

# MUTAÇÃO DO HNF1 β (MODY 5) – ESTUDO DE UMA FAMÍLIA PORTUGUESA

Ana Agapito<sup>1</sup>, Aníbal Ferreira<sup>2</sup>, Fernando Nolasco<sup>2</sup>, Gisela Gaspar<sup>3</sup>, Mafalda Bourbon<sup>3</sup>

Serviço de Endocrinologia<sup>1</sup> e Serviço de Nefrologia<sup>2</sup>, Hospital Curry Cabral – CHLC

Departamento Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças não Transmissíveis<sup>3</sup>- Inst. Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

## INTRODUÇÃO

As formas monogénicas de Diabetes Mellitus (DM) designadas por *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MODY) são doenças autossómicas dominantes raras, genética e clinicamente heterogéneas. A DM não cetósica, caracteriza-se pelo início em idade jovem e resulta de defeito primário da célula beta. Os genes envolvidos codificam um enzima (Glucoquinase – GCK) ou diferentes factores de transcrição (HNF-4 α, HNF-1α, insulín promoter factor IPF-1, HNF-1 β e neurogenic differentiation factor NeuroD1) -Fig. 1. Mutações nestes genes determinam alteração no sensor de glucose da célula beta (GCK – MODY 2) ou defeito de secreção de insulina (factores de transcrição – MODY 1, 3, 4, 5, 6).

O Hepatocyte Nuclear Factor 1 β (HNF 1β) é um factor de transcrição fundamental para a normal organogénese do fígado, rim, pâncreas e estruturas Mullerianas. Mutações neste factor são responsáveis pelo subtipo MODY 5, que constitui menos de 1% das MODY.

## CASO 1

SMFH, , caucasiana, 42 anos (1971-04-30)

**Na infância:** enurese nocturna prolongada, infecções urinárias de repetição

**8 anos:** oligoanúria, **litíase renal**, **rim esq. hipoplásico** não funcionante, insuficiência renal

**15 anos:** nefrectomia esquerda

**17 anos:** internamento por **cólicas renais**

**28 anos** (no decurso de gravidez): cólicas renais — nefrostomia até ao parto.

**Diabetes gestacional**, controlada c/ regime alimentar. **PTGO no pós-parto normal.**

**"Colestase gravídica"**, persistindo transaminases normais, GGT e FA moderadamente aumentadas. **Biópsia hepática (2001) – ductopénia, neoformação ductular em alguns espaços porta e hemossiderose intensa das céls. de Kupfer.** Estudo genético de Hemocromatose – homozigotia para mutação H63D

**29 anos:** inicia **hemodiálise** regular

**33 anos:** poliúria, polidipsia — **Diabetes mellitus (Ac.anti-GAD, ICA e IA2 negativos)** R/Insulinoterapia

**35 anos** (2006): **transplante renal**

**Evolução:** boa função renal, função hepática estável, **HbA1c sempre <7%**

**41 anos** (2012): quadro neurológico focal –LOE intracraniana para-sagital esq. Cirurgia D.H.: Hemangiopericitoma meníngeo grau II, OMS.

**42 anos:** menometrorragias ; histeroscopia c/ ressecção de volumoso polipo. DH: Polipo simples com áreas de necrose e hemorragia

