

MODY por mutación del gen de glucoquinasa

MODY due to glucokinase mutation

Ana Gariza Solano¹, Carlos Del Aguila Villar², Miguel De Los Santos La Torre², Juan Falen Boggio², María Rojas Gabullí², Oswaldo Núñez Almache², Eliana Chávez Tejada², Óscar Espinoza Robles², Paola Pinto Ibarcena², Martha Calagua Quispe²

¹Endocrinología Pediátrica. Hospital Nacional Hipólito Unanue. Lima (Perú)

²Endocrinología Pediátrica. Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima (Perú)

Resumen

Introducción: La prevalencia de MODY, con diagnóstico genético en el Reino Unido, se ha incrementado de 50 a 5000 en los últimos 20 años. El tipo 2, debido a una mutación inactivante heterocigota del gen de la glucoquinasa, es el subtipo más frecuente, caracterizado por una hiperglicemia basal leve no progresiva. **Presentación de casos:** Se presentan cuatro pacientes entre 4 y 11 años de edad diagnosticados de MODY en el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) de Lima, Perú, que cursaron con hiperglicemia asintomática y un buen estado nutricional. El rango de hemoglobina glicosilada fue de 5 a 6,2% y el de péptido C de 0,4 a 2,5 ng/ml. Los casos 1 y 2 tuvieron una mutación nueva localizada en el exón 7 (Q287E) y los otros dos una mutación en el exón 9 (V374E y N391K). **Conclusión:** Se reportaron 4 casos de MODY por mutación de glucoquinasa, dos de ellos con una mutación nueva en el exón 7 del gen de la glucoquinasa (Q287E).

Palabras clave: Diabetes mellitus, glucoquinasa, niño

Abstract

Background. The prevalence of MODY, with genetic diagnosis in the United Kingdom, has increased from 50 to 5000 in the last 20 years. The type 2 due to the heterozygous inactivating mutation of the glucokinase gene, is the most frequent subtype, characterized by a mild non-progressive basal hyperglycemia. **Case presentation:** Four patients between 4 and 11 years of age diagnosed with MODY at the National Institute of Child Health (NICH) in Lima, Peru, who presented with asymptomatic hyperglycemia and good nutritional status. The range of glycosylated hemoglobin was 5 to 6.2% and that of C-peptide 0.4 to 2.5 ng / ml. Cases 1 and 2 had a new mutation located in exon 7 (Q287E) and the other two a mutation in exon 9 (V374E and N391K). **Conclusions:** The four cases of MODY due to glucokinase mutation, two of them with a new mutation in exon 7 of the glucokinase gene (Q287E).

Key Words: Diabetes mellitus, glucokinase, child

Introducción

La incidencia de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2) está en aumento en la población pediátrica a nivel mundial. En Europa, los casos de *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MODY) representan del 1 al 5% de los casos de diabetes y se

Correspondencia:

Ana Gariza Solano
Endocrinología Pediátrica,
Hospital Nacional Hipólito Unanue
Lima, Perú
E-mail: anita.gariza@gmail.com

Tabla 1. Análisis molecular de niños con MODY por mutación de glucoquinasa en el INSN, Lima, Perú.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Localización	exón 7	exón 7	exón 9	exón 9
Cambio de aminoácido	Q287E	Q287E	V374E	N391K
Cambio de nucleótido	CAG > GAG	CAG > GAG	CTG>GAG	NR
Referencia	Novel	Novel	(23)	(24)

NR: no registra, Q: Glutamina, E: ácido glutámico, V: Valina, K: Lisina, N: Asparagina

están incrementando debido a una mayor sospecha clínica y al uso de técnicas modernas que permiten detectar la causa genética específica¹, como sucede en el Reino Unido donde aumentaron de 50 en 1996 a 5000 en el 2016².

La diabetes MODY se caracteriza por tener antecedentes familiares de diabetes, ser de inicio temprano y no presentar autoanticuerpos anti-islole pancreáticos¹. La ausencia de antecedentes de cetoacidosis o de producción de insulina endógena debería elevar esta sospecha³ y el péptido C podría ser útil, a pesar de sus niveles disminuyen rápidamente debido a su descomposición por proteasas⁴.

