

## DIABETES MODY 2: REPORTE DE DOS CASOS CON NUEVA MUTACIÓN EN EL GEN DE GLUCOKINASA

CHIARPENELLO J,<sup>(1,2)\*</sup> FERNÁNDEZ L,<sup>(2)</sup> RICCOBENE A,<sup>(2)</sup> BAELLA A,<sup>(2)</sup> STRALLNICOFF M,<sup>(2)</sup> CASTAGNANI V,<sup>(2)</sup> HERRERA M,<sup>(2)</sup> SERMASI V,<sup>(2)</sup> LAURENTI N,<sup>(2)</sup> CARRETTO H,<sup>(1,2)</sup> BAQUEDANO MS.<sup>(3)</sup>

1) Centro de Endocrinología, Rosario; 2) Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición, Hospital Provincial del Centenario, Rosario; 3) Centro de Diagnóstico Médico de Alta Complejidad S.A.(CIBIC), Rosario, Argentina

### Resumen

La diabetes MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) comprende un grupo heterogéneo de enfermedades monogénicas que se caracterizan por la disfunción de las células  $\beta$ . Se estima que ellas son responsables de 2-5% de los casos de diabetes. Se conocen más de 200 mutaciones en el gen de la glucoquinasa (GCK). En este trabajo se expone el caso de dos hermanas en las cuales se realizó el diagnóstico de MODY 2 a través del estudio genético, hallándose una mutación del gen de la GCK no descripto previamente en la bibliografía.

**Palabras clave:** MODY, gen GCK, diabetes, hiperglucemia, mutación

*MODY 2: REPORT OF TWO CASES WITH A NEW GENE MUTATION IN GCK*

### Summary

*MODY (maturity onset diabetes of the young) includes a heterogeneous group of monogenic diseases which are characterized by dysfunction of beta cells. It accounts for 2-5% of all cases of diabetes. Over 200 mutations in the glucokinase (GCK) gene are known. In this paper we discuss the cases of two sisters in which the diagnosis of MODY 2 was performed by genetic studies, and report the finding of a mutation in the GCK gene not previously described in the literature.*

**Key words:** MODY, GCK gene, diabetes, hyperglycemia, mutations

---

\* Correo electrónico: [jchiarpenello@hotmail.com](mailto:jchiarpenello@hotmail.com)

## Introducción

La diabetes MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) comprende un grupo heterogéneo de enfermedades monogénicas que se caracterizan por la disfunción de las células  $\beta$ .<sup>1</sup> La hiperglucemia suele aparecer en niños y adultos jóvenes (antes de los 25 años) y se asocia con defectos primarios en la secreción de insulina. Se estima que las MODY son responsables del 2 al 5% de todos los casos de diabetes no insulino-requiriente.<sup>2</sup> Tienen una herencia autosómica dominante.<sup>3</sup> Asimismo, existe evidencia de mutaciones *de novo* de estos genes,<sup>4</sup> y la mayoría de los casos se deben a mutaciones heterocigotas en 6 genes:<sup>2</sup>

- Gen que codifica la enzima glucoquinasa (GCK): subtipo MODY 2 (30-70% de MODY)<sup>1</sup>
- Factor nuclear hepático 4 alfa: subtipo MODY 1
- Factor nuclear hepático 1 alfa: subtipo MODY 3
- Factor 1 promotor de la insulina: subtipo MODY 4
- Factor nuclear hepático 1 beta: subtipo MODY 5
- Factor 1 de diferenciación neurogénica, también denominado beta 2: subtipo MODY 6
- Otros tres genes recientemente asociados a formas de MODY son KLF1, CEL y PAX4.

Se conocen más de 200 mutaciones en el gen GCK; 80% se encuentran en 6 exones,<sup>5</sup> siendo un desorden heterogéneo que involucra mutaciones de diferentes genes. La GCK cataliza la fosforilación de la glucosa en la posición 6 y desempeña un papel crucial en la regulación e integración del metabolismo de la glucosa en las células beta pancreáticas y en los hepatocitos. Los pacientes MODY 2 tienen leves hiperglucemias de ayuno y mayores postprandiales, y suele ser reconocida en la infancia temprana.<sup>5</sup> Menos del 50% de los portadores del gen desarrollan una diabetes franca, y el 50% de las mujeres portadoras pueden desarrollar diabetes gestacional.<sup>6</sup>

A continuación se expone el caso de dos hermanas en las cuales se realizó el diagnóstico de MODY 2 a través del estudio genético.

## Casos Clínicos

**Paciente 1:** Niña de 9 años y 7 meses. Peso: 33,2 kg (percentilo 75, gráficos de Lejarraga y Orfila).<sup>7</sup> Talla: 142,4 cm (percentilo 75).

