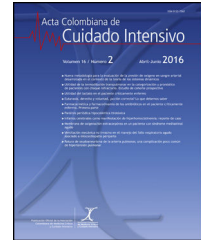




Acta Colombiana de Cuidado Intensivo

www.elsevier.es/acci



REPORTE DE CASO

Diabetes mellitus neonatal permanente, variante del gen *KCNJ11*: Reporte de caso

Angélica María Mendoza Caballero^{a,*}, Carlos Alberto Gallón Arango^b,
Ricardo León Sánchez Consuegra^c, Belkis Palacio Villalba^d,
Merly Bustillo Barrios^e, William Alejandro Quessep Mendoza^f
y Ronil José Mercado López^f

^a *Pediatría, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia*

^b *Medicina crítica y cuidados intensivos pediátricos, Clínica General del Norte, Barranquilla, Colombia*

^c *Neonatología, Clínica General del Norte, Barranquilla, Colombia*

^d *Centro de investigación, Miembro del grupo de investigación GEIS, Clínica General del Norte, Barranquilla, Atlántico, Colombia*

^e *Endocrinología Pediátrica, Clínica General del Norte, Barranquilla, Atlántico, Colombia*

^f *Pediatría, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Atlántico, Colombia*

Recibido el 2 de noviembre de 2023; aceptado el 20 de marzo de 2024

PALABRAS CLAVE

Diabetes neonatal;
Hiperglicemia;
Gen *KCNJ11*;
Insulina;
Sulfonilurea

Resumen La diabetes mellitus neonatal es una enfermedad hereditaria monogénica en el 80-90% de los casos. Se presenta de dos formas: una transitoria, por lo general en la primera semana de vida, caracterizada por la asociación de hiperglicemia y restricción del crecimiento intrauterino; y una permanente, que cursa con hiperglicemia severa y cetoacidosis, manifestándose antes de los seis meses de vida. Las formas clínicas dependen de la variación genética, la cual es identificada a través de la secuenciación del exoma completo. El tratamiento se basa en la corrección de la hiperglucemia con insulina, así como el manejo con sulfonilureas a dosis altas, considerándose un tratamiento exitoso, seguro y efectivo para pacientes con diabetes neonatal permanente. Se presenta el caso de un lactante de un mes y 26 días de vida, quien cursa con un cuadro de cetoacidosis diabética, encontrándose en delicadas condiciones generales, al que se le instauró manejo con insulino terapia con adecuada respuesta de alteraciones metabólicas y neurológicas; se confirmó mutación del gen *KCNJ11*, que sugiere diabetes mellitus neonatal permanente. En la actualidad el paciente se encuentra en tratamiento con glibenclamida, no presenta deterioro del neurodesarrollo y su crecimiento es satisfactorio. Concluimos que todo paciente menor de seis meses con diagnóstico de diabetes mellitus, independientemente de las manifestaciones clínicas, debe ser estudiado con pruebas genéticas o estudios moleculares con

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: angelicamendoza-19@hotmail.com (A.M. Mendoza Caballero).

<https://doi.org/10.1016/j.acci.2024.03.001>

0122-7262/© 2024 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

el fin de identificar mutaciones asociadas que determinarán la gravedad de la enfermedad y, por consiguiente, realizar un diagnóstico temprano, tratamiento oportuno y evitar complicaciones o secuelas a largo plazo.

