

MATURE ONSET DIABETES OF THE YOUNG (MODY)

E. LACERDA NOBRE, L. OLIVEIRA LOPES, A. MIRANDA, M. PRAGOSA, J. JÁCOME DE CASTRO
Serviços de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo e Serviço de Patologia Clínica. Hospital Militar Principal. Lisboa. Portugal.

RESUMO/SUMMARY

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) é uma forma de Diabetes Mellitus caracterizada por início precoce, ausência de cetose, diabetes não insulino dependente e herança autossômica dominante.

As recentes técnicas de biologia molecular permitem hoje identificar alterações cromossômicas responsáveis por diferentes subtipos de MODY, todos eles associados a um déficit de secreção de insulina.

Apresenta-se o caso de um jovem de 9 anos de idade referenciado á consulta de endocrinologia por queixas osmóticas ligeiras (poliúria, polidipsia e polifagia) e valores elevados de glicémia com cerca de 1 ano de evolução. O doente tinha história familiar de alterações no metabolismo dos hidratos de carbono em três gerações sucessivas, compatível com herança autossômica dominante.

A PTGO revelou intolerância aos hidratos de carbono e o doseamento dos anticorpos (IAA, ICA, GAD AA) foi negativo. O doente iniciou regime alimentar mantendo valores de glicémia próximos do limite superior do normal e valores normais de hemoglobina glicosada A1c.

Foi feito o diagnóstico clínico de MODY tipo2, não tendo sido possível até ao momento a caracterização genética, por em Portugal tal não ser possível e serem ainda poucos os grupos europeus com a técnica disponível para rastreio clínico.

Perante uma patologia que se pensa representar hoje cerca de 2-5% dos casos considerados Diabetes tipo2 pensamos ser importante chamar a atenção para esta situação, como diagnóstico

MATURE ONSET DIABETES OF THE YOUNG (MODY)

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) is a rare form of juvenile diabetes mellitus, defined by early onset, absence of ketosis, non-insulin-dependent diabetes and autosomal dominant inheritance. Advances in molecular genetic analysis have identified mutations accounting for different MODY subtypes, all of them associated with defects of insulin secretion.

We present a case of a nine year-old boy, admitted to our outpatient clinic because of mild and intermitent osmotic symptoms (polyuria, polyphagia and polydipsia) and persistently high values of fasting blood glucose in the last year. He had a family history of diabetes in three consecutive generations compatible with autosomal dominant inheritance. His height was 138,5cm (90th centile) and his weight was 33,5Kg(90th centile). General examination was unremarkable, in a prepubertal boy. A standard oral glucose tolerance test was performed. The fasting blood glucose was 118mg/dl with a two hour value of 160mg/dl. ICA, IAA and GAD autoantibodies were undetectable.

He started on diet therapy, keeping his fasting blood glucose measurements on the upper limits of normal and HbA1c in the normal range. He was diagnosed as having MODY 2 on a clinical basis, as it is not possible to perform molecular analysis of this pathology in Portugal.

As MODY is recently thought to account for 2-5% of all cases of type 2 Diabetes Mellitus it is important to consider it as a possible diagnosis in children who present with incidental

possível em crianças que apresentem hiperglicémias incidentais.

A importância da caracterização adequada do subtipo de MODY é um aspecto de inegável importância na abordagem e seguimento destes doentes, assim como na tranquilização das famílias, uma vez que o prognóstico é substancialmente diferente entre os vários subtipos de MODY. Sublinha-se a necessidade de criar centros nacionais e internacionais onde tais estudos possam ser feitos.

Palavras-chave: Mody, Hiperglicemia, Diabetes Mellitus

INTRODUÇÃO

MODY (mature onset diabetes of the young) é uma forma pouco frequente de diabetes mellitus caracterizada por início precoce (antes dos 25 anos), diabetes não insulino dependente, ausência de cetose e herança autossômica dominante¹.

