



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Caso Clínico

Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) Tipo 6: A Raridade por Detrás do Incomum



Ana Oliveira e Costa ^{a,*}, Helena Santos Gonçalves ^a, Vanessa Costa Pires ^a, Ana Filipa Rebelo ^a

^aServiço de Medicina Interna - Unidade de Diabetes / Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2022-01-06

Accepted/Aceite: 2022-06-22

Publicado / Published: 2022-07-15

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Diabetes Mellitus Tipo 2/diagnóstico;
Diabetes Mellitus Tipo 2/genética;
Testes Genéticos.

Keywords:

Diabetes Mellitus, Type 2/diagnosis;
Diabetes Mellitus, Type 2/genetics;
Genetic Testing.

R E S U M O

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) é um tipo raro de diabetes monogénica cuja identificação implica um alto índice de suspeição. O caso clínico apresentado descreve uma jovem com diabetes com uma evolução atípica cuja marcha diagnóstica conduziu à identificação de uma nova variante no gene *neurogenic differentiation 1 (NEUROD1)*. Assim, descreve-se o primeiro caso-index de MODY 6 publicado em Portugal. Com este caso também se demonstra a importância do estudo genético para um correto diagnóstico e uma adequada orientação clínica dos doentes e dos seus familiares.

Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) Type 6: The Rarity Behind the Unusual

A B S T R A C T

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) is a rare type of monogenic diabetes whose identification implies a high index of suspicion. The presented case refers to a young woman with an atypical diabetes behaviour, whose diagnostic approach led to the identification of a new variant in the neurogenic differentiation 1 gene (*NEUROD1*). Thereby, we describe the first index-case of MODY type 6 published in Portugal. This case also demonstrates the importance of genetic study for a correct diagnosis and better clinical guidance of the patients and family members.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: aisabelocosta@hotmail.com (Ana Isabel Oliveira e Costa)

Rua dos Lagoeiros 43, 5000-185 Vila Real, Portugal

<https://doi.org/10.26497/cc220001>

1646-3439/© 2022 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Introdução

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) é a forma mais comum de diabetes *mellitus* (DM) monogénica, com origem em mutações singulares de genes envolvidos em processos-chave da célula beta-pancreática.^{1,2} É maioritariamente transmitida de forma autossómica dominante ou, mais raramente, decorrente de mutações espontâneas.^{1,2}

Constitui um distúrbio pouco frequente, com uma prevalência estimada entre 1%-5% dos casos de DM na Europa.³ Estão descritos 14 subtipos de MODY, de forma numérica (1-14) e de acordo com o seu defeito genético.^{2,4,5} A prevalência dos diferentes subtipos de MODY, mesmo dentro da Europa, apresenta uma grande variabilidade, com um predomínio de MODY 3 nos países do norte da Europa e MODY 2 no sul da Europa.⁶ Em Portugal, apesar da escassa informação epidemiológica, observa-se o mesmo padrão, como revelou Alvelos et al num estudo multicêntrico português.⁷ A identificação do subtipo é essencial dadas as suas características específicas, nomeadamente no que se refere à idade de diagnóstico, à gravidade da hiperglicemia, à evolução clínica, ao risco de desenvolvimento de complicações e na resposta ao tratamento.⁸⁻¹⁰ O seu diagnóstico implica um elevado índice de suspeição, pelo que é frequentemente subdiagnosticado na prática clínica, e a sua confirmação está dependente de um estudo genético compatível.^{2,3} De uma forma geral, os candidatos à realização de um teste genético incluem indivíduos preferencialmente com IMC inferior a 25 kg/m² com hiperglicemia, com autoimunidade contra a célula beta-pancreática negativa, persistência da função da célula beta e ausência de cetose e uma história familiar positiva para diabetes.^{2,9,11} Apesar da probabilidade pré-teste ser inferior em indivíduos com IMC superior ou igual a 25 kg/m², o diagnóstico não deve ser excluído.

