

Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY): Revisão Breve da Literatura a Propósito de Um Caso Clínico

Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY): Brief Review of the Literature Regarding a Clinical Case

J. Vieira de Melo¹, A.C. Rosa¹, A.M. Miranda¹

1 – Serviço de Pediatria, Hospital José Joaquim Fernandes E.P.E., Unidade Local de Saúde do Baixo Alentejo, Portugal.

Resumo

A diabetes tipo MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) é uma forma monogénica rara de diabetes com diferentes subtipos associados a características clínicas e necessidades terapêuticas específicas. Este artigo descreve o caso de um adolescente de 12 anos não obeso, com história familiar de diabetes, diagnosticado com diabetes HNF1 α -MODY [variante HNF1 α c.511C>Tp.(Arg171Ter)], sublinhando a importância do reconhecimento precoce e preciso desta doença. Apresentam-se detalhes clínicos e genéticos, evidenciando a relevância da história familiar e dos testes genéticos. O diagnóstico correto permitiu um tratamento eficaz com sulfonilureias, melhorando o controlo glicémico e evitando a necessidade de insulina. Este caso enfatiza a importância da consciencialização sobre a diabetes tipo MODY para otimizar a gestão e o prognóstico desta forma de diabetes monogénica.

Palavras-chave: maturity-onset diabetes of the young; criança

Abstract

MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) diabetes is a rare monogenic form of diabetes with different subtypes associated with specific clinical characteristics and therapeutic needs. This article describes the case of a 12-year-old non-obese adolescent, with family history of diabetes, diagnosed with HNF1 α -MODY diabetes [variant HNF1 α .511C>T p.(Arg171Ter)], highlighting the importance of early and accurate recognition of this disease. Clinical and genetic details are presented, evidencing the relevance of family history and genetic testing. The correct diagnosis allowed for effective treatment with sulfonylureas, improving glycemic control and avoiding the need for insulin. This case emphasizes the importance of awareness about MODY diabetes to optimize the management and prognosis of this form of monogenic diabetes.

Keywords: maturity-onset diabetes of the young; children

> INTRODUÇÃO

A diabetes tipo MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*) é uma forma monogénica de diabetes, isto é, uma diabetes causada por um defeito num único gene que afeta a função das células β do pâncreas. Apresenta hereditariedade autossómica dominante e engloba diferentes subtipos que se associam a características clínicas e necessidades terapêuticas específicas. ^(1,2)

CORRESPONDÊNCIA/CORRESPONDENCE

Joana Vieira de Melo
Rua Dr. António Fernando Covas Lima
7801-849 Beja
Portugal
E-mail: joanalebre@gmail.com

Estudos europeus e americanos estimaram que a prevalência da diabetes tipo MODY é 1/10000 em adultos e 1/23000 em crianças. ⁽³⁻⁵⁾ Existem vários subtipos de diabetes tipo MODY que estão associados a mutações em 14 genes, sendo que as mutações mais frequentemente implicadas ocorrem nos genes GCK, HNF1 α e HNF4 α . ^(1,3) Neste tipo de diabetes foi reportada em países europeus uma prevalência entre 9-97% para mutações no gene GCK, 6,9-74% para mutações no gene HNF1 α e 3-10% para mutações no gene HNF4 α . ⁽⁶⁾

A identificação correta do subtipo de diabetes tipo MODY é crucial para a abordagem adequada da doença, podendo evitar tratamentos inadequados e melhorar significativamente o seu prognóstico. ⁽¹⁾