Descrita inicialmente em 1974² como uma forma rara de diabetes mellitus tipo 2, parece ser hoje uma patologia muito mais comum e frequentemente subdiagnosticada³. A sua prevalência varia consideravelmente entre grupos étnicos e depende do cuidado posto no diagnóstico, da avaliação da história familiar e do rastreio laboratorial dos parentes próximos¹. As prevalências encontradas por diferentes autores variam entre 0.14 e mais de 10%³⁻⁸. Estudos recentes referem que 2 a 5% dos doentes diagnosticados como tendo DM tipo 2 têm, na realidade, esta forma de diabetes (MODY)⁹.

A Diabetes Mellitus MODY de que hoje estão descritos 4 tipos é caracterizada por defeitos genéticos da célula β pancreática que correspondem a uma deficiência de secreção de insulina^{10,11}. Avanços em biologia molecular permitiram identificar em 1992¹² o gene da glucoquinase, localizado no cromossoma 7p, como responsável pelo MODY 2. Em 1996 foram identificados os factores de transcrição hepático nucleares: HNF4 α (no cromossoma 20q)¹³ e HNF1 α (no cromossoma 12q)¹⁴,

hyperglycaemia. Molecular genetic testing is very important as it enables us to make a firm diagnosis of MODY, to define a follow up plan and to reassure patients families, once the prognosis is significantly different among the different sub-types of MODY. We emphasize the need of creating national and international reference centres where such testing can be done.

Key words: Mody, Hyperglycaemia, diabetes mellitus

responsáveis respectivamente pelos MODY 1 e 3. Já em 1997 identificou-se o factor promotor da insulina (IPF1) no cromossoma 13q responsável por uma nova forma de MODY designada MODY 4¹⁵. Em cerca de 15 a 20% dos casos descritos como MODY no Reino Unido e em França não é possível identificar nenhuma das alterações genéticas conhecidas, o que torna provável a existência de outras formas de MODY, com alterações genéticas distintas das já conhecidas.

A heterogeneidade genética dos diferentes tipos de MODY associa-se a características clínicas e metabólicas distintas e tem implicações importantes em termos de terapêutica, seguimento e prognóstico. (Quadro I)

Quadro I - Subtipos de Mody: características

FEITO NÉTICO	HNF 4 α (MODY 1)	GLUCOQUINASE (MODY 2)	HNF 1 α (MODY 3)	IPF (MODY 4)
CALIZAÇÃO OMOSSÓMICA	20 q	7 p	12 q	13 q
CIDADA PERGLICÉMIA	Adolescência	Infância	Adolescência	
AVIDADE DA PERGLICÉMIA	Progressiva	Estável	Progressiva	
PERGLICÉMIA S PRANDIAL	++/++++	0/++	++/++++	?
CESSIDADE DE ULINA	Frequente	Geralmente não necessário	Frequente	?
MPLICAÇÕES CROVASCULARES	Frequente	Raras	Frequentes	Variada
IOPATOLOGIA	Disfunção Cél. β	Disfunção Cél. β	Disfunção Cél. β	Disfunção Cél. β

Nos casos com mutações no gene da glucoquinase (MODY tipo 2) o diagnóstico é feito geralmente na infância. Os doentes apresentam valores geralmente pouco elevados de glicemia, com uma evolução benigna, que traduz a preservação relativamente estável da célula β ao longo do tempo, mantendo-se geralmente assintomáticos durante a vida. Raramente sofrem de complicações crônicas da diabetes, nomeadamente lesões de microangiopatia. Em relação às complicações macrovasculares é difícil avaliar a sua incidência, dado o reduzido número de casos descritos na literatura¹⁶.

O MODY 3 corresponde ao subtipo de MODY mais prevalente no Reino Unido¹⁷. Nestes doentes assiste-se a uma deterioração progressiva da função da célula β pancreática ao longo da vida com conseqüente agravamento da tolerância à glucose e instalação de um quadro franco de diabetes. O diagnóstico é feito geralmente após a puberdade, e os sintomas osmóticos (poliúria e polidipsia) dominam o quadro clínico¹⁶. As complicações microvasculares, nomeadamente a retinopatia, aparecem frequentemente nestes indivíduos, havendo estudos que afirmam que a sua frequência no MODY 3 é semelhante à observada nos indivíduos com DM tipo 1 e tipo 2¹⁸. Esta forma de diabetes, ao contrário da diabetes tipo 2, associa-se a uma baixa prevalência de obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia⁹.