## ESTUDO GENÉTICO

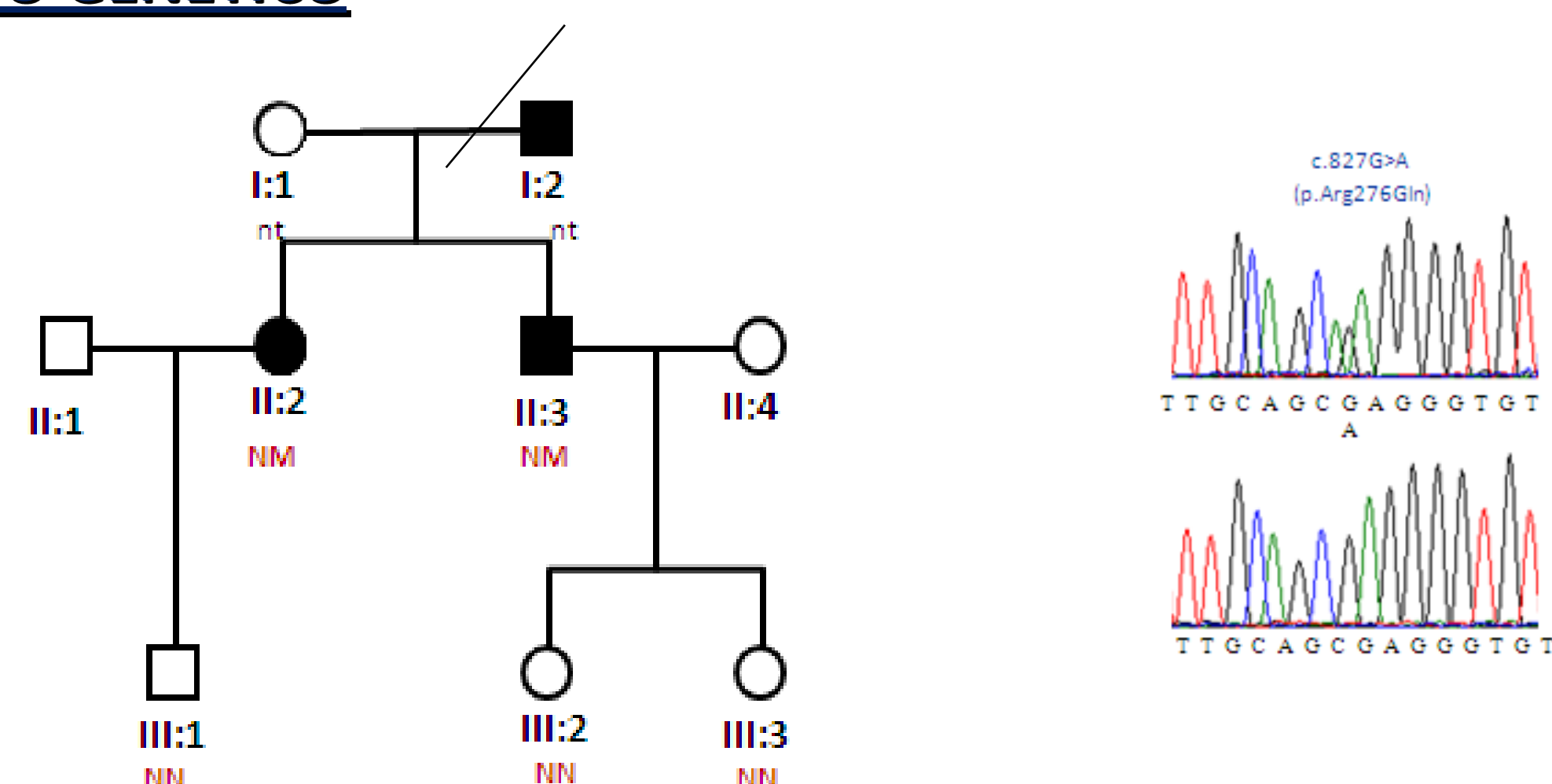


Figura 2: Árvore genealógica da família com diabetes tipo MODY, subtipo HNF1B (MODY5). Os símbolos pretos representam os indivíduos com diagnóstico de diabetes. N e M representam o alelo normal e o alelo mutado, respectivamente. À direita da árvore genealógica encontra-se a sequência de parte do exão 4 do gene HNF1B de um indivíduo normal e dos casos 1 (II:2) e 2 (II:3), onde se observa em heterozigotia a alteração G>A na posição c.827 que resulta na alteração de aminoácido p.Arg276Gln. Nos descendentes, não diabéticos (III:1, III:2 e III:3), foi pesquisada e verificada a sua ausência, confirmando a co-segregação da alteração com o fenótipo. Os ascendentes não foram testados (nt).

