





# Diabetes mellitus y ataxia de Friedreich en un niño: una difícil coexistencia

## *Diabetes mellitus and Friedreich's ataxia in a child: a complicated coexistence*

Araceli Marqués Cabrero<sup>a</sup> , Mónica Expósito Raspeño<sup>a</sup> , Verónica Sánchez Escudero<sup>a</sup> ,  
Nuria Gutiérrez Cruz<sup>a</sup> , Amparo González Vergaz<sup>a</sup> 

### RESUMEN

La ataxia de Friedreich, de herencia autosómica recesiva causada por una expansión repetida de trinucleótidos se asocia, entre otras complicaciones sistémicas, con diabetes mellitus. La aparición de torpeza motriz, con dificultad en la carrera y el salto en un varón de 6 años motivaron el estudio genético para ataxia de Friedreich y permitieron confirmar el diagnóstico. Tres años más tarde, se diagnosticó diabetes mellitus y se inició el tratamiento con insulina. Durante el seguimiento, presentó un importante deterioro neurológico, con necesidad de usar silla de ruedas, lo que dificultó un adecuado control metabólico. Se presenta el manejo y la evolución de un paciente con ataxia de Friedreich y diabetes mellitus.

**Palabras clave:** ataxia de Friedreich, diabetes mellitus, insulina, células secretoras de insulina, trastornos del metabolismo de la glucosa.

### ABSTRACT

Friedreich's ataxia is an autosomal recessive disease caused by trinucleotide repeat expansion, presenting among other systemic complications, diabetes mellitus.

The appearance of motor clumsiness, with running and jumping difficulties in a 6-year-old boy prompted the genetic study of Friedreich's ataxia, confirming his diagnosis. After diagnosis, it was evaluated by Pediatric Cardiology, detecting the presence of non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy, and by Pediatric Endocrinology, due to overweight. At 9 years of age, he was diagnosed with diabetes mellitus, a regimen of insulin treatment was initiated. During follow-up, he presented significant neurological deterioration, reaching the use of a wheelchair, which hinders adequate metabolic control. This is a report of a pediatric patient with Friedreich ataxia and diabetes mellitus.

**Key words:** Friedreich's ataxia, diabetes mellitus, insulin, insulin-secreting cells, glucose metabolism disorders.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e223>

a. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid, España.

### Correspondencia:

Araceli Marqués Cabrero: [aracelimarquescabrero@gmail.com](mailto:aracelimarquescabrero@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar.

Recibido: 22-3-2021

Aceptado: 1-12-2021

**Cómo citar:** Marqués Cabrero A, Expósito Raspeño M, Sánchez Escudero V, Gutiérrez Cruz N, González Vergaz A. Diabetes mellitus y ataxia de Friedreich en un niño: una difícil coexistencia. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):e223-e225.

### INTRODUCCIÓN

La ataxia de Friedreich (AF) es una enfermedad autosómica recesiva por expansión repetida de trinucleótidos guanina-adenina-adenina (GAA) en el primer intrón del gen *FXN*, que codifica la proteína mitocondrial frataxina que interviene en el estrés oxidativo.<sup>1</sup>

La AF afecta a 1 de cada 29 000 recién nacidos vivos en la población caucásica<sup>2</sup> y se caracteriza por ataxia, disartria y alteraciones en la sensibilidad.

La clasificación etiológica de la diabetes mellitus (DM), basada en los criterios de la Asociación Americana para la Diabetes (ADA, por su sigla en inglés)<sup>3</sup> incluye a la AF en su apartado de síndromes genéticos asociados con diabetes. Aunque en la actualidad no se conocen los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, la prevalencia de diabetes mellitus en los pacientes con AF es del 8-32 %.

En el presente trabajo, se describe el manejo y la evolución de un paciente pediátrico con ataxia de Friedreich y diabetes mellitus.

