



Diabetes del adulto de inicio juvenil (diabetes tipo MODY)

Maturity-onset diabetes of the young (MODY)

Gustavo Francisco Bobadilla-Olaje,* Jesús René Tadeo Calleja-López,‡
Enrique Ruibal-Tavares,‡ Cristian Noé Rivera-Rosas,‡ Luis José Aguilera-Duarte‡

* Hospital de Gineco-Pediatría “Dr. Lucio Mayoral Hernández”, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS);

‡ Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora, México.

RESUMEN

Introducción: la diabetes mellitus tipo MODY (*maturity-onset diabetes of the young*) comprende un grupo de trastornos genéticos que impiden la función normal de las células beta pancreáticas. Este tipo ocurre entre 1-2% de los casos de diabetes mellitus (DM). El diagnóstico definitivo es por la identificación del gen afectado, sin embargo, por falta de recursos, habitualmente estos pacientes se diagnostican solamente con datos clínicos. **Presentación del caso:** paciente femenino de 10 años que ingresa a urgencias por infección de vías urinarias, pero dado que se detecta glucemia en 256 mg/dL en ayuno y glucosuria, se realiza el diagnóstico de DM. Meses después la paciente fue tratada como DM MODY debido a antecedentes de diabetes de inicio temprano en familiares de primer grado, así como porque no se detectó resistencia a la insulina, aunado a anticuerpos antiglutamato descarboxilasa (GADA) negativos, reserva pancreática conservada y respuesta adecuada a secretagogos de insulina. **Conclusiones:** la frecuencia de DM MODY probablemente es mayor a la descrita, lo cual se relaciona con la dificultad para disponer de las pruebas genéticas específicas. No obstante, un análisis de los antecedentes familiares, características clínicas y pruebas de laboratorio pueden llevar a un diagnóstico clínico de DM MODY. La detección de este tipo de diabetes permite brindar un tratamiento más adecuado.

Palabras clave: adolescencia, diabetes mellitus, diabetes del adulto de inicio juvenil, MODY, hiperglucemia.

ABSTRACT

Introduction: MODY (*maturity-onset diabetes of the young*) diabetes mellitus comprises a group of genetic disorders that cause pancreatic beta-cell malfunction. This type of diabetes occurs between 1-2% of all cases of diabetes mellitus (DM). Its definitive diagnosis is by identifying the affected gene, however, due to lack of resources, these patients are usually diagnosed only with clinical data. **Presentation of the case:** a 10-year-old female patient admitted to the emergency department due to a urinary tract infection, but since fasting glucose was detected at 256 mg/dL and glycosuria, a diagnosis of DM was made. Months later, the patient was treated as MODY due to a history of early-onset diabetes in first-degree relatives, because insulin resistance was not detected, anti-glutamate decarboxylase antibodies (GADA) were negative, the pancreatic reserve was preserved, as well as due to adequate response to insulin secretagogues. **Conclusions:** MODY is probably underdiagnosed because it is difficult to dispose specific genetic tests. However, family history, clinical features, and laboratory tests can lead to a clinical diagnosis of MODY. The detection of this type of diabetes allows to provide a more adequate treatment.

Keywords: adolescence, diabetes mellitus maturity-onset diabetes of the young, MODY, hyperglycemia.

Correspondencia: Gustavo Francisco Bobadilla-Olaje, E-mail: drgustavofbo@gmail.com

Citar como: Bobadilla-Olaje GF, Calleja-López JRT, Ruibal-Tavares E, Rivera-Rosas CN, Aguilera-Duarte LJ. Diabetes del adulto de inicio juvenil (diabetes tipo MODY). Rev Mex Pediatr. 2022; 89(1): 27-31. <https://dx.doi.org/10.35366/106857>

INTRODUCCIÓN

La diabetes del adulto de inicio juvenil o tipo MODY por sus siglas en inglés (*maturity-onset diabetes of the young*) engloba un grupo de trastornos causados por mutaciones en genes involucrados en la función y desarrollo normal de las células beta pancreáticas, incluyendo genes que participan en la regulación de niveles de glucosa en sangre y el propio gen de la insulina.¹ Esta condición es la forma de diabetes monogénica más común, con una frecuencia de 1 a 2% de todos los pacientes con diabetes.²