Os autores procedem, de seguida, à descrição do primeiro caso de diabetes MODY 6 reconhecido em Portugal, resultante da mutação no fator de transcrição *NEUROD1* e correspondente a <1% dos casos de MODY.^{4,6}

Caso Clínico

Apresenta-se o caso de uma mulher de 32 anos, normoponderal (índice de massa corporal (IMC) 21,8 kg/m²), com antecedentes de diabetes gestacional (DG) e sem medicação habitual. A doente teve DG aos 26 anos, na primeira e única gestação, diagnosticada por prova de tolerância à glicose (glicose em jejum de 93 mg/dL; 1^a h 183 mg/dL) no 2^o trimestre de gestação, com um ganho ponderal de 19 kg, excessivo de acordo com a classificação do Institute of Medicine (IOM), e tratada apenas com medidas de estilo de vida. O parto foi eutócico, às 37 semanas de gestação, e decorreu sem complicações quer para a mãe quer para o recém-nascido (sexo feminino, 3190 g). Não foi realizada prova de reclassificação no pós-parto.

A doente apresentava uma história familiar francamente positiva para DM, como pode ser observado no genograma familiar (Fig. 1). A mãe foi diagnosticada com DM tipo 1 aos 17 anos, em contexto de sintomas de insulinoarência, tendo sido instituído esquema de insulino-terapia intensiva desde o diagnóstico; à data do episódio, com 58 anos, apresentava obesidade grau 1, encontrava-se medicada com antidiabéticos orais (ADO) associados a insulina basal (dose diária total de insulina (DDT) 26 U), com hemoglobina glicosilada (HbA1c) 7% e peptídeo C 0,2 ng/mL (v.ref. 1,1-4,4), e com autoimunidade contra a célula beta pancreática negativa. O pai teve diagnóstico de DM tipo 2 aos 55 anos

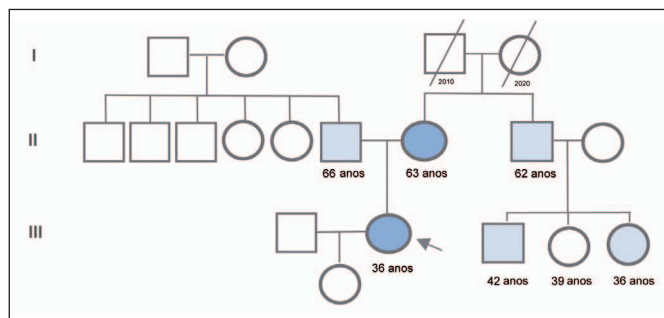


Figura 1. Genograma familiar (realizado a 10/06/2020).

A seta indica o caso-index. Os círculos e os quadrados representam mulheres e homens, respetivamente. Os símbolos não preenchidos representam indivíduos saudáveis, os símbolos a azul-claro representam indivíduos com diagnóstico de diabetes e os símbolos a azul-escuro indicam os casos de diabetes MODY 6 identificados nesta família. Por baixo dos símbolos está representada a idade do indivíduo à data da realização do genograma. O traço oblíquo traduz óbito e é acompanhada pelo ano do mesmo.

de idade estando medicado com ADO. O tio e os primos maternos foram diagnosticados com DM na 4^a e 3^a década de vida, respetivamente, e encontram-se sob insulino-terapia.

A doente recorreu ao serviço de urgência por queixas recentes de desconforto hipogástrico e hematuria macroscópica episódica. Associadamente referia polifagia e polidipsia com 3 meses de evolução, sem poliúria, perda ponderal ou astenia. Ao exame objetivo não apresentava alterações relevantes. Analiticamente com glicose sérica de 351 mg/dL e elevação dos parâmetros inflamatórios, gasimetria arterial sem acidose metabólica, e sedimento urinário com leuco-eritrocitúria, glicosúria e cetonúria 20 mg/dL (v.ref. 0-5 mg/dL). Face à indisponibilidade de ecografia realizou tomografia computadorizada abdomino-pélvica que não evidenciou alterações do trato génito-urinário ou gastrointestinal. A doente ficou internada no Serviço de Medicina Interna com o diagnóstico de DM inaugural e de infeção do trato urinário não complicada. Durante o internamento a doente cumpriu esquema intensivo de insulina e realizou doseamento de HbA1c 9,7% e peptídeo C 1,3 ng/mL.

