

I. Arroyo Carrera, J.A. Lozano Rodríguez,
A.R. Barrio Sacristán, F.J. Arroyo Díez,
V. Carretero Díaz

An Esp Pediatr 1998;48:657-659.

Introducción

La diabetes mellitus es una entidad poco frecuente en el período neonatal, aunque la literatura ya describe en el año 1852 el primer caso en el hijo del autor⁽¹⁾. Los estudios poblacionales existentes en la bibliografía revisada ofrecen una prevalencia similar, de 1 por cada 600.000 recién nacidos en Alemania⁽²⁾ y 1 por 400.000 en el Reino Unido⁽³⁾ y Suecia⁽⁴⁾.

Existen dos formas, una transitoria en la cual es posible suspender el tratamiento con insulina después de un período variable de tiempo, no mayor de 12 meses, y otra permanente en la cual la insulino terapia se necesita indefinidamente. No existen diferencias entre la presentación clínica y los datos analíticos iniciales de ambas formas, siendo únicamente la evolución dinámica de la función de las células β pancreáticas la que establecerá el diagnóstico diferencial de ambas⁽⁴⁻⁵⁾. Aunque no existen en la actualidad datos etiopatogénicos definitivos, podemos postular que ambas formas son diferentes manifestaciones de la misma entidad clínica con distinta evolución en base a la severidad del caso.

La forma transitoria representa aproximadamente el 70% de los casos descritos^(3-4,6) existiendo en la actualidad más de 70 casos publicados^(2-4,7) de esta forma, dos casos corresponden a la literatura española⁽⁸⁻⁹⁾.

La mayoría de los pacientes son términos de bajo peso para la edad gestacional que desarrollan hiperglucemia, glucosuria y signos de deshidratación sin cetonuria o débil⁽²⁻¹⁰⁾. En aproximadamente un tercio de los mismos existe historia familiar de diabetes mellitus tipo II^(4,6) aunque muy raro en los padres. Precisan tratamiento con insulina, salvo muy pocas excepciones⁽⁴⁾, durante un período variable de tiempo con resolución espontánea y completa de la hiperglucemia antes de los 12 meses de vida⁽²⁻¹⁰⁾.

Presentamos un caso atípico de diabetes mellitus neonatal transitoria (DMNT) al tratarse de un recién nacido de peso adecuado para la edad gestacional, hijo de madre diabética, que no presentó clínica de debut.

Caso clínico

Varón, hijo de madre de 35 años de edad, quintigesta, cua-

Diabetes mellitus neonatal transitoria

tro hijos previos normales, tres de ellos macrosómicos al nacimiento, diagnosticada de diabetes mellitus a los 31 años en tratamiento desde entonces con antidiabéticos orales, en la gestación previa y en la actual insulino terapia con buen control metabólico ($HbA_{1c} < 6\%$ durante toda la gestación actual). Padre de 33 años de edad, sano.

Parto hospitalario, eutócico a las 38 semanas de edad gestacional. Apgar 1' = 9. 5' = 10. Somatometría al nacimiento: peso 3.230 g. (P 75). Talla 50 cm. (P 50-75). Perímetro cefálico 33 cm. (P 25-50). Presentó polipnea sin signos de dificultad respiratoria durante las primeras 36 horas de vida. Recibió aporte parenteral con glucosa a 4 mg/kg/minuto durante las primeras 24 horas de vida, posteriormente aporte oral exclusivo con fórmula adaptada en cantidad adecuada para su edad. Glucemia de control a las 24 horas de vida 116 mg/dl, a las 48 horas 167 mg/dl, en días posteriores mantiene cifras de glucemias previas a tomas entre 100 y 200 mg/dl con glucosuria +/++++. A los 10 días de vida glucemia 303 mg/dl con glucosuria +++++ y cetonuria negativa, motivo por el que es trasladado a nuestra Unidad; en las 24 horas previas al traslado glucemias > 200 mg/dl. No presentó sintomatología clínica.

Al ingreso exploración física normal, excepto hidrocele derecho, no signos de deshidratación sin pérdida ponderal con respecto al nacimiento, no cetonuria ni acidosis. Se inicia perfusión de insulina a 0,05 U/kg/hora. A las 24 horas se pasa a insulina regular subcutánea cada 6 horas (0,25 U/kg/dosis). Ante mal control de la cifra de glucemia se cambia a los 8 días de iniciado el tratamiento a insulina NPH subcutánea cada 12 horas (0,25 U/kg/dosis) consiguiéndose buen control de la glucemia, permite disminución progresiva de la dosis de insulina hasta suspensión a los 32 días de vida.

