

DIABETES MODY: REPORTE DE 4 CASOS

JAVIER CHIARPENELLO*¹⁻², M. AILÉN VIDAL³, ANA LAURA BAELLA¹, JULIA BONINO³, MARÍA VICTORIA PENT MARIA³, VIRGINIA SERMASI³, MARÍA DE LAS NIEVES LAURENTI³, CASTAGNANI, V.¹

1) Servicio de Endocrinología del Hospital Centenario de Rosario.

2) Centro de Endocrinología de Rosario.

3) Concurrente del Servicio de Endocrinología de Rosario.

Recibido: 20-8-2019

Aprobado para su publicación: 11-3-2020

Resumen

Con el término diabetes MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) se denomina a un grupo heterogeneo de enfermedades monogénicas, que presentan en común una disfunción de las células β . Se conocen en la actualidad más de 800 mutaciones relacionadas a este tipo de diabetes. La más común es la diabetes MODY 2 debida a una mutación dentro del gen de la glucoquinasa. Su prevalencia se estima entre el 2-5% de los tipos de diabetes no insulinoquirientes. El presente trabajo describe cuatro mutaciones de diabetes MODY (tres tipo 2 y una tipo 3) diagnosticadas en el Servicio de Endocrinología Infantil del Hospital Centenario de la ciudad de Rosario, Santa Fe, Argentina.

Palabras claves: MODY, gen glucoquinasa, diabetes, HNF1A, mutación.

DIABETES MODY: REPORT OF FOUR CASES

Abstract

With the term diabetes MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) is called a heterogeneous group of monogenic diseases, which present in common a dysfunction of β cells. There are currently more than 800 mutations related to this type of diabetes. The most common is MODY 2 diabetes due to a mutation within the glucokinase gene. Its prevalence is estimated between 2-5% of non-insulin-dependent diabetes types. The present work describes four MODY diabetes mutations (three type 2 and one type 3) diagnosed in the Child Endocrinology Service of the Centenario Hospital of the city of Rosario, Santa Fe, Argentina.

Key words:

* Correo electrónico: jchiarpenello@hotmail.com

Introducción

La diabetes MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) es un grupo genéticamente y clínicamente heterogéneo de enfermedades monogénicas, de herencia autosómica dominante, que se caracterizan por la disfunción de las células β .^{1,2} La hiperglucemia suele aparecer antes de los 25 años y se asocia con defectos primarios en la secreción de insulina.

En general en estos tipos de diabetes los pacientes no son obesos (lo que nos ayuda a diferenciarlos clíni-

camente de la diabetes mellitus tipo 2), al igual que no suelen tener complicaciones vasculares y no requieren tratamiento medicamentoso.³⁻⁵

Aunque se desconoce la prevalencia exacta de MODY, se estima que estas variantes son responsables del 2 al 5% de todos los casos de diabetes no insulino-requiriente. Hay más de 800 mutaciones conocidas asociadas con MODY y otras nuevas se están descubriendo.³ La mayoría de los casos se deben a mutaciones heterocigotas en 6 genes^{6,7} (ver cuadro N°1).

Cuadro N°1: Subtipos de diabetes MODY.

A continuación se exponen los casos de cuatro pacientes en los cuales se les realizó el diagnóstico (mediante el estudio genético) de MODY 2 en 3 de ellos (2 de ellas son hermanas) y de MODY 3 en el restante.

SUBTIPOS DE DIABETES MODY	GEN INVOLUCRADO
MODY 1	Factor nuclear del hepatocito 4 alfa (HNF4A)
MODY 2	Glucoquinasa (GCK)
MODY 3	HFN1A
MODY 4	Homeosecuencia pancreática y duodenal 1 (PDX1)
MODY 5	HFN1B
MODY 6	NEUROD1
MODY 7	KLF11
MODY 8	CEL
MODY 9	PAX4
MODY 10	INS
MODY 11	BLK
MODY 12	ABCC8
MODY 13	KCNJ11

Para el estudio genético se realizó una extracción de ADN a partir de muestra obtenida y se amplificó mediante PCR de la región flanqueante a la mutación. Luego se preparó las reacciones de secuenciación de ADN y electroforesis capilar y se analizó de manera bioinformática las secuencias obtenidas por comparación con las secuencias de referencia.

