



## P-115 - DIABETES MODY 2 CON FENOTIPO NO CONCORDANTE ASOCIADA A UNA VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO EN EL RECEPTOR DE SULFONILUREAS SUR1

M. Hernández<sup>a</sup>, C. López-Cano<sup>a</sup>, J. Blanco<sup>b</sup>, J. Oriola<sup>b</sup>, L. Gutiérrez<sup>a</sup>, C. Mizab<sup>a</sup> y A. Lecube<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida. <sup>b</sup>Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

### Resumen

**Objetivos:** Estudio etiopatogénico de un caso de diabetes no autoinmune diagnosticada en la juventud.

**Material y métodos:** Paciente mujer de 33 años diagnosticada de diabetes mellitus a los 23 años mediante una SOG 75g realizada 3 meses posparto (diabetes gestacional). En el momento del diagnóstico, IMC 21 kg/m<sup>2</sup> y autoinmunidad pancreática (Ac-GAD y Ac-IA2) negativa. La paciente permanece asintomática, con glucemias optimizadas y HbA1c < 6,5% hasta los 26 años. Inició entonces tratamiento con múltiples dosis de insulina por poliuria y polidipsia de 8 meses de evolución y glucemia de 218 mg/dl con HbA1c de 8,0%. Actualmente necesita insulino terapia a razón de 0,5 U/kg/día (HbA1c promedio 6,6%). Se realizó estudio genético (MASTR MODY de Agilent) con capacidad para detectar mutaciones y CNVs en las regiones codificantes de los genes *ABCC8*, *GCK*, *HNF1A*, *HNF4A*, *HNF1B*, *INS* y *KCNJ11*.

**Resultados:** Se observó un cambio descrito como causante de MODY2 en el gen *GCK*, c.370G> A; p.D124N en heterocigosis. Se observó también un cambio, c.2210T> C; p.V737A en heterocigosis en el gen *ABCC8*. Este cambio está situado en el nuclear binding fold 1 (NBF1), cerca de la región de unión del ATP (ATP1: aminoácidos 713-720). Hay cambios de aminoácidos cercanos (p.Val607Met, p.Trp688Arg, p.Asn780Ser, p.Asp810Asn) descritos como causantes de diabetes. El programa "in silico" MutationTaster la predice como patogénica. Sin embargo, el cambio de aminoácido no confiere un cambio de polaridad y ambos aminoácidos (Val y Ala) carecen de carga. Según los criterios del *American College of Medical Genetics 2015* se considera como una variante de significado incierto (VUS). Se realizó una SOG 75g a la paciente y sus familiares (padre, madre y hermano) así como estudio genético de las alteraciones encontradas (tabla). Ante la posibilidad de que la VUS en *ABCC8* sea la causante del fenotipo de la paciente se realiza prueba terapéutica con sulfonilureas, con monitorización continua de glucosa pre y post prueba, cuyos resultados están pendientes.

Resultados de glucemia/péptido C tras SOG 75g y estudio genético en probando y familiares

	Glucemia 0' (mg/dl)	Glucemia 60' Péptido C (pmol/l)	Glucemia 90' Péptido C	Glucemia 120' Péptido C	Mutación <i>GCK</i>	Mutación <i>ABCC8</i>
Probando	118 0,015	316 0,036	383 0,056	481 0,088	+	+
Hermano	106 0,293	199 1,760	134 1,930	128 1,200	+	-
Madre	92 0,588	185 2,400	145 2,950	101 2,600	-	+
Padre	123 0,476	139 2,180	126 2,230	114 1,820	+	-

**Conclusiones:** La diabetes mellitus es una enfermedad heterogénea y su correcto diagnóstico tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas. El estudio genético mediante paneles, tendencia actual en el genotipado de la diabetes, puede aportar información adicional de importancia clínica pero a veces de difícil interpretación.