Hasta el momento se han identificado mutaciones en al menos 14 genes diferentes que causan diabetes mellitus (DM) tipo MODY, siendo las tres más comunes en los genes *HNF1A*, *HNF4A* y *GCK*.³ Esto es importante, puesto que el estándar para el diagnóstico de este tipo de diabetes es con la identificación de la variante genética por medio de la secuenciación directa de genes, ya que tiene una sensibilidad de alrededor de 99%. Sin embargo, la disponibilidad de la tecnología para identificar las variantes sólo es posible en ciertos lugares, lo cual ha llevado a los especialistas a buscar métodos clínicos basados en: antecedentes familiares, características clínicas atípicas y pruebas de laboratorio, con buenos resultados, adoptando el término de “MODY-X”. Se estima que esta forma corresponde hasta el 40% de los pacientes con dicho diagnóstico.^{2,4}

En México, dado la creciente prevalencia de diabetes de inicio temprano, parece importante poder diferenciar a los pacientes con diabetes tipo MODY,^{5,6} así como establecer de datos precisos sobre la frecuencia de estos. En publicaciones sólo existen reportes de casos o series pequeñas, como la realizada por Rangel-Coronado y cols., donde describen un caso de sospecha clínica de diabetes tipo MODY.² En un estudio de cohorte en 23 diferentes familias mexicanas con antecedentes de diabetes tipo 2 (DM2) de inicio temprano se demostró una baja frecuencia en las alteraciones genéticas de genes causantes de MODY como contribuyentes etiológicos, donde se encontró una nueva mutación en el exón 6 del gen *HNF1A*, pero solamente en una familia.⁷

El objetivo del presente trabajo es dar a conocer herramientas clínicas para sospechar DM MODY e incrementar la evidencia y divulgación de casos similares en población pediátrica mexicana a partir de la descripción de un paciente con esta condición.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenino de 10 años que acudió al servicio de urgencias de nuestro centro hospitalario con fiebre,

cefalea, dolor abdominal, disuria, tenesmo vesical, astenia y adinamia; además de infección urinaria se detecta glucemia de 256 mg/dL. Al interrogatorio dirigido se refiere polidipsia y polifagia de seis meses de evolución. En la exploración física el peso fue de 28.2 kg, estatura 1.24 m, IMC 18.34 kg/m², pero sin datos clínicos de resistencia a la insulina. Con los datos clínicos y de laboratorio se concluye el diagnóstico de DM, iniciando insulina de acción prolongada, con bolos de insulina de acción rápida en alimentación. Se egresa para continuar manejo por consulta externa.

No obstante, en los siguientes cuatro meses tuvo múltiples ingresos a urgencias por hipoglucemias sintomáticas. Fue valorada por endocrinología pediátrica, donde se identificó que la madre y abuela materna iniciaron con DM antes de los 30 años, sin haber presentado complicaciones o datos de resistencia a la insulina, pero se refirió que había hipoglucemias asociadas a dosis bajas de insulina. Con base en dichos antecedentes y en las características clínicas de la paciente, se sospechó de DM MODY y se solicitaron estudios de laboratorio complementarios (*Tabla 1*), los cuales reportaron una reserva pancreática conservada, ausencia de autoanticuerpos pancreáticos y descontrol glucémico acompañado de glucosuria. Con estos últimos datos se confirma la sospecha, por lo que la paciente se hospitaliza para manejar con esquema de secretagogos de insulina (glibenclamida 5 mg cada 12 horas) y ajustar su dieta. Tras cinco días se logró el control glucémico (glucemias preprandiales < 120 mg/dL).

Posteriormente, se dio vigilancia por tres meses, observando adecuado control de glucemias capilares, niveles de hemoglobina glucosilada, así como de su peso (*Tabla 1*). Durante este periodo no presentó hipoglucemias. No se dispone de más información, ya que la paciente cambió de domicilio a otro estado.

DISCUSIÓN

Desde el punto de vista clínico, se puede sospechar de DM MODY cuando los pacientes tienen características diferentes de otros tipos de diabetes. Por ejemplo, se presenta en individuos antes de los 25-30 años; además tienen manifestaciones atípicas tanto de DM tipo 1 (ausencia de autoanticuerpos de islotes pancreáticos, sin presentación de cetoacidosis diabética), como de DM tipo 2 (sin obesidad, *acantosis nigricans*, ni hipertrigliceridemia, además de colesterol HDL sérico normal o elevado). Aunado a lo anterior, estos pacientes pueden tener antecedentes familiares de diabetes.⁸ En nuestro caso se estableció

una alta sospecha diagnóstica de DM MODY debido a las manifestaciones clínicas características de la paciente (peso normal, sin datos de resistencia a la insulina, hipoglucemia con dosis bajas de insulina), hallazgos de laboratorio sugerentes (reserva pancreática conservada y anticuerpos anti-GAD negativos), así como los antecedentes de diabetes de inicio temprano en dos familiares de primer grado de rama materna, además de la respuesta adecuada al tratamiento con secretagogos de insulina, específicamente a glibenclamida a dosis bajas.