### CASO CLÍNICO

Primer hijo de padres no consanguíneos, embarazo controlado sin incidencias. Niño nacido a término por cesárea urgente por *vasa previa*, requirió reanimación de tipo V. Ingresó a la unidad de cuidados intensivos neonatal. Recibió el alta con los siguientes diagnósticos: recién nacido a término de bajo peso para la edad gestacional, asfixia por *shock* hipovolémico y encefalopatía hipóxico-isquémica de grado I. Fue evaluado por el servicio de Neuropediatría, donde se constató exploración neurológica normal.

A los 6 años es remitido al servicio de Neuropediatría por observar torpeza motriz, con dificultad en la carrera y el salto de un año de evolución. Los padres referían hitos del desarrollo adecuados. En la exploración física presentaba ligera hipotonía generalizada, con debilidad de cintura pelviana y escapular, reflejos osteotendinosos ausentes, pies cavos, reflejo cutáneo-plantar flexor y signos de Romberg y de Gowers positivos. Se solicita estudio genético de ataxia de Friedreich, con confirmación del diagnóstico (homocigosis para la expansión del trinucleótido GAA con más de 700 repeticiones).

Tras el diagnóstico de AF, es evaluado por el servicio de Cardiología Infantil, donde se detecta una miocardiopatía hipertrófica no obstructiva, y por el servicio de Endocrinología Infantil por sobrepeso (índice de masa corporal [IMC]: 19,8 kg/m<sup>2</sup> [+2 desviaciones estándares [DS] según Orbezo 2011)].<sup>4</sup>

A los 9 años, se le diagnosticó diabetes mellitus por hiperglucemia basal (130 mg/dl, 151 mg/dl) en analítica de control y hemoglobina glicosilada (HbA1C) de 6,5 %. Se completó estudio de autoinmunidad pancreática, con resultado positivo débil para los anticuerpos contra células del islote (ICA), negativo para otros autoanticuerpos, y niveles de insulina y péptido C de 12,4 mUI/ml y 1,46 ng/ml, respectivamente. Se inició alimentación fraccionada e insulino terapia con análogos de acción prolongada. A los 3 meses, con una HbA1c de 7,2 %, se añadió insulino terapia con análogos de acción rápida, con irregular cumplimiento.

Durante el seguimiento, presentó un importante deterioro neurológico, objetivándose un empeoramiento en la escala internacional de calificación cooperativa de la ataxia (ICARS, por su sigla en inglés)<sup>5</sup> con una puntuación de 28-30/100 (las anteriores eran de 19-22), momento en el que presentaba una HbA1c de 12,1 %. Ante el aumento de la torpeza motora, se decidió la inserción de un sistema de monitorización de glucosa tipo *flash*, con el objetivo de facilitar el autocontrol de la diabetes por parte del paciente. A los 4 meses de su inserción se constató una mejora del control de metabólico, con una HbA1C de 6,9 %.

En la actualidad, transcurridos 2 años desde el diagnóstico, recibe tratamiento con coenzima Q10, insulina glargina e insulina aspártica en dosis de 0,6 UI/kg/día. El control metabólico no es el ideal, debido al seguimiento irregular en consulta y la escasa adherencia terapéutica; los valores de

HbA1C son de aproximadamente 7,5 %.

Desde el inicio presenta obesidad de predominio abdominal, de difícil control por limitación en la movilidad. Hoy en día se traslada en silla de ruedas, aunque mantiene un IMC estable de 21 kg/m<sup>2</sup> (+2,2 DE según Orbezo 2011).<sup>4</sup>

## DISCUSIÓN

La presentación clásica de la AF se inicia en la niñez o adolescencia; la torpeza general y la ataxia son los primeros síntomas en aparecer, como ocurrió en el paciente aquí presentado.

