

## DIABETES MONOGENICAS

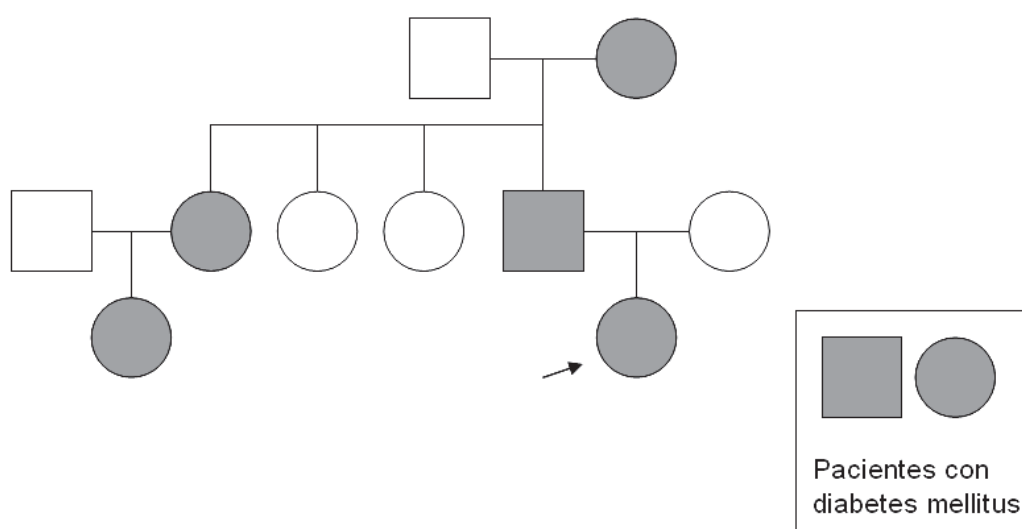
### Caso Clínico de diabetes con debut a los 24 años y con numerosos antecedentes familiares.

*JOSEP ORIOLA. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. CDB. Hospital Clínic. Departamento de Ciencias Fisiológicas I. Facultad de Medicina. Barcelona.*

**Palabras clave:** Diabetes Monogénica, MODY, GCK, HNF1A.

### DESCRIPCIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Acude a la consulta de Genética una paciente de 38 años. IMC: 26 kg/m<sup>2</sup>. Refiere que se le diagnosticó una diabetes mellitus a los 24 años, de forma casual con hiperglucemia moderada de forma repetida (glucemia basal de 125 - 135 mg/dL). Péptido C de 1,8 ng/ml y anticuerpos antiglutamato decarboxilasa (GADA) y anticuerpos antitirosofosfatasa (IA2) negativos. Inicio con dosis bajas de insulina y que progresivamente han tenido que aumentarle. Antecedentes familiares: Padre, abuela paterna, una tía paterna y una prima hermana paterna, todos ellos diagnosticados de diabetes mellitus y tratados con insulina. Su padre presenta complicaciones propias de la diabetes (Figura 1).



**Figura 1.** Árbol genealógico del caso clínico que se presenta (marcado con una flecha).

¿Cuál sería el proceso a seguir? ¿Qué estudio genético sería el más adecuado? ¿Qué repercusiones podría tener un resultado confirmatorio de MODY para ella y el resto de la familia?

## **INTRODUCCIÓN A LAS DIABETES MONOGENICAS**

Las diabetes monogénicas, como su propio nombre indica, son debidas a mutaciones en un único gen. De una forma general podemos diferenciarlas en dos tipos: las diabetes neonatales (DN) en las que se detecta la enfermedad a los pocos días, semanas o meses de nacer y las diabetes del adulto de inicio juvenil MODYs (Maturity Onset Diabetes of the Young), en las que la enfermedad se detecta en la infancia, adolescencia o incluso posteriormente. En esta lección hablaremos sólo de los MODYs, pues son las diabetes monogénicas más frecuentes. Se estima que el 1-3 % de los diabéticos son tipo MODY, por lo que su traducción a números absolutos significa que hay varios miles de personas en España que las presentan. Su diagnóstico clínico no es sencillo ya que pueden ser confundidas con la diabetes tipo 1 o tipo 2. Además, como el conocimiento de este tipo de diabetes es relativamente reciente, seguramente hay muchos pacientes diabéticos diagnosticados años atrás erróneamente de tipo 1 o tipo 2 cuando en realidad se trata del tipo MODYs. Dado que un diagnóstico genético de diabetes monogénica repercute muchas veces en el tratamiento y evolución de la enfermedad, es importante saber reconocerlas entre los pacientes que se les diagnostica ahora una diabetes e igualmente reconocer cuales de los pacientes que fueron diagnosticados años atrás de diabetes tipo 1 o 2 son en realidad diabetes monogénicas.