A pesar de que la frecuencia de DM MODY es considerablemente menor en comparación a otras formas de diabetes, de manera habitual el diagnóstico se retrasa o se confunde con las DM tipo 1 o tipo 2. La importancia de identificar casos con DM MODY no

sólo es porque el tratamiento se optimiza y se puede predecir el curso de la enfermedad, sino que además ayuda a realizar pruebas predictivas para familiares de primer grado, quienes tienen un riesgo de 50% de heredar la mutación.²

Un aspecto para destacar es que los subtipos de DM MODY tienen manifestaciones clínicas características, las cuales se describen en la *Tabla 2*.⁸⁻¹³

Aunque se puede establecer una alta sospecha clínica de DM MODY, para llegar al diagnóstico definitivo se requiere identificar cuál es el gen afectado, ya que la gran heterogeneidad de este grupo de trastornos monogénicos tiene un amplio espectro clínico que se confunde con otras formas de diabetes. Por lo anterior, tras la sospecha clínica, debe realizarse el diagnóstico genético, lo cual inclusive permite la identificación de otros familiares afectados que pudieran ser asintomáticos.⁴ En el presente caso no fue posible determinarlo por la falta de disponibilidad de pruebas genéticas en nuestro medio, lo cual ocurre muy frecuentemente en unidades de primer y segundo nivel de atención. Sin embargo, consideramos que se trata de una DM MODY subtipo 3 (*HNF1A*) por los datos clínicos y de laboratorio, aunado a la edad de la paciente y al buen efecto al tratamiento con sulfonilureas y glucosuria.¹⁴

A pesar de la existencia de múltiples herramientas auxiliares para la identificación de este tipo de diabetes, la evidencia actual sugiere que el diagnóstico de DM MODY por lo regular no es considerado por médicos de atención primaria.² La *Figura 1* corresponde a un algoritmo clínico sencillo para la evaluación de casos de diabetes de inicio temprano, el cual esperamos sirva de guía para identificar las formas más frecuentes de DM MODY.^{8,15}

Tabla 1: Modificación de pruebas de laboratorio antes y después de iniciar tratamiento con secretagogos de insulina.

Parámetro	Sin tratamiento	A tres meses de tratamiento	Valores de referencia
Glucemia	267 mg/dL (↑)	110 mg/dL	74-115 mg/dL
GADA	0 UI/mL (N)	NR	< 5 UI/mL
Péptido C	1.5 ng/mL (N)	NR	0.8-4.0 ng/mL
HbA1c	18.32% (↑)	8.1% (↑)	4.60-6.20%
Glucosa en orina	> 500 mg/dL (↑)	Negativo	0-15 mg/dL
Índice de masa corporal (percentil)	18.34 kg/m ² (p75)	19.20 kg/m ² (p85)	Percentil 5-85

GADA = anticuerpos contra descarboxilasa de ácido glutámico. Hb1Ac = hemoglobina glucosilada. NR = no realizado. ↑ = aumentado.

Tabla 2: Características de los subtipos más frecuentes de MODY.

Subtipo de MODY (#)	Gen afectado	Edad de presentación	Prevalencia (%)	Características clínicas
1	<i>HNF4A</i>	Adolescencia/adulthood temprana	Raro (5-10)	Sensibilidad a SU, niveles bajos de HDL, hipoglucemia neonatal, macrosomía al nacimiento
2	<i>GCK</i>	Desde el nacimiento	Frecuente (30-50)	Diabetes moderada, Hb1Ac < 8%, generalmente no requiere tratamiento antidiabético
3	<i>HNF1A</i>	Adolescencia/adulthood temprana	Frecuente (30-50)	Gran riesgo de complicaciones microvasculares, bajos niveles de hsCRP, sensibilidad a SU

MODY = *Maturity-onset diabetes of the young*. HNF = factor nuclear de hepatocitos. SU = sulfonilureas. HDL = lipoproteína de alta densidad. GCK = glucocinasa. Hb1Ac = hemoglobina glucosilada. hsCRP = proteína C reactiva de alta sensibilidad.

