

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Segnalazione di un caso di diabete neonatale

Giovanni Dioguardi, Giuseppina Ricciardi, Gabriella Micelisopo, Angela Gallo, Anna Maria D'Antonio, Massimiliano De Vivo, Antonio Palermo

Divisione di Neonatologia, Ospedale "San Gennaro", A.S.L. Napoli/I

Indirizzo per corrispondenza: giod@interfree.it

Detection of neonatal diabetes

Summary Detection of diabetes during neonatal age is very infrequent. Nonetheless early diagnosis is crucial since if not promptly treated with insuline, neonatal diabetes (ND) has a critical course. We report the case of a female neonate, born with birth weight of 1970 gr (SGA). The neonate had neither dysmorphic feature nor clinical and biochemical evidence of acidosis and ketosis. Hyperglycaemia was not present until fourteenth day of life when it was first discovered on follow-up. ND is underlined by several different genetic defects that may involve biosynthesis and secretion of insuline as well as control of the number of pancreatic beta-cells during fetal growth. No autoimmune markers are yet found. Genetic pattern is related to clinical course of ND (transient or permanent) as well as to response to therapy

Keywords: neonatal diabetes, genetic polymorphism, pancreatic beta-cells, K⁺ channels, uniparental disomy, sulfonyleureas

INTRODUZIONE

Il riscontro in età neonatale di diabete è raro. Tuttavia la diagnosi precoce è di cruciale importanza poiché la malattia, non trattata prontamente con insulina, ha un decorso grave. Descriviamo il caso clinico di una neonata nata alla 37°. Caso clinico Il diabete neonatale (DN) è segnalato nella letteratura internazionale con una frequenza variabile da 1/600.000 nati/anno a 2,6/100.000 nati/anno, e con un notevole polimorfismo sia genotipico che fenotipico¹. Descriviamo il caso di una neonata da parto spontaneo eutocico alla 37° settimana, con peso alla nascita di grammi 1970 (SGA), lunghezza = 44 cm, ritardo di crescita intrauterina (IUGR). Madre primigravida con anamnesi familiare di ipercolesterolemia, ma negativa per diabete. Nonno paterno affetto da diabete. Genitori non consanguinei. Alla nascita buon adattamento fisiologico con punteggio di Apgar 1° min. = 8,5° min. = 9,10° min. = 10 e regolare decorso clinico nei 5 giorni di degenza, con valori glicemia nella norma. Allattamento esclusivo al seno.

Esame neurologico nella norma in rapporto all'età gestazionale. Assenza di segni dismorfici e in particolare di macroglossia ed ernia ombelicale segnalati in alcuni casi di DN. Nel corso del follow-up veniva riscontrata, a 14 giorni di età, un'iperglicemia marcata (290mg/dl) a distanza di 1-1,5h dal pasto, con riduzione a 122 mg/dl un'ora più tardi². Assenza di segni clinici e biochimici di acidosi o chetosi. Diagnosi Per verificare il sospetto clinico di DN e orientarsi sulla forma genetico-clinica della patologia, sono stati programmati un nuovo controllo a digiuno della glicemia, la valutazione della colesterolemia e trigliceridemia, dell'emocromo e l'equilibrio acido-base. In associazione al DN sono stati descritti, insieme con altri elementi fenotipici non presenti nella neonata da noi osservata (macroglossia, ernia ombelicale, compromissione neurologica, aspetto dismorfico), anemia e disturbi del metabolismo lipidico³⁻⁶. I tests di laboratorio venivano eseguiti 48h dopo il primo riscontro di iperglicemia per escludere ogni eventuale interferenza dovuta a preparati farmacologici contenenti eccipienti glucidici. Si confermava l'iperglicemia (189 mg/dl) e si riscontravano ipercolesterolemia (193 mg/dl), ipertrigliceridemia (12 2mg/dl) ed anemia normocromica (RBC=3.230.000/mmc, Hb = 11,1 g/dl, Ht = 32,4%, MCV = 100, MCH = 34,5; MCHC = 34,4). Assenti acidosi e chetosi. La neonata è stata immediatamente presa in carico, con ulteriore conferma diagnostica ed inizio della terapia insulinica, da un Centro universitario di alta specializzazione per il trattamento del DN. Discussione Il DN può essere determinato da diversi tipi di anomalie genetiche che possono coinvolgere le beta-cellule pancreatiche sia per quanto riguarda la loro funzionalità (in particolare come "sensori" della glicemia in grado di variare finemente il tasso plasmatico di insulina in relazione ai pasti) che la loro regolazione numerica: disomia uniparentale paterna del cromosoma 6 (6q24) ed altre alterazioni dell'espressione genica della medesima regione cromosomica (generalmente correlate a diabete neonatale transitorio e IUGR), mutazioni del gene KCNJ11 codificante la subunità Kir6.2 dei canali del K⁺ sensibili all'ATP (generalmente correlate a diabete neonatale permanente), alterazioni dei fattori di trascrizione del gene dell'insulina (ad es. "insulin promoter factor", IPF-1, il cui gene è localizzato sul cromosoma 13), mutazioni del gene della glucokinasi (enzima dal ruolo cruciale per segnalare alle beta-cellule il livello plasmatico di glucosio), mutazioni del "fattore eucariotico" di inizio traduzione 2alfa-kinasi3 (EIF2AK3), ed altre ancora in corso di identificazione e prevedibilmente molto numerose. Studi recenti dimostrano che diverse delle suddette mutazioni, riducendo l'esocitosi insulinica, o la sintesi dell'ormone, determinano diminuito stimolo accrescitivo sui tessuti embrio-fetali e pertanto IUGR⁷. D'altronde è ben nota la rapida ripresa della velocità di crescita post-natale in risposta alla terapia insulinica. Altre delle su indicate mutazioni configurano invece un disturbo in epoca fetale della regolazione numerica della popolazione cellulare pancreatica deter-

