

Diabetes mellitus tipo MODY 1

Ana Isabel Ostos-Ruiz, María Soto-Martín, María Pérez-Aguilera, Elena Concejo-Martínez, Francisco Javier Carrasco-Sánchez
Unidad de Riesgo Vascular. UCG Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España

Recibido: 11/03/2018
Aceptado: 07/04/2018
En línea: 30/04/2018

Citar como: Ostos-Ruiz AI, Soto-Martín M, Pérez-Aguilera M, Concejo-Martínez E, Carrasco-Sánchez FJ. Diabetes mellitus tipo MODY 1. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2018 (Abr); 3(1): 37-38.

Autor para correspondencia: Ana Isabel Ostos-Ruiz. anabelostos@hotmail.com

Palabras clave

- ▷ Diabetes mellitus
- ▷ MODY
- ▷ *Maturity onset diabetes mellitus*

Keywords

- ▷ *Diabetes mellitus*
- ▷ MODY
- ▷ *Maturity onset diabetes mellitus*

Resumen

Se trata de una paciente de 24 años de raza árabe que acude por neumonía neumocócica grave, diagnosticándose en el ingreso de diabetes mellitus tipo 2 con sobrepeso e hipertrigliceridemia. La autoinmunidad fue negativa y el péptido C normal. Tras inicio de tratamiento con metformina y fibratos, la paciente mejoró clínicamente, pero evolutivamente precisó inicio de un segundo fármaco con inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa (iSGLT-2), dado el sobrepeso que presentaba. Ante esta evolución no del todo favorable sin obesidad se planteó la posibilidad de que se tratara de MODY, solicitándose los test genéticos que confirmaron una mutación en el gen HNF4A.

Abstract

We show a 24-year-old Arab patient who was admitted to severe pneumococcal pneumonia. During the admission she was diagnosed with type-2 diabetes, overweight and hypertriglyceridemia. The autoimmunity was negative and the C-peptide was normal as well. After starting treatment with metformin and fibrates the metabolic control improved, nevertheless she eventually required the start of a second antidiabetic drug with iSGLT-2. Due to the fact that there was not entirely favorable evolution and the lack of obesity, we decided to rule out a MODY. Genetic tests confirmed a mutation in the HNF4A gene. She was diagnosed with MODY-1.

Puntos destacados

- ▷ La diabetes es una enfermedad muy prevalente, debemos tener presente que existen estos subtipos menos frecuentes pero con gran importancia en su diagnóstico al tratarse de pacientes jóvenes y de una herencia autosómica dominante con las implicaciones que conlleva.

hepatocitos y sistema nervioso central), HNF (factor de transcripción nuclear del hepatocito y sus tres subunidades HNF1A, HNF4A y HNF1B), ABCC8 y KCNJ11, que son genes codificadores de las subunidades de ATP dependientes del canal de potasio, causantes de diabetes neonatal, transitoria o permanente, y de hipoglucemia neonatal con hiperinsulinismo. La incidencia exacta en la población general se desconoce, se estima del 1%¹.

Introducción

La diabetes tipo MODY (*maturity onset diabetes of the young*) es un tipo de diabetes con características de tipo 2, que se presenta en edad joven, habitualmente antes de los 25 años. Constituye un grupo de trastornos monogénicos debido a defectos primarios en la secreción de insulina, con patrón de herencia autosómica dominante, correspondientes a formas de diabetes no autoinmunes. Se han descrito 40 genes relacionados con su etiopatogenia. Las mutaciones patogénicas en los seis genes más frecuentemente implicados son: GCK (gen la glucocinasa, con expresión en células β pancreáticas,

Historia clínica

Se trata de una mujer de 24 años, de raza árabe, sin antecedentes familiares de interés conocidos, ni patología médica reseñable. Presentaba clínica de polidipsia y polifagia de larga evolución, sin hiperfagia ni otra sintomatología asociada. Acude a Urgencias por clínica respiratoria con dolor costal y fiebre de 2 días de evolución. A su llegada, se objetivó hipotensión, taquicardia, fiebre de 38,5 °C e hipoventilación del tercio inferior del hemitórax derecho.

Pruebas complementarias

Se realizó hemograma con anemia de 8,8 g/dl (12-16) de perfil microcítico hipocrómico; leucocitosis de 14.540 (4.000-11.000) con neutrofilia del 83%; y coagulación alargada con TTPA de 1,89 ratio (0,7-1,3) y TP de 1,41 ratio (0,7-1,2). En la bioquímica de urgencia destaca hiperglucemia de 278 mg/dl (74-106), PCR de 332,81 mg/dl (0,15-5); con función renal, hepática e iones normales. En la radiografía de tórax se aprecia un infiltrado segmentario en lóbulo inferior derecho con cierto componente atelectásico y derrame pleural asociado. Se realiza toracocentesis con líquido de características infecciosas sin datos de empiema y sin crecimiento microbiológico. Se solicitan hemocultivos con posterior aislamiento de neumococo sensible; y antigenuria neumococo positivo, iniciándose tratamiento antibiótico con ceftriaxona.

Tras estabilización de la paciente, sube a planta de Medicina Interna, donde se realiza estudio analítico reglado con HbA1c de 7,9% (4-6), péptido C 1,43 ng/ml (1,1-4,4), anticuerpos anti-Gad/64K, anti-IA2 y anti-islotos de Langerhans negativos. El colesterol total de 114 mg/dl (100-200) y triglicéridos de 539 mg/dl (60-200). En la exploración dirigida no se objetivan lesiones cutáneas y presenta talla de 1,57 m; peso de 64 kg con IMC 26 kg/m². Se detectó ferropenia y se realizó ecografía abdominal normal.