## **CRITERIOS DE DIFERENCIACION ENTRE MODYs Y LAS DIABETES TIPO 1 Y 2**

Los criterios clínicos de sospecha de diabetes tipo MODY son: 1) edad de diagnóstico de la diabetes antes de los 25 años; 2) al menos dos generaciones afectadas en la familia, y 3) no se requiere tratamiento con insulina para mantener un adecuado control de la glucemia al menos los primeros años. Sin embargo, cada uno de estos criterios puede matizarse. Podemos encontrarnos casos a edades más avanzadas hasta al menos los 30-35 años, pueden aparecer casos de novo, por lo que la ausencia de antecedentes en casos clínicamente muy sugestivos no debería descartar la realización del estudio genético y por último debemos pensar que el hecho de que un paciente esté tratado con insulina depende más del criterio clínico del profesional que no de la presentación clínica del cuadro. Así pues, el enfoque actual se dirige a identificar casos de diabetes que presenten los criterios anteriores o que sean "no-tipo 1, no-tipo 2". Actualmente, además de los criterios clínicos, se están empezando a utilizar marcadores bioquímicos que nos ayuden a diferenciar si puede tratarse de un MODY o no. A tal efecto, hoy en día se sabe que la valoración de la proteína C reactiva (PCR) ayuda a diferenciar entre diabetes tipo 2 y un tipo de MODY (MODY3).

Los MODY más frecuentes son: 1) los debidos a mutaciones en el gen de la glucoquinasa

(GCK), denominado MODY-GCK o MODY2, que da lugar simplemente a una hiperglucemia leve en ayunas, y 2) los debidos a mutaciones en el gen del factor nuclear hepático 1 $\alpha$  (gen *HNF1A*), denominado MODY-HNF1A o MODY3 y que da lugar a una diabetes postpuberal. En ambos, la penetrancia es superior al 90 % a los 40 años de edad y la probabilidad de transmitir la alteración genética es del 50 %. Con bastante menor frecuencia nos encontramos con otros dos tipos de MODY: MODY-HNF4A o MODY1 y MODY-HNF1B o MODY5. Hoy en día se conocen algunos tipos más de MODY como por ejemplo los MODY-IPF1 o MODY4, MODY-NeuroD1 o MODY6, MODY-KLF11 o MODY7 y MODY-CEL o MODY8, pero todos ellos de muy baja prevalencia que no comentaremos. Todos ellos presentan una herencia autosómica dominante. A continuación se describen las características genéticas y clínicas de los cuatro MODY más frecuentes.

El fenotipo de la MODY-GCK o MODY2 (OMIM: 125851) se caracteriza por manifestaciones clínicas poco agresivas como puede ser una leve hiperglucemia en ayunas (110 - 125 mg/dL) desde el nacimiento. A menudo se detecta en una analítica de rutina donde puede surgir la duda de si realmente se trata de una diabetes tipo 1 diagnosticada en una fase precoz. También puede diagnosticarse en una paciente con diabetes gestacional. La diabetes MODY-GCK se explica por mutaciones en el gen de la glucoquinasa (GCK) (OMIM: 138079). Este gen está situado en 7p13 y la isoforma pancreática consta de 10 exones (1a-10). La GCK es un enzima que cataliza el primer paso de la glucosa a glucosa-6-P en la célula beta del páncreas endocrino (actúa como sensor de la glucosa circulante) y también se encuentra en el hígado, cerebro y tracto gastrointestinal.

