



DIABETES MODY. Enfoque pediátrico

>>> La diabetes del adulto de inicio juvenil (MODY) comprende un grupo heterogéneo de enfermedades monogénicas que se caracterizan por la disfunción de las células β . Se estima que MODY es la causa del 1-2% de la diabetes en los pacientes con dicho diagnóstico, pero no se puede establecer un valor preciso de prevalencia porque aún no se hacen estudios de detección en la población general. En la siguiente actualización vemos la importancia de un correcto diagnóstico y como debemos desde nuestro lugar estimular al equipo de salud a tener en cuenta este tipo de patología y solicitar el estudio genético correspondiente.

>>> AUTORES

Dra. Carmen Sylvia Mazza

Ex Jefa del Servicio de Nutrición. (De enero 2000 hasta abril 2012)
Actualmente Consultora.
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan

<http://www.medicinainfantil.org.ar/>
Medicina Infantil Vol. XXV N°4

>>> INTRODUCCIÓN

El termino diabetes mellitus describe un desorden

metabólico complejo caracterizado por hiperglucemia crónica resultante de un defecto en la secreción de insulina, en la acción a nivel de los tejidos o una combinación de ambos.

La disminución o falta de insulina o la alteración en su acción lleva a anormalidades en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas que constituyen la base metabólica de la enfermedad (1).

Desde el punto de vista de la etiología la diabetes es una condición heterogénea. La mayoría de los casos pueden ser englobados en dos grandes categorías: la diabetes tipo 1 caracterizada por deficiencia en la

secreción de insulina que en un 90% es secundaria a un mecanismo autoinmune, y la diabetes tipo 2 que resulta de una combinación de resistencia a la insulina y alteración en la secreción caracterizada por la respuesta insuficiente en la secreción para compensar el grado de resistencia (2). Clásicamente la diabetes tipo 1 era la forma de presentación en la infancia y la diabetes tipo 2 la forma del adulto. En el presente, si bien la diabetes 1 sigue siendo la forma más frecuente a la que se enfrenta el pediatra, la epidemia universal de obesidad de presentación temprana y los cambios ambientales en el estilo de vida han determinado que la diabetes tipo 2 se presente de manera cada vez más precoz registrándose un aumento en la proporción de las formas de diabetes 2 en la infancia y adolescencia (3,4).

Mientras la diabetes 1 y 2 siguen siendo las formas más frecuentes, el avance en el conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos, el desarrollo de técnicas de laboratorio que permiten la detección de la presencia de anticuerpos y de las técnicas moleculares que posibilitan

el diagnóstico genético, muestran que otras formas de diabetes deben ser consideradas. Los síndromes MODY, en la etapa pediátrica, son de particular importancia dado que su tratamiento difiere de las otras formas de diabetes. Para una mejor comprensión se incluye la nueva clasificación etiológica de la Asociación Americana de Diabetes y OMS (2). La Tabla 1A muestra la clasificación en los 4 grupos de diabetes, mientras que en la Tabla 1B se muestra los subgrupos en los que se subdividen la Diabetes tipo III que incluye los otros tipos específicos, dentro de los que se encuentran las diabetes monogénicas que incluye a la diabetes MODY.

El SWEET es un estudio internacional de niños y adolescentes con diabetes que incluye 30.078 pacientes de 0-19 años atendidos en centros de 5 continentes, en el que participa la población seguida en el Servicio de Nutrición y Diabetes del Hospital Garrahan desde el año 2014. De acuerdo a la clasificación etiológica, la frecuencia de los distintos tipos de diabetes registrada en el SWEET



**Medix
Biochemica**

**Test rápido, sin dieta previa y de un solo paso,
para detección de Sangre Oculta en Materia Fecal**

**Prueba inmunocromatográfica Actim® Fecal Blood Test
para detectar sangre oculta en materia fecal. Método
rápido, de fácil uso e higiénico. Específico para
hemoglobina humana, no requiere dieta previa. El kit
incluye todo el material requerido para el ensayo.**



**actim®
FECALBLOOD**



Actim® Fecal Blood

Allende 3274 (C1417BMV)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: (54 11) 4639 3488
Fax: (54 11) 4639 6771
etcventa@etcint.com.ar
www.etcint.com.ar



etc
internacional

fue de 94,6% para la diabetes tipo 1, 2,1% para diabetes tipo 2 y 3,4% de otros tipos de diabetes, entre de los cuales los síndromes MODY son predominantes (5)

>> Tabla 1A. Clasificación Etiológica propuesta por la asociación americana de Diabetes (ADA) y OMS.

Clasificación etiológica de la diabetes mellitus

- I. Diabetes tipo 1 (destrucción de la célula beta llevando a absoluta deficiencia de insulina.
 - A. Mediada por inmunidad.
 - B. Idiopática.
- II. Diabetes tipo 2 (abarca desde resistencia a la insulina con deficiencia relativa a predominante, alteración de la secreción con resistencia,
- III. Otros tipos específicos.
- IV. Diabetes gestacional.

>> Tabla 1B. Clasificación Etiológica de los otros tipos específicos de diabetes.