**Paciente 2:** Niña de 7 años y 10 meses. Peso: 20 kg (percentilo 10). Talla: 118 cm (percentilo 25). Ambas presentaban registros de hiperglucemias leves/moderadas como hallazgo de laboratorio en los últimos 6 me-

ses. Sin síntomas de polidipsia, poliuria, ni pérdida de peso, y sin complicaciones agudas de diabetes sacarina.

## Antecedentes personales

**Paciente 1:** Recién nacida a término. Peso adecuado para la edad gestacional. Peso al nacer 2,7 kg. Hiperbilirrubinemia neonatal transitoria y síndrome anémico, por lo que requirió ingreso a neonatología los primeros 4 días de vida.

**Paciente 2:** Recién nacida a término. Peso adecuado para la edad gestacional. Peso al nacer 3,05 kg. Bronquiolitis a repetición durante los primeros meses de vida, diagnóstico actual de asma intermitente (medicada con montelukast) y síndrome anémico.

## Antecedentes familiares

Padre de 38 años de edad, refiere diagnóstico de diabetes durante la adolescencia debido al hallazgo de hiperglucemias leves/moderadas en laboratorios de rutina. Nunca requirió medicación ni tampoco internaciones por complicaciones agudas o crónicas de diabetes. No realizó controles médicos en los últimos años por lo cual se le solicitó laboratorio completo y estudio genético para MODY. Hasta el momento de redactar este artículo no volvió a concurrir a la consulta en nuestro servicio.

Tía paterna de 19 años de edad, diabética tipo 1, quien presenta anticuerpos antiGAD positivos, en tratamiento con insulina.

El resto de familiares conocidos como diabéticos no pudieron ser evaluados y se desconoce autoinmunidad (ver Anexo I).

## Estudio genético

Realizado el 20/11/13. En una muestra de sangre periférica se extrajo ADN genómico, se amplificaron mediante PCR las regiones codificantes e intrónicas flanqueantes del gen GCK (OMIN 138079). Se analizó la secuencia completa de los 10 exones del gen GCK. En el exón 4 se observó la delección de una citosina en heterocigosis: c.477delC generando un corrimiento del marco de lectura a partir de la isoleucina 159 (p.Ile159fs). Este cambio no ha sido previamente descrito en la base de datos ni en la bibliografía consultada; sin embargo, dado que la delección observada genera un cambio en el marco de lectura que, presumiblemente, produce a nivel de la proteína un codón de parada prematuro, lo más probable es que este cambio afecte a la actividad enzi-

Estudios complementarios

**Tabla I. Datos de laboratorio.**

	28/09/2012		23/10/2012		20/12/2013		24/09/2014	
	Pte. 1	Pte. 2	Pte. 1	Pte. 2	Pte. 1	Pte. 2	Pte. 1	Pte. 2
Glicemia ayunas (mg/dl)	127	108	129	138	142	128	147	116
HbA <sub>1c</sub> (%)*			7,1	7,2	6,6	6,4	6,6	
Ac antiGAD			negativo	negativo				
Péptido C (U/ml) **			0,71	0,51				
TSH (μUI/ml) ***	2,76	3,24						
Cortisol 8 hs (μg/dl) ****	8,6	10						

\*Valor normal (VN): ≤6 %

\*\*VN: 0,8-3,5 ng/ml

\*\*\*VN: 0,5-5 μU/ml

\*\*\*\*VN: 6-23 μg/dl

mática y por tanto sea un cambio patológico. Además se observó un polimorfismo en el intrón 9 (IVS 9 nt+8 C>T) en heterocigosis.

Conclusión: ambas pacientes son portadoras heterocigotas del cambio C.477delC, delección del gen GCK en exón 4 (MODY 2). Sin alteraciones para MODY 3.

Las pacientes, como parte del seguimiento, solo realizan medidas higienicodietéticas, manteniéndose con automonitoreos estables, buen estado clínico y curvas de crecimiento dentro del objetivo genético medio parental.

### Discusión

La mutación del gen de la glucoquinasa es la forma más frecuente de MODY.<sup>8</sup> Los pacientes con MODY 2 presentan hiperglucemias leves-moderadas en ayunas, con poco aumento de las glucemias en la prueba de tolerancia oral a la glucosa y hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>) en general <7,5%.<sup>9</sup>

En los casos publicados, los pacientes consultaron por hiperglucemia como hallazgo en controles rutinarios de salud, asintomática y estable a lo largo del tiempo, sin complicación cetoadicótica, no requiriendo tratamiento medicamentoso.

