

Diabetes neonatal transitoria y cardiopatía congénita tipo pseudo-Fallot: a propósito de un caso

M.Á. Palomero Domínguez, E. Moreno Gómez, F. Domínguez Santurino, P. Gutiérrez Martí, J.A. Pichardo Peña, O. Domínguez García¹

Servicio de Pediatría. Hospital «Nuestra Señora del Prado». Talavera de la Reina (Toledo).

¹Servicio de Cardiología Infantil. Hospital «Virgen de la Salud». Toledo

Resumen

Exponemos el caso de un recién nacido de 36 semanas de gestación y un peso al nacimiento de 1.680 g, que presenta a las 10 h de vida hiperglucemias de 500 mg, por lo que precisa tratamiento con insulina regular en perfusión continua. En su evolución se observa una cardiopatía, pseudo-Fallot, consistente en una comunicación interauricular tipo *ostium secundum*, una comunicación interventricular perimembranosa amplia y una estenosis pulmonar severa, que tolera bien y se trata con furosemida y aporte oral de potasio. A los 30 días de vida se administra insulina en forma de bolos cada 6 h y en la actualidad recibe insulina NPH cada 12 h, con buenos controles glucémicos. Los valores plasmáticos de insulina y péptido C son bajos y la hemoglobina glucosilada a los 2 meses de vida es normal.

Palabras clave

Hiperglucemia, diabetes neonatal, cardiopatía

Abstract

Title: Transient neonatal diabetes and congenital cardiopathy pseudo-Fallot type: report of a case

We present a newborn male of 36 weeks of gestation and a weight at birth of 1680 g. with an onset of hyperglycemia of 500 mg at ten hours of life, requiring treatment with regular insulin in continued perfusion. In his development a Pseudo-Fallot cardiopathy is observed, consisting of ostium secundum type ASD (atrial septal defect), wide perimembranous ASD, and severe pulmonary stenosis, that he tolerates well and that is being treated with furosemide and oral contribution of K. At 30 days of age, he receives bolus insulin every 6 hours and at present, NPH insulin every 12 hours, with good glycemic controls. The plasmatic values of insulin and C-peptide are low and the glycosylated hemoglobin at two months of life is normal.

Keywords

Hyperglycemia, neonatal diabetes, cardiopathy

Introducción

La diabetes mellitus neonatal insulino dependiente (DMN) es una enfermedad poco común, que ocurre con una frecuencia de un caso por cada 500.000-600.000 recién nacidos vivos^{1,2}. Suele iniciarse durante las 6 primeras semanas de vida², que es un rasgo diferencial entre las dos formas de DMN, más precoz en la forma de diabetes neonatal transitoria (DNT), y más tardío en la diabetes neonatal permanente (DNP). Afecta por igual a ambos sexos^{3,4}.

La DNT está causada por una dosis doble de un gen en el cromosoma 6q24 que normalmente se expresa sólo a partir de la copia paterna⁵; por tanto, la enfermedad se transmite por vía paterna, aunque el padre no tiene por qué estar afectado²; en cambio, la etiología de la DNP es más heterogénea y puede estar causada por mutaciones en los genes que codifican los factores de transcripción de la insulina.

La DNP se debe más frecuentemente a una mutación heterocigota activadora en el gen *KCNJ11* que codifica la subuni-

dad Kir6.2 del canal del K⁺ sensible al ATP de la célula beta⁶, y la mayoría de estos casos se debe a mutaciones esporádicas^{5,7,8}. Estos niños, además de la diabetes y el retraso del desarrollo somático, presentan debilidad muscular, epilepsia y signos dismórficos: sutura metópica prominente, ptosis palpebral, boca girada hacia abajo y contracturas de las piernas⁵.

Por el contrario, las mutaciones homocigotas, en la DNP, inactivadoras del gen *KCNJ11* que codifica la subunidad Kir6.2, causan una hipoglucemia hiperinsulinémica persistente familiar de la infancia^{4,5}.