La diabetes MODY tipo 2 representa el subtipo más frecuente en Europa (30 -60% de casos MODY)⁵ y se debe a la mutación inactivante heterocigota del gen de la glucoquinasa (GCK), localizado en el locus 7p13^{6,7}, existiendo más de 600 mutaciones reportadas (mutación con cambio de sentido, sin sentido, cambio de marco, sitio de empalme y delección del exón)⁵.

En la célula beta pancreática, la GCK es el sensor de glucosa que modula la secreción de insulina^{6,8}, así, las mutaciones de GCK provocan un aumento del umbral de glucosa para desencadenar la secreción de insulina y una reducción en la producción de glucógeno hepático después de los alimentos^{5,9}; lo que explica una hiperglicemia basal leve no progresiva (99-144 mg/dL), desde el nacimiento, y una alteración de la prueba de tolerancia oral a la glucosa^{5,10,11}. La hemoglobina glicosilada (HbA1c) suele oscilar entre 5,6 y 7,3%¹¹. Los pacientes no desarrollan complicaciones microvasculares y la prevalencia de complicaciones macrovasculares es similar a la población general^{9,10,12}.

El diagnóstico genético de este tipo de diabetes permite una consejería familiar más precisa. Es importante realizar un esfuerzo para descifrar la fisiopatología de la diabetes en cada paciente^{13,14}.

Reporte de casos

Se describen cuatro casos confirmados de niños con diabetes MODY por mutación GCK, atendidos en el Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) de Lima, Perú.

Caso 1

Varón de 11 años, referido por hiperglicemia asintomática durante un chequeo pre quirúrgico. Su peso al nacer fue de 4,250 kg (+1,45 DE). En la consulta inicial en el servicio de Endocrinología, se observó una talla de 147,9 cm (-0,11 DE) y 41,8 kg (+0,2 DE) de peso; índice de masa corporal (IMC) de 19,34 kg/m² (+0,51 DE) y estadio puberal Tanner II. Su tía paterna presentaba DM2. La glicemia basal fue 121 mg/dL, HbA1c 5,1%; péptido C 2,5 ng/mL e insulina 10,8 µU/mL. El estudio molecular mostró una mutación localizada en el exón 7 con cambios en el aminoácido Q287E y en el nucleótido CAG > GAG (Tabla 1). No recibió medicamentos.

Caso 2

Mujer de 4 años, referida por el hallazgo de hiperglicemia asintomática, durante una hospitalización por crisis asmática, que persistió luego del alta. El peso al nacer fue de 2,900 kg (-0,99 DE) y la longitud de 47 cm (-0,98 DE). En la consulta inicial en el servicio de Endocrinología, se registró una talla de 99,8 cm (-0,83 DE), peso de 15 kg (-0,81 DE), IMC de 15,3 kg/m² (-0,1 DE) y estadio puberal Tanner I. Cinco familiares de la línea materna en segundo y tercer grado tenían DM2. La glicemia basal fue de 119 mg/dL; la HbA1c 5%; el péptido C 0,8 ng/mL y la insulina 5,09 µU/mL. El estudio molecular demostró una mutación localizada en el exón 7 con cambios en el aminoácido Q287E y en el nucleótido CAG > GAG. (Tabla 1). No recibió medicamentos.

Caso 3

Varón de 5 años, referido debido al hallazgo de hiperglicemia asintomática durante una evaluación por retardo del crecimiento. El peso al nacer fue de 3,590 kg (+0,11 DE) y la longitud de 50 cm (0 DE). En la consulta inicial en el servicio de Endocrinología, se registró una talla de 108,7 cm (-1,22 DE), peso de 17,3 kg (-1,34 DE), IMC de 14,83 kg/m² (-0,69 DE) y estadio puberal Tanner I. Negó historia familiar de diabetes. La glicemia basal fue de 117 mg/dL; HbA1c 6,2%; el péptido C 0,4 ng/mL; la insulina, 3,1 µU/mL; los autoanticuerpos de los islotes pancreáticos fueron negativos. El estudio molecular demostró una mutación localizada en el exón 9 con cambios en el aminoácido V374E y en el nucleótido GTG > GAG. (Tabla 1). No recibió medicamentos.