En nuestras pacientes, el diagnóstico de MODY 2

fue confirmado a través del estudio genético. Por lo cual consideramos –en concordancia con los estudios publicados– que los mejores candidatos a catastro molecular del gen GCK son niños con hiperglucemias leves-moderadas, anticuerpos negativos y que presentan familiares con una condición similar.<sup>8</sup> Además, es importante remarcar que según el tipo específico de mutación de GCK será la forma de presentación del paciente, por lo cual el estudio genético es de fundamental importancia.<sup>10</sup>

A la fecha existen diferentes publicaciones que sugieren que la hiperglucemia a largo plazo en estos pacientes no está asociada a complicaciones micro o macrovasculares,<sup>8</sup> por lo cual el tratamiento higienicodietético sería suficiente.

En conclusión, el valor de nuestra publicación es la de presentar una mutación no descrita antes para el gen de la GCK, y demostrar la estabilidad clínica y bioquímica que presentaron nuestras pacientes solo con medidas higienicodietéticas. De todos modos, reconocemos la limitación de no contar con el estudio genético de familiares de primer grado con características similares.

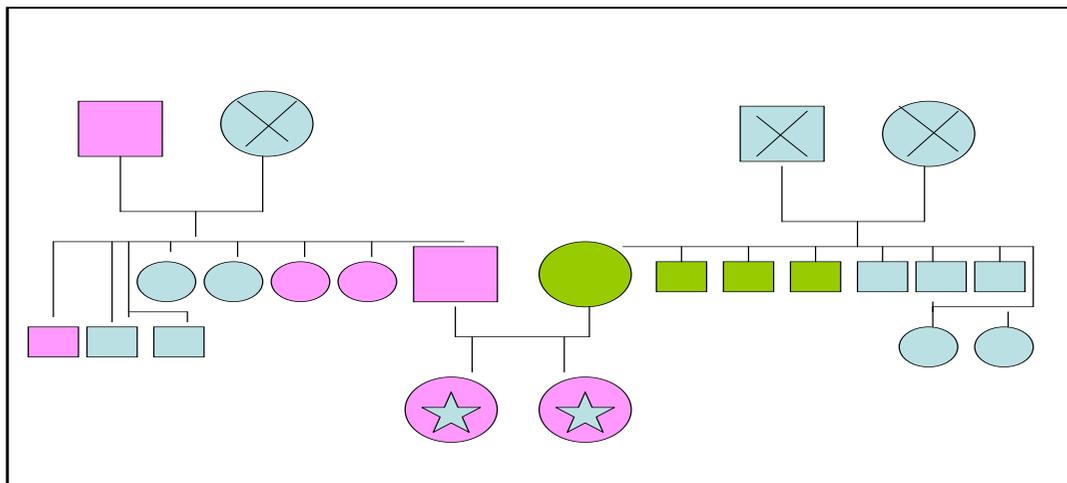
(Recibido: mayo de 2015. Aceptado: julio de 2015)

**Referencias**

1. Thanabalasingham G, Owen K. *Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY)*. BMJ 343: d6044, 2011.
2. Gomez AE. *MODY diabetes: adult-onset type diabetes in the young*. Medwave 10(2): e4415, 2010.
3. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue K. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children*. Pediatr Diab 7: 352-60, 2006.
4. Stanik J, Dusatkova P, Valentinova L, y col. *De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent than previously assumed*. Diabetologia 57: 480-4, 2014.
5. De Dios A, Frechtel G. *Genética molecular de la diabetes y sus complicaciones*. En: Diabetes Mellitus, 4ª edición (Maximino Ruiz, recopilador). Akadia; Buenos Aires, 2011. Capítulo 6, págs. 74-97.
6. Hirsch IB. *The changing faces of diabetes*. Prim Care 30: 499-510, 2003.
7. Lejarraga H, Orfila G. *Estándares de peso y estatura para niñas y niños argentinos desde el nacimiento hasta la madurez*. Arch Argent Pediatr 85: 209-22, 1987.
8. Velho G, Blanche H, Vaxillaire M, y col. *Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families*. Diabetologia 40: 217-24, 1997.
9. Noorian S, Sayarifard F, Farhadi E, Barbetti F, Rezaei N. *GCK mutation in a child with maturity onset diabetes of the young, type 2*. Iran J Pediatr 23: 226-8, 2013.
10. López A, Foscalidi S, Krochik G, y col. *Glucokinase gene mutation screening in Argentinean clinically characterized MODY patients*. Exp Clin Endocrinol Diab 117: 391-4, 2009.

**Anexo I**

**Familigrama:**



**Símbolos:**

-  Diabéticos
-  Se desconoce
-  Diabetes descartada
-  Casos índice
-  Fallecidos