O HNF1- α é um fator de transcrição que, na célula β madura do pâncreas, regula a expressão da insulina e o

processo de desenvolvimento, proliferação e morte das células β pancreáticas. ⁽⁷⁾ Deste modo, a presença de uma mutação no gene HNF1- α leva à secreção reduzida de insulina, bem como ao declínio progressivo da função das células β pancreáticas, o que resulta da perda de capacidade de proliferação e da aceleração da apoptose destas células. ⁽⁷⁾ Por este motivo, a diabetes HNF1 α -MODY caracteriza-se por uma secreção diminuída de insulina com declínio progressivo, pelo que inicialmente nesta doença a glicémia é normal em jejum, a hiperglicemia está presente apenas após as refeições e não existe cetose. ^(2,4,8) Durante a evolução da doença desenvolve-se a hiperglicemia em jejum. ⁽²⁾ Além disso, este tipo de diabetes distingue-se pela presença de glicosúria, uma vez que há perturbação da reabsorção da glicose no rim. ⁽⁷⁾ Finalmente, é característico haver uma elevada sensibilidade à terapêutica com sulfonilureias porque este fármaco ao ligar-se ao recetor de sulfonilureias tipo 1 aumenta a secreção de insulina de forma independente dos fatores de transcrição nucleares hepáticos 1 α e 4 α . ⁽⁷⁾

Neste artigo, apresentamos o caso clínico de um adolescente de 12 anos diagnosticado com diabetes HNF1 α -MODY por forma a sublinhar a importância do reconhecimento precoce e preciso da diabetes tipo MODY.

> DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

Criança do sexo masculino com 12 anos referenciado à consulta de Pediatria por noção de astenia e disglucemia. Negava na altura sintomas de poliúria, polifagia, perda ponderal ou outros sintomas. Ao exame objetivo na consulta, apresentava sinais vitais dentro dos limites de referência para o sexo e idade, índice de massa corporal de 20.74 kg/m² (desvio-padrão +1.29 segundo as curvas da Organização Mundial de Saúde, correspondente a excesso de peso ligeiro), estadió pubertário II na escala de Tanner, sem outras alterações a destacar.

Relativamente a antecedentes pessoais, a gravidez foi vigiada e apenas complicada com diabetes materna prévia à gravidez. O parto foi por cesariana devido a paragem de progressão do trabalho de parto, sem necessidade de reanimação neonatal, com somatometria adequada à idade gestacional. O período neonatal decorreu sem intercorrências, nomeadamente sem hipoglicemias. A referir ainda antecedentes patológicos de asma brônquica, diagnosticada na pré-adolescência, sem necessidade de medicação crónica.

Destaca-se quanto aos antecedentes familiares mãe com diagnóstico de tiroidite de Hashimoto e diabetes *mellitus* (diagnóstico aos 16 anos, inicialmente sob anti-

diabéticos orais e nove anos após o diagnóstico sob insulino-terapia com esquema de múltiplas doses de insulina; pesquisa de anticorpos anti-descarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD) positiva, realizada aos 31 anos). Prima materna em terceiro grau diagnosticada aos 11 anos com diabetes *mellitus*, medicada inicialmente com insulina e atualmente a realizar antidiabéticos orais. Vários familiares da fratria materna, em segundo e terceiro grau, com diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2, diagnosticados em adultos jovens, medicados com antidiabéticos orais e/ou insulina (Figura 1). Sem antecedentes familiares maternos de excesso de peso, hipercolesterolemia ou hipertensão arterial. Família paterna sem antecedentes patológicos a destacar.

Da avaliação analítica pedida pelo Médico de Família, destaca-se glicose em jejum de 110mg/dL, HbA1c 5,8%, péptido C 1.1 ng/mL (0.8-3.2 ng/mL), insulinemia 8.6 μ UI/mL (8,3-22,0 μ UI/mL) e prova de tolerância oral à glicose com glicose sérica em jejum de 87mg/dL e às duas horas de 201mg/dL.

Pela forte suspeita de se tratar dum caso de diabetes em idade pediátrica, foi complementado o estudo etiológico com pesquisa de anticorpos anti-insulina, anti-GAD e anti-ilhéus pancreáticos com resultados negativos. Com o apoio da Genética, foi solicitado estudo genético pela forte suspeita de se tratar de um caso de diabetes monogénica, que identificou a variante familiar c.511C>Tp.(Arg171Ter) em heterozigotia no gene HNF1 α , o que confirmou o diagnóstico de HNF1 α -MODY, quatro meses após envio à consulta de Pediatria. Este resultado permitiu ainda a reclassificação da diabetes materna, com consequentes ajustes terapêuticos. No Quadro I, encontram-se resumidas as características do caso clínico descrito.

