



CASO 3 -2018:

Diabetes de herencia materna y sordera primer caso en Costa Rica

Recibido: 22/02/2018

Aceptado: 16/05/2018

¹ Esteban Cob Guillén

² Alejandro Cob Sanchez

¹ Médico general. Costa Rica. Trabajador independiente. correo electrónico: cobguillen@gmail.com

² Médico Especialista en Endocrinología, Jefe de servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios. correo electrónico: alejandocobsanchez@gmail.com

Resumen

La Diabetes Mellitus es un conjunto de enfermedades complejas, que se caracterizan por la presencia de hiperglicemia. La Diabetes se puede clasificar en varias categorías, DM 1, DM 2, Diabetes Gestacional y otros tipos específicos de Diabetes: dentro del cual se encuentran las diabetes monogénicas donde la afectación fisiopatológica es por la mutación de un solo gen. La diabetes de herencia materna y sordera (MIDD por sus siglas en inglés para maternally inherited diabetes and deafness), es un tipo raro de diabetes mellitus, causado por una mutación en el ADN mitocondrial. Afecta casi al 1% de la población con diabetes, pero debido a sus características, es comúnmente mal diagnosticada por los médicos tratantes como DM 1 o DM 2(1) La mayoría de estos casos están asociados a la mutación m.3243A>G que corresponde a una sustitución de una molécula de adenina por una de guanina en la posición 3243 del ADN mitocondrial. Una historia familiar con antecedentes de diabetes, sordera y distrofia macular es altamente sugestiva de la enfermedad y se deben realizar las pruebas diagnósticas correspondientes.

Se presenta el caso de una paciente femenina diagnosticada con DM 1 a los 23 años, con antecedente de sordera neurosensorial bilateral, baja talla, IMC bajo, en tratamiento con insulina quien ingresa al servicio de obstetricia con embarazo de 20 semanas.

Ante la presencia de distrofia macular, niveles detectables de péptido C, anticuerpos anti GAD y anti Insulina negativos, IGF-1 y hormona de crecimiento bajos, se sospecha el diagnóstico de Diabetes Mitocondrial el cual se confirma por estudio genético. Este reporte corresponde al primer caso de MIDD diagnosticado y confirmado por pruebas genéticas en Costa Rica.

Palabras clave

diabetes mellitus; diabetes de herencia materna; mutación del ADN mitocondrial

Abstract

Diabetes Mellitus is a group of complex diseases, characterized by the presence of hyperglycemia. Diabetes can be classified into several categories, type 1 DM, type 2 DM, Gestational Diabetes and other specific types of diabetes: within this category the monogenic diabetes is one of them and its pathophysiological affectation is due to the mutation of a single gene. Maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) is a rare type of diabetes mellitus, caused by a mutation in mitochondrial DNA. It affects almost 1% of the population with diabetes but due to its clinical characteristics, it is commonly

misdiagnosed by physicians as type 1 or type 2 DM (1). The majority of MIDD cases are associated with the m.3243A>G mutation that corresponds to a substitution of an adenine molecule with a guanine molecule at position 3243 of the mitochondrial DNA. A family history of diabetes, deafness and macular dystrophy is highly suggestive of the disease and the corresponding diagnostic tests must be performed.

We present the case of a female patient diagnosed as type 1 DM at 23 years of age, with a history of bilateral sensorineural deafness, short stature, low BMI, receiving insulin therapy, admitted at the obstetric ward with a pregnancy of 20 weeks. The identification of macular dystrophy, detectable C Peptide levels, low IGF-1 and low growth hormone levels, negative Anti-GAD and Anti-Insulin antibodies, raised the possibility of Mitochondrial Diabetes and this diagnosis was further confirmed by genetic tests. This case report represents the first patient diagnosed and confirmed genetically with MIDD in Costa Rica.