Clasificación etiológica de la diabetes mellitus

- III. Otros tipos específicos:
 - A. Defectos genéticos de la función de la célula beta.
 - Mody. Diabetes Neonatal. WFS1 Wolfram.
 - Diabetes Mitocondrial.
 - B. Defectos en la acción de la insulina.
 - Resistencia tipo A, Lepreconismo, diabetes lipoatrófica - cas. S Rabson-Mendhall.
 - C. Enfermedades del páncreas exocrino.
 - FQP, Pancreatitis, fibrocalculosis, hemocromatosis.
 - D. Endocrinopatías.
 - S Cushing, acromegalia, feocromocitoma, glucagonomas, hipertiroidismo, somatostinoma, otras.
 - E. Drogas.
 - F. Infecciones.
 - Rubeola congénita, citomegalovirus.
 - G. Otras formas poco frecuentes inmunomediadas.
 - Anticuerpos antiinsulina, anticuerpos antirreceptor, Stiffmen
 - H. Otros síndromes asociados con diabetes

La diabetes monogénica resulta de una mutación o mutaciones en un solo gen. La mayoría son mutaciones en genes que regulan la función de la célula beta. Pueden ser dominantes o recesivas o pueden presentarse de manera espontánea (formas de novo), pudiendo transmitirse de manera no mendeliana.

A la fecha han sido identificados más de 40 subtipos genéticos de diabetes monogénica con diferentes genotipos y diferente modo de herencia que integran dos grandes grupos: las formas de diabetes

neonatal y los síndromes MODY.

Dada la baja proporción dentro de las formas de diabetes los síndromes MODY, frecuentemente no son sospechados y suelen ser subdiagnosticados y clasificados como diabetes tipo 1 o 2, lo que implica que no tengan el tratamiento específico y consejo genético adecuado.

En la presente actualización se van a desarrollar los aspectos esenciales de síndromes MODY, frecuencia, mecanismos etiopatogénicos, presentación clínica y abordaje terapéutico.

>>> DEFINICIÓN

El término MODY es usado para describir un grupo clínicamente heterogéneo de formas de diabetes habitualmente no insulino dependientes, que son definidos a nivel de genética molecular por mutaciones en diferentes genes(6,7).

Existe amplia variabilidad en los diferentes síndromes, tanto en la edad de comienzo como en la severidad de la hiperglucemia, riesgo de complicaciones y otras manifestaciones clínicas.

El nombre original de MODY (acrónimo de Maturity-Onset Diabetes of the Young) cuya traducción es “forma de diabetes de la madurez de comienzo en la juventud”, define en la actualidad un grupo de desórdenes que resultan de mutaciones predominantemente heterocigotas en genes importantes para el desarrollo o función de las células β considerándose en la actualidad dentro de las diabetes monogénicas incluidas dentro de aquellas formas caracterizadas por “defectos genéticos en la función de la célula beta”(2).

Inicialmente descritas por Tattersall(6) en la actualidad se las define por su subgrupo genético como muestra la Tabla 2(8,9).

Se caracterizan por ser:

- Formas monogénica de la enfermedad (a diferencia de la DM1 y la DM2 que tienen una base poligénica). De comienzo en la infancia o juventud, en general menores de 25 a aunque se han detectado en mayores de esta edad.

- Tienen herencia autosómica dominante, pudiendo afectar hasta dos generaciones que se manifiesta como diabetes, estadios glucémicos intermedios o diabetes gestacional. Raramente puede haber mutaciones de novo.
- Todas las formas son causadas por mutaciones en genes importantes para el desarrollo o la función en señales de la célula beta o transcripción de insulina, habiéndose identificados al menos 13 subtipos genéticos. Tabla 2.

>> Tabla 2. Defectos Genético identificados en los síndromes MODY.

Defectos genéticos de la función de la célula beta.
Diabetes monogénicas 13 mutaciones

- Mody 1: factor nuclear hepat 4 alfa (crom 20)
- Mody 2: glucokinasa (crom 7)
- Mody 3: factor nuclear hepat 1 alfa (crom 12)
- Mody 4: factor 1 promotor insulina (crom 13)
- Mody 5: factor nuclear hepat 1 beta (crom 17)
- Mody 6: Neuro D1 (crom 2)
- Mody 7: KLF11
- Mody 8: CEL
- Mody 9: PAX4
- Mody 10: INS
- Mody 11: BLK
- Mody 12: ABCC8 Vinculada a diabetes neonatal, responden a sifonilureas
- Mody 13: KNCJ11

- Constituyen entre el 1-4% de todas las formas de diabetes.
- Frecuentemente no son diagnosticadas o diagnosticadas como diabetes 1 o 2.

Con el advenimiento de las técnicas moleculares hay evidencias de que existe considerable superposición en la presentación de diabetes tipo 1, 2 y formas monogénicas, siendo erróneamente diagnosticadas e

incorrectamente tratadas (10-12).

Frecuencia

Los síndromes MODY representan entre el 1-4% de las formas de diabetes de presentación en la infancia y adolescencia con diferencias de acuerdo a la estrategia utilizada para la pesquisa. La Tabla 3 muestra distintas prevalencia de tres registros, Estados Unidos en el estudio SEARCH (13), Noruega(14)y el Reino Unido(15).