El estudio genético consiste en la secuenciación de los exones 1a al 10 pues se han descrito mutaciones en todos ellos. Aunque infrecuentes, también se han descrito deleciones (1,5 %), que afectan a uno o más exones y que deben ser estudiadas mediante *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA), *quantitative-PCR* (Q-PCR) u otro método que permita cuantificar el número de copias de cada exón. Alrededor del 50 % de las mujeres con MODY-GCK van a presentar diabetes gestacional, y debe tenerse en cuenta que si el feto no es portador de la mutación, el neonato presentará macrosomía (unos 500 g más de media) debido a la secreción excesiva de insulina que el feto va a producir para compensar la hiperglucemia procedente de la madre. En el caso de que madre y feto sean portadores, el sistema se compensa por sí solo y no se presenta alteración del crecimiento fetal, y en el caso de que el feto reciba la mutación por parte del padre, el neonato presentará menos peso de lo normal (unos 500 g menos). Lo habitual es que en función del crecimiento fetal observado por ecografía, se trate o no a la futura madre con insulina, con el fin de mantener unas glucemias normales. La diabetes MODY2 dura toda la vida y raramente presenta complicaciones. Se puede controlar bien, simplemente con dieta y ejercicio excepto durante el embarazo donde puede ser necesario el tratamiento con insulina.

El MODY-HNF1A o MODY3 (OMIM: 600496) se presenta en edad postpuberal. Los pacientes presentan una glucemia postprandial elevada que se puede observar claramente en una sobrecarga oral a la glucosa (SOG) a 120 minutos. Este tipo de diabetes MODY se puede confundir con una diabetes tipo 1. La diabetes MODY-HNF1A se explica por mutaciones en el gen del factor hepático nuclear  $1\alpha$  (*HNF1A*) (OMIM: 142410) situado en 12q24. Este gen tiene 10 exones y codifica para un factor de transcripción necesario para la maduración de la célula beta. El mecanismo molecular que explica la enfermedad es por haploinsuficiencia: las mutaciones producen pérdida de función de la proteína, por tanto, sólo uno de los dos alelos es funcional y a nivel fisiológico esto no es suficiente.

El estudio genético es muy parecido en complejidad al estudio del MODY-GCK. Éste consiste en secuenciar los 10 exones del gen *HNF1A* así como su región promotora. Se han descrito también delecciones grandes (3 %) por lo que debe complementarse el estudio con el MLPA.

Los pacientes afectados de MODY-HNF1A, con los años pueden requerir tratamiento insulínico. Al igual que los diabéticos tipo 1 o 2, pueden acabar presentando lesiones microvasculares. La gravedad y la evolución del MODY-HNF1A son variables. Hay casos en que necesitan ser insulinizados al cabo de 10-15 años de evolución mientras que en otros se puede controlar bien la diabetes con dieta y / o agentes hipoglucemiantes. En este grupo de pacientes debe destacarse que en general responden muy bien al tratamiento con sulfonilureas (SU), fármacos que actúan a nivel de los canales de potasio de la célula beta. Estos pacientes presentan una sensibilidad cinco veces más alta a las SU que los diabéticos tipo 2 por lo que las dosis de SU deben ser bajas para evitar hipoglucemias. Estos pacientes pues son candidatos a pasar de la insulinización al tratamiento oral con SU.

Si en un paciente con clínica altamente sugestiva de MODY-HNF1A no encontramos ninguna mutación, el siguiente paso es el análisis del gen *HNF4A* (OMIM: 600281). La clínica del MODY-HNF4A (OMIM: 125850) o MODY1 es prácticamente indistinguible del MODY-HNF1A: inicio postpuberal, empeoramiento de la tolerancia a la glucosa, requerimiento insulínico y al igual que el MODY-HNF1A, también responden bien a dosis bajas de SU. A diferencia del MODY-HNF1A, se ha descrito que los neonatos con mutaciones en este gen presentan con más frecuencia macrosomía e hiperinsulinismo neonatal transitorio, por lo que estos son datos a valorar si se conocen. El gen *HNF4A* (20q13) presenta 10 exones y codifica para un factor de transcripción. Su estudio genético consiste en secuenciar los 10 exones del gen además del MLPA.

