



Diabetes monogénica: uma forma de hiperglicemia assintomática

Clara Vieira, Soraia Tomé, Helena Cardoso, Teresa Borges

Centro Hospitalar do Porto – Hospital Geral Santo António, EPE.

Resumo

Em situação de doença aguda é frequente a existência de hiperglicemia fisiológica reactiva ao stress. Em contraste, uma elevação da glicemia em avaliações laboratoriais ocasionais em indivíduos saudáveis é invulgar, e sugere a possibilidade de diabetes mellitus tipo 1 pré-sintomática, diabetes mellitus tipo 2 e formas genéticas raras de diabetes. Descrevem-se três casos de hiperglicemia de instalação precoce, não progressiva e com antecedentes familiares de diabetes. O estudo molecular do gene *GCK* confirmou o diagnóstico clínico de diabetes do adulto iniciada na juventude (Maturity Onset Diabetes of the Young-MODY) subtipo 2.

Palavras-Chave: Diabetes, Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY), Hiperglicemia e Glucocinase (*GCK*)

Acta Pediatr Port 2009;40(6):271-3

MODY diabetes – an asymptomatic type of hyperglycaemia

Abstract

In the presence of an acute illness, the patient frequently exhibits physiologic hyperglycaemia related to stress. In contrast, hyperglycaemia detected on occasional laboratory evaluation of an apparently healthy individual is unusual, and suggests the possibility of preclinical type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes and rare genetic forms of diabetes. We describe three cases of early onset non-progressive hyperglycaemia, with familial history of diabetes. The molecular study of the *GCK* gene confirmed the clinic diagnostic of MODY subtype 2.

Keywords: Diabetes, Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY), Hyperglycaemia and Glucokinase (*GCK*).

Acta Pediatr Port 2009;40(6):271-3

Introdução

Em situação de doença aguda é frequente a existência de hiperglicemia fisiológica reactiva ao *stress*. Em contraste, uma elevação da glicemia em avaliações laboratoriais ocasionais

em indivíduos saudáveis é invulgar, e sugere a possibilidade de diabetes mellitus tipo 1 pré-sintomática, diabetes mellitus tipo 2 e formas genéticas raras de diabetes, nomeadamente diabetes do adulto iniciada na juventude (Maturity Onset Diabetes of the Young - MODY)¹.

A diabetes tipo MODY foi descrita pela primeira vez em 1974 e é responsável por 2% (1-5%) do total de doentes diabéticos². Indeadidamente classificados como diabéticos tipo 1 ou 2, a sua verdadeira prevalência encontra-se subestimada³.

A diabetes MODY engloba um grupo heterogéneo de doenças monogénicas, que se caracteriza por uma disfunção da célula β pancreática, de início precoce (antes dos 25 anos) e por uma hereditariedade autossómica dominante. Ao contrário da diabetes tipo 2, não necessita de insulinoresistência e obesidade para se expressar³.

O primeiro gene MODY foi descrito em 1992⁴. Até à data, estão descritas mutações em seis⁵. Estes genes codificam para a glucocinase (*GCK*), que actua como sensor da glucose e para cinco factores de transcrição¹⁻¹¹. A prevalência de mutações específicas nos genes que causam MODY difere consideravelmente entre os vários grupos étnicos². Mutações no factor nuclear do hepatócito -1 α (MODY 3) é a causa mais comum em famílias com diagnóstico de MODY no Reino Unido (63%) e na Alemanha (36%)². No entanto, o gene mais frequentemente implicado em França (56%)², Itália (41%)² e Espanha (41%)⁵ é o *GCK* (MODY 2). Já em países asiáticos, a maioria dos casos de MODY devem-se a defeitos genéticos ainda não conhecidos (MODY X)².

Os subtipos MODY 2 e 3 são os mais frequentes, abrangendo mais de 80% dos casos com mutação conhecida¹. Estes dois subtipos apresentam-se com um fenótipo clínico distinto. O MODY 2 caracteriza-se por um baixo risco de complicações e por valores de glicemia que se alteram pouco ao longo da vida não necessitando de intervenção terapêutica. O MODY 3 evolui inesoravelmente para a disfunção das células β pancreáticas, com instalação de um quadro de diabetes e risco de complicações microvasculares. Os subtipos MODY 1, 4, 5 e 6 são raros.

Actualmente estão descritas mais de 190 mutações no gene *GCK*⁶. Mutações inactivantes em heterozigotia neste gene causam o subtipo MODY 2, no entanto uma mutação inacti-

Recebido: 08.04.2008

Aceite: 30.06.2009

Correspondência:

Teresa Borges
Hospital Geral de Santo António, EPE
Serviço de Pediatria
Largo Prof. Abel Salazar
4099-001 Porto
emaildteres@gmail.com

vante em homozigotia resulta num fenótipo mais grave com apresentação neonatal – diabetes neonatal permanente. Contudo, uma mutação sobreactivadora em heterozigotia causa hipoglicemia devida a uma produção excessiva de insulina - hipoglicemia hiperinsulinémica persistente da infância⁶.