>> Tabla 3. Frecuencia de Síndrome MODY con diferentes estrategias de Pesquisa AC: Anticuerpos para Autoinmunidad, Dosaje de Péptido c, HB A1C.

Frecuencia estudios con diferentes estrategias que evalúan prevalencia de Síndromes Mody						
Tipo	País	Cohorte	Características	Estrategia	Test	Prevalencia %
Estudio multicéntrico ¹³	USA	5960	<20 años	AC- PEPTIDP C+	HINF 1A HINF 4A GCK	8,4
Registro Nacional ¹⁴	Noruega	2756	Reciente diagnóstico 0-14 años	AC- Padres+	HINF 1A HINF 4A	13
				AC- HB A1c 4 No trat Insulina	GCK	30
Clínica Pediátrica ¹⁵	UK	808	<20 años	Péptido c/creat AC-	HINF 1A HINF 4A GCK ABCC8 INSR	2,5 50% sin diagnóstico

En cuanto a la frecuencia relativa de los estudios surge que aproximadamente el 90% lo integran la mutación en el gen de la glucokinasa (GCK) MODY 2, la mutación en el factor nuclear hepatocítico 1 alfa (HNF1A) MODY 3 y en el factor nuclear hepatocítico 4 alfa (HNF4A)

MEG@NALIZAR
Tecnología y Calidad al servicio de la Salud

- Endocrinología ● Química Clínica ● Marcadores Tumorales ● Marcadores Virales
- Hematología ● Inmunología ● Drogas Anticonvulsionantes ● Inmunosupresores

● Serología

El Megalaboratorio de los Bioquímicos de Cuyo ●
Rigurosos Controles Internos y Externos de Calidad ●

Más de 220 laboratorios de toda la Provincia de Mendoza, ●
confían en Meganalizar por Tecnología, Calidad y resultados en el día

Sede Laboratorio | Montecaseros 2478 Mendoza | Tel. 0261 4373241/42 | mega@analizar-lab.com.ar
Administración | Belgrano 925 Mendoza | Tel. 0261 4412355/65 | gerencia@analizar-lab.com.ar



MODY 1, mostrando que en la mayoría de las series en la población pediátrica (hasta 83%) lo representa el MODY 2, siguiendo en frecuencia el MODY 3 y MODY1. Las diferencias en la frecuencia dependen de la estrategia utilizada, a la población estudiada y método de pesquisa. Para Lachanceña frecuencia es más alta para el MODY3: 52%, le sigue el MODY 2:32% y MODY 1 con 10%(16).

Subtipos específicos de los desordenes MODY

Entre los subgrupos de diabetes monogénicas hay gran variación en el grado de hiperglucemia, necesidad de tratamiento con insulina, y riesgo de complicaciones crónicas, por lo que el diagnóstico molecular permite, por un lado predecir el curso clínico de la enfermedad e implementar el tratamiento apropiado y por otro tiene implicancias para el diagnóstico o reclasificación en los miembros de la familia afectados así como en el consejo genético para las futuras generaciones. Son síndromes en los que la mutación produce alteración en la secreción de insulina sin defectos en la acción de la misma.

Hasta la fecha al menos 13 genes diferentes han sido reportados por causar síndromes con fenotipo de MODY y algunas determinaciones en paneles pueden incluir el estudio de todos los genes (8,9).

Los diferentes subtipos difieren en la edad de presentación, patrón de hiperglucemia y respuesta al tratamiento.

Dado que como son síndromes con herencia autosómica dominante la descripción clásica incluye la historia familiar de diabetes, sin embargo, se han descrito mutaciones esporádicas de novo lo que supone que formas sin antecedentes familiares no deben ser descartadas.

La mayoría de los síndromes presentan un fenotipo de diabetes aislada o hiperglucemia de ayuno moderada y estable, pero algunas mutaciones producen alteraciones asociadas tales como quistes renales (HNF1B) o disfunción del páncreas exocrino.

Descripción clínica y fisiopatológica de las formas más frecuentes *Glucokinasa (GCK) MODY2*

La glucokinasa es una enzima que permite la entrada de glucosa en los estados postprandiales, catalizando su fosforilación y de esta manera su ingreso a la glucólisis. Actúa como sensor de la glucemia pancreática para la secreción de insulina. Las mutaciones en el gen de la GCK resultan en moderada hiperglucemia de ayuno. La secreción de insulina está indemne pero para su liberación requiere de un umbral más alto de glucemia.

Como ya se mencionó es el subtipo más frecuente en la edad pediátrica y el fenotipo y forma de presentación es muy semejante entre pacientes.

Generalmente cursa con hiperglucemias leves de ayuno: 100-145 mg /dl de glucemia, en un niño o adolescente asintomático. Como el valor de glucemia no alcanza a producir diuresis osmótica, el niño no tiene los síntomas clásicos de poliuria y polidipsia por lo que el diagnóstico suele ser incidental por un laboratorio realizado como control o por otros problemas médicos. Si se realizan pruebas de laboratorio y los anticuerpos para autoinmunidad pancreática –ICA 512, A-GAD, Antiinsulina y Transportador de Zinc T8- son negativos se descarta en la práctica la diabetes tipo 1, y si el adolescente no es obeso y no tiene signos de resistencia a la insulina se descarta la diabetes tipo 2, lo que orienta a considerar 5 tipos de diabetes.

