



# HEALTH RESEARCH IN AFRICA

High Quality Research with Impact on Clinical Care



## Cas Clinique

### Diabète Néonatal Permanent et Mutation KCNJ11 : À Propos d'un Cas

#### *Permanent Neonatal Diabetes with KCNJ11 Mutation: A Case Report*

Charley Loumade Elenga-Bongo<sup>1,2</sup>, Graham Ogle<sup>3</sup>, Aladin Atandi Batchy<sup>1,4</sup>, Raissa Laure Mayanda<sup>1,6</sup>, Steve Vassili Missambou Mandilou<sup>6</sup>, Chancelvie Yidika Moussavou<sup>2</sup>, Aimé Bandocho-Mombo<sup>7</sup>, Luc Magloire Anicet Boumba<sup>1,5</sup>, Evariste Bouenizabila<sup>1,6</sup>, Freddy Saturnin Pouki<sup>1</sup>, Jacko Rhedoor Abodo<sup>8</sup>

#### Affiliations

- 1- Faculté des Sciences de la Santé, Université Marien Ngouabi, BP : 69 Brazzaville, Congo
- 2- Service de maladies métaboliques et endocriniennes, Hôpital Général Adolphe Sicé, Pointe-Noire Congo
- 3- Life for a Child Program, Diabetes NSW, Sydney, Australia.
- 4- Laboratoire d'analyse médicale, Hôpital Général Adolphe SICE, Pointe-Noire. Congo
- 5- Laboratoire d'analyse médicale et morphologique, Hôpital Général Loandjili, Pointe-Noire. Congo
- 6- Centre Hospitalier et Universitaire de Brazzaville
- 7- Service de Pédiatrie, Hôpital Général Adolphe SICE, Pointe-Noire
- 8- Université Felix Houphouët-Boigny, Abidjan. Côte-d'Ivoire

#### Auteur correspondant

Dr Charley Loumade Elenga Bongo,  
Endocrinologue-Diabétologue, Université  
Marien NGOUABI. BP 69  
Tel : (+242) 06 428 91 40  
Email: [delouma2@gmail.com](mailto:delouma2@gmail.com)

**Mots clés :** Diabète. Néonatal. Permanent.  
Gene KCNJ11. Congo

**Key words:** Neonatal. Diabetes.  
Permanent. Gene KCNJ11. Congo

#### RÉSUMÉ

Le diabète néonatal (DN) est une maladie génétique rare caractérisée par une hyperglycémie nécessitant une insulinothérapie et apparaissant le plus souvent dans les 6 premiers mois et rarement entre 6 et 12 mois. Dans son évolution, le diabète néonatal peut être transitoire (DNT) ou permanent (DNP), ou encore une composante d'une association d'anomalies génétiques. Les causes génétiques les plus fréquentes sont les anomalies de la région chromosomique 6q24 et des mutations des genes ABCC8, INS ou KCNJ11, codant la production de l'insuline par les cellules beta et le fonctionnement du canal potassique (K-ATP) de la cellule beta du pancréas. Nous rapportons un premier cas au Congo d'un nourrisson de sexe masculin âgé de 2 mois, au moment du diagnostic, sans antécédents particuliers, admis pour altération de l'état général, déshydratation sévère, hyperglycémie majeure et cétose. Le patient était initialement traité par insuline avant le test génétique. Le test de génétique moléculaire, réalisé par l'Université d'Exeter (Royaume uni) consistait en la recherche des gènes (ABCC8, INS et KCNJ11) révélant une mutation du gène KCNJ11, variante pathogénique de la sous-unité Kir 6.2, confirmant un diabète néonatal permanent, nécessitant un traitement par glibenclamide entraînant un bon équilibre du diabète.

