

CARTA CIENTÍFICA

Efectividad del tratamiento con sulfonilureas en paciente con mutación en el gen *ABCC8* (MODY12)



Effectiveness of sulfonylurea treatment in a patient with a mutation in *ABCC8* (MODY12)

Las diabetes (DM) monogénicas con fallo en el funcionamiento de la célula β (DMCB), agrupadas en el término MODY (*maturity-onset diabetes of the young*), son un grupo heterogéneo de enfermedades asociadas a mutaciones genéticas que conducen a la disfunción de las células β pancreáticas.

Los criterios diagnósticos de DMCB incluyen hiperglucemia, habitualmente antes de los 25 años, herencia autosómica dominante con transmisión en al menos en 3 generaciones, fenotipos similares de la enfermedad entre los miembros de la familia y niveles de péptido C mantenidos dentro de los rangos de referencia durante años.

Los subtipos de MODY se diferencian entre ellos por su prevalencia, cuadro clínico y los requerimientos terapéuticos.

Se desconoce la prevalencia de MODY, pero se estima que en torno al 1-2% de los casos de diabetes podrían ser clasificadas dentro de este tipo. Los genes más comúnmente mutados son: el factor 1 α nuclear del hepatocito (HNF1A) y la glucocinasa (GCK), que causan MODY3 y MODY2, respectivamente, los cuales suponen hasta el 90% de todos los casos de MODY¹.

A continuación, vamos a describir un caso de MODY12, causado por una mutación en el gen *ABCC8*.

El gen *ABCC8* (*ATP-Binding Cassette subfamily C member 8*), localizado en el cromosoma 11, codifica la expresión de canales de potasio ATP-sensibles (canales KATP) del receptor 1 para sulfonilurea (SUR 1) en la célula β pancreática. Se sabe que el cierre de los canales de potasio ATP-sensibles es necesario para la secreción de insulina por las células β , estimulada por glucosa, mientras que la apertura de estos canales inhiben la secreción de insulina.

Las mutaciones de ganancia de función en *ABCC8* en humanos se asocian con MODY, diabetes mellitus (DM) tipo 2 y diabetes gestacional. Algunas mutaciones de *ABCC8* causan hiperinsulinemia en neonatos y otras se han encontrado en casos de diabetes neonatal^{2,3}.

Mujer de 35 años de edad, procedente de México, residente en España desde hace unos 8 años, estudiante de Administración y Dirección de Empresas, exfumadora, sin otros hábitos tóxicos. No antecedentes quirúrgicos.

Fue diagnosticada de DM tipo 1 a los 28 años en Guadalajara, España, donde se inició insulino terapia, que abandonó

tras 4 años por problemas con su permiso de residencia. Posteriormente, 10 meses antes de acudir a nuestra consulta, se reinició tratamiento insulínico con pauta basal-bolo (glargina 37 UI a las 08:00 h y glulisina 8 UI en el desayuno, 12 UI en la comida y 6 UI en la cena). Durante el tratamiento con insulina, refería presencia de hipoglucemias frecuentes (cifras de hasta 26 mg/dL, medición capilar), en ocasiones asintomáticas. Como complicaciones microangiopáticas, asocia retinopatía diabética no proliferativa moderada. No complicaciones macroangiopáticas conocidas hasta ahora.

Como otros antecedentes médicos: hipertensión arterial en tratamiento con un antagonista de angiotensina II (irbesartán 75 mg) e hipercolesterolemia, tratada con una estatina (atorvastatina 20 mg).

En cuanto a los antecedentes familiares: su padre tenía diabetes, falleció en un accidente de tráfico, tenía 3 hermanos con diabetes que fallecieron por esta causa (no supo especificar motivo inmediato). Su madre no tenía diabetes conocida, falleció a los 54 años por infarto agudo de miocardio. Es la menor de 8 hermanos: los 3 mayores fallecidos por nefropatía diabética en torno a los 50 años, la hermana mediana, también diabética, tiene 2 hijas diagnosticadas de DM tipo 1 (20 y 23 años). Todos residen en México. La paciente no tiene hijos ni ha tenido gestaciones.

Es remitida desde atención primaria a nuestras consultas de endocrinología. Ante esta gran carga familiar, se solicitó estudio de diabetes monogénica, con resultado de variante patogénica en heterozigosis en el exón 13 del gen *ABCC8* consistente en un cambio de la guanina en posición 1819 por adenina (c.1819G>A), lo que conlleva a la sustitución en la proteína de la valina 607 por metionina (p.Val607Met).

Ante estos hallazgos, se decide ingreso hospitalario programado para introducir tratamiento con sulfonilureas.

Durante su ingreso, se retira la insulina basal, se inicia tratamiento con gliclazida 60 mg⁴ en desayuno, comida y cena, y se reduce de forma progresiva el aporte de insulina rápida, manteniendo al alta únicamente un bolo al desayuno de 6 UI de insulina glulisina, presentando buenos controles de glucemia, disminuyéndose HbA_{1c} de 8,3% a 7,2% y con mejoría de los niveles de péptido C: basal al ingreso, 0,52 ng/mL; posdesayuno al ingreso 2,53 ng/mL; basal tras inicio sulfonilureas, 2,86 ng/mL; posdesayuno tras el inicio de sulfonilureas (2 días tras el inicio), 4,97 ng/dL.

Dos meses tras el alta hospitalaria es valorada en consultas de endocrinología. Aporta controles domiciliarios de glucemia capilar, con valores basales 110-162 mg/dL; pre-comida 86-112 mg/dL; poscomida 132-213 mg/dL; precena 95-161 mg/dL. Se decide aumento de dosis de gliclazida a

60 mg en desayuno y comida y 90 mg en cena, suspendiéndose por completo la insulina.

