

6. Sinha A, Bradley KM, Steatham J, Weaver A. Asymmetric breast uptake of radioiodine in a patient with thyroid malignancy: metastases or not? *J R Soc Med.* 2008;101:319–20.
7. Freeman M, Roach P, Robinson B, Shields M. Hiatal hernia in iodine-131 scintigraphy: a potential cause of false-positive midline thoracic uptake. *Clin Nucl Med.* 2003;28:709–10.
8. Bakheet SM, Hammami MM, Powe J, Bazarbashi M, Al Suhaibani H. Radioiodine uptake in inactive pulmonary tuberculosis. *Eur J Nucl Med.* 1999;26:659–62.
9. Omur O, Ozbek SS, Akgun A, Yazici B, Mutlukoca N, Ozcan Z. False-positive I-131 accumulation in a hepatic hydatid cyst. *Clin Nucl Med.* 2007;32:930–2.
10. Caballero L, Mateo M, Orduña D, Cordero G, Crespo D. Falsos positivos del rastreo corporal total con 131I en cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr.* 1999;46:330.

Javier Orcajo Rincón^{a,*}, Dany Zamudio Rodríguez^a, Angel Bittini Copano^a, Juan Carlos Alonso Farto^a y Verónica Pérez Aradas^b

^aServicio de Medicina Nuclear, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^bServicio de Inmunología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: orcajojavier@hotmail.com

(J. Orcajo Rincón).

doi:10.1016/j.endonu.2010.03.004

Un diagnóstico casual de diabetes mellitus maturity onset diabetes of the young 2

An incidental diagnosis of diabetes mellitus maturity onset diabetes of the young 2

La diabetes tipo *maturity onset diabetes of the young* (MODY) engloba un grupo heterogéneo de formas monogénicas¹ de diabetes mellitus (DM). Mutaciones en determinados genes conllevan la alteración de procesos de síntesis y secreción de insulina de las células betapancreáticas², provocando discreta hiperglucemia, raramente sintomática. Su prevalencia es baja, su presentación clínica es muy heterogénea³ y se transmite con un patrón de herencia autosómico dominante.

A continuación se presenta un caso de mutación no documentada en el gen de la glucocinasa (*GCK*), probablemente asociada a DM tipo MODY 2. Se trata de una mujer de 31 años en seguimiento por ginecología debido a embarazos de riesgo, con historia de 3 abortos de repetición. No presentaba hipertensión, dislipemia ni alergias medicamentosas. No tenía antecedentes personales de interés, salvo glucemia basal alterada desde la adolescencia. La madre y la abuela materna de la paciente tenían antecedentes de glucemia basal alterada. El índice de masa corporal era de 22,4 kg/m². Ante un hallazgo casual de tirotropina (TSH) suprimida (<0,004 mUI/l) y tiroxina libre (FT₄) alta de 2,66 ng/dl (valor normal: 0,8–1,8) fue remitida a endocrinología para valoración. La paciente refería nerviosismo, insomnio, intolerancia al calor y palpitaciones ocasionales. No presentaba temblor, alteración del ritmo intestinal, caída del cabello o rotura de uñas. Se recomendó suprimir la ingesta de sal yodada así como productos con alto contenido en yodo, y se inició tratamiento con tiamazol y betabloqueantes. En el siguiente control persistía la TSH suprimida (<0,004 mUI/l) y la FT₄ elevada (2,96 ng/dl), aunque sin síntomas de hiperfunción tiroidea, y la paciente refería mejoría sintomática. La glucemia era en aquel momento de 124 mg/dl. La inmunoglobulina estimulante de la tiroides fue negativa. Se planteó tratamiento definitivo con yodo radiactivo, explicando las ventajas y desventajas de este. La gammagrafía tiroidea reveló una hipercaptación difusa. La paciente recibió el tratamiento que toleró bien y sin complicaciones. En la siguiente revisión la paciente se

encontró asintomática. La TSH fue de 0,639 mUI/l y la FT₄ fue de 1,17 ng/dl. No se realizó sobrecarga oral de glucosa por presentar glucemia basal superior a 126 mg/dl.

Ante una historia personal de hiperglucemias leves desde la juventud se solicitó estudio inmunológico para diabetes: anticuerpos anti-glutamato descarboxilasa, anticuerpos contra el citoplasma de las células del islote, anticuerpos antiinsulina y anticuerpos antitiroxin fosfatasa, que fueron negativos. Con estos antecedentes personales, y presentando historia de glucemia basal alterada en varias generaciones, se decidió realizar estudio genético para diabetes MODY. El informe del análisis molecular, realizado mediante secuenciación automática de ADN de la región promotora y los 10 exones codificantes del gen *GCK*, reveló la mutación C233Y en heterocigosis, con cambio de base en el codón 233, exón 7. Se trata de una mutación no depositada en las bases de datos consultadas, por lo que podría tratarse de una nueva, probablemente asociada a diabetes tipo MODY 2. Para confirmar el diagnóstico genético sería necesario estudiar varias generaciones y observar cómo segrega la mutación. El abuelo materno, la madre, el hermano y uno de sus hijos son portadores de la misma mutación C233Y en heterocigosis. Se trata de una alteración presente en cuatro generaciones y un genotipo compatible con DM tipo MODY 2. En el padre no se hallaron mutaciones en el análisis realizado.

Durante los 2 embarazos la paciente estuvo en tratamiento con insulina. Posteriormente, la dieta fue suficiente para mantener la normoglucemia y en la actualidad solo toma levotiroxina por hipotiroidismo posyodo radiactivo.