En esta forma de presentación con hiperglucemia leve a moderada sin síntomas en un niño o adolescente no obeso y con anticuerpos negativos se debe solicitar el estudio genético.

El diagnóstico se confirma con el estudio molecular que muestra la mutación heterocigota en el gen de la glucokinasa (17). En una cohorte de 82 niños con hiperglucemia incidental el 43% presentó mutaciones en GCK (18). El estudio a través del test de tolerancia a la glucosa oral (TTGO) muestra que la secreción de insulina no está alterada pero responde a niveles de glucemia más altos y a pesar de los valores de glucemia de ayuno el incremento de glucemia con la sobrecarga no superó los 60 mg (19).

La Hb A1c, está elevada pero el valor no supera 7,4%(20). Los antecedentes familiares no aportan información para el diagnóstico debido a que como es una forma asintomática frecuentemente no están diagnos-





BIENVENIDOS AL FUTURO DE LAS PROTEINAS ESPECIALES



OPTIMISED PROTEIN SYSTEM



Cadenas Livianas Libres en suero, orina y LCR
Cadenas Pesadas
Inmunoglobulinas en suero y LCR
Subclases de Inmunoglobulina G y A
ASTO, PCR, Factor Reumatoideo
Complementos: C1 inhibidor, CH50, C2, C3c, C4

Proteínas Especiales
Transferrina, Beta-2 microglobulina en suero y orina
Alfa-2 macroglobulina, Alfa-1 glicoprotina ácida, Albúmina
Cistancia C, Transferrina, Apo A1, Apo B, Microalbúmina,
Prealbúmina, Lipoproteína (a), Alfa-1 antitripsina
Ceruloplasmina, Haptoglobina

ONYVA SRL - Dr. Adolfo Dickman 990/994. CABA
Tel: (5411) 52353970 - ventas@onyva.com.ar - www.onyva.com.ar

ONYVA

ticados o están erróneamente diagnosticados como diabetes 2.

Recientes reportes muestran que el MODY 2 puede representar el 2-6% de las formas de diabetes gestacional (21) y debe ser considerada para el diagnóstico dado que puede tener implicancias para el crecimiento fetal, debido a que los hijos no portadores de la mutación en madres portadoras pueden presentar macrosomía.

Este patrón de hiperglucemia moderada que puede estar presente desde muy temprano, al nacimiento, aunque no diagnosticada, se mantiene sin progresar a lo largo de la vida y debido a la hiperglucemia leve, raramente se asocia con complicaciones micro o macrovasculares. Los pacientes generalmente no requieren ningún tratamiento (22) excepto durante el embarazo o en las interurrencias medicas

El consenso europeo llevado a cabo con el objeto de elaborar criterios para indicar los estudios genéticos y su interpretación¹⁷ recomienda realizar el estudio genético para descartar mutación de la GCK en pacientes con:

- Hiperglucemia de ayuno ≥ 99 mg /dl (92% de los pacientes) persistente, (al menos en 3 ocasiones) y estable por un período de meses o años.
- HbA1c justo sobre el límite normal y raramente excediendo un valor de 7,5%.
- Durante el TTGO -71% en el estudio de Stride(19)
- Un incremento del valor de la glucemia a las dos horas no superior a 60 mg/dl.
- En los antecedentes familiares los padres pueden no referir diabetes o estar diagnosticados como diabetes tipo 2. La medición de glucemia en ayunas debe ser solicitada en ambos padres aunque la mutación puede ser de novo(23).

Factor Nuclear Hepatocítico 1 α (HNF1A) MODY 3 y Factor Nuclear Hepatocítico 4 α (HNF4A) MODY 1

La mutación HNF1A, MODY 3 es la forma de diabetes monogénica más frecuente con presentación familiar, 10 veces más frecuente que la mutación HNF4A por lo que el MODY 3 es la diabetes a ser considerada en primer término en familias con síntomas de diabetes autosómicas dominantes(24).

En ambas formas la alteración de la glucemia se produce por un defecto progresivo en la secreción de insulina. La edad de comienzo es en la adolescencia o adultez temprana, frecuentemente antes de los 25 años pero puede presentarse más tarde. Por la alta penetrancia del HNF1A el 63% de los portadores desarrollan diabetes antes de los 25 años, el 79% antes de los 35 años y el 96% antes de los 55 años.