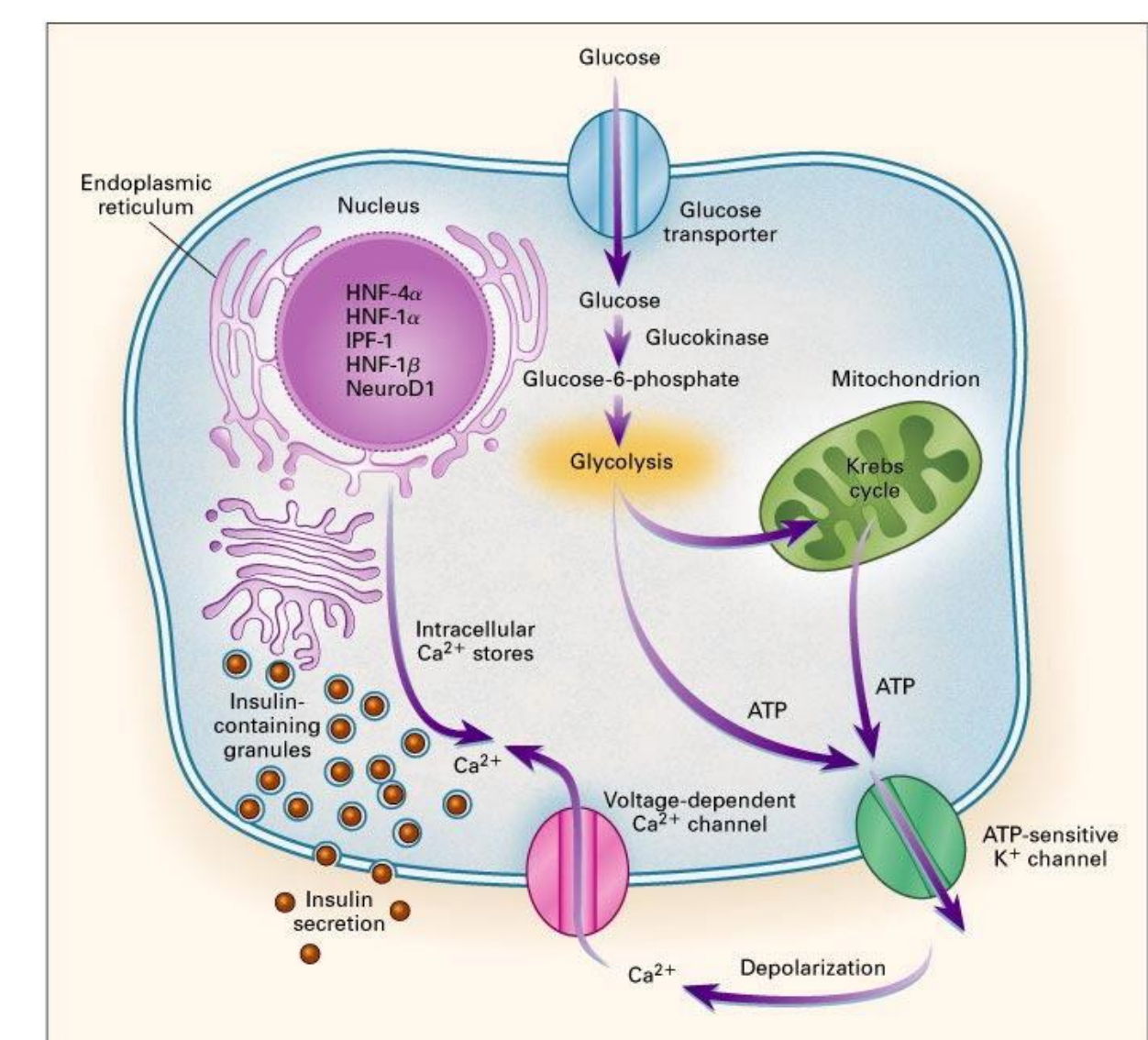


Fig. 1 – Representação esquemática da célula β e proteínas implicadas nas MODY  
Fajans SS et al. N Engl J Med 2001;345:971-980.