La diabetes MODY-HNF1B (OMIM:137920) o MODY5, también llamada "renal cysts and diabetes (RCAD)", se distingue del resto de diabetes tipo MODY por la presencia de alteraciones extrapancreáticas, que consisten en alteraciones renales (hipoplasia, displasia, quistes) que a veces pueden ser detectadas ya "in utero". Otras características de este subtipo de MODY

son el peso bajo que puede presentar el recién nacido (800 g menos del normopeso) o presencia de malformaciones genitales como útero bicorne, quistes en el epidídimo, astenozoospermia o agenesia de vasos deferentes. Sin embargo hay una gran variabilidad fenotípica ya que no todos los pacientes presentan el espectro de alteraciones descritas anteriormente. Por ejemplo, algunos incluso pueden desarrollar una diabetes neonatal transitoria mientras que otros no desarrollan nunca la diabetes.

El gen responsable del MODY5 es el *HNF1B* (17q12) (OMIM: 189907). Alrededor del 40 % de los casos son mutaciones “de novo” por lo que a menudo no encontraremos antecedentes familiares. La expresión de este gen es necesaria en el desarrollo del páncreas, endocrino y exocrino. Los MODY-HNF1B no responden a las SU. El tratamiento debe ser individualizado, ya que hay pacientes que con dieta es suficiente, mientras que otros necesitan metformina o incluso insulina. También pueden presentar complicaciones microvasculares.

Este gen presenta 9 exones. A diferencia del espectro de mutaciones de los otros genes implicados en los MODY, cerca de un 40 % de las mutaciones son deleciones totales del gen *HNF1B* por lo que el estudio debe realizarse primero por MLPA y si no se observa ninguna deleción o duplicación debe estudiarse mediante secuenciación.

Dada pues la importancia del estudio genético en las diabetes monogénicas, es recomendable que los centros que realizan dichos estudios participen en controles de calidad externos como puede ser el European Molecular Genetics Quality Network (EMQN).

## RESULTADO DEL CASO CLÍNICO

Este caso presenta características claras de tratarse de un MODY: Edad de diagnóstico joven, autoinmunidad negativa y numerosos antecedentes familiares con patrón autosómico dominante (rama paterna).

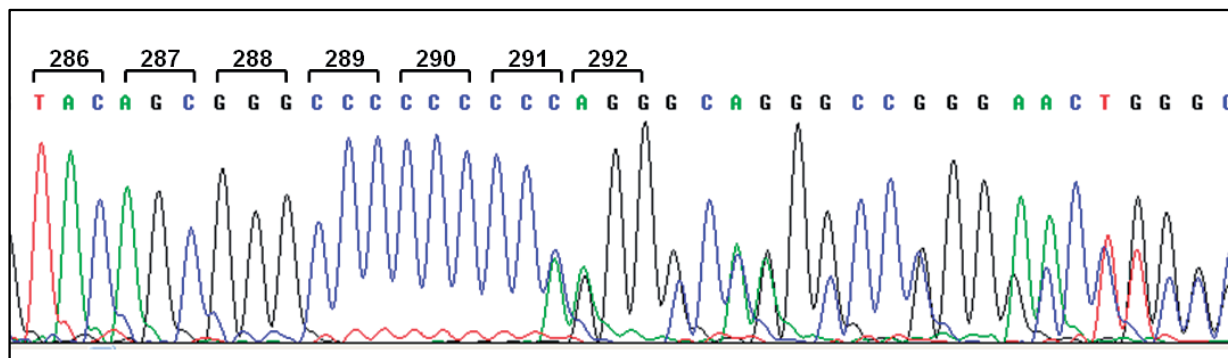
El hecho de que el diagnóstico se haya realizado a edad postpuberal, inicio con dosis bajas de insulina y que otros miembros de la familia también requieran insulina nos hace pensar que puede tratarse de un MODY-HNF1A (MODY3), por lo cual se le solicita un estudio genético de *HNF1A*.