© 2024 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Neonatal Diabetes;
Hyperglycemia;
KCNJ11 gene;
Insulin;
Sulfonylurea

Permanent Neonatal Diabetes Mellitus, variant of the *KCNJ11* gene: Case report

Abstract Neonatal diabetes mellitus is a monogenic hereditary disease in 80-90% of cases. It presents in two forms: a transient one, generally in the first week of life, characterized by the association of hyperglycemia and intrauterine growth restriction; and a permanent one that presents with severe hyperglycemia and ketoacidosis that manifests before 6 months of life. Clinical forms depend on genetic variation, which is identified by whole exome sequencing. The right treatment is based on the correction of hyperglycemia with insulin, as well as management with high doses of sulfonylureas. This case shows an infant, 1 month and 26 days old, who presents with diabetic ketoacidosis initially in delicate general condition; who was treated with insulin therapy with an adequate response to the metabolic and neurological alterations; *KCNJ11* gene mutation was confirmed, suggesting permanent neonatal diabetes mellitus. Currently the patient is being treated with glibenclamide, there is no deterioration in neurodevelopment and his growth is satisfactory. We conclude that all patients under 6 months of age with a diagnosis of diabetes mellitus, regardless of the clinical manifestations, should be studied with genetic or molecular tests to identify associated mutations that will determine the severity of the disease and therefore allow to make an early diagnosis, timely treatment and avoiding long-term complications.

© 2024 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La diabetes mellitus neonatal (DMN CIE10:P702) es una enfermedad hereditaria monogénica en el 80-90% de los casos¹, se presenta de dos formas: una transitoria, que generalmente se manifiesta en la primera semana de vida, caracterizada por la asociación de hiperglicemia con restricción del crecimiento intrauterino²; y una permanente, que cursa con hiperglicemia severa y cetoacidosis, asociada con insulina circulante insuficiente o nula antes de los seis meses de vida (edad media: 7 semanas; rango: desde el nacimiento hasta las 26 semanas) y raramente entre los seis meses y el primer año de edad³. La patogenia de la enfermedad se explica por dos mecanismos principales: malformación del páncreas con alteración de las células secretoras de insulina o función anormal de la célula β pancreática existente. En la actualidad se han reportado alrededor de 23 alteraciones genéticas relacionadas con esta patología^{1,3}. Tiene una incidencia de aproximadamente 1 de cada 90.000-160.000 nacidos vivos y es mayor en países occidentales con altos índices de matrimonios consanguíneos. En cuanto a la prevalencia debida a la mutación del gen *KCNJ11*, esta es incierta; los estudios informan mutaciones entre el 34-64% de los pacientes con diabetes neonatal permanente (DMNP)^{4,5}.

Para el diagnóstico se debe realizar una prueba genética confirmatoria cuando se presente alguna de las siguientes condiciones:

1. Lactantes con hiperglicemia insulino dependiente.
2. Controles de glicemia superiores 250 mg/dl que persisten entre 7 a 21 días de vida, luego de descartar otras posibles etiologías.
3. Hiperglicemia severa (> 1.000 mg/dl), sin causa aparente, independientemente de la clínica.
4. Lactantes menores de seis meses de edad con diagnóstico de diabetes mellitus, o entre seis meses y un año cuando cursa con manifestaciones extrapancreáticas y/o no hay evidencia de autoinmunidad del páncreas y/o múltiples trastornos autoinmunes o antecedentes familiares inusuales o defectos congénitos asociados⁵.

Las formas clínicas de la DMN dependen de la variación genética, así como el pronóstico y tratamiento dependen del gen afectado, el cual es identificado a través de la secuenciación de exoma completo⁶. Los avances en genética han permitido disponer de pruebas más eficientes y completas y son un pilar fundamental debido a los beneficios que brinda a los pacientes afectados, por lo que estarían indicadas en todos los casos de diabetes mellitus diagnosticados antes de los 12 meses de edad¹.

El presente reporte de caso describe la evolución clínica de un paciente con DMNP que inicialmente cursa con una cetoacidosis diabética, una presentación clínica poco usual por sus manifestaciones y resultados en la bioquímica sanguínea, aunque con buena respuesta clínica al manejo

instaurado, confirmando patología endocrina de base con estudios genéticos.

