

Diabetes MODY. Una causa frecuente de hiperglucemia

L. Tapia Ceballos, E. Córdoba Borrás, B. Picazo Angelín y P. Ranchal Pérez

Departamento de Pediatría. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga. España.

La hiperglucemia es un motivo cada vez más frecuente de consulta en pediatría. Su enfoque diagnóstico depende del contexto en el que se encuentre. Bajo la denominación de diabetes se incluyen numerosas entidades clínicas distintas. La diabetes tipo MODY (*maturity onset diabetes of the young*) es, tras la diabetes tipo 1, el tipo de diabetes más frecuente en la infancia. Para su diagnóstico es necesario un alto índice de sospecha, y es fundamental tener en cuenta la historia familiar.

Palabras clave:

Diabetes. MODY. Hiperglucemia.

MATURITY ONSET DIABETES OF THE YOUNG (MODY)

Hyperglycemia is an increasing cause of consultation in Paediatrics. Diagnosis depends on the context. Under the name of diabetes numerous clinical entities are included. MODY (*maturity onset diabetes of the young*) is, after type 1 diabetes, the most frequent cause of diabetes in childhood. For its diagnosis, a high degree of suspicion is needed and we have to be aware of the family history.

Key words:

Diabetes. MODY. Hyperglycaemia.

INTRODUCCIÓN

Bajo la denominación de diabetes se incluyen numerosas entidades clínicas distintas que se caracterizan por la presencia de hiperglucemia de forma crónica. Aunque, debido a la epidemia actual de obesidad que padecemos, la incidencia de diabetes tipo 2 esté aumentando de forma considerable, la diabetes tipo MODY es, tras la diabetes tipo 1, el tipo de diabetes más frecuente en la infancia¹. Se trata de una forma monogénica de la enfermedad, es decir, una sola mutación en heterocigosis en un único gen es suficiente para que la enfermedad se ex-

prese. Su patrón de herencia es autosómico dominante (presencia de diabetes en todas las generaciones y en el 50 % de los hijos). Debido a esta mutación se produce una alteración de los mecanismos de secreción de insulina en la célula beta pancreática. El avance de la genética molecular ha permitido su clasificación y diagnóstico, y hasta el momento se han descrito seis subtipos²⁻⁶. En muchas ocasiones los sujetos con diabetes tipo MODY son diagnosticados de forma errónea como afectados de diabetes tipo 1 (se cree que hasta en un 10% de los casos) o de diabetes tipo 2 (hasta en el 2-5%). Para su diagnóstico se necesita un alto índice de sospecha, y resulta fundamental tener en cuenta la historia familiar, la edad de aparición, el grado de hiperglucemia y la ausencia de autoanticuerpos pancreáticos. Presentamos 2 casos de diabetes MODY-2 atendidos en la consulta de endocrinología pediátrica de nuestro hospital.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Niño de 9 años remitido por glucemias capilares en ayunas comprendidas entre 116 y 130 mg/dl, sin enfermedad intercurrente asociada. Presentaba poliuria como único síntoma clásico. Sin antecedentes personales de interés. Tenía un peso y talla en el percentil 50. Como antecedentes familiares, el padre había sido diagnosticado de diabetes tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales (ADO).

Se le realizaron las siguientes pruebas complementarias: perfil lipídico, función hepática y eje tiroideo dentro de la normalidad. HbA_{1c} del 6,7%. Autoinmunidad pancreática: negativa. Test de sobrecarga oral de glucosa (SOG): glucemia basal de 120 mg/dl y a los 120 min, de 125 mg/dl. Insulina 1,40 µU/ml y un péptido C de 2,30 ng/ml. Estudio familiar con los siguientes resulta-

Correspondencia: Dr. L. Tapia Ceballos.

Departamento de Pediatría. Hospital Costa del Sol.
Ctra. Nacional 340, km 187. 29600 Marbella. Málaga. España.
Correo electrónico: leotapiaceb@hotmail.com

Recibido en mayo de 2008.

Aceptado para su publicación en julio de 2008.