minando ipoplasia dell'organo⁸. Il DN pertanto si distingue sul piano eziopatogenetico dal diabete di tipo 1 per l'assenza di meccanismi autoimmuni: caratteristicamente nel DN non si ritrova nessuno dei markers anti-pancreatici responsabili della patogenesi del diabete di tipo 1. Come già accennato il DN può presentarsi sia in forma permanente che transitoria, sebbene quest'ultima sia soggetta con discreta frequenza a recidiva, ad intervallo di tempo variabile rispetto all'esordio neonatale (spesso in epoca puberale). Pertanto tali forme transitorie, accanto ad un decorso clinico più favorevole e ad un minore impatto sulla qualità della vita dei bambini, pongono sia i pediatri dei centri specialistici che i pediatri di base di fronte alla necessità di controlli periodici sistematici, anche nelle fasi più o meno lunghe di euglicemia, così come in occasione di qualunque evento stressante per il bambino o di forme patologiche intercorrenti⁹. Alcune mutazioni del gene KCNJ11 possono inoltre associarsi a, o complicarsi con manifestazioni neurologiche (convulsioni, debolezza muscolare, ritardo psicomotorio) correlate a disfunzione dei canali del K⁺ al livello dei neuroni, disfunzione che a sua volta in queste cellule interferisce con la normale regolazione dei flussi transmembrana del calcio (forme severe)¹. Recenti trials terapeutici dimostrano l'efficacia in tali varianti, dove l'iperpolarizzazione dei canali del potassio delle beta-cellule compromette l'esocitosi insulinica, delle sulfaniluree (glibenclamide, tolbutamide) non solo nello svezzamento dall'insulina ma anche nella terapia e, probabilmente, prevenzione della sintomatologia neurologica (c.d. intervento farmacogenetico)¹⁰. Le sulfaniluree infatti sono in grado di mimare le proprietà funzionali della subunità kir6.2 dei canali del potassio, codificata appunto dal gene KCNJ11. Del tutto recentemente è stata documentata la possibilità che nell'ambito delle mutazioni del gene KCNJ11, finora note come le più frequenti cause di diabete neonatale permanente, coesistano varianti responsabili di forme transitorie ricorrenti^{11,12} nonché di DN transitorio (mutazione C42R)¹³. I difetti genetici generalmente responsabili di DN transitorio, molto frequentemente associati a ritardo di crescita intra-uterino e conseguente basso peso neonatale, sono le anomalie a carico della regione p24 del cromosoma 6, in particolare disomia uniparentale paterna, duplicazione di origine paterna, difetti di metilazione del DNA e almeno un quarto tipo di mutazione ancora non ben caratterizzato^{14,15}. Appare pertanto chiaro come l'indagine genetica approfondita sia di cruciale importanza per la più corretta e documentata gestione del diabete neonatale e infantile, nonché per definire con maggiore precisione le relazioni tra assetto genetico e caratteristiche cliniche. Contributo Il caso clinico segnalato richiama l'attenzione sull'importanza di prendere in considerazione anche patologie di non frequente riscontro in epoca neonatale, soprattutto in presenza di IUGR e basso peso neonatale, in relazione alla gravità clinica del diabete non tempestivamente diagnosticato e trattato. Oltre a una terapia insulinica somministrata con attento monitoraggio dei parametri metabolici, è importantissima la diagnosi del difetto genetico alla base del singolo caso di DN, che può dare indicazioni sul probabile decorso, sul follow-up da programmare e sulla prognosi a distanza. Lo studio genetico in ogni caso contribuisce a chiarire i meccanismi biologici e fisiopatologici che coinvol-