Na consulta externa, três meses depois, a doente apresentava-se sem variação ponderal, com bom controlo metabólico e com autoimunidade contra a célula-beta pancreática negativa. Na Tabela 1 expõe-se a evolução dos principais parâmetros clínicos e analíticos da doente ao longo do acompanhamento em consulta externa. A história familiar positiva, a atipia da apresentação e a evolução clínica da doente, associada à ausência de autoimunidade pancreática, fez equacionar um diagnóstico alternativo, DM tipo MODY. Perante esta suspeita, a doente iniciou terapêutica com gliclazida e metformina e suspendeu insulina. Não se registaram episódios de cetoacidose com a sua omissão. Contudo, após um ano, por hipoglicemias graves, suspendeu a gliclazida, foi incrementada a dose de metformina (mas que se revelou insuficiente) e reiniciou insulino-terapia. Paralelamente, foi realizado estudo genético com sequenciação (Next Generation Sequencing, NGS) dos genes associados a hiperglicemia (genes: *ABCC8*, *BLK*, *CEL*, *GCK*, *GLIS3*, *HADH*, *HNF1A*, *HNF1B*, *HNF4A*, *IER3IP1*, *INS*, *KCNJ11*, *KLF11*, *NEUROD1*, *PAX4*, *PDX1*, *PLAGL1*, *UCP2*) da Unidade de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas do Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, que revelou uma nova mutação missense no gene *neurogenic differentiation factor 1* (*NEUROD1*), a p.Arg109Gly (c.325C>G, NM_002500.4), em heterozigotia, compatível com MODY tipo 6. Perante este achado, foi solicitado estudo genético à mãe da doente, com identificação da mesma variante, corroborando a suspeita de patogenicidade da mesma. Foram ainda contactados os primos maternos para realização do estudo genético, mas cujo resultado ainda não se encontra disponível.

Tabela 1. Evolução do perfil clínico e analítico e da terapêutica hipoglicemiante instituída no caso-index.

PARÂMETROS CLÍNICOS E ANALÍTICOS	Set. 2015	Dez. 2015	Mai. 2016	Nov. 2016	Jul. 2017	Set. 2018	Set. 2019	Set. 2020	Set. 2021
Glicemia em jejum	137	80-102	n.d.	n.d.	111-170	80-110	n.d.	70-90	90-110
HbA1c (%) / TIR (%)	9,7 / n.d.	6,4 / n.d.	7,3 / n.d.	6,4 / n.d.	6,8 / n.d.	6,8 / n.d.	7,9 / n.d.	6,7 / 89	7,3 / 79
Peptídeo C (1,1-4,4 ng/mL)	1,3	n.d.	n.d.	n.d.	1,5	1,0	n.d.	n.d.	0,5
TSH (0.2 – 4.2 mU/L)	SD	0,94	n.d.	n.d.	n.d.	1,63	n.d.	n.d.	1,27
Colesterol Total/c-LDL/ c-HDL (mg/dL)	180/110/68	167/91/70	n.d.	181/93/68	168/81/76	156/84/70	188/113/69	182/102/70	159/60/78
Cetonúria (mmol/L)	1,1	n.d.	negativa	n.d.	negativa	negativa	negativa	negativa	negativa
Estudo Imunológico	Ac. anti-insulina, anti-GAD e anti-ICA negativos					Ac. anti-transglutaminase, anti-gliadina e anti-endomiseo negativos Ac. anti-células parietais e anti-fator intrínseco negativos Ac. anti-tireoglobulina, anti-peroxidase e anti-receptor da TSH negativos			
TFG (ml/min)	130	n.d.	n.d.	n.d.	130	146	119	119	135
Microalbuminúria (mg/24h)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	10,8	7,6	n.d.	10,3	12,5
Peso (Kg) / IMC (Kg/m ²)	53,8 / 21,8	n.d.	53 / 21,5	n.d.	49 / 19,9	53 / 21,5	54 / 21,9	57 / 23,1	60 / 24,3
Terapêutica Instituída									
Dose Diária Total de Insulina	28 U	12 U	X	X	10 U	48 U	48 U	37 U	34 U
% basal / % análogo rápido	57 / 43	50 / 50			100 / 0	54 / 46	54 / 46	59 / 41	59 / 41
ANTIDIABÉTICOS ORAIS	n.a.	Gliclazida 30 mg	Gliclazida 30 mg Metformina 1 g	X Metformina 2 g	X Metformina 2 g	X X	X X	X X	X Metformina 1 g