La glucemia en ayunas que puede ser normal, pero aumenta más de 80 mg /dl a las 2 hs posterior a una ingesta o durante el test de tolerancia a la glucosa (19). Los pacientes con MODY 3 presentan además alteraciones en el sistema de hormonas incretinas y en la secreción de glucagón (25). A diferencia del MODY 2 la hiperglucemia progresa con el tiempo y aparecen los síntomas características de poliuria y polidipsia, pero raramente desarrollan cetosis por lo que el diagnóstico suele ser con un paciente compensado. El seguimiento del metabolismo hidrocarbonado muestra que durante mucho tiempo persiste una secreción residual de insulina. El pronóstico a largo plazo depende del control metabólico, pero los pacientes con MODY 3 pueden presentar complicaciones micro y macrovasculares como los pacientes con diabetes tipo 1 y 2 (26). Algunas diferencias clínicas entre el MODY 3 y el MODY1 orientan al diagnóstico diferencial:

- a) Los pacientes con MODY 3 tienen un umbral renal más bajo para la reabsorción de glucosa por lo que pueden desarrollar glucosuria antes de que la hiperglucemia sea significativa,
- b) Los pacientes con MODY3 que son además portadores de la mutación R76W pueden presentar asociado síndrome de Fanconi,
- c) Como antecedente el 50% de los pacientes con MODY 3 tienen el antecedente de macrosomia neonatal y el 15% el antecedente de hipoglucemia hiperinsulinica neonatal que respondió al diazoxido. Esta forma de hipoglucemia remite en la infancia pero los pacientes desarrollan en la adolescencia diabetes.

Se debe solicitar el estudio molecular para descartar MODY 3 en:

- Pacientes con diabetes de comienzo antes de los 25 a con hiperglucemia progresiva.

- Pacientes con formas de debut sin cetoacidosis y si están tratados como diabetes 1 pasada la etapa de remisión de la diabetes (3 años post debut) se mantienen con bajos requerimientos de insulina, muy buen control metabólico y dosaje de péptido c normal o levemente disminuido, a diferencia de la diabetes 1 en la que el péptido c es indetectable y la diabetes 2 en la que esta aumentado.
- Historia familiar de diabetes en al menos dos generaciones que pueden estar diagnosticados como diabetes tipo 1 bajo tratamiento insulínico o tipo 2, diagnosticados antes de los 20 a 30 a.
- TTGO en estadios tempranos con incremento de la post carga glucemia superior a 90 mg/dl.
- Anticuerpos negativos que descarta diabetes 1.
- Glucosuria positiva con valores de glucemia inferiores al umbral renal de glucosa.
- Los pacientes con la mutación tienen PCR disminuida, por lo que el dosaje de PCR ultrasensible ayuda a discriminar entre MODY 3 y otras formas de diabetes.

Las mutaciones en el HNF4A, MODY 1, es considerablemente menos frecuente que el MODY 3 por lo que su diagnóstico debe ser considerado cuando la mutación HNF1A es negativa, pero las características clínicas y los antecedentes familiares son muy orientadores a formas MODY.

Los pacientes con MODY 1 presentan:

- Defecto progresivo en la secreción muy similar al 3. Las características son similares excepto que los

pacientes no presentan bajo umbral renal de glucosa por lo tanto la glucosuria no está presente en las etapas iniciales.

Desde el avance de las técnicas moleculares varios estudios han mostrado que existe una superposición diagnóstica particularmente entre la diabetes tipo 1 y el MODY3. En población danesa pacientes con diabetes 1 sin haplotipo de riesgo para diabetes tipo 1 y un familiar diabético en el 10% fue reclasificado como MODY3 (28), mientras que en el estudio Kawasaki y col(29) en población diagnosticada y tratada como diabetes 1 pero con anticuerpos negativos, en el 7% el estudio molecular cambió el diagnóstico a Mody 3.

En el estudio Search el 8% fue reclasificado mientras que el 94% de los niños y adolescentes con las formas más frecuentes de MODY había sido erróneamente diagnosticado como DM1 o DM2, y el 76% estaba recibiendo un tratamiento no específico (13).

A partir de estos estudios y del reconocimiento de que la pesquisa de MODY solo con clínica conlleva a un 55% de subdiagnóstico, Hattersley y col proponen el siguiente algoritmo diagnóstico (30) Figura 1.

En pacientes con diagnóstico de diabetes 1, se recomienda considerar diagnóstico genético en:

- Pacientes con anticuerpos negativos, particularmente si fueron encontrados negativos al debut.

DIAGNOS MED S.R.L.



www.diasource-diagnostics.com

17 (OH) PROGESTERONA NUEVA!

Adaptable para sistemas abiertos Elisa

Controles incluidos

Opcional: Extracción de muestra para neonatos

CALPROTECTINA ELISA

Opcional: Set de recolectores de muestra

CROMOGRANINA ELISA Y RIA

RSR

Diagnostics for Autoimmunity

www.rsrltd.com

3 Screen Islet Cell (ELISA)

IA2 (ELISA Y RIA)

VGKC Ab (RIA)

VGCC Ab (RIA)

- Familias con diabetes en 2 generaciones³.
- Dosaje de péptido c/ creatinina mayor a 0.2nm/ml/ml
- Mas de 5 años de diabetes con bajos requerimientos de insulina, HbA1c menor de 7.

La Tabla 4 muestra las principales características clínicas en niños y adolescentes de la diabetes tipo 1, tipo 2 y las formas monogénicas.