A evolução clínica do MODY 1 assemelha-se à do MODY 3. Também nestas pessoas o diagnóstico é mais tardio que no MODY 2 assistindo-se a um declínio progressivo da secreção de insulina, com agravamento metabólico e aparecimento de lesões tardias da diabetes.

No que diz respeito à abordagem terapêutica destes doentes, no MODY 2 consegue-se geralmente um bom controlo metabólico apenas com dieta. Nos doentes com alterações nos factores de transcrição HNF α torna-se muitas vezes necessário o recurso à terapêutica com insulina¹.

CASO CLÍNICO

Descreve-se o caso de um jovem do sexo masculino com 9 anos de idade, referenciado à consulta de endocrinologia por queixas de polifagia, polidipsia e poliúria com cerca de um ano de evolução. Não referia outras queixas relevantes, nomeadamente alterações ponderais significativas. Nasceu de parto eutócico e o seu desenvolvimento psicomotor tinha sido normal. Os antecedentes pessoais eram irrelevantes, a alimentação equilibrada e o ambiente familiar harmonioso.

O doente era portador de análises de rotina das quais há a salientar dois doseamentos de glicémias em jejum com

valores elevados (Glic 115 e 127 mg/dl).

O doente tinha dois irmãos aparentemente saudáveis com 17 e 14 anos. A mãe, que tinha 37 anos, referia uma história de antecedentes de hiperglicémia não valorizada. O pai com 36 anos era aparentemente saudável. O avô materno sofria de "DM tipo 2" que controlava apenas com dieta.

A observação era inteiramente normal apresentando-se o doente no estadio pré-púbere, com o peso e a estatura no percentil 90. Não apresentava alterações da visão ou da audição. A fundoscopia era normal.

A avaliação laboratorial revelou uma hiperglicémia (Glic 129mg/dl), HgGlic 5,9% (VR:4,4-6,4); Insulina 7,0mU/l (VR:2,8-25); PeptidoC 0,7mg/l (VR:0,5-3,0). A prova de tolerância oral com 75grs de glucose revelou intolerância aos hidratos de carbono (Glicémia em jejum 118 mg/dl e glicémia às 2 horas 160 mg/dl). O doseamento dos anticorpos anticélulas β dos ilhéus (ICA), anti-insulina (IAA) e anti-descarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD) foi negativo. A urina tipo II não mostrou alterações nomeadamente glicosúria ou cetonúria. As osmolalidades sérica e urinária eram normais.

Posta a hipótese de se tratar de um caso de MODY procedeu-se à avaliação das glicémias de jejum dos parentes em 1º grau, cujo resultado foi o seguinte: Mãe Glic 118 mg/dl; Irmão(17 anos) Glic 140mg/dl; Irmão(14 anos) Glic 96mg/dl. As respectivas HgGlic foram as seguintes: 4,9%, 5,4% e 5,2%. Foram ainda pedidas PTGO cujos resultados se apresentam no Quadro II.

Quadro II - Avaliação Laboratorial de Família

	Glicémia jejum (mg/dl) (75 g)	Glicémia 120'	HgGlic
Mãe	118	130	4,9%
Irmão 17	140	152	5,4%
Irmão 14	96	120	5,1%

Os resultados acima indicados parecem confirmar o diagnóstico de MODY tipo 2, tendo-se iniciado regime alimentar sob o qual o doente tem mantido glicémias próximas dos valores superiores do normal e valores normais de hemoglobina glicosada A1c. Aguarda-se neste momento o estudo de genética molecular do doente, fundamental para o diagnóstico inequívoco da situação clínica.

DISCUSSÃO

A hiperglicémia incidental é um achado relativamente comum em crianças com doenças intercorrentes. Nestes casos deve-se considerar o MODY como um dos diagnósticos possíveis¹⁷ (Quadro III).

