciar con 0.1 mg por Kg día (4) e incrementar de forma escalonada hasta 2 mg por Kg día o más (10), el objetivo es disminuir de forma progresiva la necesidad de insulina hasta que se logre discontinuar ( en los casos que respondan al tratamiento con sulfonilurea) (4,10).

## Conclusión

El presente reporte de caso describe el diagnóstico clínico y genético de la DN por mutación del gen ABCC8, donde se puede observar características clínicas propias de la enfermedad como restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, hiperglicemia que requiere tratamiento con insulinas, ausencia de cetoacidosis, la confirmación diagnóstica por medio de genética médica y el tratamiento acorde con la transición del uso de insulinas al manejo con sulfonilurea. Se espera que este caso pueda aportar una representación típica de la práctica clínica para la sospecha, diagnóstico y tratamiento de la DN en el ámbito nacional.

## Agradecimientos

Se agradece a la madre del paciente por permitir la documentación del caso.

## Conflictos de interés

Los autores del manuscrito declaran no tener conflictos de interés.

## REFERENCIAS

- Hammoud B, Greeley SAW. Growth and development in monogenic forms of neonatal diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2022, vol. 29, no 1, p. 65-77.
- Beltrand J, Busiah K, Vaivre-Douret L, Fauret AL, Berdugo M, Cavé H, Polak M. Neonatal diabetes mellitus. *Front Pediatr* 2020, p 602.
- De León DD, Stanley CA. Permanent Neonatal Diabetes Mellitus. 2008 Feb 8 [updated 2016 Jul 29]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
- Harris A, Naylor RN. Pediatric monogenic diabetes: a unique challenge and opportunity. *Pediatr Ann* 2019, 48(8), e319-e325.
- Dahl A, Kumar S. Recent advances in neonatal diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020, vol. 13, p. 355.
- Tamaroff J, Kilberg M, Pinney SE, McCormack S. Overview of atypical diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2020, 49(4), 695-723.

7. De Franco E. Neonatal diabetes caused by disrupted pancreatic and  $\beta$ -cell development. *Diabet Med* 2021, vol. 38, no 12, p. e14728.
8. Pipatpolkai T, Usher S, Stansfeld, PJ, Ashcroft FM. New insights into KATP channel gene mutations and neonatal diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2020, 16(7), 378-393.
9. Nicolaidis NC, Kanaka-Gantenbein C, Papadopoulou-Marketou N, Sertedaki A., Chrousos GP, Papassotiriou I. Emerging technologies in pediatrics: the paradigm of neonatal diabetes mellitus. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2020, 57(8), 522-531.
10. Letourneau LR, Greeley SAW. Precision medicine: Long-term treatment with sulfonylureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations. *Curr Diab Rep* 2019,19(8), 1-9.
11. Zübario lu AU, Bülbül A, Uslu HS. Neonatal Diabetes Mellitus. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul* 2018, 52(2), 71.
12. Lemelman MB, Letourneau L, Greeley SAW. Neonatal diabetes mellitus: an update on diagnosis and management. *Clin Perinatol* 2018, 45(1), 41-59.
13. Julier C, Nicolino M. Wolcott-Rallison syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010 Nov 4;5:29. .
14. Ben-Skowronek I. IPEX Syndrome: Genetics and Treatment Options. *Genes (Basel)*. 2021 Feb 24;12(3):323.
15. Rabbone I, Barbetti F, Gentilella R, Mossetto G, Bonfanti R, Maffei C, Iafusco D, Piccinno E. Insulin therapy in neonatal diabetes mellitus: a review of the literature. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Jul;129:126-135.