La hiperglucemia suele ser el primer síntoma de alarma de la enfermedad y su nivel puede variar entre 250 y 2.500 mg⁹, acompañándose de glucosuria intensa; no es habitual la cetosis, aunque puede haber una acidosis metabólica leve. Tampoco hay alteración de los niveles de sodio/potasio y la insulina plasmática siempre es baja e incluso indetectable, por lo que se precisa la administración de insulino terapia regular en los primeros días para el control de dicho trastorno^{3,10-12}.

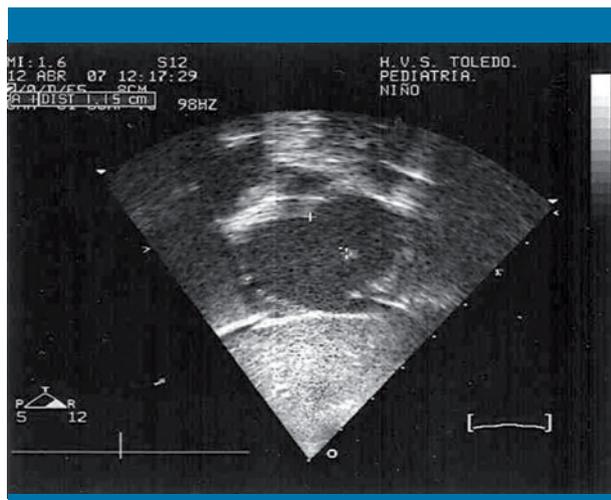


Figura 1. Comunicación interauricular tipo ostium secundum muy amplia

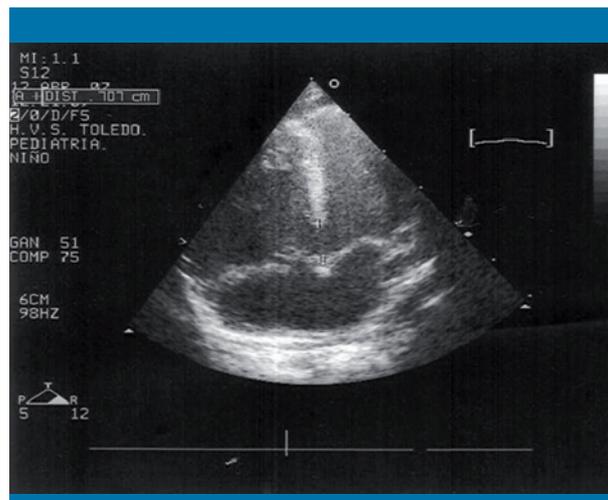


Figura 2. Comunicación interventricular perimembranosa grande

En la DNT la duración del trastorno varía de días a meses, y el pronóstico es bueno, a pesar de que el 40% de los pacientes acaba desarrollando en la adolescencia una recurrencia de la diabetes, pero suele ser leve y no requiere tratamiento^{2,5,13}.

Las DNP tienen peor pronóstico, tanto las formas derivadas de una mutación heterocigota, por las dismorfias somáticas y deficiencias funcionales, como las formas homocigotas, inactivadoras del gen *KCNJ11*, que causan hipoglucemia hiperinsulinémica de una forma persistente, sobre todo en la infancia. Actualmente estas formas de DNP, causadas por mutaciones en Kir6.2, responden a dosis altas de sulfonilureas por vía oral, que estimulan la secreción de insulina^{5,14,15}.

Esta forma de DNP tiene una estrecha semejanza con el leprechaunismo, que puede presentar episodios de hipoglucemia o hiperglucemia junto con hiperinsulinemia neonatal, debido a una extrema resistencia a la insulina, y se acompaña de un cuadro dismórfico congénito consistente en un retraso del crecimiento intrauterino y una dismorfia facial, característica que le ha dado nombre (*leprechauns*, duende considerado «el zapatero de las hadas», según la tradición folclórica irlandesa)^{16,17}.

