

Diabetes Monogénica: a importância do diagnóstico molecular

Monogenic diabetes: the relevance of molecular diagnosis

Filipa Correia¹, Marta Santalha¹, Carla Meireles², Fátima Fonseca³, Alberto Costa²

¹ Interna Complementar de Pediatria, Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar do Alto Ave;

² Assistente Hospitalar de Pediatria, Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar do Alto Ave;

³ Assistente Hospitalar de Nutrição, Serviço de Nutrição, Centro Hospitalar do Alto Ave;

Correspondência: Filipa Isabel Sotto-Mayor Correia › Serviço de Pediatria › Centro Hospitalar do Alto Ave › Rua dos Cutileiros, Creixomil › 4835-044 GUIMARÃES › Filipa_correia@hotmail.com

RESUMO

Introdução: Nas crianças, quase todos os casos de diabetes monogénica resultam de mutações em genes que regulam a função das células beta pancreáticas. Actualmente estão identificados pelo menos seis subtipos de Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY).

Relato do caso: Duas crianças do sexo masculino, uma com sete e outra com onze anos, referenciadas à consulta de Pediatria por apresentarem hiperglicemia em jejum assintomática. Antecedentes familiares de diabetes mellitus em ambos os casos. O diagnóstico molecular confirmou MODY subtipo 2 – foram detectadas duas mutações distintas no gene GCK. Até à data nenhuma das crianças necessitou de intervenção farmacológica.

Discussão: É extremamente importante fazer o diagnóstico correcto de diabetes monogénica, uma vez que só assim é possível prever a evolução clínica do doente e dessa forma proporcionar o tratamento mais adequado, assim como fazer o rastreio em outros familiares.

PALAVRAS-CHAVE

Maturity-onset Diabetes of the Young; MODY; Crianças; Diabetes.

ABSTRACT

Introduction: In children almost all the cases of monogenic diabetes come from mutations in the genes that regulate pancreatic beta cell function. Currently there are at least six Maturity – Onset Diabetes of the Young (MODY) subtypes.

Case Report: Two boys aged seven and eleven years were referred to a pediatric appointment due to asymptomatic fasting hyperglycemia. There was family history of diabetes mellitus in both children. The molecular diagnosis confirmed MODY type 2 – two different GCK gene mutations were detected. There has been no need for pharmacological treatment so far.

Discussion: It is extremely important to make the correct diagnosis of monogenic diabetes. This way it is possible to predict the clinical course and to give the most appropriate treatment to the child and to his family.

KEYWORDS

Maturity-onset Diabetes of the Young; MODY; Children; Diabetes.

INTRODUÇÃO

A diabetes monogénica resulta de uma ou várias mutações num único gene. Nas crianças quase todos os casos de diabetes monogénica resultam de mutações em genes que regulam a função das células beta pancreáticas. As causas mais comuns de Diabetes ou de Hiperglicemias monogénicas são as formas de Diabetes do adulto iniciada na juventude (Maturity Onset Diabetes of the Young – MODY)¹.

A diabetes tipo MODY, descrita pela primeira vez em 1974, atinge entre 1 a 5% do total de doentes diabéticos². Infelizmente, este tipo de diabetes frequentemente não é correctamente diagnosticado e fica rotulado erroneamente de diabetes tipo 1 ou tipo 2.

A diabetes mellitus tipo MODY constitui um subtipo de diabetes resultante de um defeito primário na secreção de insulina³, associada a disfunção na célula beta pancreática. Este tipo de diabetes caracteriza-se por manifestação em idade precoce (em geral abaixo dos 25 anos) e por uma história familiar positiva, com transmissão autossómica dominante (determinada em pelo menos três gerações). A diabetes tipo MODY corresponde a uma condição monogénica de elevada penetrância - cerca de 95% dos indivíduos que nascem com a mutação, desenvolvem diabetes ou, pelo menos, diminuição da tolerância à glicose ou anomalias da glicemia em jejum, até à sexta década de vida^{4,6} - e com grande heterogeneidade clínica.