Quadro III – Hiperglicémia incidental: Diagnóstico Diferencial

DROGAS
Esteróides
Hormona de crescimento
Tiazidas
Asparaginase
Ciclosporina
Catecolaminas
DIABETES SECUNDÁRIA
Fibrose quística
Talassémia
Doenças endócrinas : S. Cushing...
DIABETES MELLITUS JUVENIL
Pre-diabetes/diabetes tipo1
Síndromes genéticos (MODY)
Diabetes tipo 2 de início precoce

O caso descrito preenche os critérios diagnósticos de MODY (tipo2) no que diz respeito à idade de aparecimento dos sintomas e ausência de cetose. À semelhança de outros casos descritos^{1,17} a história familiar com elevada prevalência de Diabetes aponta para uma forma de transmissão autossómica dominante, outra das características dos MODY.

Neste caso a avaliação laboratorial, nomeadamente em relação ao valor do peptido C e da insulinémia traduzem um certo grau de insulinodeficiência. À semelhança do que parece acontecer no nosso doente, nos MODY o defeito primário descrito como responsável pela hiperglicémia é um defeito de insulina secreção, não parecendo ser a insulinoresistência um factor patológico importante¹⁹. Apesar disto existem casos de MODY descritos em que a avaliação laboratorial aponta para um certo grau de insulinoresistência¹. Estes casos associam-se também a situações de excesso de peso e obesidade que não são comuns nos indivíduos com MODY (geralmente não obesos)¹.

No que diz respeito ao estudo da autoimunidade é característico, nos doentes com o diagnóstico de MODY a ausência de ICA, IAA e anti-GAD, como acontece no nosso doente. Existem, no entanto, 2 casos descritos na literatura de MODY com anti-GAD positivos. Um dos casos²⁰ diz respeito a um doente com o diagnóstico de MODY tipo 3, cuja evolução demonstrou tratar-se na realidade de um caso de diabetes insulino dependente (provavelmente um LADA). Em relação ao segundo caso¹¹ a informação clínica é escassa e não permite interpretações claras.

Considera-se actualmente que os MODY são uma forma de diabetes mais frequente do que inicialmente descrito. Há autores que defendem que cerca de 2-5% dos casos de diabetes tipo 2 correspondem, na realidade a MODY cujo diagnóstico apenas foi feito tardiamente⁹. Para evitar estes erros diagnósticos, no doente jovem em que é detectado um valor elevado de glicémia, com cetonúria negativa, deve-se sempre considerar o MODY como um dos diagnósticos possíveis, devendo-se fazer um rastreio familiar adequado. Só assim é possível a instituição atempada de uma terapêutica adequada aos vários membros da família afectados, protelando o aparecimento de eventuais complicações próprias de hiperglicémias mantidas.

A prevalência dos diferentes subtipos de MODY é variável, sendo o MODY tipo 2 considerado a forma mais prevalente em França⁸ ao contrário do que acontece no Reino Unido em que o MODY tipo 3 prevalece¹⁷. O recurso à biologia molecular na identificação das alterações genéticas responsáveis pelos diferentes tipos de MODY permite hoje a instituição precoce de uma terapêutica e plano de seguimento adequados ao diagnóstico específico, exigindo os casos de MODY dos tipos 1 e 3 uma vigilância mais apertada.

O caso descrito, pelas suas características clínicas (idade do diagnóstico, valores de glicémia pouco elevados, bom controlo apenas com dieta), parece-nos ser um MODY tipo2. Esta forma de MODY resulta de uma mutação no gene da glucoquinase, que cataliza a formação da glucose 6 fosfato a partir da glucose na célula β pancreática actuando como um estímulo à insulina secreção. Trata-se, no entanto, de um caso recentemente diagnosticado que ainda não permite avaliar a evolução a longo prazo, sendo fundamental o resultado do estudo genético para o estabelecimento de um diagnóstico inequívoco, fundamental para permitir um correcto esclarecimento da família evitando-se uma situação de ansiedade relacionada com a indefinição prognóstica.