Caso clínico

Recién nacido de una segunda gestación de padres rumanos, sanos y no consanguíneos. El primer embarazo fue un aborto de 2 meses.

El embarazo fue controlado, con serologías negativas y ecografías normales; *Streptococcus agalactiae* negativo; el parto fue espontáneo, cefálico-vaginal a las 36 semanas. La amniorrexis se produjo 2 h antes y el líquido amniótico era claro. El niño pesó al nacer 1.680 g (<percentil 3) y presentó un test de Apgar de 8/9.

En la exploración presenta un aceptable estado general, con buena vitalidad, color sonrosado, leve acrocianosis y llanto vigoroso, sin disnea. La piel tenía signos de inmadurez, la cabeza presentaba una frente huidiza, la sutura metópica estaba abierta, los medios oculares eran transparentes, no presentaba cataratas, los pabellones auriculares estaban bien configurados e implantados, el paladar íntegro, las ventanas nasales permeables, el tórax tenía una configuración normal, se detectaba un soplo cardíaco en el mesocardio de pequeña intensidad, el abdomen era blando, sin visceromegalias; la exploración neurológica fue normal, el signo de Ortolani negativo; los genitales eran masculinos, con hipospadias balánico y los testes en bolsas.

De la analítica practicada, el hemograma y el perfil iniciales resultaron normales; la glucemia era de 100 mg.

A las 4 h de vida presentaba los siguientes parámetros: glucemia 104 mg; Na/K 128/4,4; pH 7,26; CO₂H 17,5; EB -9,5. A las 6 h de vida mostraba una glucemia de 144 mg, y a las 8 h una glucemia de 468 mg, por lo que se pauta insulino terapia i.v. en perfusión continua, con la que se consigue un descenso de las cifras de glucemia a las 12 h a 180 mg, y a las 24 h a 70 mg. El cociente Na/K a las 24 h era de 132,6/ 5,11. A los 6 días las cifras de tripsina eran de 8 ng/mL. A los 35 días el paciente presentaba una insulinemia de 2,76 µU/mL (rango: 6-27) y un valor de péptido C de 0,78 ng/mL (rango: 0,9-4). La hemoglobina glucosilada era del 5%, y el cariotipo 46 XY. Está pendiente de realizarse un estudio del gen de la DN.

Se practica una ecocardiografía a los 19 días, que constata un cortocircuito bidireccional a través del defecto del TIA, y un cortocircuito I-D de baja velocidad a través del defecto del TIV.

No se identifica flujo del ductus. El flujo es normal en la aorta descendente, es decir, con una comunicación interauricular-