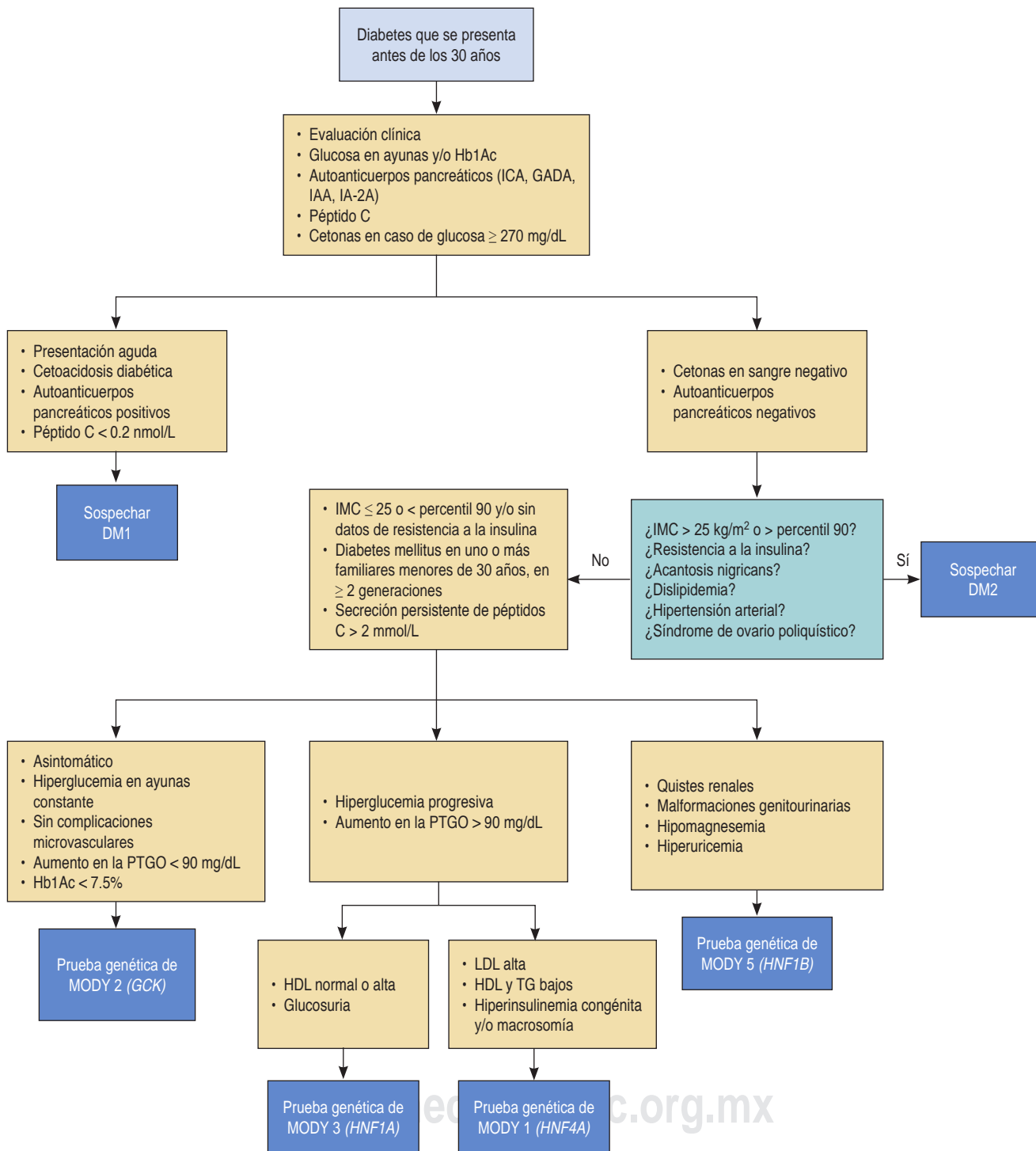


Figura 1: Algoritmo clínico de abordaje diagnóstico para diabetes de inicio temprano. Hb1Ac = hemoglobina glucosilada. ICA = anticuerpos anticélulas de islote. GADA = anticuerpos contra descarboxilasa de ácido glutámico. IAA = autoanticuerpos contra insulina. IA-2A = anticuerpos anti-tirosina fosfatasa 2. DM1 = diabetes mellitus tipo 1. IMC = índice de masa corporal. DM = diabetes mellitus. DM2 = diabetes mellitus tipo 2. PTGO = prueba de tolerancia oral a la glucosa. GCK = glucocinasa. HDL = lipoproteína de alta densidad. LDL = lipoproteína de baja densidad. TG = triglicéridos. HNF = factor nuclear de hepatocitos.