Após o diagnóstico, o jovem manteve-se sem queixas sob medidas alimentares com restrição de hidratos de carbono e alimentos processados e recomendação para exercício físico. Manteve seguimento em consulta de Diabetes na área de residência, com avaliação trimestral de controlo metabólico (Figura 2). Um ano após o diagnóstico registou elevação de HbA1C para 7%, e aos 15 meses após o diagnóstico por manter HbA1C superior a 6,5% iniciou gliclazida com boa resposta (inicialmente 0,3 mg/kg/dia, com titulação até um máximo de 1,4 mg/kg/dia), sem registo de hipoglicemias.

Atualmente com 15 anos, o jovem mantém-se com bom controlo glicémico (à data da última consulta com HbA1C 6%), medicado com gliclazida, sem necessidade de terapêutica com insulina e sem diagnóstico de complicações microvasculares associadas à diabetes, nomeadamente retinopatia, neuropatia e nefropatia diabéticas.

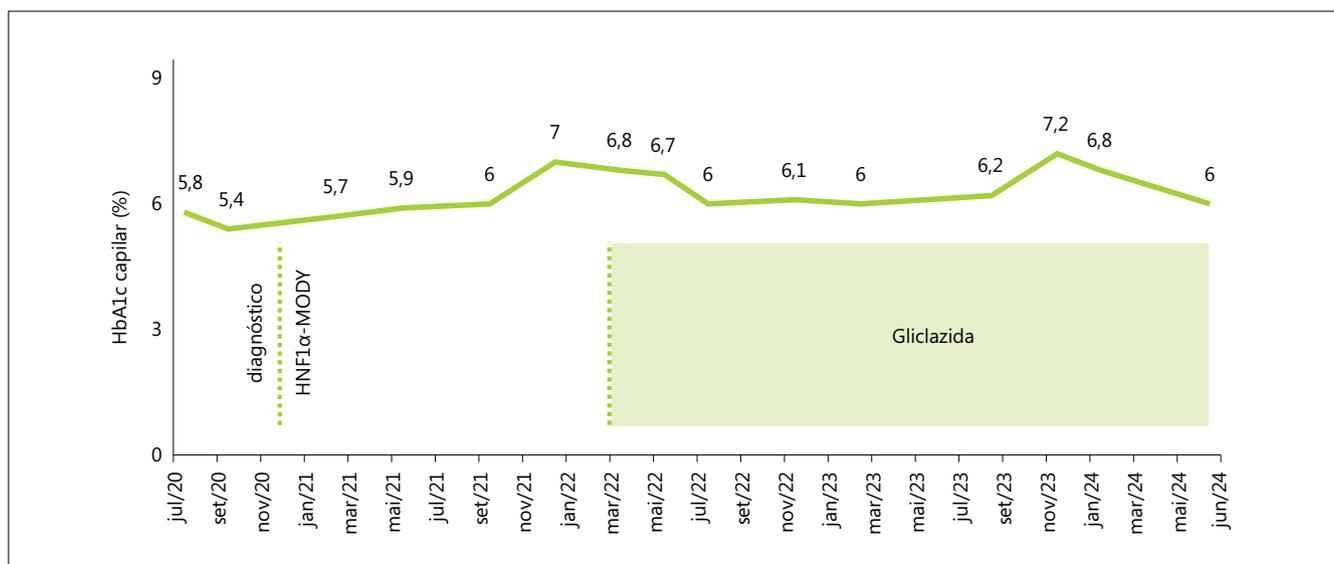


Figura 2 - Evolução do controlo metabólico ao longo do seguimento em consulta.