Esta heterogeneidade permitiu, até ao presente, a determinação de vários subtipos de diabetes tipo MODY. Actualmente estão identificados pelo menos seis subtipos (MODY 1 a 6) de acordo com o gene alvo da mutação: um gene codificando uma enzima da via glicolítica (glucocinase - GCK) e cinco genes codificando factores de transcrição (HNF-1 α , HNF-1 β , HNF-4 α , IPF-1 e NeuroD1/BETA2). É importante referir que deverão existir outros genes, ainda não

identificados, responsáveis pelo desenvolvimento de outros subtipos de diabetes tipo MODY, habitualmente referidos como MODY X. O MODY 2 e MODY 3 representam a grande maioria de casos de MODY na população europeia³.

Para efectuar o diagnóstico clínico de diabetes tipo MODY são necessárias três condições^{7,8}: diagnóstico efectuado antes dos 25 anos de idade em, pelo menos, um membro da família; transmissão autossómica dominante com, pelo menos, três gerações atingidas; capacidade de atingir um bom controlo da diabetes sem recurso à insulino-terapia (e sem cetose) durante um período de dois anos ou apresentar níveis normais de peptídeo C. Para o diagnóstico definitivo é feito o estudo genético.

De seguida procede-se à descrição de dois casos de crianças com diabetes MODY tipo 2 seguidas em consulta de Pediatria no Centro Hospitalar do Alto Ave em Guimarães.

DESCRIÇÃO DO CASO

CASO 1

Apresenta-se o caso de uma criança de sete anos, sexo masculino, referenciada à consulta de Pediatria – Diabetes do Hospital de Guimarães aos quatro anos por apresentar hiperglicemia em jejum assintomática. Segundo filho de um casal jovem não consanguíneo. Antecedentes pessoais: gestação de risco por diabetes materna controlada com insulina; antropometria ao nascimento adequada à idade gestacional; sem intercorrências no período neonatal. Antecedentes familiares maternos e paternos de diabetes: incluindo a mãe com diabetes (desde a sua primeira gravidez aos 21 anos quando apresentou diabetes gestacional), avó materna, tia materna (diagnóstico aos 32 anos), avó paterno e duas tias paternas (figura 1). Sem alterações relevantes ao exame objectivo, nomeadamente sinais de insulinoresistên-

FIGURA 1: Árvore genealógica da criança do Caso 1. I 4 – Diagnóstico de diabetes mellitus aos 63 anos, medicada com antidiabéticos orais; II 4 – Diagnóstico de diabetes mellitus aos 21 anos durante a gestação, medicada com antidiabéticos orais; II 5 – Diagnóstico de diabetes mellitus aos 32 anos, sem necessidade de tratamento farmacológico; I 1, II 1 e II 2 – Indivíduos com diabetes mellitus tipo 2; III 2 – Diagnóstico de diabetes tipo MODY aos 4 anos.

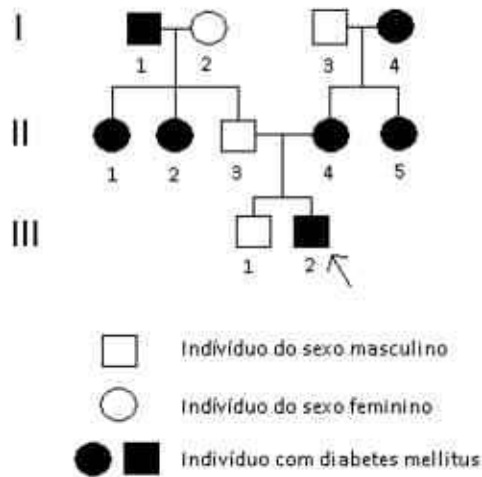
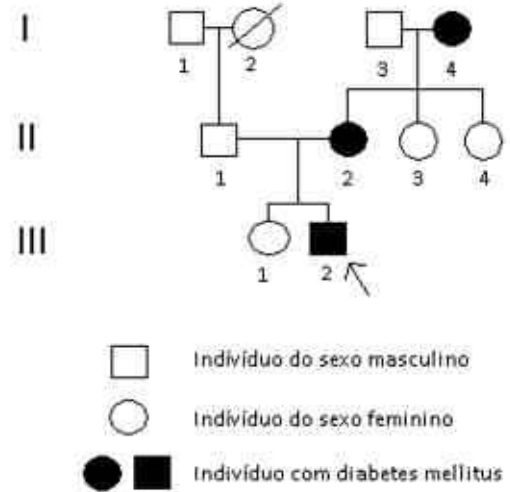


FIGURA 2: Árvore genealógica da criança do Caso 2. I 4 – Diagnóstico de diabetes mellitus aos 50 anos, sem necessidade de tratamento farmacológico; II 2 – Diagnóstico de diabetes mellitus aos 30 anos durante a gestação, medicada com antidiabéticos orais; III 2 – Diagnóstico de diabetes tipo MODY aos 9 anos.



cia. Apresenta índice de massa corporal (IMC) no percentil 50 e tensão arterial adequada à idade, sexo e altura.