Anti-IAA: anticorpos anti insulina; Anti-GAD: anticorpos anti descarboxilase do ácido glutâmico 65; Anti-ICA: anticorpos anti células beta dos ilhéus de Langerhans; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IMC: índice de massa corporal; n.a.: informação não aplicável; n.d.: informação não disponível; TIR: tempo no intervalo-alvo; TFG: taxa de filtração glomerular; U: unidades; X: suspensão.

Atualmente, com 36 anos de idade, a doente encontra-se medicada com esquema de insulina basal-bólus (DDT média 34U) e metformina com bom controlo metabólico e sem evidência de complicações micro ou macrovasculares da diabetes (Tabela 1). A mãe, com 63 anos, encontra-se também medicada com esquema basal-bólus de insulina (DDT média 34 U) associado a ADO, e apresenta HbA1c 7,5% e peptídeo C 0,9 ng/mL.

Discussão

A suspeita de MODY deverá surgir perante a presença das seguintes condições clínicas: idade jovem ao diagnóstico (em geral, inferior a 25 anos); história familiar compatível com um padrão de transmissão autossómica dominante em 2 ou mais gerações ou a presença de 2 familiares em primeiro grau com diabetes; ausência de autoimunidade contra a célula beta-pancreática e a preservação da sua função (traduzida por níveis séricos de peptídeo C elevados ou controlo adequado da diabetes, durante pelo menos 2 anos, sem necessidade de iniciar insulina ou necessidade de dose baixa (<0,5 unidades/kg/dia) sem cetoadicose com a sua omissão); estas três últimas características distinguíveis da DM tipo 1.² A ausência de insulinoresistência é o principal fator diferenciador da DM tipo 2.^{2,10} Embora classicamente a idade constituísse um critério para o diagnóstico de MODY, atualmente sabe-se que uma idade superior não deve ser critério de exclusão, uma vez que na prática clínica surgem doentes adultos com MODY erradamente diagnosticados como DM tipo 2.

Cada subtipo de MODY apresenta características clínicas, genéticas e metabólicas únicas de acordo com os órgãos em que os genes mutados se expressam.⁴ O subtipo MODY 6, descrito pela primeira vez por Malecki *et al* em 1999,¹¹ resulta da mutação do gene *NEUROD1*, condicionando a formação do fator de transcrição *NEUROD1*. O *NEUROD1* está presente não só nos ilhéus pancreáticos mas, também, no sistema nervoso central e perifé-

rico, sendo responsável pela ativação da transcrição da insulina na presença de hiperglicemia, pela ativação dos promotores do SUR1, GCK e PAX6, moléculas importantes na manutenção da homeostasia glicémica, e pela diferenciação do pâncreas endócrino.^{8,12} Nos casos em que esta mutação está presente em homozigotia pode originar diabetes neonatal, atraso cognitivo, hipoplasia cerebelosa e ataxia, miopia e disfunção retiniana e/ou surdez neurossensorial.^{8,13}

Em 2019, Horikawa e Enya identificaram a existência de 20 famílias com mutação no gene *NEUROD1*, num total de 86 portadores,⁸ e Abreu G *et al*¹⁴ descreveu o primeiro caso de MODY 6 na América Latina. Mais recentemente, Bouillet *et al*¹⁵ e Brodosi *et al*¹⁶ identificaram 2 famílias MODY 6 com uma nova variante. Assim, até ao relato deste caso, estavam descritos na literatura 24 casos-index de MODY 6, subjacentes a 18 mutações do gene *NEUROD1*, que podem ser consultados em pormenor na Tabela 2.^{8,12-16}

O caso descrito permitiu identificar uma nova variante no gene *NEUROD1*, a p.Arg109Gly, que provavelmente afeta o domínio de união da proteína NEUROD1 ao DNA.¹¹ Dado que esta variante não existe nas bases de dados da população geral, que a sua avaliação *in silico* a classifica como patogénica, e que está presente quer na doente quer na sua mãe, ambas com fenótipo clínico compatível com MODY, esta variante foi considerada como sendo responsável pelo diagnóstico de diabetes MODY 6. Em Portugal, este caso clínico corresponde ao primeiro caso publicado de DM MODY 6.