Para ello se amplifican los 10 exones del gen y se observa una alteración genética en heterocigosis en el exón 4 (c.872dupC; p.Gly292Argfs\*25). Este cambio está descrito como causante del MODY-HNF1A (Thomas H, et al. Biol Chem 2002;383:1691-1700) (Figura 2) y caracterizado funcionalmente.

A continuación se realizó el estudio de portadores en todos los familiares, afectados y no afectados. Todos los familiares diagnosticados de diabetes fueron portadores y los no afectados no eran portadores, lo cual indicaba que los miembros afectados de esta familia presentaban una

diabetes tipo MODY-HNF1A. Con estos datos, se planteó a la paciente la posibilidad de tratamiento con Diamicron 30 mg (Sulfonilurea) tras lo cual se objetivó un mejor control glucémico.

El resultado del estudio genético ha supuesto una mejora para la paciente (de inyecciones a pastillas) así como mejor control glucémico. Además, ahora puede plantearse al resto de familiares afectos la posibilidad de ser tratados con Sulfonilureas.



**Figura 2.** Electroferograma donde se muestra la alteración genética *c.872dupC; p.Gly292Argfs\*25*, en heterocigosis en el exón 4 del gen *HNF1A*, detectada en el caso índice.

## RESUMEN:

El diagnóstico genético de una diabetes tipo MODY, además de excluir a las diabetes tipo 1 y tipo 2, es importante porque clasifica el tipo de MODY y por tanto predice su evolución clínica. También debe pensarse que, como el diagnóstico de MODY es relativamente reciente, hay muchas personas diagnosticadas “erróneamente” de tipo 1 o 2. Su conocimiento puede hacer cambiar la terapia o incluso retirar el tratamiento. Asimismo permite ofrecer el test genético a los familiares después de un apropiado consejo genético. Para el diagnóstico de las diabetes monogénicas existe el control externo de calidad del EMQN.

Cabe destacar que hay alrededor de un 10 % de diabetes ya sean neonatales o de tipo MODYs que no presentan mutaciones en los genes hasta ahora conocidos, por lo que es de esperar que en los próximos años se describan y con ello se puedan filiar mejor este grupo de diabetes monogénicas.

## BIBLIOGRAFIA

**Bellanné-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF, Dubois-Laforgue D, Clauin et al.** Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med* 2004;140:510-7.

**Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT;** European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 2008;51:546-53.

**Fajans SS, Bell GI.** Phenotypic heterogeneity between different mutations of MODY subtypes and within MODY pedigrees. *Diabetologia* 2006;49:1106-8.

**Murphy R, Ellard S, Hattersley AT.** Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:200-13.

**Owen KR, Thanabalasingham G, James TJ, Karpe F, Farmer AJ, McCarthy MI, Gloyn AL.** Assessment of high-sensitivity C-reactive protein levels as diagnostic discriminator of maturity onset diabetes of the young due to HNF1A mutations. *Diabetes Care* 2010;33:1919-24.

**Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT.** Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* 2003;362:1275-1281.

**Pearson ER, Boj SF, Steele AM, Barrett T, Stals K, Shield JP, Ellard S, Ferrer J, Hattersley AT.** Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med* 2007;4:e118.

**Steck AK, Winter WE.** Review on monogenic diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011 Aug;18(4):252-8. Review.

### Link a página web:

[Diabetes Genes. \[homepage on the Internet\] Genetic types of diabetes including maturity-onset diabetes of the young \(MODY\). \(fecha de acceso: 9 de Octubre de 2013\) Disponible en:](#)

---

## FORMACIÓN CONTINUADA EN GENÉTICA COMISION DE GENETICA MOLECULAR

Josep Oriola Ambrós, Ana M<sup>a</sup> Sánchez de Abajo, Atocha Romero (*coordinadora del curso*), Begoña Ezquieta, Carmen Cañadas, Concha Alonso, Cristina Torreira Banzas, Jesús Molano, María Arruebo Muñio, María Santamaría González, Orland Diez, Pilar Carrasco Salas

## ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

M. Rodríguez (*presidente*), D. Balsells, R. Deulofeu, M. Gassó, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, MC. Villà

ISSN 1887-6463 - Noviembre 2013 (recibido para su publicación Octubre 2013)