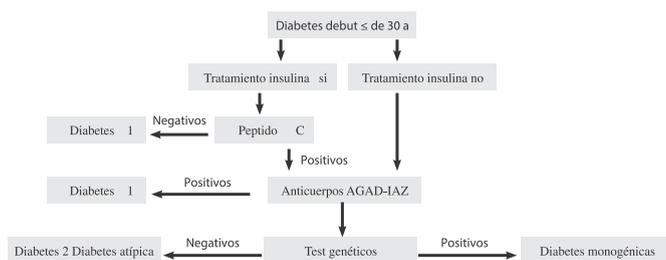
Factor Nuclear Hepatocito 1B(FNH1B). MODY 5. Síndrome de poliquistosis renal y diabetes

Inicialmente descrito como una rara forma de diabetes familiar hoy es claro que los pacientes con mutaciones heterocigotas en el FNH1B excepcionalmente presentan diabetes aislada, por el contrario, la diabetes está asociada con alteraciones renales, especialmente quistes y displasia renal(31)

El FNH1B es un factor de transcripción que participa de la organogénesis durante la embriogénesis temprana. Regula tubulogénesis en el hígado, páncreas, riñón y tracto genital por lo cual la mutación puede presentar- se solo con manifestaciones renales otras manifestaciones como las malformaciones genitales, gota y anomalías en las enzimas hepáticas (32) y con o sin diabetes. Cuando se desarrolla diabetes la misma se presenta en la adolescencia o en el adulto joven, a pesar que en algunos casos poco frecuentes se ha descrito el comienzo neonatal (33). Es una diabetes por alteraciones en la secreción de insulina secundaria a hipoplasia pancreática, pero también se ha demostrado la presencia de resistencia a la insulina Las alteraciones pancreáticas involucran al páncreas exocrino con bajos niveles de elastasa fecal.

>> Figura 1. Algoritmo diagnóstico

Algoritmo diagnóstico basado en dosaje de péptido C, reterminación de anticuerpos y test genéticos



>> Tabla 4. Características Clínicas de las Diabetes Tipo 1, Tipo 2 y monogénicas en adolescentes.

Características	Tipo 1	Tipo 2	Monogénica
Edad de comienzo	6m a adulto joven	Pubertad o post	Pubertad (excepto glucokinasa y neo)
Presentación	Aguda	Variable	Variable (incidental en glucokinasa)
Autoinmune	si	no	no
Cetosis	común	Poco frecuente	Común en la neo
Glucemia	alta	variable	variable
Obesidad	Frecuencia de la población	Mayor que la población	Frecuencia de la población
Acantosis	no	si	no
Frecuencia entre diabetes	90%	10%	2-4%
Antecedentes familiares	2-4%	60-80%	90%

El fenotipo es altamente variable aún entre los portadores de la mutación en una misma familia por lo que este diagnóstico debe ser considerado no solo desde la clínica de la diabetes sino también desde las manifestaciones renales ginecológicas etc. En pacientes con quistes renales está indicado realizar estudios de imágenes del páncreas dado que cuando se observan alteraciones pancreáticas es altamente sospechosa la mutación FNH 1B. En un tercio a dos tercios de los pacientes la mutación puede ser de novo por lo que la ausencia de antecedentes familiares no descarta el diagnóstico (31).

En la Tabla 5 se muestran las principales características de los síndromes descriptos.

Abordaje terapéutico de los síndromes MODY

Como ya fue descrito los síndromes MODY son heterogéneos. De acuerdo a la mutación presente varía el mecanismo etiopatogénico subyacente y por lo tanto su evolución y manejo terapéutico (34).

En el MODY 2 la mutación heterocigota en la GCK, produce hiperglucemia moderada, secundaria a un defecto en el mecanismo sensor de la glucemia p, por lo que la secreción de insulina se va a estimular con glucemias más elevadas que las normales. A nivel hepático hay una disminución de la síntesis de glucógeno y aumento de la gluconeogénesis lo que se expresa por hiperglucemia de ayuno (35) La tolerancia a la glucosa no se altera en el tiempo, y tampoco la secreción de insulina por lo que la hiperglucemia moderada a leve que presentan estos pacientes desde el nacimiento se mantiene estable y no se asocia. complicaciones Estudios

bien controlados muestran que los pacientes con MODY 2 no requieren tratamiento farmacológico. Pacientes erróneamente diagnosticados como diabetes 1 o 2 pueden estar siendo tratados con insulina o sulfonilureas, pero cuando se evaluaron en estudios transversales y longitudinales se demostró que el grupo en tratamiento no mostraba valores más bajos en la HB A1c y tampoco empeoraban su control cuando se suspenda la medicación (36)

>> Tabla 5. Características de presentación y evolución.