Descrevem-se três casos de MODY 2 com confirmação molecular acompanhados em consulta de Endocrinologia Pediátrica num hospital geral de nível III (Quadro).

Relato de casos

Caso 1

Adolescente de doze anos, de sexo masculino, referenciado aos onze por hiperglicemia não cetótica em jejum e pós-prandial, com seis anos de evolução e sem sintomatologia associada. Segundo filho de um casal jovem e não consanguíneo. Fruto de gestação de risco por diabetes gestacional, controlada com insulina. Somatometria ao nascimento adequada à idade gestacional.

Sem alterações relevantes ao exame objectivo, nomeadamente sinais de insulinoresistência. Sem necessidade de intervenção terapêutica.

De salientar uma irmã com 26 anos, a mãe e uma tia materna com hiperglicemia em jejum não tratadas.

No seu acompanhamento, constatam-se valores aumentados de hemoglobina glicosilada (HbA1c) (média 6,05%), a prova de tolerância oral à glicose alterada, doseamentos de insulina normal, com pesquisa de auto-anticorpos negativa.

O diagnóstico molecular confirmou MODY 2 – mutação em heterozigotia no intrão 5 do gene *GCK*.

Caso 2

Adolescente de treze anos de idade, do sexo masculino, com hiperglicemia em jejum desde os 8,5 anos. Primeiro filho, de

um casal jovem e não consanguíneo. A gravidez foi complicada por diabetes gestacional com necessidade de insulino-terapia. Apresentava uma somatometria adequada à idade gestacional.

Antecedentes familiares maternos de diabetes mellitus tipo 2, incluindo a mãe, avô e bisavô.

Apresentava positividade isolada e mantida para os anticorpos anti células beta (ICA - *islet cell antibodies*), com rastreio de doença celíaca e tiroidite auto-imune negativo. Manteve hiperglicemia persistente mas não progressiva, principalmente em jejum, com HbA1c média de 6,0%. Sem evidência de complicações microvasculares (nefropatia, retinopatia) ou qualquer sinal de insulinoresistência, nomeadamente acantose nigricans. Sem necessidade de intervenção terapêutica.

Foi pedido estudo molecular que revelou mutação em heterozigotia no exão 6 do gene *GCK*, não descrita anteriormente.

Caso 3

Criança de sete anos de idade, do sexo masculino, referenciado aos cinco por hiperglicemia (máx. 230 mg/dl) detectada em internamento no contexto de gastroenterite aguda com desidratação. Apresentava um valor de HbA1c (7,3%). Antecedentes familiares de diabetes tipo 2 na avó e bisavó paternas. Fruto de uma gravidez de termo com somatometria adequada à idade gestacional.

Durante o tempo de acompanhamento, constataram-se valores ocasionais de glicemia em jejum superiores a 126mg/dL e um valor médio de HbA1c de 6,1%. Marcadores de auto-imunidade negativos. Sem sinais de insulinoresistência ou outras alterações ao exame objectivo. Sem necessidade de intervenção farmacológica.

Identificada uma mutação em heterozigotia no intrão 5 no gene *GCK*.

Quadro – Resumo das principais características dos casos 1, 2 e 3

Caso	1	2	3
Idade actual (anos)	12	13	7
Idade na altura do diagnóstico MODY (anos)	11	13	6
Idade em que foi constatada hiperglicemia assintomática (anos)	5	8,5	5
IMC (kg/m ²) na altura do diagnóstico (<i>Percentil</i>)	18,8 (<i>P69</i>)	16,5 (<i>P28</i>)	13,2 (<i>P7</i>)
Glicose em jejum > 126mg/dL	+	+	+
Glicose às 0h/2h na PTGO*	116 / 157	130/189	Ø
Peptídeo C sérico (ng/mL) [0,9-4,0]	Ø	1,2	0,9
Tempo de seguimento (anos)	1	4	2
HbA1c † média no último ano (%)	6,1	6,0	6,0
Auto-Imunidade	GAD	-	-
	ICA	-	+
Tratamento	Ausente	Ausente	Ausente
Estudo Molecular do gene <i>GCK</i>	Deleção em heterozigotia no intrão 5	Mutação <i>missense</i> em heterozigotia no exão 6*	Deleção em heterozigotia no intrão 5

Legenda: MODY - Maturity Onset Diabetes of the Young; PTGO – Prova de tolerância oral à glicose; Ø – não efectuada; - negativo; + positivo; IMC – índice de massa corporal; ICA – islet cell antibodies; GAD- glutamic acid decarboxilase; GCK – Glucokinase; * não descrita anteriormente; † Método laboratorial usado para a sua determinação foi o DCA™ Systems da Siemens cujo intervalo de valores considerados normais é [3,8 - 5,6].