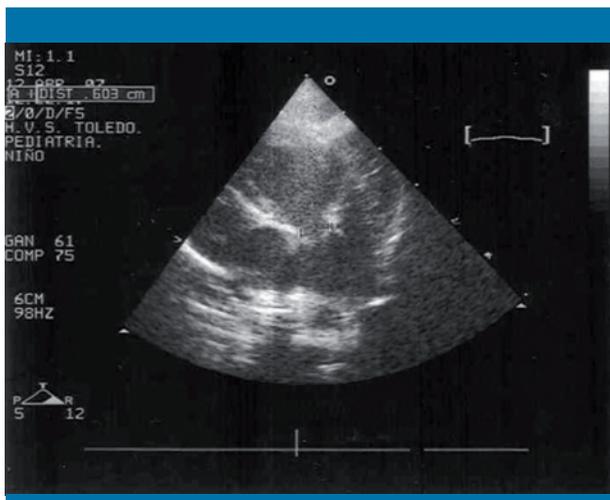


Figura 3. Estenosis pulmonar valvular moderada-severa

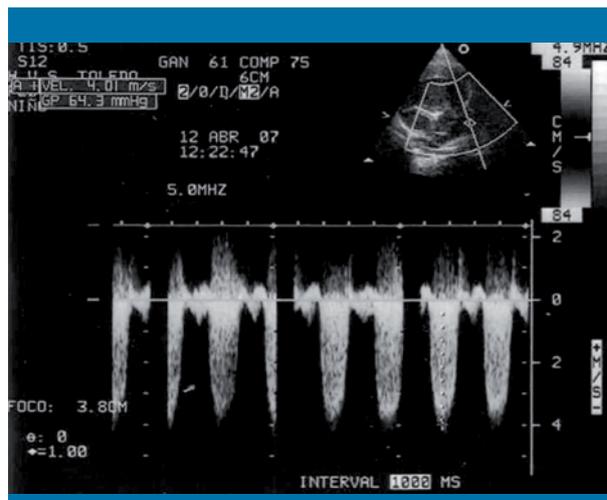


Figura 4. Estenosis pulmonar valvular moderada-severa

lar tipo *ostium secundum* muy amplia (figura 1), una comunicación interventricular perimembranosa grande (figura 2), y una estenosis pulmonar valvular moderada-severa (figuras 3 y 4).

En su evolución tras una pauta de insulina i.v. en perfusión continua, en dosis de 0,05 UI/kg/h, ajustándose dosis según la evolución de la monitorización de las glucemias, la gasometría no sufrió ninguna alteración, no presentó cetosis en ningún momento ni alteraciones hidroelectrolíticas.

Se controló la glucemia, por lo que a los 18 días de edad la insulina se administra en forma de bolos s.c. en dosis de 0,5 UI/6 h ante glucemias superiores a 175 mg, disminuyendo los requerimientos de insulina, y a los 38 días se pasa el tratamiento a insulina NPH en dosis de 0,5 UI/12 h, requerimientos que también disminuyeron hasta 0,2 UI/12 h.

En la actualidad, a los 2 meses de vida, el paciente presenta una ganancia ponderal adecuada, con una somatometría de 2.970 g de peso y 51 cm de talla. La exploración neurológica es normal.

El paciente presentó cardiopatía sin signos de insuficiencia cardiaca; no obstante, en los primeros días de vida precisó tratamiento diurético con furosemida (0,2 mg/12 h) por tendencia a presentar edemas palpebrales y en el dorso de las manos.

Queda pendiente el estudio citogenético del niño y de sus progenitores.

Discusión

La DN es una enfermedad poco frecuente. Su incidencia, variable según las estadísticas, es de 1/500.000 recién nacidos. En el 67% de los casos suele ser transitoria y en el 33% permanente¹⁰. El diagnóstico diferencial suele confirmarse por la evolución^{2,7}.

El caso que comentamos es un varón CIR armónico que presenta una cardiopatía que se comporta como un canal atrioventricular, regulado por una estenosis pulmonar que momentáneamente no requiere tratamiento.

Además, presenta un hipospadias balánico. No tiene dismorfias faciales.

Aunque se distinguen, según el peso al nacimiento, dos tipos de DNT, una de causa genética y otra yatrogénica³, no existen datos en la historia gestacional de ingestión de posibles fármacos causantes ni de la DNT ni de las malformaciones mencionadas.

El inicio hiperglucémico lo realiza antes de las 12 h de vida, precisando ya tratamiento con insulina regular en perfusión continua en dosis de 0,05-0,06 UI/kg/h, que mantiene durante 18 días. Después se administra la insulina en forma de bolos de 0,5 UI ante glucemias superiores a 180 mg, con controles cada 4-6 h. A partir del día 38 se trata con insulina NPH 0,5 UI/12 h y, adicionalmente, insulina regular según los controles de BM test antes de las tomas, si lo precisa.

Por lo general, todas las DNT precisan insulina exógena para corregir la hiperglucemia, la acidosis metabólica, la cetosis leve y las alteraciones electrolíticas que suelen acompañar a dicho trastorno, así como las manifestaciones clínicas de pérdida de peso, deshidratación, poliuria, etc.².