Relativamente ao perfil fenotípico desta doença, a heterogeneidade e o pequeno número de indivíduos afetados apenas permite traçar algumas características comuns: a idade de apresentação superior ao tipicamente associado ao MODY (da adolescência até à 6^a-7^a décadas de vida),^{8,11} a penetrância incompleta (apenas 83% dos portadores), especialmente em europeus,¹⁰ a aparente dominância do sexo feminino (2 vezes mais frequente) e de herança materna, e ainda, uma aparente maior prevalência de excesso de

Tabela 2. Descrição epidemiológica e clínica das variantes NEUROD1 - MODY 6 descritas na literatura.

Variante NEURO-D1	Referência Bibliográfica	Origem MODY	Informações relativas ao Caso-index que levou à identificação de cada variante							MODY(s) na Família	Alterações neurológicas associadas à variante
			Sexo	Idade ao Diagnóstico	IMC (Kg/m ²)	Peptídeo C (ng/mL ou pmol/L)	HbA1c %	Terapêutica Atual	Complicações Crônicas da Diabetes		
p.Arg111Leu NM_002500.4:c.332G>T	Malecki <i>et al</i> 1999 DOI:10.1038/15500	Europa	F	40 anos	29,9	0,9 ng/ml	n.d.	Insulina	Não	M3:F3	Não
p.His206fs*38 NM_002500.4:c.616_617insC	Malecki <i>et al</i> 1999 DOI:10.1038/15500	Europa	F	33 anos	25,2	<0,2 ng/ml	n.d.	Insulina	Não	M3:F4	Não
	Horikawa <i>et al</i> 2018 DOI:10.1111/pedi.12553	Japão	F	12 anos	18,6	0,46 ng/ml	6	Insulina	Não	M1:F2	Não
p.His206Thrfs*56 NM_002500.4:c.616delC	Horikawa <i>et al</i> 2018 DOI:10.1111/pedi.12553	Japão	F	14 anos	16,3	0,44 ng/ml	10,9	Insulina + ADO	Não	M0:F2	Não
p.Pro245Argfs*17 NM_002500.4:c.734delC	Horikawa <i>et al</i> 2018 DOI:10.1111/pedi.12553	Japão	F	11 anos	n.d.	n.d.	n.d.	Insulina	Atraso no desenvolvimento; displasia do hipocampo	M0:F2	Atraso no desenvolvimento
p.Lue157Arg NM_002500.4:c.470T>G	Horikawa <i>et al</i> 2018 DOI:10.1111/pedi.12553	Japão	F	10 anos	n.d.	n.d.	n.d.	Insulina + ADO	Nefropatia	0	n.a.
p.His241Gln NM_002500.4:c.723C>G	Gonsorčiková <i>et al</i> 2008 DOI:10.1111/j.1399-5448.2008.00379.x	República Checa	F	20 anos	34	1540 pmol/L	n.d.	Insulina	Nefropatia, Retinopatia e Neuropatia diabética	M3:F4	Não
		M	30 anos	36,8	1262 pmol/L	n.d.	Insulina + ADO	Não			
	A. Chapla <i>et al</i> 2014 DOI:10.1111/cen.12541	Índia	M	28 anos	22,8	n.d.	n.d.	ADO (SU)	n.d.	0	n.a.
			F	24 anos	39,7	n.d.	n.d.	ADO (MTF + SU)	n.d.		n.a.
p.Glu59Gln NM_002500.4:c.175G>C	A. Chapla <i>et al</i> 2014 DOI:10.1111/cen.12541	Índia	M	30 anos	19,3	n.d.	n.d.	ADO (SU)	n.d.	0	n.a.
c.-162G>A NM_002500.4:c.-162G>A	A. Chapla <i>et al</i> 2014 DOI:10.1111/cen.12541	Índia	M	30 anos	27,5	n.d.	n.d.	ADO (MTF + SU)	n.d.	0	n.a.