#### ABSTRACT

Neonatal diabetes (ND) is a rare genetic disorder characterised by hyperglycaemia requiring insulin therapy, most often appearing in the first 6 months of life and rarely between 6 and 12 months. The course of neonatal diabetes may be transient (T1DM) or permanent (T1DM), or a component of a combination of genetic abnormalities. The most common genetic causes are abnormalities in the 6q24 chromosomal region and mutations in the ABCC8, INS or KCNJ11 genes, which code for insulin production by beta cells and the functioning of the potassium channel (K-ATP) in the beta cell of the pancreas. We report the first case in the Congo of a 2-month-old male infant, with no previous history of the disease, admitted for general deterioration, severe dehydration, major hyperglycaemia and ketosis. The patient was initially treated with insulin prior to genetic testing. The molecular genetic test, carried out by the University of Exeter (United Kingdom), consisted of a search for genes (ABCC8, INS and KCNJ11) revealing a mutation in the KCNJ11 gene, a pathogenic variant of the Kir 6.2 subunit, confirming permanent neonatal diabetes, requiring treatment with glibenclamide to achieve good control of the diabetes.

## INTRODUCTION

Le diabète néonatal est une maladie génétique rare qui concernerait 1/90.000 naissances [1]. Il est caractérisé par une hyperglycémie sévère nécessitant une insulinothérapie et se manifeste principalement au cours des six premiers mois de la vie, et rarement entre six et douze mois [2, 3]. Dans son évolution, le diabète néonatal peut être transitoire (DNT) ou permanent (DNP), ou encore une composante d'une association d'anomalies génétiques. Les causes génétiques les plus


fréquentes sont les anomalies de la région chromosomique 6q24 et des mutations des genes ABCC8, INS ou KCNJ11, codant la production de l'insuline par les cellules beta et le fonctionnement du canal potassique (K-ATP) de la cellule beta du pancréas [4-6]. Le canal potassique sensible à l'ATP (canal K-ATP) relie les niveaux de glucose dans le sang à la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas. La fermeture du canal K-ATP déclenche une cascade d'événements qui aboutissent à la libération d'insuline. Les changements métaboliques des concentrations

intracellulaires d'adénosine (ATP et ADP) ferment le canal et le MgATP et le MgADP augmentent l'activité du canal. Des mutations activatrices dans les gènes codant pour l'un ou l'autre des deux types de sous-unités (Kir6.2 et SUR1) du canal K-ATP sont à l'origine des troubles entraînant un diabète sucré néonatal, tandis que les mutations par perte de fonction provoquent une hypoglycémie hyperinsulinémique chez le nourrisson [4-6]. Les sulfonyles se lient à SUR1, entraînant la fermeture du canal potassique par une voie indépendante de l'ATP et constituent aujourd'hui la thérapie principale pour le diabète sucré néonatal causé par des mutations des gènes codant pour les sous-unités du canal K-ATP. Les détails moléculaires de la régulation de l'activité des canaux par les médicaments et les nucléotides ont été éclairés par des structures de cryo-microscopie électronique qui révèlent l'organisation au niveau atomique des canaux K-ATP [4-6]. En Afrique le diabète néonatal est d'autant plus rarement diagnostiqué par manque des moyens de diagnostic, quelques cas de diabète néonatal, avec mutation du gène KCNJ11 ont été rapportés par Nyangabyaki-Twesigye et al. (Ouganda,

2015) Ben-Hamouda et al. (Tunisie, 2010) [7, 8]. Dans ce travail, nous rapportons le premier cas de diabète néonatal diagnostiqué au Congo avec une mutation du gène KCNJ11.

### OBSERVATION

Nourrisson T.J, de sexe masculin, âgé de deux mois au moment de son admission pour : amaigrissement, anorexie et asthénie, altération de l'état général, signes de déshydratation (plis cutanés, cernes oculaires, hypotonie des globes, sécheresse buccale et cutanée) et déficit pondéral. Abdomen souple sans masse, selles régulières. Poids: 3,200Kg et Taille- 55 cm, soit un IMC < 3e percentile. L'auscultation cardiopulmonaire était normale, pas de polypnée. Ce tableau clinique ayant fait évoquer une malnutrition, l'enfant a été admis à l'unité de malnutrition du service de Pédiatrie de l'Hopital Général Adolphe SICE. Devant l'installation des troubles de la conscience, une glycémie a été dosée à 6 g/l (33 mmol/l). Un avis du service de diabétologie fut demandé pour une meilleure prise en charge.