Até ao momento, foram identificadas mutações em 14 genes importantes para o desenvolvimento ou função de células β pancreáticas e que se associam a um fenótipo de diabetes tipo MODY, com diferentes implicações nas estratégias terapêuticas e no risco de complicações microvasculares e macrovasculares.^(1,2,7) Inicialmente os diferentes tipos de diabetes tipo MODY eram listados como MODY-X (em que "X" indicava o valor numérico correspondente), no entanto as últimas orientações utilizam o nome do gene para maior clareza.^(1,2)

A maioria dos estudos reportou que a diabetes GCK-MODY, HNF1 α -MODY e HNF4 α MODY perfazem cerca de 99% da diabetes tipo MODY.^(1,3) A diabetes GCK-MODY é mais frequentemente diagnosticada em países onde existe pesquisa por rotina da glicemia em indivíduos assintomáticos (República Checa, França, Itália, Espanha) dado que é uma forma ligeira da diabetes tipo MODY que causa hiperglicemia ligeira em jejum sem necessidade habitual de tratamento.^(1,2) Por outro lado, a HNF1 α -MODY é mais frequentemente diagnosticada em países onde não existe rastreio glicémico sendo a hiperglicemia detetada fortuitamente e mais tardiamente quando existe sintomatologia consequente à hiperglicemia mantida (Dinamarca, Países Baixos, Noruega, Reino Unido).^(9,10) Os resultados de um estudo realizado em Portugal com uma amostra de indivíduos portugueses com o diagnóstico genético de MODY são concordantes com as grandes séries do Reino Unido e da Noruega, que encontraram uma maior frequência de HNF1 α -MODY.⁽¹¹⁾ Da mesma forma, e concordante com este estudo, a mutação identificada

no doente apresentado no caso clínico foi compatível com a diabetes HNF1 α -MODY.

A abordagem inicial para o diagnóstico laboratorial da diabetes tipo MODY consiste em obter os valores de HbA1C, glicose em jejum e péptido C e testar pelo menos 3 autoanticorpos pancreáticos que habitualmente estão ausentes.^(1,12) Os autoanticorpos pancreáticos são um biomarcador altamente sensível e específico da diabetes *mellitus* tipo 1, sendo detetados em cerca de 90% das crianças com diabetes *mellitus* tipo 1 e em apenas 1% com diagnóstico genético de MODY.⁽¹³⁾

No caso clínico apresentado, a mãe do adolescente apresentava positividade para o anticorpo anti-GAD e uma outra patologia auto-imune, o que dificultou a classificação da sua diabetes, que estava medicada assumindo uma diabetes *mellitus* tipo 1.

Não existem atualmente diretrizes de rastreio sistemáticas e a decisão de avançar com o teste genético, a metodologia que confirma o diagnóstico de diabetes monogénica, é dependente de cada clínico.⁽²⁾ Em doentes com diabetes, idade inferior a 30 anos e história familiar de diabetes, a ausência de autoanticorpos pancreáticos e peptídeo C detetável, é altamente sugestiva de diabetes tipo MODY, pelo que se existirem recursos, testar geneticamente todas as crianças nestas circunstâncias será uma abordagem sistemática altamente sensível para este diagnóstico.^(12,14)

Um estudo português recente propõe uma abordagem em duas fases para o teste genético da diabetes monogénica, com o objetivo de maximizar a sua capacidade de diagnóstico e minimizar o custo associado, com ava-

liação em primeiro lugar dos genes GCK e HNF1 α (os genes mais frequentemente envolvidos), seguindo-se posteriormente de sequenciação de nova geração no caso de indivíduos com elevada probabilidade de diabetes tipo MODY (NGS).⁽¹¹⁾

A avaliação de probabilidade de diagnóstico de diabetes tipo MODY pode ser difícil por ser um diagnóstico raro e nem sempre estarem presentes as características clássicas, no entanto a calculadora de probabilidade de diabetes tipo MODY da Universidade de Exeter mostrou ser precisa e por isso poderá ser utilizada para melhorar a seleção de indivíduos para testes genéticos, estando disponível para utilização online (<https://www.diabetes-genes.org/exeter-diabetes-app/>).^(8,11,15)

Especificamente sobre a diabetes HNF1 α -MODY, o diagnóstico definitivo do caso clínico apresentado, o gene associado é o HNF-1 α , que codifica um fator de transcrição hepático envolvido na secreção de insulina.⁽¹⁾