Reporte de caso

Lactante masculino de 1 mes y 26 días de vida, hijo de madre de 47 años de edad, producto de fertilización *in vitro* con alto riesgo obstétrico, nace de 39 semanas por cesárea, peso al nacer: 2.950 g, talla al nacer: 48 cm, buena adaptación neonatal, egreso con la madre. Antecedentes patológicos: cólicos del lactante y reflujo gastroesofágico. Antecedente familiares: línea materna, tía diabética; línea paterna, bisabuelos diabéticos. Inicio de cuadro clínico caracterizado por alzas térmicas no cuantificadas asociadas a deposiciones líquidas de escasa cantidad, consultan al servicio de Urgencias donde diagnostican infección de vías urinarias confirmada por urocultivo (*Escherichia coli* multi-sensible), tratada con antibioticoterapia de amplio espectro (gentamicina-amikacina) por tres días; se egresa con cefalexina oral. Sin embargo, inmediatamente en casa, cursa con múltiples crisis caracterizadas por postura tónica que progresa a movimientos clónicos bilaterales generalizados de corta duración; los padres acuden por consulta externa, donde además refieren aparente intolerancia a fórmulas lácteas, dado por aumento en número de deposiciones y pérdida de peso. El paciente es enviado al servicio de Urgencias por encontrarse hipoactivo, taquipneico, taquicárdico, febril y con signos de deshidratación grado III; ingresa a unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) con parámetros de ingreso que reportaron (tabla 1) hemograma normal, ionograma con hipernatremia severa, hipercloremia e hipermagnesemia, perfil lipídico con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia; hiperglicemia, cetonemia, cetonuria, función hepática alterada, gases arteriales con acidosis metabólica severa, lactato aumentado, hiperamonemia, función renal alterada, tiempos de coagulación en rango normal, PCR no reactiva.

El manejo inicial fue para la corrección de la cetoacidosis y los trastornos hidroelectrolíticos, se indicó fluidoterapia e infusión de insulina cristalina endovenosa a dosis inicial de 0,01 UI por kg/hora con el objetivo de mantener la glicemia entre 150 a 200 mg/dl.

Paciente con mejoría de alteraciones metabólicas a las 24 horas, es valorado por endocrinología pediátrica, que inicia esquema subcutáneo con insulina de acción prolongada (detemir) a dosis de 0,11 UI/kg/día cada 24 horas; durante su estancia en UCIP cursa con niveles de glucemias fluctuantes con tendencia a la hipoglicemia, por lo que se indicó bomba de infusión de insulina; alrededor del día 40, paciente con mejoría de controles de glicemia, por lo que se inicia manejo con sulfonilureas tipo glibenclamida a dosis de 0,1 mg con adecuada respuesta clínica que permite la suspensión definitiva de insulina a los 10 días.

Es importante resaltar que el abordaje diagnóstico multidisciplinario incluyó evaluación por Genética y Neurología, considerando patologías como error innato del metabolismo, aciduria orgánica, glucogenosis y encefalopatía metabólica, por lo que se solicitaron estudios de extensión como tomografía axial computarizada (TC) de cráneo simple, resonancia magnética (RM) de cerebro con espectroscopía y punción lumbar para establecer vía metabólica asociada,

con resultados dentro de la normalidad; Endocrinología Pediátrica sugiere estudios moleculares (genes *ABCC8* y *KCNJ11*) para confirmar diagnóstico, establecer pronóstico y tratamiento; la secuenciación del exoma completo identifica estado de heterocigosis la variante patogénica c.175G>A; p. Val59Met en el gen *KCNJ11* relacionada con susceptibilidad a DMNP, con o sin características neurológicas, con un patrón de herencia autosómico dominante. Paciente egresa en tratamiento con glibenclamida, sin efectos adversos posterior a los tres meses, no presenta deterioro del neurodesarrollo y su crecimiento es satisfactorio.