**UNIVERSITY OF EXETER | MEDICAL SCHOOL**

---

**MOLECULAR GENETICS LABORATORY REPORT**

Royal Devon & Exeter NHS Foundation Trust, Barrack Road, Exeter, EX2 5DW  
 Tel 01392-408229 Fax 01392-408388  
[www.diabetesgenes.org](http://www.diabetesgenes.org)

---

**Patient Name:** [REDACTED]  
**Date of Birth:** [REDACTED]  
**Gender:** Male  
**Lab. No.:** EX1718799  
**Sample Received:** [REDACTED]  
**Sample Type:** Whole Blood  
**Our Ref. No.:** MY16561OT  
**Referred by:** Dr C Elenga-Bongo, General Hospital Adolphe Sice, Congo  
**Date of Report:** [REDACTED]

---

**GENETIC TESTING FOR NEONATAL DIABETES**

KCNJ11, ABCC8 and INS genes has been undertaken.

**Test methodology**  
 Analysis of coding and flanking intronic regions of the ABCC8 (NM\_001287174.1), KCNJ11 (NM\_000525.3) and INS (NM\_000207.2) genes by Sanger sequencing.

Result:	Heterozygous disease-causing variant identified
<b>Variant details:</b>	<div style="border: 2px solid red; padding: 2px; display: inline-block;">Gene : KCNJ11</div> Location : Exon 4 DNA Description : c.697C>T Protein Description : p.Leu233Phe (p.L233F) Consequence : Missense

**Interpretation**  
 [REDACTED] is heterozygous for the previously reported KCNJ11 missense variant, p.Leu233Phe (Joshi et al 2011 World J Pediatr 7:371-372). This variant is predicted to be pathogenic and this result confirms a diagnosis of permanent neonatal diabetes due to a pathogenic variant in the Kir6.2 subunit of the K<sub>ATP</sub> channel (Gloyn et al 2004 N Engl J Med 350:1838-1849). Transfer to sulphonylurea therapy has been successful for the majority of patients with KCNJ11 pathogenic variants and results in improved glycaemic control (Pearson et al 2006 N Engl J Med 355: 467-477). Attached is a protocol for transferring patients with K<sub>ATP</sub> channel variants that usually cause permanent neonatal diabetes. Please don't hesitate to contact Prof Andrew Hattersley if you have any questions regarding the transfer protocol ([a.t.hattersley@exeter.ac.uk](mailto:a.t.hattersley@exeter.ac.uk)). Each of this

Figure 1. Compte rendu du séquençage des régions des gènes ABCC8, INS et KCNJ11

### Antécédents du patient

Né à 3,100 kg, d'une mère âgée de 36 ans sans antécédents particuliers, cinquième d'une fratrie dont les quatre autres enfants sont en bon état de santé apparente. Le suivi de la grossesse a été sans particularités. Pas de consanguinité. Le statut vaccinal était à jour selon le calendrier national. La nutrition était mixte, pas de notion de maladies infantiles. L'examen clinique à la naissance n'a révélé aucune anomalie particulière.

### Diagnostic et traitement

Devant une hyperglycémie majeure à 6 g/L (33 mmol/L), cétonurie à la bandelette positive (++) et glycosurie

(+++), l'hypothèse de diagnostic était celle d'une cétose inaugurale d'un diabète sucré de type 1 ou un diabète néonatal (début à 2 mois). Un dosage de l'HbA1c par chromatographie d'affinité au boronate (automate COBAS C 311) a révélé un taux de 14% (norme 4-6%).

La prise en charge en phase aiguë a consisté en une réhydratation selon le protocole et une insulinothérapie par voie IV, à raison de 0,1UI/kg/h puis un relais en SC en basal-bolus pendant 3 mois. Un prélèvement de l'enfant et des parents fut réalisé pour affiner le diagnostic étiologique.