Durante os 3 anos de seguimento, constataram-se valores de glicemia em jejum superiores a 126mg/dL, valores ocasionais ao longo do dia superiores a 140mg/dL e uma hemoglobina glicosilada (HbA1c) média de 6,0%. Marcadores de auto-imunidade (ICA, GAD) negativos. Peptídeo-C normal. Sem evidência de complicações microvasculares (nefropatia e retinopatia). O diagnóstico molecular, realizado em laboratório comercial (Centro de Genética Clínica, Porto, Portugal), confirmou MODY subtipo 2 – foi detectada a mutação c.616A>C (p.Thr206Pro) em heterozigotia no exão 6 do gene GCK. Até à data sem necessidade de intervenção farmacológica (no período de vigilância em consulta de 3 anos).

CASO 2

Apresenta-se o caso de uma criança de 11 anos, sexo masculino, referenciada à consulta de Pediatria – Diabetes do Hospital de Guimarães aos 9 anos por apresentar hiperglicemia em jejum assintomática.

Segundo filho de um casal jovem não consanguíneo. Antecedentes pessoais: gestação de risco por diabetes materna controlada com insulina; antropometria ao nascimento adequada à idade gestacional; sem intercorrências no período neonatal. Internamento aos 4 anos por pneumonia com hipoxemia. Antecedentes familiares maternos de diabetes: incluindo a mãe com diabetes (desde a sua primeira gravidez aos 30 anos quando apresentou diabetes gestacional) e avó materna também com diabetes (com o diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 sem necessidade de insulino-terapia). Sem alterações relevantes ao exame objectivo, nomeadamente sinais de insulino-resistência. Apresenta IMC no percentil 25 e tensão arterial adequada à idade, sexo e altura.

Durante os 16 meses de seguimento, constataram-se valores de glicemia em jejum entre 120 e 140mg/dL, valores ocasionais ao longo do dia entre 120 e 180mg/dL e uma HbA1c média de 6,2%. Marcadores de auto-imunidade (ICA, GAD) negativos. Peptídeo-C normal. Sem evidência de complicações microvasculares (nefropatia e retinopatia). O diagnóstico molecular, realizado em laboratório comercial (Novogenia,

Mondsee, Áustria), permitiu a detecção de uma mutação heterozigótica no gene GCK (exão e intrão 9 – c.1238_1253+14delinsGCCCCCA), mutação que até à data ainda não tinha sido associada a MODY tipo 2. Até à data a criança mantém-se sem necessidade de intervenção farmacológica.

COMENTÁRIO

A enzima glucocinase (GCK) actua como um sensor de glicose na célula beta pancreática e regula a secreção de insulina⁹. As mutações no gene que codificam a GCK podem resultar em hiper ou hipoglicemia. As mutações heterozigóticas inactivantes do gene GCK são a causa de MODY subtipo GCK. Existem mais de 620 mutações identificadas neste gene¹⁰. Não existem mutações comuns, estas ocorrem ao longo da distribuição de todo o gene.

No primeiro caso clínico, o estudo genético revelou uma mutação c.616A>C (p.Thr206Pro), em heterozigotia, no exão 6 do gene GCK. Esta mutação já foi descrita noutros doentes com subtipo MODY 2¹¹. No segundo caso, o estudo genético revelou uma mutação do gene GCK (c.1238_1253+14delinsGCCCCCA), em heterozigotia, correspondendo a uma deleção de 30 nucleotídeos e a uma inserção de 7 nucleotídeos. Esta mutação específica não tinha sido descrita na literatura científica antes, no entanto uma mutação semelhante na mesma região foi associada previamente a diabetes tipo MODY (c.1238_1253+8del)¹⁰.