Discusión

La DMNP está asociada a una alteración genética que afecta el canal de potasio sensible ATP, se han encontrado mutaciones asociadas al gen *KCNJ11* que se atribuyen a la forma permanente en el 30-66% de los casos, con herencia autosómica dominante. Este gen codifica la subunidad kir6.2, localizada en el canal de potasio en las células beta pancreáticas; tras la captación de glucosa se produce un incremento de ATP/ADP a nivel intracelular, provocando el cierre de los canales ATP de potasio, ocasionado la despolarización de la membrana celular con posterior apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje, que conlleva a la entrada del mismo a nivel intracelular liberando la insulina; en los pacientes que presentan alteración a nivel del gen *KCNJ11* no hay cierre de los canales de potasio y, por consiguiente, no hay ingreso de calcio para la liberación de insulina⁵.

El fenotipo de esta patología está asociado a la severidad de la mutación y expresión del gen. El principal síntoma es la hiperglucemia marcada, bajo peso al nacer, lo que denota la ausencia de la liberación de insulina; a nivel del sistema nervioso se presenta retraso en el neurodesarrollo, alteración del patrón del sueño, trastorno del aprendizaje y epilepsia como complicaciones tardías; por lo anterior, es imperativo realizar diagnósticos neuropsiquiátricos. Se han descrito casos de pacientes con la mutación y desarrollo de este tipo de trastornos; así mismo, se debe tener en cuenta la tríada clásica del síndrome de DEND (diabetes neonatal, retraso del desarrollo neurológico, epilepsia) asociada a la mutación en el gen *KCNJ11*⁷.

El diagnóstico genético es importante debido a que determina la gravedad de la enfermedad y repercute en el manejo terapéutico. De León¹, Gole³, Hattersley⁸, entre otros, manifiestan que estos pacientes podrían recibir solo tratamiento con sulfonilureas y no quedar insulino dependientes, como lo menciona Park⁹, quien sugiere que la bomba de insulina es un modo seguro y eficaz para tratar la DMN y su utilización temprana puede acortar la duración de las estancias hospitalarias, pensando en lo difícil que es dosificar la insulina y al estrecho margen terapéutico entre hipoglucemia e hiperglucemia que podrían repercutir en el desarrollo neurológico del lactante. Tonini¹⁰ propone como opción en los pacientes con DMNP y mutación *KCNJ11* una transición de la insulina a la sulfonilurea, considerando que el uso de bombas con sistema automatizados de administración de insulina (AID) y monitorización remota de pacientes, permite un buen control glicémico y posibilita una transición exitosa con sulfonilurea, minimizando los picos de hipergli-

Tabla 1 Evolución de paraclínicos realizados durante estancia en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

Paraclínico	Ingreso	6 horas	12 horas	24 horas	48 horas
Sodio (mmol/L)	173	175	182	154	140
Potasio (mmol/L)	5,6	4,5	3,5	2,5	3,1
Calcio (mmol/L)	1,2	1,0	1,3	1,17	1,2
Magnesio (mmol/L)	3,34	3,01	2,14	1,36	1,33
Cloro (mmol/L)	126	132,9	145	120	121
Glucosa (mg/dL)	1130	869	450	180	170
Creatinina (mg/dL)	0,67	0,29	0,45	0,37	0,36
BUN (mg/dL)	52,7	46,1	33,5	16,2	9,2
Urea (mg/dL)	110	98,7	71,6	34,6	19
Triglicéridos (mg/dL)	2345	3835	1813	714	198
Colesterol (mg/dL)	225	275	216	190	172,4
Cetonas en orina (mg/dL)	50	50	40	30	Negativo
Cetonas en sangre (mmol/L)	80	80	72	50	Negativo
TGP (UI/L)	1.735	161,8	131,1	85,9	70
TGO (UI/L)	1.475	121,2	70,2	52,9	54,1
PH	6,94	7,13	7,25	7,30	7,44
PCO2 (mmHg)	10	22	25	26	28,3
HCO3 (mmol/L)	6,0	12	13	16	19,1
BE	-20	-17	-15	-13	-5
PO2 (mmHg)	96	98	97	100	118,5
Ácido láctico (mg/dL)	4,11	3,09	3,14	2,03	2,01
PCR (mg/dL)	0,33	0,31	0,37	0,43	0,30
Amonio (mmol/L)	214,2	559,3	150	80	40