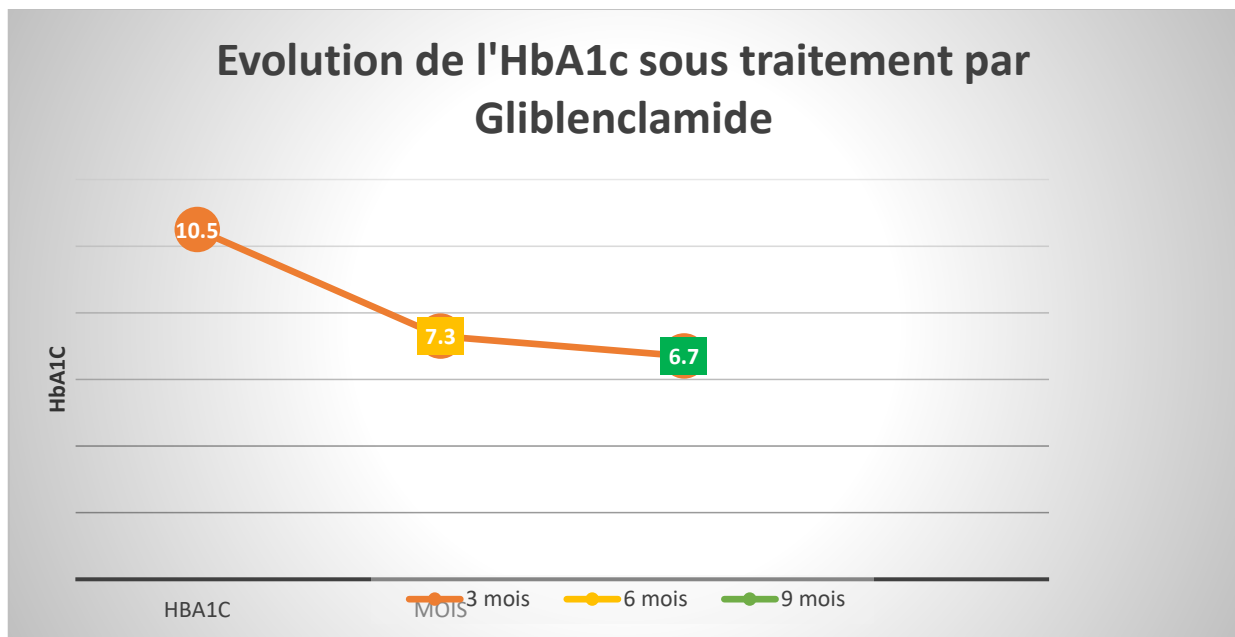


Figure 2. Evolution de l'HbA1C pendant le traitement sous glibenclamide

### Evolution

En attendant le diagnostic étiologique, l'évolution à 3 mois sous insuline était marquée par l'amélioration de l'équilibre glycémique avec baisse de l'HbA1c de 14% à 10,5%.

### Diagnostic génétique

Deux types de séquençage par la méthode de Sanger des régions des gènes ABCC8,INS et KCNJ11 ont été effectués au laboratoire de Génétique moléculaire de l'Université d'Exeter (Royaume Uni) et ont permis de révéler une mutation de type hétérozygote, avec remplacement de l'acide aminé leucine en position 233 par le phénylalanine sur la protéine Kir.6.2. (figure 1)

### Traitement après diagnostic étiologique

Protocole recommandé par l'Université Exeter Transition au Glibenclamide<sup>R</sup> (0,2mg/kg en 2 prises) associée à l'insulinothérapie, avec ajustement/semaine et diminution progressive de l'insuline en fonction des valeurs de la glycémie au fur et à mesure jusqu'à arrêt définitif de l'insuline. L'évolution de l'HbA1c sous glibenclamide est représentée par la figure 2.