Analítica previa a insulino terapia: insulinemia 4,67 (μ U/ml), péptido-C 0,59 ng/ml, ambas cifras bajas para la hiperglucemia simultánea (236 mg/dl en nuestro laboratorio). Cortisol, ACTH, GH y TSH normales para la edad. No se detectaron anticuerpos antiisletos pancreáticos ni antiinsulínicos. Los antígenos de histocompatibilidad HLA B27, DR3 y DR4 fueron negativos. Insulinemia a los 42 días de vida (10 días después de finalizar el tratamiento con insulina) 22,02 (μ U/ml con glucemia simultánea 111 mg/dl. Prueba de sobrecarga oral de glucosa normal a los 4 y 6 meses de vida, siendo también normales las cifras de insulinemia y péptido-C, tanto basales, como durante la so-

Sección de Neonatología. Hospital "San Pedro de Alcántara". Cáceres.
Correspondencia: Ignacio Arroyo Carrera. Sección de Neonatología. Hospital "San Pedro de Alcántara". Avda. Millán Astray s/n. 10003 Cáceres.
Recibido: Octubre 1997
Aceptado: Marzo 1998

brecarga oral.

Se ha realizado seguimiento del paciente hasta la edad actual, 35 meses de vida, sus cifras de glucemia y su respuesta a la sobrecarga oral de glucosa permanecen normales sin procesos intercurrentes de interés. El crecimiento y el desarrollo psicomotor son adecuados para su edad.

Discusión

La etiopatogenia de la DMNT es desconocida. No existen datos que apoyen una resistencia a la insulina: nunca se han demostrado cifras elevadas de insulina⁽³⁻⁵⁾ ni anticuerpos anti-insulina⁽¹⁰⁾, los niveles de péptido-C son muy bajos⁽³⁻⁶⁾ y los pacientes responden a dosis bajas de insulina. Sólo existe en la literatura revisada un caso⁽⁷⁾ de diabetes permanente desarrollada a los 13 años después de presentar una DMNT en el que existe una resistencia familiar a la insulina, ésta podría jugar un papel en la patogénesis del desarrollo ulterior de la diabetes permanente.

La patogenia más comúnmente aceptada es inmadurez funcional de las células β pancreáticas, la respuesta de secreción de insulina de estos pacientes es muy similar a las células β fetales demostrando una respuesta diferencial a diferentes secretagogos de insulina: no hay respuesta a glucosa^(6,12-13) y tolbutamida^(6,12) pero sí a cafeína⁽¹²⁾. De manera progresiva mejora la función de las células β , tal como demuestra el aumento de los niveles de péptido-C y la respuesta de insulina a una sobrecarga oral de glucosa⁽¹¹⁾, es posible disminuir hasta suspender el tratamiento con insulina, incluso antes que las respuestas secretorias de insulina sean normales lo cual ocurre meses después con cifras de glucemia en ayuno normales así como las respuestas de insulina y glucosa a la sobrecarga oral^(10-12,14).

La mayoría de los casos de DMNT son esporádicos, pero existe un porcentaje significativo de casos familiares: tres hijos varones de padres no consanguíneos⁽¹³⁾, tres hijos del mismo padre y diferentes madres⁽¹⁵⁾, dos pares de gemelos varones⁽²⁾, un padre y su hijo⁽¹⁶⁾ y varios casos con consanguinidad⁽³⁻⁴⁾. Todos estos casos familiares no responden a un único patrón de herencia mendeliana.

En los últimos años existen evidencias de la existencia de un mecanismo de *imprinting* que podría explicar la etiología de la entidad, éste es un mecanismo de regulación genética que conlleva una diferente expresión del material genético dependiendo si el material ha sido heredado del padre o de la madre. Se han descrito tres pacientes^(3,17) no relacionados con DMNT y disomía uniparental de origen paterno para el cromosoma 6, estos dos raros hallazgos no parecen debidos al azar pues representan el 25% de los casos con DMNT en los que se buscó el fenómeno⁽³⁾. Además, el hallazgo de una duplicación no balanceada 6q22-23 de origen paterno en un paciente⁽³⁾ con DMNT sugiere que ahí se localiza la región crítica. Otro paciente⁽¹⁸⁾ con una duplicación no balanceada 6q23-24 de origen paterno apoya esta localización, así como el estudio de una familia con DMNT familiar que muestra ligamiento a un marcador en esta región 6q22-23⁽¹⁷⁾. Si el defec-

to en esta entidad se expresa sólo en el alelo paterno, tanto la disomía uniparental de origen paterno del cromosoma 6, como las duplicaciones paternas de la región crítica de dicho cromosoma producirían el mismo efecto. Puede postularse que la DMNT es debida a la sobreexpresión de un gen con *imprinting* localizado en 6q22-23⁽³⁾.

Aunque las características de nuestro paciente no corresponden a las descritas en la mayoría de los casos, pues no existe retraso de crecimiento intrauterino, es hijo de madre diabética insulino dependiente durante la gestación y no presentó sintomatología de debut, creemos, que no se trata de una entidad distinta, sino de manifestaciones menos frecuentes que forman parte del espectro de la enfermedad y que ya han sido descritas previamente^(2-4,6,8).

No hemos encontrado en la literatura por nosotros revisada ningún caso cuya madre fuera insulino dependiente durante la gestación, sí en un caso de diabetes mellitus neonatal permanente cuya madre fue diagnosticada a las 12 semanas de vida⁽¹⁹⁾; sí es frecuente, como se ha referido previamente, aproximadamente en un tercio de los casos, la historia familiar de diabetes mellitus tipo II en familiares no de primer grado^(4,6).