## CASO 2

SMPH, , caucasiano, 39 anos (1974-08-28)

**Rim único congénito**

Insuficiência renal crónica por **Tubulopatia renal**, de etiologia desconhecida

**28 anos** (2002) : **Diabetes mellitus (Ac.anti-GAD, ICA e IA2 negativos)** R/ Insulina

**Hepatopatia crónica**

**31 anos** :Hemodiálise permanente

**32 anos** : **cirrose hepática** (HT portal + hiperesplenismo) Estudo genético de Hemocromatose – homozigotia para mutação H 63D

**32 anos** (2006): **Transplante duplo – hepato-renal**

**35 anos** (2009): perda do enxerto renal (Biópsia: Glomerulonefrite endocapilar) Retoma hemodiálise

**37 anos** (2012): retransplante renal

**Evolução:** função renal e hepática conservadas ; bom controlo metabólico (**HbA1c 7%**)

## ANTECEDENTES FAMILIARES:

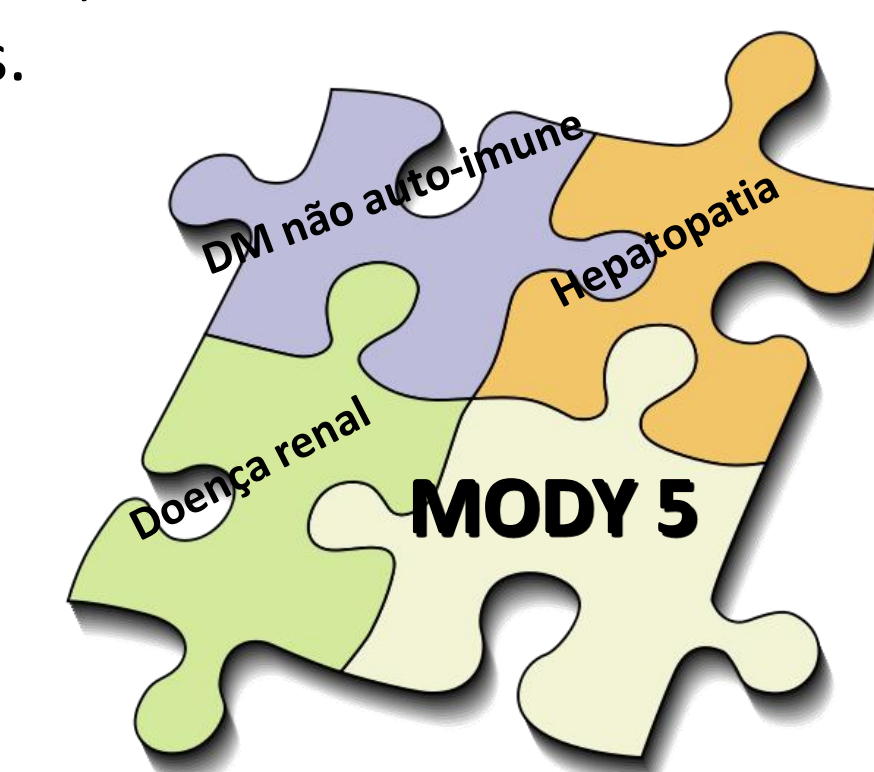
**Pai** de ambos, com **Diabetes mellitus "tipo 2"** diagnosticada aos **27 anos**,

**hepatopatia crónica** submetido a biópsias hepáticas não conclusivas. Insuficiência renal crónica por **pielonefrite crónica e litíase renal**, iniciou hemodiálise aos 43 anos. Submetido a **Transplante renal** aos 47 anos.

Faleceu decorridos quatro anos, por complicação de **cirrose hepática**.

Filho de SMFH, 14 anos, saudável.

Filhas de SMPH, 5 e 2 anos, saudáveis



## COMENTÁRIOS:

A associação familiar de DM não auto-imune, nefropatia e hepatopatia justificou o estudo genético que confirmou MODY 5, conhecimento que contribuiu para o melhor follow up dos doentes. A exclusão da mutação nos filhos dispensa-os de vigilância. A heterogeneidade do fenótipo renal e hepático nesta família está de acordo com o que é referido na literatura.