### DISCUSSION

Le diabète néonatal permanent est défini par une hyperglycémie supérieure à 7 mmol/L révélée au cours des trois premiers mois de vie qui persiste ensuite sans aucune phase de rémission et nécessitant un traitement à vie [9]. Dans notre cas, il s'agit d'un nourrisson diagnostiqué à 2 mois et traité de façon ininterrompue.

Ce diagnostic exclut les hyperglycémies néonatales aiguës transitoires et le diabète néonatal transitoire où le traitement par insuline peut être interrompu au bout de quelques semaines à quelques mois avec un risque de recrudescence sous forme d'un diabète sucré de type 1 non auto-immun mais définitif, souvent vers l'adolescence [10]. Le nombre de gènes détectés chez les enfants atteints de diabète néonatal ne cesse d'augmenter, on en dénombre plus de 20 causes génétiques connues [11,12]. Les différents gènes sont associés à un modèle d'hérédité, à un phénotype et à des caractéristiques cliniques spécifiques [10]. Dans une grande série de 1020 patients diagnostiqués d'un diabète néonatal avant l'âge de 6 mois, des mutations dans les gènes des canaux potassiques, KCNJ11 et ABCC8, ont été retrouvées dans



38,2 % des cas, mais elles ont été identifiées moins fréquemment dans les familles consanguines [10]. L'âge de découverte de 2 mois de notre cas est légèrement supérieur aux cas rapportés, précocement diagnostiqués à 2 semaines par Hamouda et al. (Tunisie, 2010) et à 3 semaines par Nyangabyaki et al. (Ouganda, 2015) [7,8]. La différence entre la précocité de l'âge dans les différentes études [8,9] est due probablement à l'influence des facteurs environnementaux sur les différents gènes d'autant plus que la présentation clinique varie d'une hyperglycémie asymptomatique détectée fortuitement à la déshydratation sévère et l'acidocétose diabétique, les symptômes de notre patient ont été peu remarquables et le diagnostic a été tardif. Le profil biologique de notre patient au moment du diagnostic (glycémie à 33mmol/L ; HbA1c : 14%, cétonurie et glycosurie positives) était majoré par rapport aux autres études [7,14,15] ceci pourrait s'expliquer par la variabilité des symptômes qui diffèrent selon les individus et aussi le retard de diagnostic dans notre cas. Le séquençage des gènes n'a pas retrouvé de mutation des gènes ABCC8 et INS mais une mutation hétérozygote du gène KCNJ11 avec remplacement de l'acide aminé leucine en position 233 par la phénylalanine sur la protéine Kir.6.2, entraînant une insensibilité de l'ATP, se traduisant par une incapacité du glucose à activer la conductance potassique grâce à l'absence de dépolarisation la membrane de la cellule  $\beta$ , qui entraîne la non-activation des canaux calciques voltage-dépendants conduisant ainsi à l'absence de sécrétion de l'insuline par la cellule beta cette mutation n'a jamais été décrite auparavant [16]. La mutation identifiée chez notre patient entraîne la non-fonctionnalité de la protéine Kir.6.2 qui est une sous unité du canal potassique (K-ATP), cause d'un diabète néonatal permanent. Après le dépistage le protocole de substitution thérapeutique recommandé par l'Université d'Exeter au glibenclamide (0,2 mg/kg en 2 prises) en association avec une insulinothérapie au départ jusqu'à son arrêt complet, s'est révélé très efficace, avec une amélioration de l'HbA1c de notre patient de 10,5 % à 6,7 % au bout de 9 mois suggérant de l'efficacité du Glibenclamide<sup>R</sup> dans ce type de mutation comme rapporté par d'autres auteurs [7,14,15].

## CONCLUSION

Le diabète néonatal est une maladie rare, son diagnostic doit être évoqué chez les nourrissons (6 premiers mois) présentant une hyperglycémie en période néonatale, persistante et nécessitant un traitement. Un diagnostic étiologique est nécessaire et une cause génétique (mutation) peut être identifiée dans la plupart des cas. Ce diagnostic peut orienter le choix thérapeutique. Dans le contexte d'une mutation du gène KCNJ11 affectant le canal potassique sensible à l'ATP des cellules bêta du pancréas, les sulfonylurées, notamment le glibenclamide ont un bon pronostic global, avec un bon contrôle de la glycémie.