A propósito deste caso clínico parece-nos importante salientar a importância de pensar no diagnóstico de DM tipo MODY em casos de se detectarem valores de

hiperglicémia em jovens que não preenchem os critérios diagnósticos de DM tipo 1. Nestes casos deve ser colhida uma história familiar cuidada, no sentido de confirmar o carácter de transmissão autossómica dominante da doença e feito o doseamento dos IAA, ICA, GAD AA, insulina e péptido C. Também nos parece fundamental criar condições para que o estudo genético desta patologia possa ser feito no nosso país, para assim dispormos de condições que permitam o correcto tratamento e seguimento de uma patologia afinal muito mais comum do que era pensado até há poucos anos.

Adenda

O estudo genético do doente entretanto realizado (Molecular Genetics Laboratory – Royal Devon and Exeter Hospital) revelou mutação no gene da glucoquinase (GCK exons 2-10), confirmando o diagnóstico de MODY Tipo 2.

BIBLIOGRAFIA

1. CAMERON F, BATCH J: Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): Three case reports and new perspectives. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10:63-8
2. TATTERSALL RB: Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med* 1974;43:339-57
3. LEDERMANN H: Is maturity onset diabetes at young age (MODY) more common in Europe than previously assumed? *Lancet* 1995;345:648
4. PANZRAM G, ADOLPH W: Heterogeneity of maturity onset diabetes at young age (MODY). *Lancet* 1981;ii:986
5. MOHAN V, RAMACHANDRAN A, SNEHALATHA C, REMA M, BHARANI G, VISWANATHAN M: High prevalence of maturity onset diabetes of young (MODY) among Indians. *Diabetes Care* 1985;8:371-4
6. ASMAL A, DAYAL D, JIALAL I, LEARLY W, OMAR M, PILLAY N, THANDROYEN F: Non insulin dependent diabetes mellitus with early onset in Blacks and Indians. *S Afr Med J* 1981;60:93-6
7. WINTER W, MACLAREN N, RILEY W, CLARKE D, KAPPY M, SPILLAR R: Maturity-onset diabetes of youth in black Americans. *N Engl J Med* 1987; 316: 285-91
8. LEHTO M et al: Characterization of the MODY3 Phenotype: Early-Onset Diabetes Caused by an Insulin Secretion Defect. *J Clin Invest* 1997;99:582-91
9. VELHO G, FROGUEL P: Genetic, metabolic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young. *European Journal of Endocrinology* 1998;138:233-9
10. *Diab Care* 1998, 21 (supl 1):15-9
11. DUSSOIX P et al: Diagnostic Heterogeneity of Diabetes in Lean Young Adults: Classification Based on Immunological and Genetic Parameters. *Diabetes* 1997; 46: :622-31
12. HATTERSLEY A, TURNER R, PERMUTT M: Linkage of type 2 diabetes to the glucokinase gene. *Lancet* 1992; 339: 1307-10
13. YAMAGATA K, ODA N, KAISAKI P: Mutations in the hepatic nuclear factor 1 alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature* 1996;384:455-8
14. YAMAGATA K, FURUTA H, ODA N. Mutations in the hepatocyte nuclear factor 4 alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature* 1996;384:458-60
15. STOFFERS A, FERRER J, CLARKE L, HABENER F: Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY 4) linked to IPF1. *Nature Genetics* 1997; 17:138-9
16. HATTERSLEY A: Maturity- onset Diabetes of the Young: Clinical Heterogeneity Explained by Genetic Heterogeneity. *Diabetic Medicine* 1998;15:15-24
17. MATYKA K, BEARDS F, APPLETON M, ELLARD S, HATTERSLEY A, DUNGER D: Genetic testing for maturity onset diabetes of the young in childhood hyperglycaemia. *Arch Dis Child* 1998;78:552-4
18. ISOMAA B et al: Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia* 1998;41:467-73
19. FAJANS S, BELL G, BOWDEN D, HALTER J, POLONSKY K: Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY). *Diabetic Medicine* 1996; 13: S90-5
20. MIURA J et al: A case of Type-1 diabetes mellitus formerly diagnosed as maturity-onset diabetes of the young (MODY) carrying suggestive MODY3 gene. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1997;38:139-41