BUN: nitrógeno ureico en sangre; TGP: transaminasa glutámico pirúvica; TGO: transaminasa glutámica oxalacética; PCO2: presión parcial dióxido de carbono; HCO3: bicarbonato; PO2: presión parcial de oxígeno; PCR: proteína C reactiva.

cemia, hipoglicemia y, sobre todo, mejor calidad de vida al paciente y familiares¹¹; teniendo en cuenta que el 90% de los pacientes toleran con éxito el cambio de la insulina a las sulfonilureas orales a dosis altas, actualmente es un tratamiento apropiado para pacientes con DMNP; esta terapia es segura y altamente efectiva, manteniendo un excelente control glucémico durante al menos 10 años; como consecuencia un gran porcentaje de pacientes podrían suspender el manejo con insulina^{12,13}.

Según el reporte descrito por Sánchez¹⁴, es importante prevenir las complicaciones agudas secundarias, tales como cetoacidosis diabética y la hipoglucemia, así como las tardías anteriormente descritas, instaurando tratamiento agresivo, control frecuente de las concentraciones de glucosa en sangre al menos cuatro veces al día y evaluaciones periódicas del desarrollo. Posterior a 10 años, se indican pruebas de detección anuales para descartar complicaciones crónicas de la diabetes mellitus, incluido un uroanálisis para detectar microalbuminuria y un examen oftalmológico para descartar retinopatía.

Cabe resaltar que dentro de la literatura existente encontramos diferentes formas de presentación de acuerdo a la variante reportada en los estudios genéticos, como lo es el caso descrito por Gole³ en el año 2018, sobre un paciente de origen paquistaní de 22 días de vida, quien cursa con signos de dificultad respiratoria y deshidratación severa, el estudio diagnóstico reveló hiperglucemia con cetoacidosis grave (glucosa: 907 mg/dL, pH de los gases en sangre: 6,84, HCO₃⁻: 6 mmol/L), que se manejó con líquidos intravenosos (IV) y administración de insulina IV, se realiza prueba genética que identifica mutación del gen *KCNJ11* (p.P254Q), que conduce

a diabetes mellitus neonatal transitoria, que en este caso desaparece a los 10 meses de vida.

También encontramos el reportado por Poon¹⁵ en el 2022, quien describe un paciente que cursó con diabetes mellitus neonatal y cetoacidosis diabética a los 10 meses de edad con autoanticuerpos pancreáticos indetectables a lo largo de su vida, lo que conllevó a realizar pruebas genéticas a los 13 años de edad, encontrándose una variante heterocigótica C42R, en el gen *KCNJ11*¹⁵.

El presente reporte de caso describe el diagnóstico clínico y genético de la DMNP por mutación del gen *KCNJ11* con una variante patogénica no descrita anteriormente, que se manifiesta como una cetoacidosis diabética con control satisfactorio al iniciar manejo con insulina y posterior seguimiento con sulfonilurea. Una fortaleza importante es que se abarcaron todos los diagnósticos diferenciales posibles para este grupo etéreo, lo cual demuestra un manejo integral y direccionado para la patología; sin embargo, una de las más grandes limitaciones fue la demora en la realización y reporte de los estudios genéticos.

Conclusión

Concluimos que todo paciente menor de seis meses con diagnóstico de DMN, independientemente de las manifestaciones clínicas, debe ser estudiado con pruebas genéticas o estudios moleculares, que permitan identificar mutaciones asociadas que determinarán la gravedad de la enfermedad, y por consiguiente, nos orientarán hacia un diagnóstico temprano, tratamiento oportuno proporcionando terapias que

puedan administrarse por vía oral, así como evitar complicaciones o secuelas a largo plazo.

Financiación

Este reporte de caso no recibió financiación económica para su realización.

