

Correlación Genotipo Fenotipo De Pacientes Con Diabetes Neonatal En Cali Colombia

Introducción

La diabetes neonatal (DN) es una entidad rara con incidencia aproximada en un caso por cada 300.000-400.000 recién nacidos vivos.

Se desarrolla en los primeros días o semanas de vida, existen tres tipos clínicos:

1. Diabetes Neonatal transitoria DNT, en el 50% de los casos remiten en los primeros años

2. Diabetes Neonatal permanente [DNP].

Requiere manejo toda la vida.

3. Diabetes Neonatal transitoria recidivante.

Aquellos con DNT en remisión que pueden recidivar con posterioridad, principalmente en la pubertad o durante el embarazo.

Tienen una gran heterogeneidad genética

identificándose mas de 20 genes responsables de:

Anomalías del desarrollo pancreático,

Anomalia de la función de la célula β

De destrucción de la célula β .

Y alteraciones de la sensibilidad a la insulina (ver tabla 1)

Entre los que generan función anormal de la célula beta están: las mutaciones del canal de K ATP Potasio sensible: KCNJ11 (Asociada a DNP) y -ABCC8 mas asociada DNT, de herencia espontánea o dominante y los de herencia recesiva: Mutación del gen de la proinsulina INS (asociada a DNP O DNT), GCK (DNP) (Glucocinasa)- Y GLUT 2 O ALC2A2 y SLC19A2 (asociado síndromes genéticos). La mutación por disomía parental del cromosoma 6 genera anomalías del desarrollo del páncreas y estos pacientes cursan con retraso del crecimiento intrauterino de leve a moderado y con DNT que puede recidivar .

Tipos principales de diabetes neonatal, base genética, comorbilidades, tratamiento y desarrollo

Gen	Cromosoma	Herencia	Tipo de diabetes	Otras manifestaciones
Alteración en el desarrollo del páncreas endocrino				
IPF-1	13q12.1	AR	DNP	Agenesia pancreática
PTF1A	10p12.3	AR	DNP	Hipoplasia cerebelosa, disfunción neurológica
HNF1 β	17cen-q21.3	AD	DNT	Atrofia pancreática y quistes renales
ZAC	6q24	Alteración del imprinting	DNT	Macroglosia (23%)
GLIS3	9p24.3-p23	AR	DNP	Hipotiroidismo, glaucoma Alteraciones renales, dismorfia facial
Disminución de la función de las células beta pancreáticas				
KCNJ11	11p15.1	AD	DNP/ raramente DNT	Mutaciones graves asociadas al síndrome DEND
ABCC8	11p15.1	AD	DNT/ raramente DNP	
GCK	7p15-p13	AR	DNP	
GLUT2	3q26.1-q26.3	AR	DNP	Síndrome de Fanconi-Bickel
SLC19A2	1q23.3	AR	DNP	Síndrome de Rogers
INS	11p15	AD	DNP	-
Aumento de la destrucción de las células beta pancreáticas				
FOXP3	Xp11.23-p13.3	Ligada al cromosoma X	DNP	Síndrome IPEX
EIF2AK3	2p12	AR	DNP	Síndrome de Wolcott-Rallison
Alteración en la sensibilidad a la insulina				
Receptor de la insulina	19p13.2	AR	DNP	Síndrome de Rabson-Mendenhall Leprechaunismo

Objetivos

Describir pacientes con diabetes neonatal a quien se le estudiaron los genes para mutaciones: ABCC8, KCNJ11, UCP-2, INS, ZnT8, GCK, FTF1A GATA

Resultados

PACIENTE	EDAD DIAS	SEXO	CETOACIDOSIS	TIPO DE DIABETES	MUTACION
1	20	F	NO	DNT	isodisomia uniparental del cromosoma 6
2	60	F	NO	DNP	ABCC8; L1147P Y KCNJ11: PORTADOR G228D
3	42	M	NO	DNP	ABCC8(L1147P) y KCNJ11 portador G228D.
4	30	F	NO	DNP	ABCC8: L659L y KCNJ11: A190A, V337I
5	25	M	NO	DNP	Heterocigota gen INS EXON Pc109Y .C326> A. Missense
6	10	F	NO	DNT	no mutación hallada
7	90	F	NO	DNP	no mutación hallada
8	7 AÑOS	F	NO	DNP	Diabetes (L1147P) y portador de la G228D.