TABLA 1. Etiología de la MODY

	Gen	Proteína
MODY 1	20q12-q13.1	HNF-4 α
MODY 2	7p15-p13	Glucocinasa
MODY 3	12q24.2	HNF-1 α
MODY 4	13q12.1	IPF-1
MODY 5	17cen-q21.3	HNF-1 β
MODY 6	2q32	NEUROD1/BETA2

MODY: maturity onset diabetes of the young.

dos: SOG del padre: basal de 124 mg/dl y a las 2 h de 97 mg/dl. HbA_{1c} del 6,5%. SOG de la madre: basal 117 y a las 2 h de 123 mg/dl. HbA_{1c} del 5,3%. SOG del hermano: basal de 116 y a las 2 h de 130 mg/dl. HbA_{1c} del 5,9%. Todos presentaban autoinmunidad pancreática negativa. En el estudio genético se detectó en el paciente, el hermano y el padre una mutación en el gen de la glucocinasa consistente en una alteración del exón 2 del cromosoma 7 (Arg43Ser).

Caso 2

Niño de 13 años remitido por glucemias capilares en ayunas entre 126 y 130 mg/dl, sin enfermedad intercurrente ni sintomatología alguna. Sin antecedentes personales de interés. Tenía un peso y una talla en el percentil 75. Como antecedentes familiares, el padre y la abuela paterna eran diabéticos en tratamiento con ADO. Se le realizaron las siguientes pruebas complementarias: perfil lipídico, función hepática y eje tiroideo dentro de la normalidad. HbA_{1c} del 6,2%. Autoinmunidad pancreática: negativa. SOG: normal. En el estudio genético se detecta en el hijo y el padre una mutación en el gen de la glucocinasa consistente en una alteración del exón 2 del cromosoma 7 (Arg43Ser).

DISCUSIÓN

El uso de pruebas complementarias en la edad pediátrica ha aumentado, tanto por el incremento de consultas en urgencias pediátricas como por la posibilidad de realización de glucemias capilares en hijos de pacientes diabéticos. Esto hace que la hiperglucemia se convierta en un motivo frecuente de derivación y estudio a las consultas de endocrinología pediátrica. El enfoque diagnóstico depende del contexto en el que se encuentre. Si se acompaña de síntomas clásicos, como poliuria, polidipsia, polifagia y a veces adelgazamiento, obliga a un enfoque diagnóstico dirigido a un comienzo de una diabetes tipo 1. En cambio, la hiperglucemia asintomática obliga a plantearse un diagnóstico diferencial más amplio, ya que en estos casos aumenta la incidencia de otros tipos de diabetes, fundamentalmente la diabetes tipo MODY y la diabetes tipo 2, esta última casi exclusivamente en sujetos obesos⁷.

La diabetes MODY es una forma monogénica de diabetes que se caracteriza por:

1. Aparición antes de los 25 años.
2. Herencia autosómica dominante. Generalmente una de las ramas familiares del paciente estará afectada en, al menos, tres generaciones.
3. No suele asociarse con obesidad o sobrepeso.
4. Suele tener una evolución lenta y progresiva.
5. No suele iniciarse con cetonurias.
6. No suele ser dependiente de insulina, al menos al inicio de la enfermedad y dependiendo de la variante MODY que se presente.
7. Suele caracterizarse por un déficit en la secreción de insulina.

El avance de la genética molecular ha permitido su clasificación y diagnóstico, y se han descrito hasta el momento seis subtipos causados por la presencia de mutaciones en determinados genes. Los subtipos 1, 3, 4, 5 y 6 afectan a genes que codifican a factores nucleares de transcripción implicados en el desarrollo y la función del páncreas. El subtipo 2 es consecuencia de una mutación en el gen que codifica a la enzima glucocinasa, considerada el sensor glucémico de las células beta pancreáticas (tabla 1). En el 15-20% de casos clínicamente compatibles con un diagnóstico de MODY no se encuentra ninguna causa genética (los denominados hasta ahora MODY-X), lo que sugiere la existencia de otros genes implicados en esta enfermedad que pueden condicionar la aparición de nuevos subtipos en un futuro próximo⁸⁻¹¹. En este sentido, mutaciones en el gen de la lipasa sensible a sales biliares (CEL) localizado en el cromosoma 9q34, se han descrito en sujetos que, además de presentar una insuficiencia pancreática exocrina, también desarrollan una forma de diabetes que cumple los criterios clásicos de MODY¹⁰. También mutaciones en el gen *KLF11* localizado en el cromosoma 2p25 se han encontrado en familias con diabetes en varias generaciones¹¹.

Las características clínicas de los distintos subtipos de MODY varían, y oscilan entre cuadros de hiperglucemias permanentes, pero leves o moderadas y con buen pronóstico clínico (MODY 2), y cuadros con hiperglucemias mantenidas que se acompañan, si existe un mal control glucémico, de complicaciones crónicas graves y precoces (MODY 1 y 3).

