

DIABETES MONOGENICA MODY 2 ESTUDIO GENÉTICO-MOLECULAR

Actualizado en Mayo 2022 por BQ Constanza Ley
Revisado por TM Ligia Valdivia y Aprobado por Dra. Marcela Lagos

Código del Examen : 2436

Nombres del Examen : Gen GCK Diabetes MODY 2, Secuenciación completa del gen Diabetes Monogénica MODY 2, Estudio Genético-Molecular
Secuenciación Gen GCK
Secuenciación Gen Glucoquinasa
Secuenciación Gen Hexoquinasa 4

Laboratorios de Procesamiento	Laboratorio	Días de Procesamiento	Plazo de Entrega de Resultados
	Biología Molecular (Biología Molecular)	Lunes a Viernes	20 días hábiles

Preparación del Paciente : No requiere

Muestra Requerida :  Sangre completa
Recolectar en 1 tubo tapa lila (EDTA), volumen mínimo 5 ml.

NOTA: Se requiere envío de copia de la orden médica

Muestra Opcional: Consultar al fono 223548515

Estabilidad de la Muestra	Muestra	T° Ambiente (20 - 25 °C)	Refrigerada (2 - 8 °C)	Congelada (-20°C)
	Sangre Total con EDTA	3 días	1 mes	No aplica

Condiciones de Envío al Laboratorio : *Dentro de Santiago y en el día
Sangre Total con EDTA: Ambiente SI/ Refrigerada SI/ Congelada NO
Muestra Opcional: Ambiente SI/ Refrigerada SI/ Congelada NO

*Desde fuera de Santiago
Sangre Total con EDTA: Ambiente SI/ Refrigerada SI/ Congelada NO
Muestra Opcional: Ambiente SI/ Refrigerada SI/ Congelada NO

**Sólo si el tiempo de traslado cumple con la estabilidad de la muestra.*

Método Utilizado¹ : Secuenciación de Sanger bidireccional de los exones 1a al 10 del gen GCK, incluyendo las uniones intrón-exón.
En caso de no encontrar variantes patogénicas por secuenciación se complementa estudio mediante MLPA (multiple ligation-dependent probe amplification) con reactivos comerciales MRC-Holland® para determinar presencia de deleciones o duplicaciones en el gen GCK.

Intervalos de Referencia² : No aplica

Valor Crítico : No aplica

Parámetros de Desempeño³

: En un estudio realizado en nuestra institución, se encontraron variantes heterocigotas en el gen glucoquinasa (GCK) en 5/8 pacientes (62,5%) con sospecha de MODY2. En tres de éstos (37,5%), se identificó la variante p.Arg191Gln reportada previamente en tres familias chilenas no relacionadas. En los otros dos, se identificaron las variantes p.His50Tyr y p.Ile126Thr, siendo ésta última, una variante nueva. Los pacientes sin variante (37,5%) no presentaron delección total o parcial del gen.

Información Clínica^{2,4,5}

: La diabetes monogénicas dan cuenta del 2% de todos los casos de diabetes. Hasta un 50% de éstas, se deben a variantes heterocigotas en el gen GCK (variantes sin sentido, con pérdida de sentido, pequeñas inserciones/duplicaciones y en los sitios de splicing). El 3,5% de los afectados con MODY2 presentan delección parcial o total del gen.

Indicaciones:

- Glicemia de ayuno alterada o intolerancia a la glucosa en paciente joven (menos de 25 años), con historia familiar de diabetes.
- Hiperglicemia leve familiar, especialmente si es de inicio en período de recién nacido o infancia.
- Hiperglicemia leve con discreto incremento en la glicemia post sobrecarga
- Diabetes Mellitus aparentemente tipo 2, de inicio precoz (antes de los 25 años) muy bien controlada.
- Hiperglicemia de ayuno en un niño.
- Familiares de primer grado (padres, hermanos o hijos) de un paciente confirmado MODY 2.

Interpretación de resultados:

- Sin variante observada

Resultado: c.[=];[=]

[=] (indica que la secuencia observada es idéntica a la secuencia de referencia (sin cambio, Wild Type))

Conclusión: El/La paciente no presenta variantes patogénicas en el gen GCK.

Comentario: Se utilizó la metodología MLPA para analizar las variaciones en el número de copias de los exones 1 al 10 del gen GCK. Con esta técnica se observaron 2 copias del gen, indicando que el/la paciente presenta un número de copias normal.

- Con variante observada

Con una variante

Resultado: c.[Mut] ; [=]

p.[Mut] ; [=]

[=] (indica que la secuencia observada es idéntica a la secuencia de referencia (sin cambio, Wild Type))

Conclusiones: El/La paciente presenta la variante(clasificación) p.____ en forma heterocigota en las regiones estudiadas del gen GCK.

Comentarios: Se indica si la variante ha sido reportada y la evidencia disponible a la fecha que respalda su clasificación.

Con dos variantes (la misma)

Resultado: c.[Mut];[Mut]

p.[Mut];[Mut]

Conclusiones: El/La paciente presenta la variante (clasificación) p.____ en forma homocigota el gen GCK.

Comentarios: Se indica si la variante ha sido reportada y la evidencia disponible a la fecha que respalda su clasificación.

Con dos variantes (distintas)

Resultado: c.Mut1(;)Mut2

p.Mut1(;)Mut2

Conclusiones: El/La paciente presenta la variante (clasificación) p.____ y la variante (clasificación) p.____ ambas en forma heterocigota en el gen GCK.

Comentarios: Se indica si las variantes ha sido reportadas y la evidencia disponible a la fecha que respalda su clasificación.

Puesto que este método no identifica la fase en la que se encuentran estas variantes se recomienda realizar estudio a los padres.

NOTAS:

- Se informa con nomenclatura según recomendaciones de Human Genome Variation Society (HGVS), www.HGVS.org. Las variantes detectadas se clasifican de acuerdo a la guía ACMG-AMP del 2015 (PMID: 25741868) y la evidencia disponible a la fecha del informe. No se reportan variantes benignas ni probablemente benignas.
- La ausencia de variantes reportables (patogénicas, probablemente patogénicas y de significado incierto) en la región estudiada no descarta que se encuentren en regiones no estudiadas del gen GCK por esta prestación.
- Para una adecuada interpretación de los resultados es necesario considerar los hallazgos clínicos. Frente a resultados con alteraciones, se recomienda consejo genético.

Factores Interferentes:

Sangre tomada con Heparina inhibe la PCR

Referencias

1. Yokota I, Moritani M, Nishisho K, Miyoshi T, Kotani Y, Kagami S. (2011) Detection of glucokinase gene defects in non-obese Japanese children diagnosed with diabetes by school medical examinations. *Endocrine Journal*. 58(9):741-6.
2. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley A. (2008). Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia*. 51(4): 546-53.
3. Codner E, Rocha A, Deng L, Martínez A, Godoy C, Mericq V, Chung W. (2009). Mild fasting hyperglycemia in children: high rate of glucokinase mutations and some risk of developing type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*. 10(6): 382-8.
4. Osbak K, Colclough K, Saint-Martin C, Beer N, Bellanné-Chantelot C, Ellard S, Gloyn A. (2009). Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycaemia. *Human Mutation*. 30(11):1512-26
5. Ellard S, Thomas K, Edghill E, Owens M, Ambye L, Cropper J, Little J, Strachan M, Stride A, Ersoy B, Eiberg H, Pedersen O, Shepherd M, Hansen T, Harries L, Hattersley A. (2007). Partial and whole gene deletion mutations of the GCK and HNF1A genes in maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia*. 50(11):2313-7