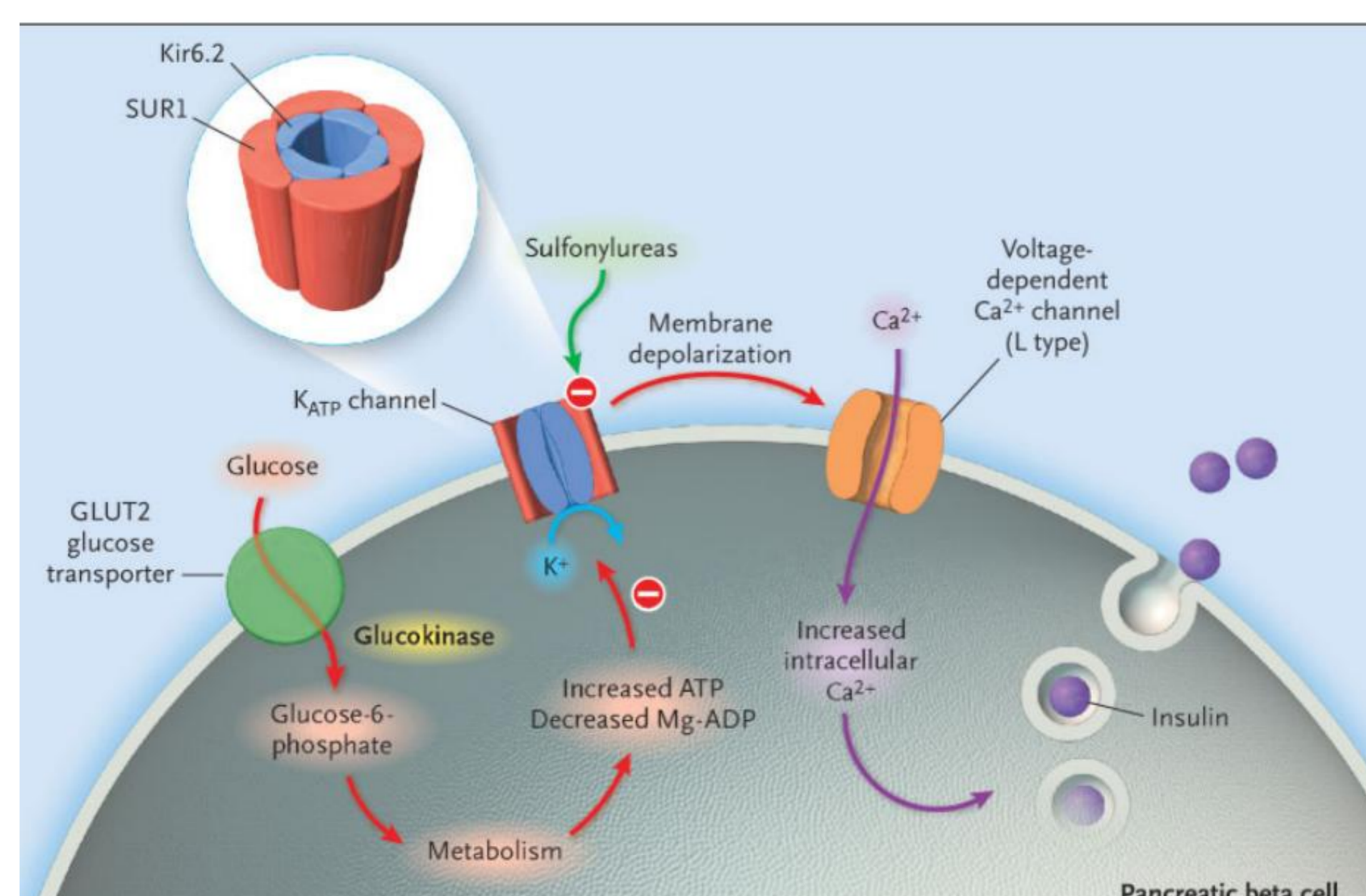
Tabla 2. Correlación genotipo fenotipo. DNP diabetes neonatal permanente. DNT diabetes neonatal transitoria

Se hallaron 8 pacientes: 6 mujeres(75%)

2 hombres(25%) diagnosticados en promedio a los 39 días de nacidos sin cetoacidosis con hiperglicemias y una hermana diagnosticada a los 7 años con mutación para diabetes neonatal de la que se desconocen si hizo diabetes en la etapa neonatal.

Solo dos pacientes no reciben insulina ni tienen diabetes actualmente, de ellos una sin mutación hallada y otra con una isodisomia uniparental del cromosoma 6.

6 pacientes reciben insulina y están en el proceso intercambio a sulfonil ureas. Ninguno en el periodo neonatal presento cetoacidosis solo la paciente de 7 años en la que se podría considerar una recidiva de diabetes neonatal transitoria pues tiene mutación genética y anticuerpos de carboxilasa del ácido glutámico GAD y antiisletos negativos Dado el antecedente de sus dos hermanos con la misma mutación. ver tabla 2



Tomado de Seminars in Pediatric Surgery, Vol 20, No 1, February 2011.

KATP channel mutations in congenital hyperinsulinism. Cécile Saint-Martin, PhD. Jean-Baptiste Arnoux, MD. Pascale de Lonlay, MD, PhD. Christine Bellanné-Chantelot, PharmD, PhD

Conclusiones

La correlación fenotipo genotipo se corroboró en los pacientes con diabetes transitoria.

El mayor impacto de este estudio radica en la posibilidad de cambiar los pacientes con alteraciones genéticas de anomalías del canal de potasio al manejo de insulina con sulfonil ureas.

Bibliografía

- Rubio-Cabezas Oscar, Ellard Sian. Diabetes Mellitus in neonates and infants Genetic Heterogeneity, clinical approach to diagnosis and therapeutic options. Hormone Research in Pediatrics 2013;80:137-146
- L. Castaño, G. Pérez de Nanclares. Diabetes monogénica neonatal y en la edad pediátrica Avances en Diabetología 2007; 23(5): 341-349