El caso que presentamos tiene múltiples similitudes con casos reportados previamente, pero la principal diferencia es la edad de presentación (10 años). El caso reportado por Rangel-Coronado y cols. se trata de una paciente de 21 años con diagnóstico inicial de DM realizado tres años antes con descontrol glucémico a pesar del uso de insulina; tras evaluar los antecedentes familiares y comprobar la secreción adecuada de insulina, llegaron a la sospecha clínica de DM MODY, pero sin determinación genofenotípica.² De igual manera, Cubero-Sobrados y su equipo reportan un lactante en España con diagnóstico de DM MODY con base en los antecedentes del paciente y pruebas de laboratorio que descartan la presencia de DM tipo 1 y tipo 2.¹⁶

REFERENCIAS

1. Cameron F, Wherrett D. Care of diabetes in children and adolescents: controversies, changes, and consensus. *Lancet*. 2015; 385(9982): 2096-2106.
2. Rangel-Coronado R, Chávez-García T, Mendoza-Zubieta V, Ferreira-Hermosillo A. Diabetes del adulto de inicio juvenil: reporte de un caso. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2019; 57(4): 252-258.
3. Kleinberger J, Pollin T. Undiagnosed MODY: time for action. *Curr Diab Rep*. 2015; 15(12): 110.
4. Oliveira S, Neves J, Pérez A, Carvalho D. Maturity-onset diabetes of the young: From a molecular basis perspective toward the clinical phenotype and proper management. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2020;67(2): 137-147.
5. Kota S, Meher L, Jammula S, Kota S, Modi K. Genetics of type 2 diabetes mellitus and other specific types of diabetes; its role in treatment modalities. *Diabetes Metab Syndr*. 2012; 6(1): 54-58.
6. INEGI/INSP. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT)*. 2018. Disponible en: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf. Acceso: 3 de Febrero de 2021.
7. Dominguez-Lopez A, Miliar-García A, Segura-Kato YX, Riba L, Esparza-Lopez R, Ramirez-Jimenez S et al. Mutations in MODY genes are not common cause of early-onset type 2 diabetes in Mexican families. *JOP*. 2005; 6(3): 238-245.
8. Anik A, Catli G, Abaci A, Bober E. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015; 28(3-4): 251-263.
9. Naylor R, Knight Johnson A, del Gaudio D. *Maturity-onset diabetes of the young overview*. GeneReviews [Internet]. [Acceso: 3 de Febrero de 2021] Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500456/
10. Juszcak A, Owen K. Identifying subtypes of monogenic diabetes. *Diabetes Manag*. 2014; 4(1): 49-61.
11. Thomas N, Arulappan N, Chapla A, Nair V. Molecular diagnosis of maturity onset diabetes of the young in India. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; 17(3): 430-441.
12. Vaxillaire M, Bonnefond A, Froguel P. The lessons of early-onset monogenic diabetes for the understanding of diabetes pathogenesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012; 26(2): 171-187.
13. Peixoto-Barbosa R, Reis A, Giuffrida F. Update on clinical screening of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabetol Metab Syndr*. 2020; 12: 50.
14. Bellanné-Chantelot C, Lévy D, Carette C, Saint-Martin C, Riveline J, Larger E et al. Clinical characteristics and diagnostic criteria of maturity-onset diabetes of the young (MODY) due to molecular anomalies of the HNF1A gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(8): E1346-E1351.
15. Juszcak A, Pryse R, Schuman A, Owen K. When to consider a diagnosis of MODY at the presentation of diabetes: aetiology matters for correct management. *Br J Gen Pract*. 2016; 66(647): e457-e459.
16. Cubero Sobrados M, Martín Gordo O, Agüero Orgaz D. Diabetes tipo MODY: presentación en un lactante. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2011; 13(51): 397-401.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen.