



## 9 - ESPECTRO CLÍNICO ASOCIADO A VARIANTES PATOGENICAS DEL GEN RFX6 EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS/AFECCIÓN MULTISISTÉMICA

M. Gomes Porras<sup>1</sup>, A.C. Barreda Bonis<sup>2</sup>, J. Guerrero Fernández<sup>2</sup>, A. Carcavilla Urqui<sup>2</sup>, L. Salamanca Fresno<sup>2</sup>, D. Meneses González<sup>1</sup>, I. González Casado<sup>2</sup> y Á. Campos Barros<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología Pediátrica; <sup>3</sup>Sección de Endocrinología Molecular. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Instituto de Investigación Sanitaria (IdiPAZ). CIBER de Enfermedades Raras (U753). ISCIII. Hospital Universitario La Paz. Madrid

### Resumen

**Introducción:** El gen *RFX6* codifica un factor transcripcional esencial para el desarrollo de células pancreáticas y secreción insulínica. Mutaciones en homocigosis/heterocigosis compuesta causan el Síndrome de Martínez-Frías (SMF), de pronóstico infausto, mientras que, en heterocigosis la afectación multisistémica es variable.

**Objetivos:** Caracterizar clínica, bioquímica y molecularmente una serie de casos de DM con variantes en *RFX6*.

**Métodos:** Estudio transversal de 9 pacientes con DM y variantes en *RFX6* identificadas por panel NGS MonDiabV3 (385 genes), en seguimiento hospitalario en varias comunidades autónomas españolas.

**Resultados:** 4/9 pacientes (44,4%) presentaron variantes patogénicas con herencia AR. 3 casos neonatales producto de padres consanguíneos, desarrollaron SMF: 100% con CIR, DM neonatal (DMN), malrotación y atresia intestinal, hipoplasia pancreática y agenesia vesicular, 33,3% dilatación del colédoco y vía biliar intrahepática, 33,3% atresia de vía biliar extrahepática y páncreas anular. La única sobreviviente recibió un trasplante multivisceral. El caso en heterocigosis compuesta presentó páncreas anular intervenido en el periodo neonatal, debut diabético a los 10 años y obstrucción intestinal. El 66,6% restante (n = 5) presentó variantes patogénicas o probablemente patogénicas en heterocigosis, 39,4 ± 21 años, IMC 25,3 ± 1,3 Kg/m<sup>2</sup>, debut diabético en forma de hiperglucemia simple con clínica cardinal a los 31,2 ± 15,3 años. 20% presentaron RDNP y atresia duodenal intervenida en el periodo neonatal e insuficiencia pancreática exocrina.

**Conclusiones:** Sospechar clínicamente el SMF ante cuadros de DMN y malformaciones digestivas, sobre todo en familias consanguíneas. En heterocigosis, la penetrancia y expresividad de las variantes de *RFX6* es variable, con transmisión AD característica de la diabetes monogénica, siendo indispensable el estudio morfológico hepatobiliopancreático y de función pancreática endocrina-exocrina para su caracterización clínica.