Caso 4

Varón de 11 años, referido por hallazgo de hiperglicemia asintomática durante su chequeo anual. El peso al nacer fue de 3,950 kg (+0,82 DE) y la longitud de 52 cm (+0,76 DE). En la consulta inicial en el servicio de Endocrinología, se registró una talla de 149 cm (+0,75 DE), peso de 39,5 kg (+0,47 DE), IMC de 17,79 kg/m² (+0,26 DE) y estadio puberal Tanner II. La tía y abuela materna tenían diagnóstico de DM2. La glicemia basal fue 120 mg/dL; HbA1c 6,1%; el péptido C 0,5 ng/mL; la insulina, 3,2 µU/mL y los autoanticuerpos de los islotes pancreáticos fueron negativos. El TTGO mostró una glicemia de 223 mg/dL a las 2 horas. El estudio molecular mostró una mutación localizada en el exón 9 con cambio en el aminoácido V391K. (Tabla 1). Recibió metformina solo por 1 semana.

El caso 1 y 2 no tienen ningún grado de parentesco.

Discusión

La diabetes MODY por mutación de GCK, es el subtipo más frecuente a nivel mundial. En Italia, luego de analizar a 3781 niños con diabetes, se reportó que el 5,5% fueron tipo MODY y el 84% de ellos fue por mutación de la GCK¹⁵. En América, este subtipo fue el más común en Canadá, Brasil y Argentina¹⁶. La hiperglicemia está presente en ayunas desde el nacimiento, se incrementa ligeramente con la edad, sin exceder los 10 mmol/L y suele ser un hallazgo a edad variable, en un individuo asintomático^{9,12}, tal como se describe en el presente estudio. En Cracovia, 37 pacientes se diagnosticaron entre 1,92 y 20,1 años de edad⁶, mientras que en Polonia, gracias a los estudios moleculares, la edad mediana varió de 14 años en el 2005 a 7 años en el 2015¹⁷.

En cuanto a la historia familiar, Shield reportó que el 90% de los casos de MODY tuvo al menos un padre afecto¹⁸ y propone que el 10% restante, probablemente no tuvo los estudios necesarios para su diagnóstico. En Argentina, el 14,29%, sin antecedentes en la familia, presentó mutaciones de novo¹⁹ lo que no podemos descartar en nuestro estudio, debido a la falta de estudios moleculares en los familiares. La herencia de la mutación de GCK reduce el crecimiento fetal y el peso al nacer, debido a una reducción en la secreción de insulina fetal¹². En nuestro estudio, encontramos un rango de peso al nacer entre 2900 - 4250 g, que se asemeja al registrado en la ciudad de Chicago, 2839-3374 g¹⁰. En los cuatro casos descritos, el estado nutricional fue adecuado según edad similar a lo descrito en Cracovia, donde se reportó que el 94,6% tuvieron estado nutricional aceptable⁶.

La HbA1c, encontrada al diagnóstico (5 a 6,2%) es similar a lo descrito en el sur de China, (5,2 a 6,7%)²⁰, en concordancia con la hiperglicemia leve. El valor de péptido C varió entre 0,4 y 2,5 ng/ml, siendo menor a 0,8 ng/ml en tres casos, probablemente debido a la descomposición rápida por las proteasas 4, a diferencia de lo descrito por Wędrychowicz cuyo valor promedio fue de 2,13 ± 0,65 ng/mL⁶. La respuesta al TTGO es muy variable, con un escaso porcentaje (7,7%) en rango de diabetes⁶, como ocurrió con el único paciente al que se le realizó la prueba.

La confirmación genética ayuda a predecir el curso clínico, pronóstico a largo plazo, tratamiento y decisiones para el seguimiento²⁰; sin embargo, las diferentes mutaciones no tienen el mismo impacto en la actividad enzimática, condicionando una presentación clínica heterogénea¹⁸.

En Brasil, se describieron 28 mutaciones del gen GCK, cinco mutaciones en el exón 7 (p.Glu248stop, p.Val253Leu, p.Asn254His, p.Gly261Arg y p.Glu265Lys) y tres mutaciones en el exón 9 (p.Asp365Asn, p.Ala379Val y p.Val401fsdelG)²¹. En Argentina, se describieron ocho mutaciones, localizadas en el exón 2 y 4, así como mutaciones por pérdida de sentido (Ala208Val, Thr209Arg, Val244Glu, Gly261Glu)²², diferentes a las encontradas en nuestro estudio. Las mutaciones en el exón 9 (V374E y N391K) han sido descritas por Osbak²³ y en la base de datos Clinvar respectivamente, ambas como una variante patogénica²⁴, sin embargo, no describieron la correlación fenotipo y genotipo.