Casos clínicos

Paciente 1:

Paciente de 5 años y 4 meses derivada al consultorio de Endocrinología Pediátrica por registros de hiper-

glucemia de ayuno en laboratorio de rutina.

Antecedentes personales: recién nacida a término (RNT), peso al nacer (PN): 3.150 grs., comunicación interauricular.

Antecedentes familiares: tío paterno con diabetes en tratamiento con hipoglucemiantes orales. Se desconocen antecedentes patológicos de padres y hermanos.

Examen físico: Peso (P): 23,600 kg. (Percentil (P) 90-97, gráficos de Lejarraga y Orfla),⁸ Talla (T): 117,5 cm. (P 90-97) e índice masa corporal (IMC): 17,09 (DS +1). No presenta acantosis nigricans, y el resto del examen general sin hallazgos patológicos.

El *laboratorio* al diagnóstico se observan en el cuadro N° 2.

Se indica plan alimentario para diabetes y auto-monitoreo glicémico, cuyos valores en promedio son: en ayunas 110-136 mg/dl, pre-almuerzo 116-150 mg/dl y pre-cena 120-150 mg/dl.

Ante la ausencia de síntomas de descompensación diabética y por presentar hiperglicemias leves y persistentes se sospecha diagnóstico de diabetes MODY por lo que se solicita estudio molecular del gen de glucoquinasa (GCK) (ver cuadro N°2). Corresponde a una nueva mutación no descrita al momento en la literatura.

Se solicita estudio genético y laboratorio a los familiares de primer grado. Encontrándose la misma mutación del gen de la glucoquinasa en el padre. La madre y el hermano (que comparten ambos padres) no presentan dicha mutación.

Paciente 2:

Niña de 9 años y 7 meses. P: 33,2 kg. (P 50-75) T: 142,4 cm. (P 90-97). IMC: 16,37 (DS 0).

Antecedentes personales: RNT, PN 2.700 grs. Hiperbilirrubinemia neonatal transitoria, necesitando ingreso a sala de neonatología durante los primeros 4 días de vida.

Antecedentes familiares: Padre de 38 años de edad, con diagnóstico de diabetes mellitus en su adolescencia, refiere nunca haber requerido tratamiento medicamentoso así como tampoco internaciones por descompensaciones de la diabetes. Tía paterna de 19 años de edad, diabética tipo 1, quien presenta anticuerpos anti-GAD positivos, en tratamiento con insulina.

El *laboratorio* al diagnóstico se observan en el cuadro N° 2.

Paciente 3:

Esta paciente es hermana de la paciente 2.

Niña de 7 años y 10 meses. P: 20 kg. (P 10). Talla: 118 cm. (P 10-25). IMC: 16,36 (DS 0 y +1).

Antecedentes personales: RNT. PN: 3.050 grs. Actualmente con diagnóstico de asma intermitente y síndrome anémico.

Antecedentes familiares: ver paciente 2.

Ambas hermanas presentaban registros de hiperglucemias leves/moderadas como hallazgos de laboratorio en los últimos 6 meses. Ninguna de las dos hermanas presentaron síntomas o signos de descompensación diabética. Se les solicita a ambas estudio genético para MODY. Ambas presentaron una mutación no descrita en la literatura al momento de su publicación¹ (ver cuadro n°2).

El *laboratorio* al diagnóstico se observan en el cuadro N° 2.

Para más información de la paciente 2 y 3 (hermanas) sugerimos consultar su publicación anterior.¹

Paciente 4:

Consulta por hiperglucemias al Servicio de Endocrinología derivado por su médico de cabecera con 11 años y 9 meses de edad.

Antecedentes personales: recién nacido de pretérmino (edad gestacional: 36 semanas) PN: 3.270 grs., con diagnóstico neonatal de reflujo gastroesofágico.

Antecedentes familiares: padre con diagnóstico de diabetes mellitus.

A los 11 años por un cuadro gastrointestinal presentó glucemias en ayunas con valores entre 98 a 130 mg/dl por automonitoreo glucémico; niega polidipsia, poliuria y pérdida de peso.