Neste subtipo de diabetes tipo MODY, nos estágios iniciais da doença a glicemia em jejum pode ser normal e existir apenas um incremento acentuado na glicemia após as refeições ou durante uma prova de tolerância oral à glicose.⁽²⁾ A hiperglicemia em jejum e sintomas osmóticos (poliúria, polidipsia) surgem progressivamente, mas não existe cetose já que persiste uma secreção residual de insulina.^(2,4,8) É ainda frequente observar glicosúria com níveis relativamente normais de glicemia, uma vez que o HNF1 α é expresso no rim e a sua mutação leva a um defeito na reabsorção renal de glicose.⁽⁷⁾

Os doentes com mutações do gene HNF-1 α podem inicialmente ser tratados com dieta, embora apresentem uma hiperglicemia pós-prandial acentuada com alimentos ricos em hidratos de carbono, uma vez que o defeito das células β resulta numa secreção de insulina insuficiente.⁽¹⁶⁾

É frequente ser necessário a introdução de fármacos com a progressão da doença.⁽¹⁶⁾ Este subtipo de diabetes é extremamente sensível às sulfonilureias, pelo que a terapêutica de primeira linha deverá ser uma sulfonilureia inicialmente em dose baixa e titulada para evitar hipoglicemias, sendo o controlo glicémico melhor com estes fármacos do que o obtido com insulina.^(1,5,8) No caso de falência terapêutica com sulfonilureias uma terapêutica alternativa com análogos do recetor do glucagon-like peptide-1 (GLP-1) mostrou ser eficaz e ter menor risco de hipoglicemia.⁽¹⁷⁾

Os doentes com HNF1 α -MODY têm um risco semelhante de mortalidade por todas as causas e de doença cardiovascular quando comparados com doentes com diabetes *mellitus* tipo 2.⁽¹⁸⁾ No entanto, dados recentes sugerem que o início atempado do tratamento com

sulfonilureias associa-se a uma menor taxa de complicações microvasculares comparativamente à diabetes *mellitus* tipo 1.⁽¹⁹⁾ Além disso, o tratamento com análogos do receptor de GLP-1 tem recebido atenção recente, dada a sua capacidade de reduzir o risco de doença cardiovascular, embora o efeito da redução da glicemia seja menor em comparação com as sulfonilureias.^(12,20)

A diabetes tipo MODY é um bom exemplo de medicina de precisão, dado que o estabelecimento de um diagnóstico molecular de MODY permite aos médicos adaptar o tratamento com base na variante genética subjacente específica de um indivíduo, bem como oferecer informações prognósticas e testes preditivos a familiares assintomáticos após aconselhamento genético adequado para determinar o seu risco futuro de desenvolver diabetes.⁽¹²⁾ O diagnóstico de diabetes tipo MODY no caso clínico apresentado foi realizado precocemente, melhorando assim a classificação e gestão da sua diabetes e potencial redução de comorbilidades associadas.

> CONCLUSÃO

O caso clínico descrito exemplifica a relevância do diagnóstico precoce e preciso da diabetes HNF1 α -MODY, enfatizando a necessidade de considerar a história familiar e realizar testes genéticos em pacientes jovens com diabetes e características atípicas. A correta identificação do subtipo de diabetes tipo MODY permite um tratamento direcionado, como a terapêutica com sulfonilureias, que pode proporcionar melhor controlo glicémico em comparação à insulina. Além disso, o diagnóstico molecular de diabetes tipo MODY oferece um prognóstico mais claro e orientações preventivas para familiares. Este artigo ressalva a importância da consciencialização sobre a diabetes tipo MODY de forma a evitar diagnósticos incorretos e otimizar a abordagem desta doença. <

Conflitos de Interesses e Patrocínios/Conflicts of Interests and Sponsorships:

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesses ou patrocínios/*The authors declare no conflicts of interests or sponsorships.*

BIBLIOGRAFIA

1. Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, Philipson LH. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jan 1; 106(1): 237-250. doi: 10.1210/clinem/dgaa710
2. Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR, Barbetti F, Williams R, Cas-