El caso presentado muestra las características clínicas que se asocian a la mutación en el gen *ABCC8* que codifica SUR1 (subtipo 12 de MODY). Inicialmente, la enfermedad fue erróneamente clasificada como DM tipo 1 a pesar de presentar autoinmunidad pancreática negativa.

La posibilidad de considerar el caso como un MODY fue respaldada por el hecho de que, tras el diagnóstico, la paciente permaneció unos 3 años sin tratamiento insulínico, con ausencia de complicaciones agudas graves como cetoacidosis; y también por la presencia en su familia de diabetes en al menos 3 generaciones consecutivas.

El estudio genético reveló una mutación en heterocigosis en el exón 13 del gen *ABCC8*. La identificación del subtipo de MODY es crucial para la elección del tratamiento adecuado. En este caso, la confirmación diagnóstica permitió la discontinuación de la terapia insulínica, y gracias a la introducción de sulfonilureas, un mejor control metabólico con ausencia de hipoglucemias, aumento del péptido C y descenso de hemoglobina glucosilada.

El tratamiento con sulfonilureas en diabetes relacionada con mutaciones en el gen *ABCC8* es claramente beneficioso, tanto para la calidad de vida del paciente como para el control glucémico. El diagnóstico personalizado de formas no clásicas de diabetes es esencial para su correcto abordaje.

Agradecimientos

Agradecemos a la paciente en quien se basa nuestro caso por haber depositado su confianza en nosotros y por darnos su consentimiento para difundir nuestra experiencia.

Bibliografía

1. Ovsyannikova AK, Rymar OD, Shakhshneider EV, Klimontov VV, Koroleva EA, Myakina NE, et al. *ABCC8*-related maturity-onset diabetes of the young (MODY12): Clinical features and treatment perspective. *Diabetes Ther.* 2016;7:591–600.
2. Hashimoto Y, Dateki S, Hirose M, Satomura K, Sawada H, Mizuno H, et al. Molecular and clinical features of K_{ATP} -channel neonatal diabetes mellitus in Japan. *Pediatr Diabetes.* 2017;18:532–9.
3. Shima KR, Usuda R, Futatani T, Akahori H, Kaneko S, Yorifuji T, et al. Heterogeneous nature of diabetes in a family with a gain-of-function mutation in the ATP-binding cassette subfamily C member 8 (*ABCC8*) gene. *Endocr J.* 2018;65:1055–9.
4. Rafiq M, Flanagan SE, Patch AM, Shields BM, Ellard S, Hattersley AT. Effective treatment with oral sulphonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (SUR1) mutations. *Diabetes Care.* 2008;31:204–9.

Soraya Lanes Iglesias^{a,*}, Jessica Ares Blanco^a,
Virginia Bellido Castañeda^b, Cecilia Sánchez-Ragnarsson^a
y Edelmiro Menéndez-Torre^a

^a Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^b Hospital de Cruces, Baracaldo, Vizcaya, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sorayalanes@gmail.com
(S. Lanes Iglesias).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.10.008>

2530-0164/ © 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de SEEN y SED.

Una causa singular de hipertensión endocrina



A singular cause of endocrine hypertension

La detección de una neoplasia suprarrenal en el estudio de una hipertensión arterial (HTA) abre un amplio abanico de posibilidades diagnósticas, potencialmente causantes de la propia HTA o independientes de esta. Aportamos un caso con esta asociación, con una peculiar trayectoria diagnóstica y un excepcional diagnóstico final.

Mujer de 29 años remitida a la consulta de Nefrología tras la detección de HTA por cefaleas de un año de evolución. Intervenida a los 5 años de estenosis pieloureteral izquierda, refería polaquiuria reciente con nicturia. Aportaba un registro ambulatorio con presión arterial (PA) media diurna y nocturna de 154/100 y 140/90 mmHg. En la analítica de su médico de atención primaria destacaba una caliemia baja en dos determinaciones (3,49 y 3,12 mEq/l), con función renal normal. El estudio ampliado en el servicio de Nefrología evidenció una actividad de renina plasmática baja (0,2 ng/ml/h) con aldosterona normal-baja (7,3 ng/dl), catecolaminas urinarias normales y un angioTAC con una masa suprarrenal derecha hipervascular de 6 cm de diámetro (fig. 1). Consultado el servicio de Endocrinología se indicó ampliar el estudio con metanefrinas urinarias fraccionadas,

3-metoxitiramina urinaria y cortisol libre urinario, todos ellos normales, además de ACTH (34,5 pg/ml) y DHEAs plasmáticas (1,31 µg/ml), junto con la determinación en suero de cromogranina A y testosterona, todos ellos normales. Evaluada en consulta con estos resultados, no manifestaba alteraciones menstruales ni hirsutismo, negaba el consumo habitual de alcohol y su fenotipo era normal. Se indicó cirugía preferente por el tamaño de la masa tumoral, y en el suero almacenado en la seroteca hospitalaria se solicitó simultá-

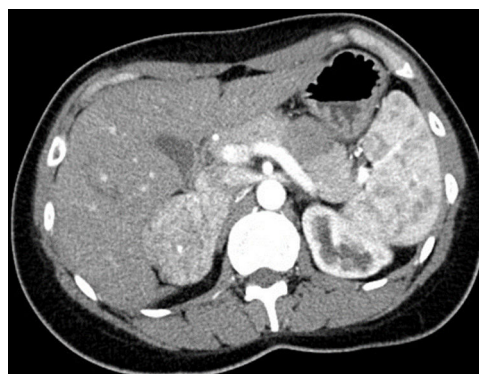


Figura 1 TC abdominal en fase arterial donde se objetiva una masa suprarrenal derecha de 6 × 4 cm, hipercaptante, y con numerosos vasos en su interior.