

## DIAGNÓSTICO DE DIABETES TIPO MODY A RAÍZ DE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

Dr. Antonio de Arriba<sup>1</sup> / Dra. Mercedes Domínguez<sup>2</sup> / Dr. Jesús Martín<sup>1</sup> / Dr. Luis Castaño González<sup>3</sup>

1. Pediatra. Hospital Obispo Polanco. Teruel

2. Pediatra. Hospital de Barbastro. Teruel

3. Hospital de Cruces. Bilbao

### INTRODUCCIÓN

Bajo la denominación de diabetes se incluyen numerosas entidades clínicas distintas que se caracterizan por la presencia de hiperglucemia de forma crónica. El término MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) se aplica a un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por el desarrollo de hiperglucemia no cetósica antes de los 25-35 años de edad, en pacientes generalmente no obesos<sup>1</sup>. Son debidas a la presencia de una mutación en heterocigosis en un gen relevante para el desarrollo y/o la función de las células pancreáticas, produciendo una alteración de los mecanismos de secreción de insulina en la célula beta pancreática. 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<sup>2</sup>.

### CASO CLÍNICO

Se presenta una niña de 6 años remitida a la consulta de Endocrinología Pediátrica para estudio de talla baja; como antecedentes refiere un parto eutócico a las 37 semanas de edad gestacional con peso recién nacido de 2000g (-2,3 DE) y longitud 45.5cm (-1,32 DE), siendo su talla genética de 152.5 cm. En el momento de la exploración presenta un peso de 17.1 kg (-2,2 DE), con una talla de 106 cm (-2,3 DE). El estudio básico inicial resultó normal, presentando unos niveles de IGF-I e IGF-BP-3 dentro de los valores normales para su edad; únicamente destaca una glucemia basal de 107 mg/dl. En su seguimiento se objetiva disminución de la velocidad de crecimiento y disminución de la talla por debajo de -2.5 DE, por lo que según

protocolo, se inicia tratamiento con hormona de crecimiento (GH). En su seguimiento, presenta una buena respuesta con aumento de velocidad de crecimiento, llegando a colocarse en su carril genético. En los controles que se le realizan, presenta glucemias basales elevadas, no superando el perfil glucémico cifras de 127 mg/dl, con ausencia de síntomas típicos de diabetes mellitus (DM), hemoglobina glicosilada 6.2% y autoinmunidad para DM-1 negativa; ante estas hiperglucemias asintomáticas, se realiza una sobrecarga oral de glucosa que presenta valores dentro de la normalidad. Ante esta alteración del metabolismo hidrocarbonado se decide suspender el tratamiento con GH durante 3 meses, con el objetivo de descartar una alteración debida a dicho tratamiento, pese a lo cual persisten glucemias basales similares. Se decide estudio de ambos progenitores realizando glucemia basal y sobrecarga oral de glucosa, presentando ambos valores dentro de la normalidad. Se realiza estudio genético de glucoquinasa obteniendo mutación en el exón 6: p. Thr-206Met, c.617C>T en heterocigosis, heredada por vía paterna (a pesar de la normalidad en las pruebas realizadas), pudiendo realizar consejo genético tanto al caso índice como al resto de la familia.

### DISCUSIÓN

La hiperglucemia asintomática obliga a plantearse un diagnóstico diferencial muy 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 obesos<sup>3</sup> (Tabla 1 y 2). Es importante descartar otras posibles causas de hiperglucemia asintomática, como en este caso, la asociada a tratamiento con GH. 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 glucoquinasa afecta a la expresión de ésta. Es considerada como el sensor glucémico de la célula beta pancreática, por lo que se incrementa el

Características	MODY	Diabetes tipo 2
<b>Herencia</b>	Monogénica Autosómica dominante Multigeneracional	Poligénica
<b>Edad de comienzo</b>	Niñez, adolescencia o adultos jóvenes	Adultos (40-60 años) Ocasionalmente adolescencia
<b>Penetrancia</b>	80-95%	Variable 10-40%
<b>Contextura física</b>	No obesos	Usualmente obesos
<b>Síndrome Metabólico</b>	Ausente	Usualmente presente

Tabla 1. Características clínicas de la diabetes tipo MODY y diabetes mellitus 2.

umbral mínimo para la liberación de insulina. Hasta el momento 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 pacientes<sup>4</sup>. 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 infancia<sup>5</sup>.