p.Ala322Asn NM_002500.4:c.964_965delinsAA	N. Plengvidhya <i>et al</i> 2009 DOI:10.1111/j.1365-265.2008.03397.x	Tailândia	F	14 anos	22	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	M0:F3	n.d.
p.Glu110Lys NM_002500.4:c.328G>A	Kristinsson <i>et al</i> 2001 DOI:10.1007/s001250100016	Islândia	n.d.	33 anos	24,1	n.d.	7,6	n.d.	n.d.	M2:F12	Não
p.Arg103Pro NM_002500.4:c.308G>C	Szopa <i>et al</i> 2016 DOI:10.1016/j.ejmg.2016.01.002	Polónia	M	23 anos	28	n.d.	n.d.	Insulina	Não	M1:F6	Não
p.Ser159Pro NM_002500.4:c.475T>C	Liu <i>et al</i> 2007 DOI:10.1007/s11010-007-9463-0	China	M	27 anos	23,7	3,0 ng/ml	n.d.	ADO	n.d.	M3:F1	n.d.
p.Asp122Glyfs*12 NM_002500.4:c.364dupG	Rubio-Cabezas <i>et al</i> 2010 DOI:10.2337/db10-0011	Paquistão	F	33 anos	normal	n.d.	n.d.	ADO (SU)	n.d.	0	Diabetes neonatal em homozigotia
p.Leu143Alafs*55 NM_002500.4:c.427_428del	Rubio-Cabezas <i>et al</i> 2010 DOI:10.2337/db10-0011	Hungria	M	68 anos	n.d.	n.d.	n.d.	Dieta	n.d.	0	Diabetes neonatal em homozigotia
p.Ile150Asn NM_002500.4:c.449T>A	Demirbilek <i>et al</i> 2018 DOI:10.1111/pedi.12669	Turquia	M	52 anos	25,7	n.d.	8,2	Insulina	n.d.	0	Diabetes neonatal em homozigotia
p.Pro197His NM_002500.4:c.590C>A	Agladioglu <i>et al</i> 2016 DOI:10.1515/jpem-2015-0039	M		12 anos	n.d.	n.d.	5,5	Dieta	Hipoplasia hipofisária	0	n.a.
		M		12 anos	n.d.	n.d.	6,3	Dieta	Epilepsia		n.a.
p.Phe256Leufs*2 NM_002500.4:c.766_767del	Abreu <i>et al</i> 2019 DOI:10.1002/mgg3.989	Brasil	M	25 anos	28,9	doseável	6,5	ADO	Não	M1:F2	Não
p.Met114Leu NM_002500.4:c.340A>C	B. Bouillet <i>et al</i> 2019 DOI:10.1016/j.diabet.2020.03.001	França	M	16 anos	26,8	1,8 ng/ml	7,3	Insulina	Nefropatia, Retinopatia e Neuropatia diabética	M1:F2	Não
		Itália	M	25 anos	21,7	0,4 ng/ml	n.d.	Insulina + ADO			Não
p.Arg109Gly NM_002500.4:c.325C>G	Caso em descrição	Portugal	F	32 anos	21,8	1,3 ng/ml	9,7	Insulina + ADO	Não	M0:F2	Não

ADO: Antidiabéticos orais; F: Feminino; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IMC: índice de massa corporal; M: masculino; MTF: metformina; n.a.: informação não aplicável; n.d.: informação não disponível; PepC: Peptídeo C, valor de referência 1,1-4,4 ng/mL ou 260 - 1270 pmol/L; SU: Sulfonilureia.

peso e obesidade neste subtipo de MODY.⁸ Relativamente ao tratamento a instituir, a insulina é a mais comumente utilizada.⁸ Contudo, dada a sua penetrância incompleta, parece ser também eficaz o tratamento com medidas de estilo de vida ou ADO,^{8,11} preconizado em até metade dos doentes¹² e com segurança, como descreve Abreu G *et al*¹³ num caso inicialmente tratado com insulina e, posteriormente, com glimepirida e metformina, com con-

trol glicémico satisfatório.