Por tanto, es relevante destacar que la mutación en el exón 7 (Q287E) de los casos 1 y 2, es la primera que se reporta en la literatura.

Conclusión

En nuestra serie se reportaron 4 casos de diabetes MODY por mutación de glucoquinasa que tuvieron el hallazgo de hiperglicemia asintomática y dos de ellos presentaron una mutación nueva en el exón 7 del gen de la glucoquinasa (Q287E).

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Globa E, Zelinska N, Elblova L, Dusatkova P, Cinek O, Lebl J, et al. MODY in Ukraine: genes, clinical phenotypes and treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017 Oct 26;30(10):1095-1103. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0075>. PubMed PMID: 28862987.
2. Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia.* 2017 May;60(5):769-777. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4226-2>. Epub 2017 Mar 17. Review. PubMed PMID: 28314945; PubMed Central PMCID: PMC5907633.
3. Carroll RW, Murphy R. Monogenic diabetes: a diagnostic algorithm for clinicians. *Genes (Basel).* 2013 Sep 26;4(4):522-35. doi: <https://doi.org/10.3390/genes4040522>. PubMed PMID: 24705260; PubMed Central PMCID: PMC3927568.
4. Ozsu E, Cizmecioglu FM, Yesiltepe Mutlu G, Yuksel AB, Caliskan M, Yesilyurt A, Hatun S. Maturity Onset Diabetes of the Young due to Glucokinase, HNF1-A, HNF1-B, and HNF4-A Mutations in a Cohort of Turkish Children Diagnosed as Type 1 Diabetes Mellitus. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(4):257-265. doi: <https://doi.org/10.1159/000494431>. Epub 2018 Nov 27. PubMed PMID: 30481753.
5. Barbetti F, Ghizzoni L, Guaraldi F. Diabetes Associated with Single Gene Defects and Chromosomal Abnormalities. *Front Diabetes.* Basel, Karger, 2017, vol 25, pp 26-48. doi: <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-318-06025-6>.
6. Wedrychowicz A, Tobór E, Wilk M, Ziótkowska-Ledwith E, Rams A, Wzorek K, et al. Phenotype Heterogeneity in Glucokinase-Maturity-Onset Diabetes of the Young (GCK-MODY) Patients. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017 Sep 1;9(3):246-252. doi: <https://doi.org/10.4274/jcr-pe.4461>. Epub 2017 Jun 30. PubMed PMID:28663157; PubMed Central PMCID: PMC5596806.
7. Vionnet N, Stoffel M, Takeda J, Yasuda K, Bell GI, Zouali H, et al. Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature.* 1992 Apr 23;356(6371):721-2. doi: <https://doi.org/10.1038/356721a0>. PubMed PMID: 1570017.
8. Byrne MM, Sturis J, Clément K, Vionnet N, Pueyo ME, Stoffel M, Takeda J, Passa P, Cohen D, Bell GI, et al. Insulin secretory abnormalities in subjects with hyperglycemia due to glucokinase mutations. *J Clin Invest.* 1994 Mar;93(3):1120-30. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI117064>. PubMed PMID: 8132752; PubMed Central PMCID: PMC294056.
9. Chakera AJ, Steele AM, Gloyn AL, Shepherd MH, Shields B, Ellard S, Hattersley AT. Recognition and Management of Individuals With Hyperglycemia Because of a Heterozygous Glucokinase Mutation. *Diabetes Care.* 2015 Jul;38(7):1383-92. doi:<https://doi.org/10.2337/dc14-2769>. Review. PubMed PMID: 26106223.
10. Carmody D, Naylor RN, Bell CD, Berry S, Montgomery JT, Tadie EC, et al. GCK-MODY in the US National Monogenic Diabetes Registry: frequently misdiagnosed and unnecessarily treated. *Acta Diabetol.* 2016 Oct;53(5):703-8. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-016-0859-8>. Epub 2016 Apr 22. PubMed PMID: 27106716; PubMed Central PMCID: PMC5016218.
11. Sanyoura M, Philipson LH, Naylor R. Monogenic Diabetes in Children and Adolescents: Recognition and Treatment Options. *Curr Diab Rep.* 2018 Jun 22;18(8):58. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1024-2>. Review. PubMed PMID: 29931562; PubMed Central PMCID: PMC6312113.
12. Velho G, Robert JJ. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): genetic and clinical characteristics. *Horm Res.* 2002;57 Suppl 1:29-33. Review. doi: <https://doi.org/10.1159/000053309>. PubMed PMID:11979019.
13. Blanco AJ. ¿Por qué debemos preocuparnos de diagnosticar una diabetes monogénica? *Av Diabetol.* 2013; 29(5):126-132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.avdiab.2013.07.001>.
14. Yeung RO, Hannah-Shmouni F, Niederhoffer K, Walker MA. Not quite type 1 or type 2, what now? Review of monogenic, mitochondrial, and