Modi	Mecanismo	Edad al diagnóstico	Alteración	Evolución	
Factor nuclear hepatocito o HNF 1A Mody 3	Señales de insulina relacionadas con la secreción	14 a (4-25)	Ayunas normal OGGT alterada Bajo umbral renal Glucosuria PCRus baja Corte 0,75 mg L	PN normal Progresan muchos tratamientos con insulina como tipo1	Complicaciones micro y macrovasculares responden sulfonilureas
HNF 4A Mody 1	Señales de insulina	Comienzo a mayor edad que el 3	Umbral renal de glucosa normal Sin glucosuria HDLc bajo	Hipoglucemia neonatal y macroscrosomia asociada a hiperinsulinismo	Sensible a sulfonilureas
GCK Mody 2	Participa en sensor glucosa	Hiperoglucemia leve desde el nacimiento	Leve GGA hasta 150 en 3 dosajes y postprandial	Menos 50% DM benigna, la mayoría solo trato nutricional	No hacen complicaciones
HNF1B Mody 5					Enfermedad renal con quistes, atrofia pancreática y malformación

Pueden requerir tratamiento farmacológico pacientes con MODY 2 durante el embarazo para prevenir la macrosomia del feto que no es portador de la mutación, y en caso de interurrencias, en estos casos el tratamiento es con insulina.

En todos los pacientes es importante mantener un programa nutricional basado en los principios de una alimentación saludable y actividad física con el objetivo de prevenir la obesidad y la resistencia a la insulina.

En el caso del MODY 3 los mecanismos por los cuales la mutación en el gen HNF 1 A causan falta de respuesta de secreción de insulina al estímulo de glucosa es desconocido, pero parece involucrar alteraciones en los primeros pasos del metabolismo de la glucosa en la célula pancreática. Fármacos como las sulfonilureas que omiten este paso y actúan directamente a través del cierre del canal K+ATP dependiente sin necesitar el estímulo de glucosa, corrigen el defecto y estimulan la secreción de insulina. Los pacientes con MODY 3 mejoran dramáti-

RF: Línea de referencia - FC: Función de control - CC: Control Cut-off

CARACTERÍSTICAS

- Detección de hasta 17 anticuerpos por paciente en una misma tira.
- Rápido y fácil.
- Lectura visual, no requiere equipamiento.
- Ensayo cualitativo.
- Presentación del kit: 24 determinaciones.

INMUNOENSAYO LINEAL

LIA

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL COMPLETO EN AUTOINMUNIDAD

Son recursos ideales para los estudios de autoinmunidad, sirviendo para el screening de muestras, diagnóstico diferencial de enfermedades autoinmunes y el monitoreo del tratamiento mediante la identificación de diversos autoanticuerpos en un mismo ensayo.

PRODUCTOS DESTACADOS

- ANA-LIA MAXX - 17 anticuerpos (ITC92005)
- ANA-LIA - 12 anticuerpos (ITC92000)
- VASCULITIS-LIA - 3 anticuerpos (ITC82040)
- GASTRO-LIA - 5 anticuerpos (ITC30701)
- LIVER-LIA - 6 anticuerpos (ITC66205)
- MYOSITIS-LIA - 7 anticuerpos (ITC60201)

camente el control metabólico tratados con sulfonilureas (37). SU una de la más utilizada es la glicozida. Lo que puede limitar el tratamiento es que estos pacientes son más sensibles a SU y aún a bajas dosis frecuentemente presentan hipoglucemias. En estos casos una alternativa terapéutica es la nateglinida, un insulino-trópico de acción corta con menor producción de episodios hipoglucémicos (38). Con el tiempo los pacientes pueden empeorar el control metabólico y requerir tratamiento con insulina, por este motivo se debe educar a los pacientes en el monitoreo de glucemia capilar, control metabólica a través de HbA1c y control de complicaciones.

El MODY 2 comparte muchas de las características en el curso evolutivo del MODY 3 y similar respuesta al tratamiento.

>>> CONCLUSIONES

El avance en genética molecular ha permitido la identificación de genes asociados con un subgrupo de diabetes que suelen ser erróneamente tratados como diabetes tipo 1 o tipo 2. Dado el alto costo de los estudios genéticos es importante considerar las características clínicas y metabólicas para orientar la solicitud del diagnóstico molecular. Un correcto diagnóstico etiológico permite el correcto tratamiento en base a la etiopatogenia de la diabetes. ■