En la consulta: P: 35,8 kg. (P 25-50), T: 143 cm. (P 25-50), IMC: 17,5 (DS 0). Se indica plan alimentario para diabetes, automonitoreos glucémicos.

Además, se solicita *laboratorio* (ver cuadro n°2). De acuerdo a los resultados de los mismos y ante la sospecha diagnóstica se decide realizar estudio genético para MODY 2 y 3.

Al paciente se le diagnostica diabetes MODY 3 con una mutación no descrita al momento de esta publicación.

También se les solicitan laboratorios y estudio genético a padres y hermanos para búsqueda de la mutación. Madre y hermanos negativos para la mutación. El padre se niega a realizar dicho estudio.

Para otros detalles de laboratorio y estudio genético ver cuadro n° 2.

Discusión

En esta publicación describimos 4 casos de variantes MODY, de los cuales 3 de ellos son MODY 2 y uno de ellos MODY 3, todas diagnosticadas a través del estudio genético correspondiente.

La diabetes MODY es una forma de presentación de diabetes que en los últimos años ha aumentado su incidencia. Se han hallado diferentes mutaciones que dan origen a distintos subtipos de MODY; de ellas las mutaciones del gen glucoquinasa (MODY 2) es considerada la más prevalente.^{9,10}

Se estima que las mutaciones de este gen están presentes en aproximadamente 1 de cada 1.000 personas, pero la mayoría lo desconoce;¹¹ al igual que en el 1-2% de las diabetes gestacionales.¹²

Cuadro N° 2: características clínicas, de laboratorio y estudio molecular para diabetes MODY de los cuatro pacientes descriptos.

	VALORES DE REFERENCIA	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4
SEXO		Femenino	Femenino	Femenino	Masculino
EDAD AL DIAGNÓSTICO		5 años y 4 meses	9 años y 7 meses	7 años y 10 meses	11 años 9 meses
MUTACIÓN		MODY2	MODY2	MODY 2	MODY3
CAMBIO DETECTADO		c.617delC (p. thr206fs)	c.477delC (p.lle159fs)	c.477delC (p.lle159fs)	c.1445G>A (p.Ser482Asn)
ANTECEDENTES PERSONALES		RNT ¹ / CIA ²	RNT	RNT	RNPret ³
ANTECEDENTES FAMILIARES		Niega	Padre y tía paterna DBT ⁴	Padre y tía paterna DBT	Padre DBT
ANTECEDENTES PRENATAL		Ninguno	Ninguno	Ninguno	Madre HIE ⁵
PESO en la primera consulta (kg.)		23,6	33,2	20	35,8
TALLA en la primera consulta (cm.)		117,5	142,4	118	143
IMC		17,09	16,37	14,36	17,5
GLICEMIA	70-100 mg/dl	124	152	131	130
HBA1C		6,60 %	7,10 %	6,90 %	4,80 %
COLESTEROL TOTAL	50-200 mg/dl	158	142	211	100
HDL-colesterol	40-100 mg/dl	58	49	56	73
TRIGLICÉRIDOS	50-150 mg/dl	85	94	60	62
LDL-colesterol	4-100 mg/dl	83	74,2	143	14,6
TSH	0,28-4,3 mUI/ml	1,29	2,76	3,42	3,28
T4 Libre	0,93-1,7 ng/dl	1,23	1,19	1,39	1,32
PEPTIDO C	0,78-5,19 ng/ml	0,44 ng/ml	1,16 ng/ml	0,56 ng/ml	1,29 ng/ml
AC ANTI GAD	< 1,45 U/ml	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
TRATAMIENTO		Dietético	Dietético	Dietético	Dietético
HbA1C DE SEGUIMIENTO		6,40 %	6,40 %	6,10 %	6,2%
ESTUDIO GENÉTICO FAMILIAR					
MADRE		Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
PADRE		MODY2 (c.617delC)	Se niega a realizarlo	Se niega a realizarlo	Se niega a realizarlo
HERMANOS		Negativo	Paciente 3	Paciente 2	Negativo

1 RNT: recién nacido a término; 2 CIA: comunicación interauricular; 3 RNPret: recién nacido pretérmino; 4 DBT: diabetes; 5 HIE: hipertensión inducida por el embarazo.