Key words

diabetes mellitus; maternally inherited diabetes; mitochondrial DNA mutation

Abreviaturas

ADN: ácido desoxirribonucleico, MIDD: *maternally inherited diabetes and deafness*, antiGAD: anticuerpos antiglutamato descarboxilasa, IMC: índice de masa corporal, ARN: ácido ribonucleico, DM: diabetes mellitus, *MODY: maturity onset diabetes of the young*, *MELAS: mitochondrial encephalopathy lactic acidosis and stroke like episodes*, GEFS: glomérulo esclerosis focal segmentaria, PCR: reacción en cadena de la polimerasa, IECA: inhibidores enzima convertidora de angiotensina, *IGF-1: insulin-like growth factor*.

Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente femenina de 31 años de edad, que ingresa al salón de obstetricia de alto riesgo del Hospital San Juan de Dios con el diagnóstico de DM 1 descompensada y bajo peso materno. La historia clínica describe trastornos auditivos desde los 20 años con una audiometría que documentó hipoacusia de tipo neurosensorial. Inició control en una clínica periférica a los 23 años por diabetes mellitus, dispepsia e irregularidad menstrual.

Recibió tratamiento con dieta e hipoglicemiantes orales, sin embargo, requirió tratamiento con insulina 2 años después del diagnóstico. Refiere un curso estable de su enfermedad sin historia de descompensaciones glicémicas importantes. Al momento del ingreso hospitalario se documenta un peso de 36,2 kg, talla de 1,42 cm (IMC 18,2 kg/cm²) y se aplicaba un esquema de múltiples dosis de insulina. Dentro de sus antecedentes personales presentaba hipoacusia bilateral neurosensorial. Su desarrollo psicomotor y puberal fue normal y refirió como antecedente heredo familiar de diabetes a su tía abuela materna y abuelo paterno. Debido a estas características se solicita la valoración por el servicio de Endocrinología quienes resaltan que la paciente al momento del diagnóstico de su diabetes presentaba niveles normales de insulina (8.2 uIU/ml), péptido C normal (2.18 ng/ml), IGF-1 bajo para la edad (119 ng/ml) y hormona de crecimiento basal suprimida (0.06 ng/ml). En ese momento se solicitaron anticuerpos Anti GAD y Anti Insulina los cuales resultaron negativos. Además, fue valorada por el servicio de Oftalmología quienes detectaron distrofia macular bilateral.

Estudio Genético:

En el Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal y Alto Riesgo en su división de genética molecular, se realizó estudio genético en muestra de sangre total con extracción de ADN con secuenciación de regiones específicas del ADN mitocondrial. En este estudio se detectó la mutación m.3243A>G en el gen MT-TL1 en estado de heteroplasmia, no así porcentajes de heteroplasmia. Las regiones del estudio del ADN mitocondrial fueron amplificadas por medio de la PCR y posteriormente analizadas mediante secuenciación capilar automatizada fluorescente. El estudio molecular de la madre no permitió detectar mutaciones asociadas con enfermedades mitocondriales. El estudio de la muestra de la madre tampoco determinó porcentajes de heteroplasmia. Las regiones del ADN mitocondrial fueron amplificadas por medio de la PCR y posteriormente analizadas mediante secuenciación capilar automatizada fluorescente.

Discusión y análisis del caso

Todas las células del cuerpo poseen varios tipos de organelos entre ellos las mitocondrias. Estas estructuras son las encargadas de generar energía química en forma de ATP. Tienen características únicas como llevar su propio ADN circular, y poseer múltiples copias en cada célula. Como el ADN mitocondrial está presente en los ovocitos pero no en los espermatozoides, su herencia únicamente es por vía materna. La madre transmite exclusivamente su genoma mitocondrial a toda su progenie debido a la alta cantidad de mitocondrias que existen en el óvulo y a que las pocas que puede aportar el espermatozoide se eliminan por un proceso activo y no son retenidas dentro de un ovocito fertilizado. La división celular puede originar líneas celulares con mitocondrias normales y otras mutadas, a la mezcla de ambas se le llama heteroplasmia. Estas anomalías genéticas en el ADN mitocondrial, causan enfermedades a consecuencia de los defectos en la producción de energía por la vía oxidativa.