El subtipo más frecuente en las primeras dos décadas de la vida es el MODY 2, cuya mutación en el gen que codifica la enzima glucocinasa afecta a la expresión de ésta, encargada de la fosforilación de la glucosa a glucosa 6-fosfato, que entrará en dos posibles rutas metabólicas distintas, la glucólisis o glucogenogénesis. Esta enzima también es considerada como el sensor glucémico de la célula beta pancreática, por lo que se incrementa el umbral mínimo para la liberación de insulina. Hasta el mo-

mento se conocen más de 200 mutaciones distintas que afectan al gen de la glucoquinasa, sin que parezca que el tipo de mutación guarde ninguna relación con el fenotipo de los pacientes¹². También se han descrito mutaciones inactivantes de este gen en homocigosis que causan una diabetes neonatal permanente, así como mutaciones activadoras en heterocigosis que causan hipoglucemia hiperinsulinémica persistente en la infancia¹³.

Recientemente se han publicado los resultados de un trabajo realizado por el grupo español de diabetes MODY (del cual es miembro nuestra unidad), en el que se ha realizado el estudio genético de un grupo de niños diagnosticados clínicamente de MODY. El 80% de los casos fueron diagnosticados de MODY 2, el 8,5% de MODY 3 y el 1% de MODY 5¹⁴. La diabetes MODY 2 es una enfermedad que se manifiesta por una hiperglucemia leve, asintomática y no progresiva, y con poco riesgo de desarrollar complicaciones micro o macrovasculares, por lo que no requiere tratamiento. La importancia del diagnóstico radica en evitar tratamientos crónicos e innecesarios en estos pacientes. En nuestros 2 casos, el diagnóstico ha sido útil para clasificar correctamente a ambos progenitores y suspender, por lo tanto, el tratamiento con ADO que estaban recibiendo.

BIBLIOGRAFÍA

- Rubio Cabezas O. Diabetes mellitus monogénica. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68 Supl 1:73-7.
- Velho G, Robert JJ. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): genetic and clinical characteristics. *Horm Res*. 2002; 57 Suppl 1:29-33.
- Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue K, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children. *Pediatr Diab*. 2006;7:352-60. Erratum in: *Pediatr Diab*. 2007; 8:49.
- Nakhla M, Polychronakos C. Monogenic and other unusual causes of diabetes mellitus. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52: 1637-50.
- Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med*. 2001;345:971-80.
- Sánchez-Reyes L, Fanghanel G, Márquez-Cid ME, Salazar Rocha R, Labastida-Sánchez C, Solís-Pérez A, et al. Actualización en los diferentes subtipos de diabetes tipo MODY. *Rev Endocrinol Nutr*. 2001;9:5-11.
- Rica I, Vela A, Aguayo A, Martul P. Actitud diagnóstica ante hiperglucemias asintomáticas. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66 Supl 1:1-12.
- Plengvidhya N, Kooptiwut S, Sontawee N, Dol A, Furuta H, Nishi M, et al. PAX4 mutations in Thais with maturity onset diabetes of the young. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92: 2821-6.
- Shimomura H, Sanke T, Hanabusa T, Tsumoda K, Furuta H, Nanjo K. Nonsense mutation of islet-1 gene (Q310X) found in a type 2 diabetic patient with a strong family history. *Diabetes*. 2000;49:1597-600.
- Raeder H, Johanssons S, Høla PI, Haldorsen IS, Mas E, Sbarre V, et al. Mutations in CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet*. 2006;38:54-62.
- Neve B, Fernández-Zapico ME, Ashkenazi-Katalan V, Dina C, Hamid YH, Joly E, et al. Role of transcription factor KLF11 and its diabetes-associated gene variants in pancreatic beta cell function. *Proc Natl Acad Sci*. 2005;102:4807-12.
- Stenson PD, Ball E, Howells K, Phillips A, Mort M, Cooper DN. Human Gene Mutation Database (HGMD): 2003 update. *Hum Mutat*. 2003;21:577-81.
- Gloyn AL. Glucokinase (GCK) mutations in hyper and hypoglycemia: maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemia of infancy. *Hum Mutat*. 2003;22:353-62.
- Estalella I, Rica I, Pérez de Nanclares G, Bilbao JR, Vázquez JA, San Pedro JI, et al, Spanish MODY Group. Mutations in GCK and HNF-1 α explain the majority of cases with clinical diagnosis of MODY in Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67:538-46.