El modo de presentación es a través de hiperglicemias leves a moderadas que determinan una hemoglobina glicosilada A1c generalmente menor a 7,5%. Estos pacientes no son obesos, requieren en general sólo tratamiento dietético y actividad física para mantener niveles de glucosa adecuados (si bien en algunos casos pueden requerir tratamiento medicamentoso para lograr un

adecuado control glucémico) y tienen una historia familiar de diabetes, como podemos correlacionar con otras publicaciones al respecto.³ Asimismo, es de destacar que estos pacientes suelen tener un perfil lipídico que contribuye a la baja frecuencia de complicaciones cardiovasculares.

Los pacientes que tienen hecho un diagnóstico de

diabetes MODY 2 (por mutación del gen de la glucoquinasa) presentan igualmente riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 1 o 2 como el resto de la población. Se debe considerar la aparición concomitante de alguno de estos dos últimos tipos de diabetes en aquellos en los que encontramos la hemoglobina glicosilada A1c mayor a 7,6% (límites de confianza del 95% en la diabetes MODY-mutación de la glucoquinasa) en reiteradas oportunidades.¹³

En relación a los pacientes con este tipo de diabetes (que describimos en el presente trabajo) algunos trabajos no recomiendan realizar el fondo de ojos en forma

rutinaria (si bien esto se encuentra en discusión), y solo indicar su realización en los casos que se acompañe de diabetes mellitus tipo 1 o 2 concomitante.¹¹

Conclusión

Se debe sospechar DBT MODY en todo niño o adolescente que ha sido diagnosticado como diabético tipo 1, pero que se presenta con autoinmunidad negativa y persistencia de niveles adecuados de péptido C a 3-5 años del diagnóstico; y en aquellos pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que no presentan características de insulinoresistencia.

Bibliografía

- Chiarpenello J, Fernández, Riccobene y col. *Diabetes Mody 2: reporte de dos casos con nueva mutación en el gen de glucoquinasa*. Rev Med Rosario 81: 123-126, 2015.
- Velho G, Frogulel P. *Genetic, metabolic and clinical characteristic of maturity onset diabetes of a young*. Eur J Endocrinol 138:233-239. 1998.
- Hattersley A, Bruining J, Shield J y col. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007 the diagnosis and management of monogenic diabetes in children* Pediatric diabetes, 7:352-360,2006.
- Velho G, Blanche H, Vaxillaire M y col. *Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families*, Diabetologia 40:217-224,1997.
- Lopez A, Foscalidi S, Krochik G y col. *Glucokinase Gene Mutation Screening in Argentinean Clinically Characterized MODY Patients*. Exp Clin Endocrinol Diabetes 117:391-394, 2009.
- Nyunt O, Wu JY, McGown IN, Harris M y col. *Investigating maturity onset diabetes of the young*. Clin Biochem Rev 30:67-74, 2009.
- Williams. *Tratado de endocrinología; 13.ª Edición*. Elsevier, 2017.
- Wędrychowicz A, Tobór E, Wilk M y col. *Phenotype Heterogeneity in Glucokinase-Maturity-Onset Diabetes of the Young (GCK-MODY) Patients*. Clin Res Pediatr Endocrinol 9:246-252, 2017.
- Gomez AE. *MODY diabetes: adult-onset type diabetes in the Young*. Medware, 10(02): e4415, 2010.
- Lejarraga H, Orfla G. *Estándares de peso y estatura para niñas y niños argentinos desde el nacimiento hasta la madurez*. Arch. Argent. Pediatr. 85: 209-22, 1987.
- Chakera AJ, Steele AM, Gloyn, Maggie AL y col. *Recognition and Management of Individuals With Hyperglycemia Because of a Heterozygous Glucokinase Mutation*. Diabetes Care; 38:1383-1392, 2015.
- Chakera AJ, Spyer G, Vincent N y col. *The 0.1% of the population with glucokinase monogenic diabetes can be recognized by clinical characteristics in pregnancy: the Atlantic Diabetes in Pregnancy cohort*. Diabetes Care 37:1230-1236, 2014.
- Steele AM, Wensley KJ, Ellard S y col. *Use of HbA1c in the identification of patients with hyperglycaemia caused by a glucokinase mutation: observational case control studies*. PLoS ONE;8:e65326. 2013.