O subtipo MODY 2 é caracterizado por hiperglicemias moderadas presentes desde o nascimento. Estes doentes geralmente são assintomáticos. A maioria dos doentes com MODY 2 consegue atingir um bom controlo metabólico somente com medidas gerais (mesmo que com baixa adesão à dieta recomendada e ao plano de exercício físico). Em alguns casos é necessário o uso de secretagogos em doses baixas. No entanto, convém

salientar que mulheres afectadas podem necessitar de terapêutica com insulina durante a gravidez para prevenir a macrosomia fetal¹².

A história natural do MODY 2 não cursa com uma perda progressiva da capacidade secretora da célula beta. Daí que seja raro o aparecimento de complicações tardias da diabetes nomeadamente complicações microvasculares¹³.

A maioria das crianças com o diagnóstico de diabetes monogénica após realização de estudo molecular, foi inicialmente e incorrectamente classificada como tendo diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2. Muitos casos permanecem não diagnosticados ou incorrectamente diagnosticados¹⁴. Dever-se-à suspeitar de diabetes tipo MODY em doentes tidos como diabéticos tipo 2 com início da doença em idades precoces e pesada carga familiar ou em doentes classificados de diabéticos tipo 1 mas controlados com baixas doses diárias de insulina ou com níveis de péptido C normais.

É importante fazer o diagnóstico correcto de diabetes monogénica pois só assim é possível prever a evolução clínica e o prognóstico do doente. Além de permitir prever a probabilidade do desenvolvimento das complicações tardias da diabetes, a caracterização genética do subtipo de MODY em causa poderá ter implicações sobre o esquema terapêutico a adoptar e sobre o grau de exigência relativo ao controlo metabólico. Além disso, o diagnóstico molecular vai ser importante para outros membros da família. O estudo genético dos restantes familiares (diabéticos ou não) permite a identificação dos membros da família em que a mutação está presente. Nos familiares assintomáticos um maior incentivo à adopção de estilos de vida saudáveis pode ter implicações no atraso de desenvolvimento da doença.

É extremamente importante fazer o diagnóstico correcto de diabetes monogénica uma vez que só assim é possível prever a

evolução clínica do doente e dessa forma proporcionar o tratamento mais adequado. O diagnóstico molecular vai ter ainda implicações para outros membros da família e assim permitir o correcto aconselhamento genético.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley A. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia*. 2008; 51 (4): 546-53.
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 (1): 75-81.
3. Nunes JS. A importância Clínica da Caracterização Genética da Diabetes Mellitus Tipo MODY (Maturity-Onset Diabetes of the young). *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2007; 2: 28-32.
4. Velho G, Froguel P. Genetic, metabolic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young. *Eur J Endocrinol*. 1998; 138 (3): 233-9.
5. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med*. 2001; 345(13): 971-80.
6. Byrne MM, Sturis J, Menzel S, et al. Altered insulin secretory responses to glucose in diabetic and nondiabetic subjects with mutations in the diabetes susceptibility gene MODY 3 on chromosome 12. *Diabetes*. 1996; 45 (11): 1503-10.
7. LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, eds. Diabetes mellitus: a fundamental clinical text. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: p. 691-705.
8. Hattersley AT. Diagnosis of maturity-onset diabetes of the young in the pediatric diabetes clinic. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000; 13 (Suppl 6): 1411-7.
9. Agius L. Glucokinase and molecular aspects of liver glycogen metabolism. *Biochem J*. 2008; 414 (1): 1-18.
10. Osbak K, Colclough K, Martin C, et al. Update on Mutations in Glucokinase (GCK), Which cause Maturity-Onset Diabetes of the Young, Permanent Neonatal Diabetes, and Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Hum Mutat*. 2009; 30 (11): 1512-26.
11. Stern E, Strihan C, Potievsky O, et al. Four novel mutations, including the first gross deletion in TCF1, identified in HNF-4alpha, GCK and TCF1 in patients with MODY in Israel. *J Pediatr Endocrinol Metabol*. 2007; 20 (8): 909-21.
12. Feigerlová E, Pruhová S, Dittertová L, et al. Aetiological heterogeneity of asymptomatic hyperglycaemia in children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2006; 165 (7): 446-52.
13. Page RC, Hattersley AT, Levy JC, et al. Clinical characteristics of subjects with a missense mutation in Glucokinase. *Diabetic Med*. 1995; 12 (3): 209-17.
14. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010; 53 (12): 2504-8.