La diabetes de herencia materna y sordera, se describió por primera vez en 1992, y resulta de una sustitución de adenina por guanina en la posición 3243 del ADN mitocondrial que codifica el gen para el ARN. El síndrome de MIDD tiene una prevalencia que puede variar entre el 0.5% al 2.8% de todos los casos de diabetes pero frecuentemente es confundida con DM tipo 1 y DM 2 dependiendo de la edad, fenotipo del paciente y del modo de presentación de la enfermedad⁽²⁾.

La medición de la prevalencia depende de la sensibilidad del método utilizado para el diagnóstico, la selección clínica y el grupo étnico del paciente. Existen estudios basados en la población del noreste de Inglaterra y Finlandia que estiman una prevalencia puntual de la mutación m.3243A>G que varía entre el 1.4 a 16.3 por cada 100.000 personas⁽¹⁾. Sin embargo, se han llevado a cabo otros estudios que demuestran una prevalencia menor en poblaciones de diferentes etnias y utilizando otro tipo de pruebas diagnósticas. El país con prevalencia más alta parece ser Japón, donde 3 de cada 5 pacientes con diabetes y sordera se les identificó esta mutación e incluso un porcentaje de la población con DM 1, diabetes gestacional y diabetes con insuficiencia renal terminal o neuropatía periférica, presentaban la misma mutación.^(3,4)

La prevalencia media de m.3243A>G en pacientes diabéticos japoneses es del 1.5% y parece ser mayor en comparación con los europeos⁽¹⁾. Siempre que se presenten pacientes con diabetes, sordera e historia familiar de diabetes por línea materna, se deberá realizar las pruebas genéticas. La mutación en el ADN mitocondrial va a producir una disminución significativa en la síntesis de proteínas que provoca una reducción en la función respiratoria de los complejos enzimáticos y generación de ATP. La disminución en la producción de ATP a ADP puede resultar en alteraciones de la secreción normal de insulina y provoca apoptosis de las células-β. Por consiguiente, la hiperglicemia producirá una mayor cantidad de estrés oxidativo y daño a las membranas celulares. También se ha demostrado que las células que contienen la mutación m.3243A>G tienen mayor peroxidación lipídica y estrés oxidativo independientemente del nivel de glucosa, esto las hace más susceptibles a cualquier estímulo agresor.⁽⁷⁾

Una disfunción mitocondrial en una actividad metabólica pancreática aumentada produce una función anormal de las células-β disminución del volumen normal de células-β llevando a una disminución en la secreción de insulina. La sensibilidad a la insulina es usualmente normal, pero en algunos casos puede encontrarse disminuida.

La pérdida de audición en el síndrome de MIDD es neurosensorial y coclear sin demostrarse defectos de conducción. Este hallazgo se presenta en el 75% de los pacientes diabéticos portadores de la mutación m.3243A>G, de hecho, este hallazgo es el que nos orienta a sospechar el diagnóstico.^(1,2) Se ha demostrado que un 7.4 % de los pacientes con sordera hereditaria presentan la mutación m.3243A>G.⁽²⁾ La pérdida auditiva en MIDD por lo general se desarrolla a inicios de la vida adulta y frecuentemente precede el diagnóstico de diabetes. Afecta más comúnmente a los hombres que a las mujeres y usualmente tiene una afectación más severa. La mitad de los pacientes que presentan sordera lo hacen con rapidez, la otra mitad muy lento y usualmente la desarrollan en años.⁽⁵⁾ La pérdida de audición tiende a empeorar bilateralmente de 1.5 - 7,9 dB por año en la población general, inicialmente comprometiendo en las frecuencias altas y luego en todas las frecuencias.