La diabetes tipo MODY es una entidad heterogénea, propia de etnias caucásicas, que afecta por igual a hombres y mujeres. Se trata de un tipo de diabetes causada por una alteración genética⁴ que, a través de una modificación de la estructura molecular, provoca un defecto en el funcionamiento de las células beta del páncreas, de forma que su secreción es insuficiente. Por este motivo, la diabetes tipo MODY debuta en la juventud, infancia y etapa neonatal, de forma similar a la diabetes tipo 1, pero con manifestaciones y tratamiento parecidos a la diabetes tipo 2. Pueden verse afectados al menos 7 genes distintos⁵ (*HNF-4α*, *GCK*, factor nuclear de hepatocito 1α [*HNF-1α*], *IPF-1*, *HNF-1β*, *Neuro D1*, *CEL*); la mayoría de ellos son genes de factores de transcripción que intervienen en el desarrollo embrionario. Debido a su patrón autosómico dominante, la mutación de

un único gen determina que la enfermedad se encuentre en más del 50% de los individuos afectados en 3 generaciones, aunque a veces no se les reconozca como portadores de una diabetes monogénica. Las mutaciones más prevalentes^{3,6} son las que dan lugar a DM tipo MODY 2 (*GCK*, 8–81%) y DM tipo MODY 3 (*HNF-1 α* , 21–73%).

En la diabetes monogénica tipo 2 el defecto afecta al gen *GCK*, situado en el brazo corto del cromosoma 7 (7p13–15). La glucocinasa es la enzima clave³ en la integración y regulación del metabolismo de la glucosa en la célula betapancreática. Actúa controlando la secreción de insulina y cataliza la transferencia de fosfato del ATP a la glucosa generando glucosa-6-fosfato¹, paso limitante de la reacción. Una mutación de este gen implica un umbral más alto de concentración de glucosa para la estimulación de la secreción de insulina⁷, un incremento en la glucemia basal y posprandial, y un menor incremento de glucógeno hepático. Este defecto secretor se ve contrarrestado por determinados mecanismos compensatorios como el efecto de la glucosa en la secreción de insulina. La alteración de la glucocinasa altera la fosforilación de la glucosa y su receptor. La secreción insuficiente de insulina se presenta solo cuando la concentración de glucosa es inferior⁵ a 145 mg/dl; en hiperglucemia moderada o grave, la secreción de insulina tiende a aumentar. Aunque la causa de la diabetes tipo MODY es genética, ciertos factores medioambientales pueden actuar como desencadenantes (infección, pubertad, obesidad, embarazo u otros factores que afecten la sensibilidad a la insulina) y pueden provocar que la enfermedad se manifieste antes. En las mujeres en edad fértil con este tipo de diabetes puede detectarse por primera vez mediante la sobrecarga oral de glucosa⁸. Al contrario que otros tipos de diabetes, la incidencia de complicaciones micro y macrovasculares es muy baja^{4,6} y cuando estas llegan a ocurrir, en caso de control inadecuado del paciente, son de evolución muy lenta.

Se debe sospechar DM tipo MODY en aquellos pacientes con diabetes diagnosticada en edades tempranas⁹, que no hayan requerido tratamiento con insulina desde el comienzo de la enfermedad y cuando esta siga un patrón¹⁰ de herencia autosómico dominante, descartando la posibilidad de diabetes tipo 1. El diagnóstico genético permite saber de qué tipo de mutación se trata e identificar los sujetos susceptibles de padecer la enfermedad. Según el tipo de MODY, podemos decidir el tratamiento² más oportuno e incluso retirar la insulino terapia innecesaria en aquellos pacientes afectados e inicialmente diagnosticados como portadores de una diabetes tipo 1.

En el caso que presentamos se describe una paciente con historia personal de hiperglucemias leves con presencia de

autoanticuerpos pancreáticos negativos y con antecedentes familiares de glucemia basal alterada en varias generaciones. Ante estos hallazgos se realizó el estudio genético que demostró una mutación no documentada hasta la fecha en el gen *GCK*, probablemente asociada a DM tipo MODY 2.

Bibliografía

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33:S62–9.
2. Slingerland AS. Monogenic diabetes in children and young adults: Challenges for researcher, clinician and patient. *Rev Endocr Metab Disord*. 2006;7:171–85.
3. Azriel S, Camaño I, Montañez D, Navas A, García-Burguillo A. Un caso especial de diabetes mellitus gestacional. *Endocrinol Nutr*. 2008;55:433–5.
4. Tapia Ceballos L, Córdoba Borrás E, Picazo Angelín B, Ranchal Pérez P. Diabetes MODY. Una causa frecuente de hiperglucemia. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:565–7.
5. Sánchez-Reyes L, Fanghanel G, Márquez-Cid ME, Salazar rocha R, Labastida-Sánchez C, Solís-Pérez A, Tusie Luna MT. Actualización en los diferentes subtipos de diabetes tipo MODY. *Endocrinol Nutr*. 2001;9:5–11.
6. Conget I. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:528–35.
7. Rubio Cabezas O. Diabetes mellitus monogénicas. *An Pediatr*. 2008;68:73–7.
8. Corcoy R. MODY y gestación. Consecuencias materno-fetales. *Endocrinol Nutr*. 2004;51:38–41.
9. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue KC. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2009;10:33–42.
10. Winckler W, Weedon MN, Graham RR, McCarroll SA, Purcell S, Almgren P, et al. Evaluation of common variants in the six known Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) genes for association with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2007;56: 685–93.

Ana María Cerezo^{a,*}, Mubarak Alramadan^b, Sara López^a, María Dolores Hernández^a y Ana Belén Cortés^a

^aServicio de Análisis Clínicos, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España

^bUnidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: amcerezoarillo@yahoo.es (A.M. Cerezo).