gono le beta-cellule pancreatiche. **Bibliografia** 1. Sagen JV, Raeder H, Hathout E, Shehadeh N, Gudmundsson K, Baevre H - Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes* 2004; 53(10):2713-8 2. The expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus - *Diabetes Care* 1999;22 (suppl.1):S5-S19 3. Massa O, Iafusco D, D'Amato E, Gloyn AL, Hattersley AT, Pasquino B - KCNJ11 activating mutations in Italian patients with permanent neonatal diabetes. *Hum Mutat* 2005;25(1):22-7 4. Aycan Z, Berberoglu M, Ocal G, Altundas N, Adiyaman P, Evliyaoglu O - Neonatal diabetes with hyperchylomicronemia. *Indian J Pediatr* 2002;69(12):1087-9 5. Salerno M, Gasparini N, Sandomenico ML, Franzese A, Tenore A - Two interesting cases of transient neonatal diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol* 1994; 7(1):47-52 6. Bonet Alcaina M, Garcia-Algar O, Herrero Perez S, et al. Transient neonatal diabetes associated with uniparental isodisomy of chromosome 6. *An Esp Pediatr* 2002; 56(6):567-70 7. Terauchi Y, Kubota N, Tamemoto H, Sakura H, Nagai R, Akanuma Y - Insulin effect during embryogenesis determines fetal growth: a possible molecular link between birth weight and susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetes* 2000;49(1):82-6 8. Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E, Appleton M, Harvey R, Ellard S. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat Genet* 1998;19(3):268-70 9. Iafusco D, Prisco F, Barbetti F, Chiarelli F. Il diabete neonatale. *Il Diabete*, 2004 10. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350(18):1838-49 11. Gloyn AL, Reimann F, Girard C, Edghill EL, Proks P, Pearson ER - Relapsing diabetes can result from moderately activating mutations in KCNJ11. *Hum Mol Genet* 2005;14(7):925-34 12. Proks P, Antcliff JF, Lippiat J, Gloyn AL, Hattersley AT, Ashcroft FM - Molecular basis of Kir6.2 mutations associated with neonatal diabetes or neonatal diabetes plus neurological features - *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(50):17539-44 13. Yorifuji T, Nagashima K, Kurokawa K, Kawai M, Oishi M, Akazawa Y. The C42R mutation in the Kir6.2 (KCNJ11) gene as a cause of transient neonatal diabetes, childhood diabetes, or later-onset, apparently type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(6):3174-8 14. Mackay DJ, Temple IK, Shield JP, Robinson DO - Bisulphite sequencing of the transient neonatal diabetes mellitus DMR facilitates a novel diagnostic test but reveals no methylation anomalies in patients of unknown aetiology. *Hum Genet* 2005;116(4):255-61 15. Mackay DJ, Hahnemann JM, Boonen SE, Paerksen S, Bunyan DJ, White HE. Epimutation of the TNDM locus and the Beckwith-Wiedemann syndrome centromeric locus in individuals with transient neonatal diabetes mellitus. *Hum Genet* 2006; 5:1-6