O caso clínico MODY 6 aqui descrito traduziu-se no desenvolvimento de diabetes em idade jovem e com rápida progressão para insulinopenia. A doente apresentou um desenvolvimento normal, sem evidência de compromisso de outros órgãos, nomeadamente a nível cerebral, ocular ou auditivo. Adicionalmente, a mãe da doente também não apresenta evidência de compromisso de

outros órgãos além do pâncreas, e o seu tipo de DM foi reformulado. Não há descrição de diabetes neonatal na família. A demora na confirmação do diagnóstico prendeu-se com o acesso demorado ao estudo genético.

Face ao pequeno número de casos MODY 6 descritos na literatura, alguns aspetos referentes às características fenotípicas e à abordagem farmacológica mais adequada necessitam ainda de ser extensamente investigados.

Assim, dada a sua raridade e heterogeneidade clínica (ausência de comportamento típico e sobreposição de características clínicas com outros tipos de diabetes), difícil reconhecimento por parte do clínico e desigual disponibilidade do estudo genético a nível mundial, a MODY constitui um distúrbio frequentemente subnotificado e/ou erradamente classificado. Contudo, a melhor orientação clínica e terapêutica está intrinsecamente dependente de um correto diagnóstico. Desta forma, os autores pretendem reforçar a importância do estudo genético no seu diagnóstico diferencial e procuram sensibilizar para a valorização do perfil clínico da doença, aspetos essenciais para uma melhor abordagem do doente e para a aplicabilidade da medicina de precisão nos doentes com diabetes.

Contributorship statement / Declaração de contribuição:

AOC: recolha e análise dos dados, escrita do texto, revisão e aprovação final.

HGS: recolha e análise dos dados, revisão do texto e aprovação final.

VCP: revisão do texto e aprovação final.

AFR: recolha e análise dos dados e aprovação final.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes*. 1975;24:44-53.
2. Naylor R, Knight Johnson A, del Gaudio D. Maturity-Onset Diabetes of the Young Overview. 2018 May 24. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle: University of Washington, Seattle; 1993–2022.
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;53:2504-8. doi: 10.1007/s00125-010-1799-4.
4. Skoczek D, Dulak J, Kachamakova-Trojanowska N. Maturity onset diabetes of the young-new approaches for disease modelling. *Int J Mol Sci*. 2021;22:7553. doi: 10.3390/ijms22147553.
5. Ilharco M, Silva Nunes J. Maturity-Onset Diabetes of the Young: Um Tipo de Diabetes Ainda Subdiagnosticado na Prática Clínica. *Rev Port Diab*. 2018;13:49-61.
6. Kleinberger JW, Pollin TI. Undiagnosed MODY: Time for Action. *Curr Diab Rep*. 2015;15:110.
7. Alvelos MI, Gonçalves CI, Coutinho E, Almeida JT, Bastos M, Sampaio ML, et al. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) in Portugal: Novel GCK, HNFA1 and HNFA4 Mutations. *J Clin Med*. 2020;9(1):288. doi: 10.3390/jcm9010288.
8. Horikawa Y, Enya M. Genetic Dissection and Clinical Features of MODY6 (NEUROD1-MODY). *Curr Diab Rep*. 2019;19:12. doi: 10.1007/s11892-019-1130-9.
9. Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, Philipson LH. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:237-50. doi: 10.1210/clinem/dgaa710.
10. Lachance CH. Practical aspects of monogenic diabetes: a clinical point of view. *Can J Diabetes*. 2016;40:368-75. doi: 10.1016/j.jcjd.2015.11.004.
11. Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, Fields L, Doria A, Orban T, et al. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet*. 1999;23:323-8. doi: 10.1038/15500.
12. Delvecchio M, Pastore C, Giordano P. Treatment Options for MODY Patients: A Systematic Review of Literature. *Diabetes Ther*. 2020;11:1667-85. doi: 10.1007/s13300-020-00864-4.
13. Rubio-Cabezas O, Minton JA, Kantor I, Williams D, Ellard S, Hattersley AT. Homozygous mutations in NEUROD1 are responsible for a novel syndrome of permanent neonatal diabetes and neurological abnormalities. *Diabetes*. 2010;59:2326-31. doi: 10.2337/db10-0011.