- syndromic diabetes. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018 Mar;19(1):35-52. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-018-9446-3>. Review. PubMed PMID: 29777474.
15. Delvecchio M, Mozzillo E, Salzano G, Iafusco D, Frontino G, Patera PI, et al; Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes (ISPED). Monogenic Diabetes Accounts for 6.3% of Cases Referred to 15 Italian Pediatric Diabetes Centers During 2007 to 2012. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jun 1;102(6):1826-1834. doi:<https://doi.org/10.1210/jc.2016-2490>. PubMed PMID: 28323911.
 16. Rafique I, Nadeem MA, Mir A, Naeem M. Maturity onset diabetes of the young – an overview of common types. A review. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition & Metabolic Diseases*. 2018;25(2).
 17. Malachowska B, Borowiec M, Antosik K, Michalak A, Baranowska-Jazwiecka A, Deja G, et al. Monogenic diabetes prevalence among Polish children-Summary of 11 years-long nationwide genetic screening program. *Pediatr Diabetes*. 2018 Feb;19(1):53-58. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12532>. Epub 2017 Apr 24. PubMed PMID: 28436179.
 18. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia*. 2012 May;55(5):1265-72. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2418-8>. Epub 2012 Jan 5. PubMed PMID: 22218698; PubMed Central PMCID: PMC3328676.
 19. Lopez AP, de Dios A, Chiesa I, Perez MS, Fretchel GD. Analysis of mutations in the glucokinase gene in people clinically characterized as MODY2 without a family history of diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Aug;118:38-43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.04.057>. Epub 2016 May 26. PubMed PMID: 27289208.
 20. Li X, Ting TH, Sheng H, Liang CL, Shao Y, Jiang M, Xu A, Lin Y, Liu L. Genetic and clinical characteristics of Chinese children with Glucokinase-maturity-onset diabetes of the young (GCK-MODY). *BMC Pediatr*. 2018 Mar 6;18(1):101. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1060-8>. PubMed PMID: 29510678; PubMed Central PMCID: PMC5840826.
 21. Giuffrida FMA, Moises RS, Weinert LS, Calliari LE, Manna TD, Dotto RP, Franco LF, Caetano LA, Teles MG, Lima RA, Alves C, Dib SA, Silveiro SP, Dias-da-Silva MR, Reis AF; Brazilian Monogenic Diabetes Study Group (BRASMOD). Maturity-onset diabetes of the young (MODY) in Brazil: Establishment of a national registry and appraisal of available genetic and clinical data. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Jan;123:134-142. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.10.017>. Epub 2016 Oct 22. PubMed PMID: 28012402.
 22. Foscaldi S, Perez MS, Rodriguez M, Traversa M, Puchulu FM, Bergada I and et al. Molecular diagnosis of the MODY (maturity onset diabetes of the young) diabetes in a group of patients clinically characterized by analysis of two related genes. *Prensa médica argentina*. June 2010; 97(4):195-202.
 23. Osbak KK, Colclough K, Saint-Martin C, Beer NL, Bellanne-Chantelot C, Ellard S, et al. Update on Mutations in Glucokinase (GCK), Which Cause Maturity-Onset Diabetes of the Young, Permanent Neonatal Diabetes, and Hyperinsulinemic Hypoglycemia: Supplement Table S1. *Human Mutation*. 2009;30(11):1512–1526.
 24. Ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. USA: NCBI; 1988. [actualizado 15 Feb 2017; citado 8 Ene 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/435299/>