Discussão

Descrevemos três casos de criança e adolescentes com hiperglicemia assintomática, pós-estudo laboratorial de rotina, presente em dois deles desde os cinco anos de idade. Nos três casos, existia história familiar de diabetes, e o estudo molecular do gene *GCK* permitiu identificar mutações em heterozigotia, sendo uma delas uma mutação não descrita anteriormente.

A confirmação molecular permitiu esclarecer a etiologia da elevação dos valores de glicemia e a atribuição importante de um prognóstico. Este foi usado para delinear uma estratégia terapêutica principalmente em relação aos familiares do sexo feminino em idade reprodutiva destes probandos. Uma vez que na maioria dos doentes não é necessária intervenção terapêutica, contudo mulheres afectadas podem necessitar de insulina durante a gravidez, de forma a prevenir macrosomia fetal⁷.

Todos os casos tinham características clínicas de MODY 2.

Sendo critério de diagnóstico de MODY a ausência de autoimunidade, ela foi testada em todos os doentes. No caso 2 foi constatada uma positividade isolada para os ICA, mantida nos últimos quatro anos. Dado neste caso ter sido identificada uma mutação não descrita anteriormente, a sua confirmação definitiva será feita com a detecção da mesma mutação nos familiares deste probando. Uma vez que a co-segregação do mesmo defeito genético nos familiares com história de hiperglicemia e a ausência do mesmo defeito em familiares normoglicémicos afastará a hipótese de polimorfismo. Contudo existem várias evidências a favor de se tratar de uma mutação e não de um polimorfismo. Primeiro, o facto de já estarem descritas duas outras mutações no mesmo codão 206⁶. Segundo, as diferentes características bioquímicas dos aminoácidos envolvidos. Terceiro, a análise bioinformática com o programa *Polyphen* (Polymorphism Phenotyping), criado pelo Bork Group de Berlim na Alemanha, previu que esta substituição aminoacídica seja provavelmente patogénica¹².

Foi efectuado um estudo na República Checa que englobou 82 crianças e adolescentes não obesos referenciados por hiperglicemia assintomática. Esta alteração metabólica foi confirmada em 59 casos (72%). A etiologia mais frequentemente encontrada foi a diabetes MODY subtipo 2 (59%), enquanto que a fase pré-sintomática da diabetes mellitus tipo 1 foi responsável por apenas 19%⁷.

Numa era em que face a um aumento da incidência de obesidade infantil acompanhado de um aumento de todas as formas de diabetes na população pediátrica, o diagnóstico diferencial

do tipo de diabetes é cada vez mais difícil⁸. Uma história de hiperglicemia de instalação precoce, não progressiva, sem sinais de descompensação metabólica ou de complicações vasculares e com antecedentes familiares de diabetes tornam premente o diagnóstico molecular de MODY 2.

Referências

1. Codner E, Deng L, Pérez-Bravo F, Román R, Lanzano P, Cassorla F, et al. Glucokinase mutations in young children with hyperglycemia. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 348-55.
2. Hwang JS, Shin CH, Yang SW, Jung SY, Huh N. Genetic and clinical characteristics of Korean maturity-onset diabetes of the young (MODY) patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 74: 75-81.
3. Ehtisham S, Hattersley AT, Dunger DB, Barrett TG. First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY. *Arch Dis Child* 2004; 89: 526-9.
4. Porter JR, Barrett TG. Acquired non-type 1 diabetes in childhood: subtypes, diagnosis, and management. *Arch Dis Child* 2004; 89: 1138-44.
5. Barrio R, Bellanné-Chantelot C, Moreno JC, Morel V, Calle H, Alonso M, et al. Nine novel mutations in Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) candidate genes in 22 Spanish families. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2532-9.
6. Glyon AL. Glucokinase mutations in hyper- and hypoglycaemia: Maturity-Onset Diabetes of the Young, Permanent Neonatal Diabetes, and Hyperinsulinemia of infancy. *Hum Mutat* 2003; 22: 353-62.
7. Feigerlová E, Pruhová S, Dittertová L, Lebl J, Pinterová D, Kolostová K, et al. Aetiological heterogeneity of asymptomatic hyperglycaemia in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2006; 165:446-52.
8. Porter JR, Rangasani JJ, Ellardt S, Gloyon AL, Shieldst BM, Edwards J, et al. Asian MODY: are we missing an important diagnosis? *Diabet Med* 2006; 23: 1257-60.
9. Mantovani V, Salardi S, Cerreta V, Bastia D, Cenci M, Ragni L, et al. Identification of eight novel glucokinase mutations in Italian children with Maturity-Onset Diabetes of the Young. *Hum Mutat* 2003; 1-6. Epub 2003 Jul 14.
10. Alemzadeh R, Wyatt DT. Other Specific Types of Diabetes. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007; 2427-9.
11. Pietropaolo M, Yu S, Libman IM, Pietropaolo SL, Riley K, LaPorte RE, et al. Cytoplasmic islet cell antibodies remain valuable in defining risk progression to type 1 diabetes in subjects with other islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes* 2005; 6:184-92.
12. <http://genetics.bown.harvard.edu/pph/>