Nuestro paciente no presentó estas manifestaciones debido a la precocidad de la aparición de la hiperglucemia y de su corrección. En las primeras determinaciones, se constatan cifras bajas de CO₂H y EB negativo. Igualmente, presentó glucosurias variables secundarias a las hiperglucemias.

El caso clínico expuesto presenta todas las características de DNT^{10,11}. La evolución, tanto de los controles glucémicos como de la curva ponderal y del desarrollo psicomotor del paciente, fue favorable.

En la bibliografía consultada sobre la DNT no hemos encontrado un inicio tan precoz ni tampoco la asociación a una cardiopatía como la descrita en este caso clínico.

En la actualidad, el niño cuenta 2 meses de vida y los requerimientos de insulina NPH son de 0,2 UI en el desayuno y de 0,15 UI en la cena. Cabe esperar que en los próximos días desaparezcan estos requerimientos de insulina, tal como se describe en todos los casos publicados.

La cardiopatía no precisa de momento tratamiento cardiológico, dado que, a pesar de tener prácticamente una única aurícula y una comunicación interventricular grande, la estenosis valvular pulmonar está ejerciendo un papel protector para la circulación pulmonar. La corrección quirúrgica, en torno a los 6 meses, dependerá de la evolución clínica. Se aconseja un tratamiento antibiótico de las posibles infecciones bacterianas y una protección vacunal reglamentaria, así como frente al neumococo y el virus respiratorio sincitial. ■

Bibliografía

1. Polak M. Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 9(1): 12.
2. Gladys Bórquez E, Alejandra Reyes J. Diabetes neonatal transitoria. *Rev Chil Pediatr.* 2007; 55(3).
3. Edghill EL, Gloyn AL, Goriely A, Harries LW, Flanagan SE, Rankin J, et al. Origin of de novo KCNJ11 mutations and risk of neonatal diabetes for subsequent siblings. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007.
4. Gurrieri A, Elías E, Espínola C. Diabetes neonatal transitoria. Reporte de un caso. *Rev Pediatr.* 2000; 27(1).
5. Masia R, Deleon DD, Macmullen C, McKnight H, Stanley CA, Nichols CG. A mutation in the TMDO-LO region of SUR1 (L225P) causes permanent neonatal diabetes mellitus (PNDM). *Diabetes.* 2007.
6. Nakhla M, Polichonakos C. Diabetes neonatal. *Clin Ped Nort.* 2005; 52(6).
7. Martos Moreno GA, Muñoz Calvo MT, Martín Díaz MJ, Pozo Román J, Argente Oliver J. Diabetes mellitus neonatal transitoria e inversión policéntrica del cromosoma 9. *An Pediatr.* 2006; 65(3).
8. Escribano Muñoz A, Gutiérrez Macías A, Martos Tello J, Romero Egea MJ, Donate Legaz JM. Diabetes neonatal. Unidad de Endocrinología Infantil del Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia, 2005.
9. Hodgson MI. Diabetes neonatal. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Chile, 2007.
10. Babenko AP. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2006; 355(5).
11. Stanik J. Prevalence of permanent neonatal diabetes in Slovakia and successful replacement of insulin with sulfonilurea therapy in KCNJ11 and ABCC8 mutation carriers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007.
12. Tapia Ceballos L, Romero Sánchez J, Picazo Angelin B, Díaz Cabrera R, Romero González J. Recién nacido con hiperglucemia persistente e hiperinsulinemia. *An Pediatr.* 2001; 54(5): 497-501.
13. Capeau J. Leprechaunismo. *Orphanet.* 2005.
14. MacDonal M. Diabetes neonatal. *Lancet.* 1974; 1: 137.
15. Pearson ER, Liddell WG, Shepherd M, et al. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabet Med.* 2000; 17: 543-545.