>>> REFERENCIAS

1. World Health Organisation. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus. Report of a WHO/IDF Consultation Geneva, WHO 2006.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2018; 41: S13-S27.
3. International Diabetes F, IDF Diabetes Atlas, 6th edn. Brussels Belgium: International Diabetes F 2013.
4. Zeitler P, Fu J, Tandon N et al. Type 2 diabetes in the child and adolescent, *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 26-46.
5. Pacoud D, Schwandt A, de Beaufort C et al. SWEET Study Group. A description of clinician reported diagnosis of type 2 diabetes and other non-type 1 diabetes included a large international multicentered pediatric diabetes registry. *Pediatr Diabetes* 2016; 23: 24-31.
6. Tattersall R. Maturity-onset diabetes of the Young: A clinical history. *Diabet Med* 1998; 15: 11-14.
7. Fajans SS, Bell GI. Mody: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care* 2011; 34: 1878-1884.
8. Ellards S, Bellanne-Chantelot C, Hattersley AT. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity onset diabetes of the Young European Molecular Genetic Quality Network Mody Group. *Diabetologia* 2008; 51: 546-53.
9. Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, Njøstad PR. ISPAD Clinical Practice Guidelines 2014. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 47-64.
10. Stone MA, Camosso-Steinovic J, Wilkinson J, DE Lusignan S, Hattersley AT, et al. Incomplete coding and classification of diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 2010; 27: 491-7.
11. Shields BM, Hicks S, Shepherds MH, Clochogh K, Hattersley AT, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY), how many cases are we missing *Diabetologia* 2010; 53: 2504-8.
12. Shields BM, Mc Donald TJ, Ellards S, et al. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes *Diabetologia* 2012; 55: 1266-72.
13. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S et al. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A and glucokinase: results from the SEARCH for diabetes in youth. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4055-4062.
14. Irgens HU, Molnes J, Johansson BB et al. Prevalence of monogenic diabetes in the population based Norwegian childhood diabetes registry. *Diabetologia* 2013; 56: 1512-1519.
15. Shepherd M, Shields B, Hammersley S, Hattersley A et al. Systematic Population Screening, using biomarkers and Genetic Testing, identifies 2.5% of the UK Pediatric Diabetes Population With Monogenic Diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39: 1879-1888.
16. Lachance CH. Practical Aspects of Monogenic Diabetes: A Clinical Point of View. *Can J Diabetes* 2016; 40: 368-375.
17. Schnyder S, Mullis P, Ellard S, Hattersley A et al. Genetic testing for GCK mutations in clinically selected patients with MODY: a worldwide investment. *Swiss Med Wkly* 2013; 135: 352-356.
18. Lorini R, Klersy C, d'Annunzio G et al. Maturity-onset diabetes of the young in children with incidental hyperglycemia: a multicenter Italian study of 172 families. *Diabetes Care* 2009; 32: 1864-1866.
19. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia* 2002; 45: 427-435.
20. Steele AM, Wensley KJ, Ellard S et al. Use of HbA1c in the identification of patients with hyperglycemia caused by glucokinase mutation: observational case control studies. *PLoS One* 2013; 8: e65326.
21. Rudland VL, Hinchcliffe M, Pinner J et al. Identifying glucokinase monogenic diabetes in a multiethnic gestational diabetes mellitus cohort: new pregnancy screening criteria and utility of HbA1c. *Diabetes Care* 2016; 39: 50-52.
22. Prisco F, Lafusco D, Franzese A et al. MODY 2 presenting as neonatal hyperglycaemia: a need to reshape the definition of neonatal diabetes? *Diabetologia* 2000; 43: 1331-1332.
23. Stanik J, Dusatkova P, Cinek O et al. De novo mutations of GCK, HNF1A, HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed. *Diabetologia* 2014; 57: 480-484.
24. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia* 2005; 48: 878-885.
25. Ostoft SH, Bagger JL, Hansen T et al. Insulin effect and glucagon responses to oral and intravenous glucose in patients with maturity onset diabetes of the young - type 2 and type 3. *Diabetes* 2014; 63: 2838-2844.
26. Steele AM, Shields B M, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT et al. Increased All cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A GENE. *Diabetes Med* 2010; 27: 157-161.
27. Mc Donald T, Shields BM, Lawry J, Hattersley A et al. High-sensitivity CRP discriminates HNF1A-MODY from other subtypes of diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1860-1862.
28. Moller AM, Hurhammer SA, Dalgaard LT, et al. Studies of the genetic variability of the coding region of the hepatocyte nuclear factor-4alpha with maturity onset NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40: 980-3.
29. Kwasaki E, Sera Y, Yamakawa K et al. Identification and functional analysis of mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene in anti-islet autoantibody-negative Japanese patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 311-5.
30. Beverley M, Shields B M, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT et al. Population-Based Assessment of a Biomarker-Based Screening Pathway to Aid Diagnosis of Monogenic Diabetes in Young-Onset Patients. *Diabetes Care* 2017; 40: 1017-1025.
31. Ulinski F, Lescure S, Beaufrils S et al. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor 1-beta (TCF2) mutations in a pediatric cohort. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 497-503.
32. Raile K, Klopocki E, Holder M et al. Expanded clinical spectrum in hepatocyte nuclear factor 1-beta maturity-onset diabetes of the young. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2658-2664.
33. Edgill EL, Bingham C, Slingerland AS et al. Hepatocyte nuclear factor-1beta mutations cause neonatal diabetes and intrauterine growth retardation: support for a critical role of HNF-1beta in human pancreatic development. *Diabetologia* 2006; 23: 1301-1306.
34. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribblir FM, Clark PM, Hattersley A. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* 2003; 362: 1275-1281.
35. Matschinsky FM. Glucokinase, glucose homeostasis and diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2008; 5: 177-176.
36. Stride A, Shields B, Gill-Carey O, Hattersley A et al. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. *Diabetologia* 2014; 57: 54-6.
37. Pearson ER, Lidell WG, Shepherd M, Corral RJ, Hattersley A. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabet Med* 2000; 17: 543-545.
38. Tuomi T, Honkanen EH, Isomaa B, ET AL. Improved prandial glucose control with lower risk of hypoglycemia with nateglinide than with glibenclamide in patients with maturity-onset diabetes of the young type 3. *Diabetes Care* 2006; 29: 189-54.