Inicialmente la mutación m.3243A>G fue descrita en pacientes con MELAS.⁽³⁾ El desarrollo de ictus en pacientes jóvenes con MIDD sugiere descartar el diagnóstico de MELAS. Aún con la ausencia de características típicas de MELAS, se han documentado anormalidades en estudios de imágenes del cerebro en la mitad de pacientes con MIDD. Con la realización de estudios por tomografía axial computarizada de cerebros de pacientes con MIDD se documentaron alteraciones como atrofia cerebral y calcificación bilateral de los ganglios basales.⁽³⁾ Con la realización de resonancias magnéticas también se han documentado lesiones en los ganglios basales y lesiones subcorticales.⁽³⁾ Trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia, depresión y múltiples fobias también se han relacionado a la presencia de MIDD.^(1,6)

La distrofia máculorretineal es la principal afectación ocular en pacientes con MIDD. Esta incluye lesiones pigmentadas en la retina y atrofia tanto de la retina y de la coroides. Las lesiones pigmentarias van de tamaños pequeños y localizadas en la mácula o alrededor del disco óptico hasta comprometer los nervios ópticos. Los síntomas visuales son infrecuentes, pero estos incluyen pérdida de visión, ceguera nocturna, escotoma y fotofobia. No se ha encontrado relación alguna entre el daño macular y la progresión o antigüedad de la diabetes pero la gran mayoría de pacientes tienen más de 40 años y más de 5 años de ser diabéticos. Estudios histológicos han demostrado que las lesiones tienden a localizarse en el polo posterior del epitelio retineal pigmentario en lugar de la periferia de la retina, probablemente por la alta demanda metabólica de esta zona.^(1,2,3)

La manifestación endocrina más frecuente en los pacientes con MIDD es baja talla, esto por la deficiencia en la secreción de hormona de crecimiento a nivel hipotalámico. Además de la baja talla, estos pacientes por lo general son delgados, con bajo IMC, especialmente aquellos que requieren insulina a edades tempranas. El bajo grado de IMC usualmente es proporcional a la necesidad de insulina y/o a la severidad de la mutación mitocondrial que se refleja en la pérdida de músculo y tejido subcutáneo. También, aunque no muy frecuente, se ha visto hipogonadismo hipotalámico e hipotiroidismo secundario.⁽¹⁾

Diagnóstico genético

Una vez que existe una sospecha clínica de MIDD, se debe realizar una prueba genética del ADN mitocondrial para confirmar la presencia de la mutación 3243A>G. Como existen miles de mitocondrias por célula y cada mitocondria tiene múltiples copias de ADN mitocondrial, la mayoría de las mutaciones patogénicas como la m.3243A>G están presentes sólo en una proporción del ADN mitocondrial. Los pacientes muestran niveles sanguíneos de heteroplasmia entre un 1- 40% y van a variar entre persona y persona. Otro valor para el diagnóstico que es utilizado por múltiples laboratorios son los leucocitos séricos, estos usualmente contienen valores bajos de heteroplasmia por lo que en muchos casos se pueden dar valores negativos en personas que si porten la mutación m.3243A>G en otros tejidos. Otras pruebas diagnósticas son la muestra de orina y el lavado bucal, estas tienen mayor cantidad de heteroplasmia que los leucocitos por lo que la hace una prueba de mayor sensibilidad. La prueba de laboratorio más comúnmente utilizada es la PCR tanto de los tipos mutantes como de los alelos infrecuentes.^(1,5)

Los niveles de heteroplasmia varían en todas las personas según el tejido donde se tome la muestra, si son tomados de una muestra sanguínea, células bucales, sedimento urinario, folículos pilosos no necesariamente van a mostrar valores como los muestran los tejidos blanco (cóclea y páncreas), siendo estos de poco valor pronóstico. Otro aspecto importante a tomar en cuenta es que la cantidad de mutaciones m.3243A>G en sangre, desciende gradualmente con la edad a una proporción de 1.4% por año, mientras que en tejidos musculares por ejemplo, se mantienen o tienden a incrementar. No existe relación con la edad de inicio de la diabetes ni la severidad de la enfermedad con los niveles sanguíneos de heteroplasmia.⁽¹⁾

La hipoacusia tiende a iniciar a edades más tempranas en los pacientes con niveles séricos de heteroplasmia altos y si correlaciona con la severidad del cuadro. Como los niveles de heteroplasmia sérica se utilizan únicamente como diagnóstico, muchos laboratorios reportan las prueba con presencia o ausencia de la enfermedad, no así sus valores. La sensibilidad de esta prueba va depender de donde se haya obtenido la muestra (mayor en músculo y menor en sangre) y el método que se haya utilizado.