En las células betapancreáticas, la glucoquinasa controla la secreción y biosíntesis de insulina, regulando a nivel hepático la síntesis de glucógeno y la gluconeogénesis<sup>6,7</sup>. Las mutaciones en heterocigosis inactivantes en el gen glucoquinasa son las más frecuentemente relacionadas con diabetes monogénicas, mientras que las activantes se aso-

cian con hiperinsulinemia de la infancia. Mutaciones en homocigosis se han descrito igualmente en un bajo número de casos con diabetes neonatal permanente<sup>6,7</sup>.

Clínicamente, las mutaciones en heterocigosis en el gen glucoquinasa causan hiperglucemia leve y asintomática (100-145 mg/dL) desde el nacimiento, que tiende a empeorar muy poco con el paso de los años y suele diagnosticarse de forma accidental al realizar un análisis de sangre por otro motivo. Los niveles de HbA1c suelen estar ligeramente elevados, típicamente entre 6 y 7%<sup>8</sup>. Debido a la ausencia de síntomas, con frecuencia el progenitor portador de la mutación desconoce que tiene la glucemia ligeramente elevada, por lo que es importante medir la glucemia de ambos padres siempre que se atienda a un niño con hipergluce-

Cuadro	DM-1	DM-2	MODY-2	MODY-3
<b>Edad típico al diagnóstico (años)</b>	<30	>25	Desde el nacimiento, cualquier edad	15-45
<b>Cetoacidosis diabética</b>	Común	Raro	Raro	Raro
<b>Insulinodependiente</b>	SI	No	No	No
<b>Historia familiar de diabetes</b>	<15%	>50% diabetes 2 de comienzo juvenil	Familiar intolerancia a la glucosa (desconocida)	60-90%
<b>Obesidad</b>	Infrecuente	Común	Infrecuente	Infrecuente
<b>Resistencia a la insulina</b>	Infrecuente	Común	Infrecuente	Infrecuente
<b>Anticuerpos de células β</b>	>90%	Negativo	Raro	Raro
<b>Péptido C</b>	No detectable/ baja	Normal/elevado	Normal	Normal
<b>Tratamiento</b>	Insulina	Metformina	Ninguno	Sulfonilurea

Tabla 2. Diabetes 1 y 2 y subtipos comunes de MODY.

mia casual. El caso presentado tiene la peculiaridad de que a pesar que el padre no presenta hiperglucemias adintomáticas, al realizar el estudio genético se demostró que era el transmisor de la mutación. Como forma positiva, es importante destacar que esta forma de diabetes tipo MODY, que además es la más frecuente en niños, no se asocia con complicaciones vasculares crónicas y no requiere tratamiento<sup>8</sup>, por lo que presenta muy buen pronóstico tanto a corto como a largo plazo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and Management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ* 2011;343:d6044.
2. Tapia L, Córdoba E, Picazo B, Ranchal P. Diabetes MODY. Una causa frecuente de hiperglucemia. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69(6):565-7.
3. Eyzaguirre B, Merick V. Insulin resistance markers in children. *Horm Res*. 2009;71:65-74.
4. 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.
5. Gloyn AL. Glucokinase (GCK) mutations in hyper and hypoglycemia: maturity-onset diabetes of the young, permanente neonatal diabetes, and hyperinsulinemia of infancy. *Hum Mutat* 2003;22:353-62.
6. Holmkvist J, Almgren P, Lyssenko V, Lindgren C, Eriksson KF, Isomaa B, et al. Common variants in maturity onset diabetes of the young: genes and future risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 2008;57:1738--44.
7. Tam C, Ma R, Yee So W, Wang Y, Lam V, Germer S, et al. Interaction effect of genetic polymorphisms in glucokinase and glucokinase regulatory protein on metabolic traits in healthy Chinese adults and adolescents. *Diabetes*. 2009;58:765-9.
8. Rubio O, Argente J. Diabetes mellitus: formas de presentación clínica y diagnóstico diferencial de la hiperglucemia en la infancia y adolescencia. *An Pediatr (Barc)*. 2012;77:344.e1-344.e16