- tano L, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022 Dec; 23(8): 1188-1211. doi: 10.1111/pedi.13426.
3. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010 Dec; 53(12): 2504-8. doi: 10.1007/s00125-010-1799-4.
 4. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, Dabelea D, Davis C, Dolan LM, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Oct; 98(10): 4055-62. doi: 10.1210/jc.2013-1279.
 5. Shepherd M, Shields B, Hammersley S, Hudson M, McDonald TJ, Colclough K, et al; UNITED Team. Systematic Population Screening, Using Biomarkers and Genetic Testing, Identifies 2.5% of the U.K. Pediatric Diabetes Population With Monogenic Diabetes. *Diabetes Care*. 2016 Nov; 39(11): 1879-1888. doi: 10.2337/dc16-0645.
 6. Kleinberger JW, Pollin TI. Undiagnosed MODY: Time for Action. *Curr Diab Rep*. 2015 Dec; 15(12): 110. doi: 10.1007/s11892-015-0681-7.
 7. Ilharco M, Nunes JS. Maturity-Onset Diabetes of the Young: Um Tipo de Diabetes Ainda Subdiagnosticado na Prática Clínica. *Rev Port Diabetes*. 2018; 13(2): 49-61.
 8. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue KC. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009 Sep; 10 Suppl 12: 33-42. doi: 10.1111/j.1399-5448.2009.00571.x.
 9. Heuvel-Borsboom H, de Valk HW, Losekoot M, Westerink J. Maturity onset diabetes of the young: Seek and you will find. *Neth J Med*. 2016 Jun; 74(5): 193-200.
 10. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ*. 2011 Oct 19; 343: d6044. doi: 10.1136/bmj.d6044.
 11. Santos Monteiro S, da Silva Santos T, Fonseca L, Assunção G, Lopes AM, Duarte DB, et al. Maturity-onset diabetes of the young in a large Portuguese cohort. *Acta Diabetol*. 2023 Jan; 60(1): 83-91. doi: 10.1007/s00592-022-01980-2.
 12. Colclough K, Patel K. How do I diagnose Maturity Onset Diabetes of the Young in my patients? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022 Oct; 97(4): 436-47.
 13. McDonald TJ, Colclough K, Brown R, Shields B, Shepherd M, Bingley P, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2011 Sep; 28(9): 1028-33. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03287.x.
 14. Carlsson A, Shepherd M, Ellard S, Weedon M, Lernmark Å, Forsander G, et al. Absence of Islet Autoantibodies and Mostly Raised Glucose Values at Diabetes Diagnosis Should Lead to Testing for MODY: Lessons From a 5-Year Pediatric Swedish National Cohort Study. *Diabetes Care*. 2020 Jan; 43(1): 82-89. doi: 10.2337/dc19-0747.
 15. 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: 10.1007/s00125-011-2418-8.
 16. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, Barbetti F, Njølstad PR, Hansen T, et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia*. 2002 Mar; 45(3): 427-35. doi: 10.1007/s00125-001-0770-9.
 17. Østoft SH, Bagger JI, Hansen T, Pedersen O, Faber J, Holst JJ, et al. Glucose-lowering effects and low risk of hypoglycemia in patients with maturity-onset diabetes of the young when treated with a GLP-1 receptor agonist: a double-blind, randomized, crossover trial. *Diabetes Care*. 2014 Jul; 37(7): 1797-805. doi: 10.2337/dc13-3007.
 18. Steele AM, Shields BM, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT, Pearson ER. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene. *Diabet Med*. 2010 Feb; 27(2): 157-61. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02913.x.
 19. Bacon S, Kyithar MP, Rizvi SR, Donnelly E, McCarthy A, Burke M, et al. Successful maintenance on sulphonylurea therapy and low diabetes complication rates in a HNF1A-MODY cohort. *Diabet Med*. 2016 Jul; 33(7): 976-84. doi: 10.1111/dme.12992.
 20. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10; 375(19): 1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.