En el 96 % de los casos, la enfermedad se debe a una expansión inestable del trinucleótido GAA situada en el intrón 1 del gen *FXN* (9q21.11). Las repeticiones expandidas más largas causan una mayor deficiencia de frataxina y se asocian con una aparición más temprana y grave de AF.<sup>6</sup> A diferencia de la miocardiopatía, la DM no es un síntoma de presentación típico en la AF, ya que la hiperglucemia aparece aproximadamente 15 años tras el inicio de los síntomas neurológicos.<sup>7</sup> La esperanza de vida es de aproximadamente 35 años.<sup>7</sup> En casos con evolución tórpida, el debut suele ser más temprano, y la esperanza de vida es menor. En varios estudios, se ha relacionado la longitud de la expansión de GAA con la prevalencia y gravedad de la DM.<sup>8-10</sup> En el paciente presentado, se constataron más de 700 repeticiones, lo que explicaría la temprana aparición de la DM.

La base patológica de la DM en los pacientes con AF no se conoce. Los estudios clínicos en seres humanos apuntan a un mecanismo de disfunción y de apoptosis de las células  $\beta$ . En ambos procesos, las mitocondrias juegan un papel crucial, ya que son fundamentales para el acoplamiento de estímulo-secreción en las células  $\beta$ , detectan los nutrientes e impulsan los pasos de activación y amplificación de la secreción de insulina.<sup>11-13</sup>

La desaparición de las células  $\beta$  en la deficiencia de frataxina puede ser consecuencia de la activación de la vía intrínseca de la apoptosis mediada por el estrés oxidativo, aunque los mecanismos no están bien establecidos.<sup>7</sup> La inducción de AMPc normaliza el estado oxidativo mitocondrial y previene la activación de la vía intrínseca de la apoptosis en células  $\beta$  y neuronas deficientes en frataxina.<sup>11</sup>

Los análogos de las incretinas, péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1) y péptido inhibidor gástrico (GIP) también pueden ser protectores

para las células  $\beta$  deficientes en frataxina. Por tanto, la inducción de cAMP por análogos de incretinas puede tener potencial terapéutico para prevenir la pérdida de células  $\beta$  y neuronales en AF.<sup>5</sup>

Se sabe que los individuos afectados de AF presentan un aumento de la grasa abdominal, lo que puede conducir a una resistencia insulínica. De hecho, el paciente del caso clínico presentaba obesidad abdominal con un IMC superior a +2 DS. Sin embargo, se ha visto que en estos pacientes no hay una mayor secreción de insulina, lo que indica insuficiencia de las células  $\beta$  pancreáticas.<sup>12</sup> La asociación entre AF y DM es infrecuente en la edad del paciente; la DM puede deberse a varios mecanismos fisiopatológicos; por un lado, la resistencia a la insulina y por otro, la apoptosis de células beta por el estrés oxidativo.

La AF disminuye la calidad de vida del paciente. El diagnóstico adicional de DM agrava la situación clínica; por lo tanto, la detección temprana y el manejo óptimo de la DM pueden traducirse en un beneficio clínico. Es conocido que el buen control metabólico se relaciona con menor deterioro neurológico<sup>9</sup> y cardiológico.<sup>14</sup> Sin embargo, en las guías de práctica clínica actuales,<sup>1</sup> no existe consenso sobre el cribado de DM ni sobre los objetivos terapéuticos. Se recomienda la determinación de la glucosa plasmática en ayunas de forma anual,<sup>1</sup> aunque está establecido que la prueba de tolerancia oral a la glucosa es la herramienta que permitiría un diagnóstico más temprano y, por lo tanto, sería preferible su uso al uso de la glucosa plasmática en ayunas o a la HbA1c.<sup>1,7,15</sup>

Debido a que la HbA1c se modifica lentamente con el tiempo y a que el inicio de la diabetes en la AF puede ser abrupto, un valor normal de HbA1c no permite excluir la diabetes en estos pacientes. La HbA1c es importante en el seguimiento, al igual que en todos los pacientes con DM.

La administración de insulina exógena es el tratamiento clásico en pacientes con DM y AF.<sup>12</sup> Además, como en el resto de pacientes con DM, se establecen medidas de alimentación y ejercicio como parte del tratamiento.<sup>1</sup>

Conseguir un control metabólico óptimo resulta un reto por la limitación para la actividad física, de autoanálisis y de autoinyección.<sup>9</sup> En estos pacientes, resulta interesante la inserción de sistemas de monitorización continua de glucosa para facilitar y mejorar el autocontrol.