Todas estas variantes van a ser muy importantes a la hora de valorar el diagnóstico y de descartar falsos negativos o falsos positivos.⁽¹⁾

Tratamiento

El tratamiento va ir dirigido a las diferentes manifestaciones que se expresan en este síndrome. La hiperglicemia inicialmente es tratada con dieta o hipoglicemiantes orales, sin embargo, en la mayoría de los casos, el tratamiento con insulina va ser requerido a los 2 años de haberse establecido el diagnóstico. Un IMC bajo usualmente está relacionado con edades tempranas del diagnóstico de diabetes y a requerimientos de insulina desde el diagnóstico con niveles de hemoglobina glicosilada altos. Se recomienda no utilizar metformina en estos pacientes por el riesgo de desarrollar una acidosis láctica aunque en la práctica nunca se haya demostrado algún caso.⁽⁷⁾

Respecto a la pérdida de audición, es muy importante retrasar el desarrollo de la sordera, evitando el uso de medicamentos como los aminoglucósidos y la exposición a sonidos fuertes. El manejo temprano y correcto de las infecciones de oído es muy importante, en caso de otitis recurrentes, la colocación de tubos de drenaje es altamente recomendado. Implantes cocleares han tenido éxito en pacientes de todas las edades mejorando notablemente la audición.⁽¹⁾

El tratamiento con hormona de crecimiento ha demostrado eficacia para la baja talla en sólo un grupo pequeño de jóvenes, y como efecto adverso puede empeorar la severidad de la diabetes.^(1,2,3)

Conclusiones

Del 1% de todos los casos de diabetes producidos por mutaciones en el ADN mitocondrial, la m.3243A>G es la más importante con un 85% de los casos. Una historia familiar con antecedentes de diabetes, sordera y distrofia retineal debe orientar al diagnóstico y se deben realizar las pruebas correspondientes. Es de gran importancia no asumir las complicaciones renales y retineales como consecuencias de la diabetes. La ausencia de anti GAD en un diabético no obeso, es otra clave fundamental que orienta el diagnóstico. Un abordaje temprano de estos pacientes va permitir una mejor calidad de vida y una mayor prevención de futuras comorbilidades en estos pacientes.

Este es el primer caso reportado en Costa Rica de MIDD con diagnóstico establecido por pruebas genéticas. Gracias al Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal y Alto Riesgo División de Genética Molecular del Hospital Nacional de Niños se podrán realizar futuros diagnósticos como este.

Referencias Bibliográficas

1. Murphy R Turnbull D M Walkers M Hattersley A T. Clinical features, diagnosis and management of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) associated with the 3243A>G mitochondrial point mutation. *Diabetic Medicine*. 2008;25:383-399.
2. Sampedro A Barbón J J Álvarez J A Andrés M A Baldó C. Diabetes de Herencia Materna y Sordera. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009;84(7):359-361.
3. Maassen J A Hart L M van Essen E et al. Mitochondrial Diabetes Molecular Mechanisms and Clinical Presentation. *Diabetes*. 2004;53:S103-S109.
4. Jones D L Greenaway T M. Maternally inherited diabetes and deafness with systemic (mitochondrial) manifestations. *Intern Med J*. 2004;34(8):517-518.
5. Owen K R. Treating young adults with type 2 diabetes or monogenic diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jun;30(3):455-467.
6. Donovan L E Severin N E. Maternally Inherited Diabetes and Deafness in North America Kindred: Tips for Making the Diagnosis and Review of Unique Management Issue.. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4737-4742.
7. Maassen J A. Mitochondrial Diabetes: Pathophysiology, Clinical Presentation, and Genetic Analysis. *Am J Med Genet*. 2002;115:66-70.
8. Naing A Kenchaiah M Krishnan B Mir F Charnley A Egan C Bano G. Maternally inherited diabetes and deafness. *Journal of Diabetes And Its Complications*. 2014;28:542-546.