Conflicto de intereses

No se declaran conflictos de intereses para este artículo.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Leticia Martínez Ariza, endocrinóloga pediatra, por sus valiosos aportes en cuanto al diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente.

Bibliografía

1. De León DD, Stanley CA. Permanent Neonatal Diabetes Mellitus. 2008 Feb 8 [updated 2016 Jul 29]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1447/>
2. Polak M, Cavé H. Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:12. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-2-12>.
3. Gole E, Oikonomou S, Ellard S, De Franco E, Karavanaki K. A Novel KCNJ11 Mutation Associated with Transient Neonatal Diabetes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2018;10:175–8. <http://dx.doi.org/10.4274/jcrpe.5166>.
4. Flanagan SE, De Franco E, Lango Allen H, Zerah M, Abdul-Rasoul MM, Edge JA, et al. Analysis of transcription factors key for mouse pancreatic development establishes NKX2-2 and MNX1 mutations as causes of neonatal diabetes in man. *Cell Metab.* 2014;19:146–54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2013.11.021>.
5. Letourneau LR, Greeley SAW. Congenital forms of diabetes: the beta-cell and beyond. *Curr Opin Genet Dev.* 2018;50:25–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gde.2018.01.005>.
6. Pun P, Clark R, Wan KW, Peverini R, Merritt A. Neonatal Diabetes Mellitus: The Impact of Molecular Diagnosis. *Neoreviews.* 2010;11:e306–10. <http://dx.doi.org/10.1542/neo.11-6-e306>.
7. Helmi MAM, Hussain S. Severe Developmental Delay, Epilepsy and Neonatal Diabetes (DEND) Syndrome: A Case Report. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2020;35:125–8. <http://dx.doi.org/10.15605/jafes.035.01.22>.
8. Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. *Diabetes.* 2005;54:2503–13. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.54.9.2503>.
9. Park JH, Kang JH, Lee KH, Kim NH, Yoo HW, Lee DY, et al. Insulin pump therapy in transient neonatal diabetes mellitus. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;18:148–51. <http://dx.doi.org/10.6065/apem.2013.18.3.148>.
10. Tonini G, Bizzarri C, Bonfanti R, Vanelli M, Cerutti F, Faleschini E, et al. Sulfonylurea treatment outweighs insulin therapy in short term metabolic control of patients with permanent neonatal diabetes mellitus due to activating mutations of the KCNJ11 (KIR6.2) gene. *Diabetologia.* 2006;49:2210–3. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-006-0329-x>.
11. Madani HA, Fawzy N, Aff A, Abdelghaffar S, Gohar N. Study of KCNJ11 Gene Mutations in Association with Monogenic Diabetes of Infancy and Response to Sulfonylurea Treatment in A Cohort Study in Egypt. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2016;12:157–60. <http://dx.doi.org/10.4183/aeb.2016.157>.
12. Bertrand J, Busiah K, Vaivre-Douret L, Fauret A, Berdugo M, Cavé H, et al. Neonatal Diabetes Mellitus. *Front Pediatr.* 2020;8. <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2020.540718>.
13. Bowman P, Sulen Å, Barbetti F, Bertrand J, Svalastoga P, Codner E, et al. Effectiveness and safety of long-term treatment with sulfonylureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations: an international cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:637–46. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30106-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30106-2).
14. Sánchez Pinzón CA, Atencia Herrera CM, Sánchez Tordecilla MM, Hoyos Zapata MP, Zapata Gelvez MJ, Vega Padilla JD. Diabetes neonatal: reporte de caso y revisión de tema. *Pediatr.* 2023;56:e430. <http://dx.doi.org/10.14295/rp.v56i2.430>.
15. Poon SW, Chung BH, Tsang MH, Tung JY. Successful transition from insulin to sulphonylurea in a child with neonatal diabetes mellitus diagnosed beyond six months of age due to C42R mutation in the *KCNJ11* gene. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2022;31:168–71. <http://dx.doi.org/10.1297/cpe.2022-0013>.