En el seguimiento a largo plazo de estos pacientes se ha visto que un porcentaje significativo de los mismos, diecisiete en la literatura revisada^(2-4,10,14-15,20), desarrollan una diabetes permanente entre los 5 y los 22 años. Ninguno de estos pacientes en los que se ha realizado^(3,10,14,20) presentan anticuerpos anti-células de los islotes ni son homocigotos para los alelos del locus HLA con susceptibilidad para la diabetes tipo I, incluso dos de ellos^(7,14) tienen el haplotipo DR2 que se asocia con una relativa resistencia a la diabetes. Estos pacientes, donde no se evidencia autoinmunidad, presentan una diabetes mellitus con etiopatogenia diferente a la diabetes tipo I representando probablemente una entidad nosológica distinta.

La frecuencia real de esta asociación entre diabetes permanente después de DMNT es desconocida por lo que estos pacientes deben seguirse evolutivamente a largo plazo con valoración periódica de la función de las células β para diagnosticar el posible desarrollo de una diabetes y establecer el tratamiento antes del inicio de las manifestaciones clínicas.

Bibliografía

- 1 Kitselle JF. *J Kinderheilk* 1852; **18**:313.
- 2 Von Mühlendahl KE, Herkenhoff H. Long-term course of neonatal diabetes. *N Engl J Med* 1995; **333**:704-708.
- 3 Shield JPH, Gardner RJ, Wadsworth EJK et al. Aetiopathology and genetic basis of neonatal diabetes. *Arch Dis Child* 1997; **76**:F39-F42.
- 4 Fösel S. Transient and permanent neonatal diabetes. *Eur J Pediatr* 1995; **154**:944-948.
- 5 Cavallo L, Mautone A, Laforgia N, Fiore R, Zuppinger K, Schettini F. Neonatal diabetes mellitus: evaluation of pancreatic β -cell function in two cases. *Helv Paediatr Acta* 1987; **42**:437-443.
- 6 Gentz JCH, Cornblath M. Transient diabetes of the newborn. *Adv Pediatr* 1969; **16**:345-363.
- 7 Shield JPH, Baum JD. Transient neonatal diabetes and later onset diabetes: a case of inherited insulin resistance. *Arch Dis Child* 1995; **72**:56-

- 57.
- 8 Ureta A, Jiménez M, Arroyos A, Alonso JA, Sánchez de León L, Félix V. Diabetes transitoria neonatal. *An Esp Pediatr* 1980; **13**:619-624.
 - 9 García-Muñoz F, Reyes D, Tejera C, Santana C, Siles C. Diabetes neonatal transitoria. *Acta Pediatr Esp* 1996; **54**:613-614.
 - 10 Gottschalk ME, Schatz DA, Clare-Salzler M, Kaufman DL, Ting GSP, Geffner ME. Permanent diabetes without serological evidence of autoimmunity after transient neonatal diabetes. *Diabetes Care* 1992; **15**:1273-1276.
 - 11 Blethen SL, White NH, Santiago JV, Daughaday WH. Plasma somatomedins, endogenous insulin secretion, and growth in transient neonatal diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; **52**:144-147.
 - 12 Pagliara AS, Karl IE, Kipnis DB. Transient neonatal diabetes: Delayed maturation of the pancreatic beta cell. *J Pediatr* 1973; **82**:97-100.
 - 13 Milner RDG, Ferguson AW, Naidu SH. Aetiology of transient neonatal diabetes. *Arch Dis Child* 1971; **46**:724-726.
 - 14 Weimerskirch D, Klein DJ. Recurrence of insulin-dependent diabetes mellitus after transient neonatal diabetes: A report of two cases. *J Pediatr* 1993; **122**:598-600.
 - 15 Coffey JD, Killelea DE. Transient neonatal diabetes mellitus in half sisters. A sequel. *Am J Dis Child* 1982; **136**:626-627.
 - 16 Wilson S. Transient neonatal diabetes. *Nurs Times* 1991; **87**:44-45.
 - 17 Temple IK, Gardner RJ, Robinson DO et al. Further evidence for an imprinted gene for neonatal diabetes localised to chromosome 6q22-q23. *Hum Mol Genet* 1996; **5**:1117-1121.
 - 18 Pivnik EK, Qumsieyh MB, Tharapel AT, Summitt JB, Wilroy RS. Partial duplication of the long arm of chromosome 6: a clinically recognisable syndrome. *J Med Genet* 1990; **27**:523-526.
 - 19 Widness JA, Cowett RM, Zeller WP, Susa JB, Rubenstein AH, Schwartz R. Permanent neonatal diabetes in an infant of an insulin-dependent mother. *J Pediatr* 1982; **100**:926-929.
 - 20 Briggs JR. Permanent non-insulin dependent diabetes mellitus after congenital transient neonatal diabetes. *Scott Med J* 1986; **31**:41-42.