Durante su ingreso fue tratada con insulina glargina 8 UI a las 23 horas e insulina regular 2 UI antes de cada comida más pauta correctora con buen control glucémico. Evolucionó favorablemente del cuadro infeccioso, quedando afebril tras 24 horas de inicio de antibioterapia. En las pruebas complementarias, se normalizaron las cifras de leucocitos, la PCR descendió y la anemia mejoró. En la radiografía de control, había mejoría de la consolidación pero con persistencia de discreto derrame pleural.

La paciente fue diagnosticada de diabetes mellitus tipo 2 de inicio (péptido C normal, raza, hipertrigliceridemia y sobrepeso) y neumonía neumocócica grave de la comunidad sobre lóbulo inferior derecho con derrame pleural asociado. Se inició tratamiento con metformina 850 mg un comprimido en desayuno y medio comprimido en almuerzo, fenofibrato 145 mg en cena, hierro oral y levofloxacino 500 mg.

Evolución

La paciente es revisada a los 2 meses del alta con desaparición de la clínica cardinal, analíticamente presentaba HbA1c de 6,5%, con parámetros inflamatorios normalizados, al igual que adecuadas cifras de hemoglobina y ferritina. Las alteraciones radiográficas se habían resuelto.

Se vuelve a citar 5 meses más tarde con disminución de peso a 62,7 kg (-1,3 kg), pero con ascenso de la HbA1c a 7,1%. Dentro del perfil lipídico, los triglicéridos bajaron considerablemente, estando en cifras de 113 mg/dl, colesterol total de 139 mg/dl, HDL 50 mg/dl, LDL 65 mg/dl. No presentaba microalbuminuria. Ante este ascenso de las cifras de hemoglobina glucosilada, se intensifica tratamiento con metformina 850 mg/canagliflozina 50 mg un comprimido en desayuno y otro en cena; se insiste en la dieta y la importancia del ejercicio físico. Esta evolución, junto con la edad de presentación y la ausencia de obesidad, nos hace plantear la posibilidad de que se trate de un tipo MODY y se solicitan análisis genéticos.

Revisamos a la paciente 8 meses tras el alta, presentando pérdida de peso a 60,5 kg (-2,2 kg) desde la intensificación con iSGLT-2; las cifras de HbA1c habían descendido discretamente a 6,9%. El perfil lipídico continuaba dentro de objetivo con colesterol total de 156 mg/dl, HDL 41,7 mg/dl, LDL 85 mg/dl y

triglicéridos de 143 mg/dl. Continuaba sin presentar microalbuminuria, pero con glucosuria debido a la cumplimentación de tratamiento. Los resultados genéticos detectaron la presencia en heterocigosis de la variante patogénica c.334C>T en el gen HNF4A, que se trata de un cambio de tipo missense que produce la sustitución de un aminoácido arginina por triptófano en la posición 112 de la proteína asociada a la diabetes, MODY 1.

Diagnóstico

Diabetes mellitus tipo MODY 1.

Discusión y conclusiones

Estamos ante un debut diabético en un adulto joven, sin claros datos de síndrome metabólico. Se descarta en un primer lugar la posibilidad de un origen autoinmune dada la edad de presentación. Al ser ésta negativa, y dado que no se consigue un adecuado control metabólico, nos planteamos que se tratara de un tipo MODY. Con la importancia de su diagnóstico, debido a que algunos subtipos responden mejor a secretagogos.

Se han descrito al menos 13 subtipos, siendo los más frecuentes el 3 y el 2^o.³ En nuestro caso estamos ante un MODY 1 (gen de HNF4A), con una incidencia del 5%, donde existe una disminución de la secreción de insulina. Se diagnostica antes de los 25 años, y se caracteriza por macrosomía e hipoglucemia neonatal. Puede existir insulinemia y no presenta glucosuria. El MODY 3 (gen de HNF1A) se da en el 30-50% de los casos, se caracteriza por un daño progresivo de las células productoras de insulina y una disminución de la secreción de insulina. La media de edad es de 14 años y se asocia a un riesgo aumentado de complicaciones crónicas de la diabetes^{4,5}. Tanto MODY 1 como 3 se confunden muchas veces con diabetes tipo 1 y se tratan con insulina incorrectamente, pues estos pacientes responden muy bien a las sulfonilureas con mucho mejor control. El otro subtipo en frecuencia es el MODY 2 (gen de la glucocinasa), que disminuye la capacidad de detectar los niveles de glucosa. Se caracteriza por una glucosa en ayunas ligeramente elevada sin presencia de síntomas. Es un tipo de diabetes muy leve y sólo un 4-6% presentan complicaciones crónicas.

El fenotipo que presentan los distintos subtipos de diabetes tipo MODY pueden orientar el diagnóstico genético molecular y, en función del gen afectado, se puede predecir la evolución y adecuar los tratamientos⁶.

Bibliografía

1. Mohan V, Radha V, Nguyen T, et al. Comprehensive genomic analysis identifies pathogenic variants in maturity-onset diabetes of the Young (MODY) patients in South India. *BMC Medical Genetics*. 2018; 19: 22.
2. Naylor RN, John PM, Winn AN, et al. Costeffectiveness of MODY genetic testing: translating genomic advances into practical health applications. *Diabetes Care*. 2014; 37: 202-209.
3. Shields B, Colclough K. Towards a systematic nationwide screening strategy for MODY. *Diabetologia*. 2017; 60: 609-612.
4. Hattersley A, Patel K. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia*. 2017; 60: 769-777.
5. Standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan; 41 Suppl 1.
6. Brunerova L, Rahelic D, Ceriello A, et al. Use of oral antidiabetic drugs in the treatment of maturity-onset diabetes of the Young: A mini review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018; 34: e2940.