## Conflit d'intérêt

Aucun

## RÉFÉRENCES

- Iafusco D, Massa O, Pasquino B, Colombo C, Iughetti L, Bizzarri C, et al. Minimal incidence of neonatal/infancy onset diabetes in Italy is 1:90,000 live births. *Acta Diabetol* (2012) 49:405–8. doi: 10.1007/S00592-011-0331-8.
- Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR, Barbetti F, Williams R, Castano L, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: the diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* (2022) 23:1188–211. doi: 10.1111/PEDI.13426.
- Lemelman MB, Letourneau L, Greeley SAW. Neonatal diabetes mellitus: an update on diagnosis and management. *Clin Perinatol* (2018) 45:41–59. doi: 10.1016/J.CLP.2017.10.006.
- Dahl A, Kumar S. Recent advances in neonatal diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* (2020) 13:355–64. doi: 10.2147/DMSO.S198932
- Beltrand J, Busiah K, Vaivre-Douret L, Fauret AL, Berdugo M, Cavé H, et al. Neonatal diabetes mellitus. *Front Pediatr* (2020) 8:540718. doi: 10.3389/FPED.2020.540718.
- de Gouveia Buff Passone C, Giani E, Vaivre-Douret L, Kariyawasam D, Berdugo M, Garcin L, et al. Sulfonylurea for improving neurological features in neonatal diabetes: a systematic review and meta-analyses. *Pediatr Diabetes* (2022) 23:675–92. doi: 10.1111/PEDI.13376.
- Ben Hamouda, H., Chioukh, F., Boussetta, B., Mahjoub, B., Ayadi, A., Belkhir, Y., Sfar, M. T. (2010). Évolution à long terme d'un diabète néonatal permanent chez un enfant tunisien. *Annales d'Endocrinologie*, 71(4) 31319.
- Nyangabyaki-Twesigye C, Muhame MR, Bahendeka S. Permanent neonatal diabetes mellitus - a case report of a rare cause of diabetes mellitus in East Africa. *Afri Health Sci*. 2015;15(4):1339-41. <http://dx.doi.org/10.4314/ahs.v15i4.37>.
- Ozlu F, Tyker F, Yuksel B. Neonatal diabetes mellitus. *Indian Pediatrics* 2006;43:642-5
- Polak M, Shield J. Neonatal and very-early-onset diabetes mellitus. *Semin Neonatol* 2004;9:59–65.
- Dahl A, Kumar A. Recent advances in neonatal diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020; 13: 355-364.
- Lemelman MB, Letourneau L, Greeley SAW. Neonatal diabetes mellitus: an update on diagnosis and management. *Clin Perinatol* 2018; 45: 41-59.
- De Franco E, Ellard S. Genome, exome, and targeted next-generation sequencing in neonatal diabetes. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62: 1037-1053.
- Ješić MD, Stock H, Zdravković V, Kovačević S, Savić M, Ješić MM. Neonatal diabetes mellitus due to a new KCNJ11 mutation - 10 years of the patient's follow-up. *Turk J Pediatr*. 2021;63(3):490-494. doi: 10.24953/turkjped.2021.03.016. PMID: 34254494.
- Mancioppi V, Pozzi E, Zanetta S, Missineo A, Savastio S, Barbetti F, Mellone S, Giordano M, Rabbone I. Case report: Better late than never, but sooner is better: switch from CSII to sulfonylureas in two patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 variants. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 May 11;14:1143736. doi:10.3389/fendo.2023.1143736. PMID: 37251668; PMCID: PMC10211331.
- Pipatpolkai, T., Usher, S., Stansfeld, P.J. et al. New insights into K<sub>ATP</sub> channel gene mutations and neonatal diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 16, 378–393 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0351-y>