Cabe destacar que no existen estudios controlados que comparen diferentes terapias

de DM en la AF. Hasta el momento, salvo el uso de insulina exógena, no se conocen otros tratamientos eficaces. Parece que la inducción de AMPc por análogos de incretinas puede tener potencial terapéutico.<sup>7</sup>

La presentación de este caso clínico intenta destacar la aparición de DM en un paciente con AF, así como las dificultades en su manejo y la importancia de poner a su alcance la tecnología asociada a la diabetes disponible actualmente. ■

## REFERENCIAS

1. Corben LA, Lynch D, Pandolfo M, Schulz JB, et al. Consensus clinical management guidelines for Friedreich ataxia. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:184.
2. Delatycki MB, Williamson R, Forrest SM. Friedreich ataxia: an overview. *J Med Genet*. 2000;37(1):1-8.
3. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38 Suppl 1:S8-16.
4. Fernández C, Lorenzo H, Vrotsou K, Aresti U, et al. Estudio de crecimiento de Bilbao. Curvas y tablas de crecimiento (estudio transversal). Fundación Faustino Orbeagozo Eizaguirre, 2011. [Consulta: 16 de diciembre de 2021]. Disponible en: [https://www.fundacionorbeagozo.com/wp-content/uploads/pdf/estudios\\_2011.pdf](https://www.fundacionorbeagozo.com/wp-content/uploads/pdf/estudios_2011.pdf)
5. Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, et al. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. *J Neurol Sci*. 1997;145(2):205-11.
6. De Castro M, García-Planells J, Monrós E, Cañizares J, et al. Genotype and phenotype analysis of Friedreich's ataxia compound heterozygous patients. *Hum Genet*. 2000;106(1):86-92.
7. Pappa A, Häusler MG, Veigel A, Tzamouranis K, et al. Diabetes mellitus in Friedreich Ataxia: A case series of 19 patients from the German-Austrian diabetes mellitus registry. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;141:229-36.
8. Greeley NR, Regner S, Willi S, Lynch DR. Cross-sectional analysis of glucose metabolism in Friedreich ataxia. *J Neurol Sci*. 2014;342(1-2):29-35.
9. McCormick A, Farmer J, Perlman S, Delatycki M, et al. Impact of diabetes in the Friedreich ataxia clinical outcome measures study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017;4(9):622-31.
10. Isaacs CJ, Brigatti KW, Kucheruk O, Ratcliffe S, et al. Effects of genetic severity on glucose homeostasis in Friedreich ataxia. *Muscle Nerve*. 2016;54(5):887-94.
11. Cnop M, Mulder H, Igoillo-Esteve M. Diabetes in Friedreich ataxia. *J Neurochem*. 2013;126 Suppl 1:94-102.
12. Cnop M, Igoillo-Esteve M, Rai M, Begu A, et al. Central role and mechanisms of  $\beta$ -cell dysfunction and death in friedreich ataxia-associated diabetes. *Ann Neurol*. 2012;72(6):971-82.
13. Igoillo-Esteve M, Gurgul-Convey E, Hu A, Romagueira Bichara Dos Santos L, et al. Unveiling a common mechanism of apoptosis in  $\beta$ -cells and neurons in Friedreich's ataxia. *Hum Mol Genet*. 2015;24(8):2274-86.
14. Snyder M, Seyer L, Lynch DR, Resnick A, Zesiewicz TA. Cardiac dysfunction exacerbated by endocrinopathies in Friedreich ataxia: a case series. *J Child Neurol*. 2012;27(10):1316-9.
15. Azzi AS, Cosentino C, Kibanda J, Féry F, Cnop M. OGTT is recommended for glucose homeostasis assessments in Friedreich ataxia. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;6(1):161-6.