



## P-083 - ESPECTRO CLÍNICO ASOCIADO A VARIANTES EN EL GEN PDX1 EN PACIENTES CON SOSPECHA DE DIABETES MONOGENICA. UN ESTUDIO TRANSVERSAL

R.M. García Moreno<sup>a</sup>, M. Gomes Porras<sup>b,c</sup>, N. González Pérez de Villar<sup>a</sup> y Á. Campos Barros<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Diabetes, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>b</sup>Hospital Universitario Regional de Málaga, Málaga. <sup>c</sup>Sección de Endocrinología Molecular, Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Instituto de Investigación Sanitaria (IdiPAZ), Hospital Universitario La Paz, CIBER de Enfermedades Raras (U753), ISCIII, Madrid.

### Resumen

**Introducción:** El gen *PDX1* codifica un activador transcripcional de genes implicados en el desarrollo pancreático y la secreción insulínica dependiente de glucosa. Mutaciones en heterocigosis en *PDX1* son causantes de PDX1-MODY (MODY4; OMIM **606392**).

**Objetivos:** Caracterizar clínica, bioquímica y molecularmente pacientes con sospecha de diabetes MODY con variantes en *PDX1* en seguimiento endocrinológico en un Hospital de tercer nivel de Madrid durante el periodo enero 2020-diciembre 2021.

**Material y métodos:** Estudio transversal que incluyó 153 pacientes adultos con sospecha de diabetes monogénica mediante panel de NGS de diseño propio, (MonDIABV1-4) dirigido al análisis de hasta 482 genes implicados en disglucemias. Las variantes detectadas se clasificaron según criterios ACMG y fueron priorizadas utilizando criterios de confianza y calidad, cobertura (20x/pb > 95%), frecuencia alélica en población control < 1% (gnomAD controls), impacto ("missense", "nonsense", "frameshift", "splicing effect") y predicción *in silico* de patogenicidad (CADD V1,4, score > 20). Los datos cuantitativos se expresaron mediante media  $\pm$  desviación típica y los datos cualitativos en forma de frecuencias absolutas y porcentajes.

**Resultados:** 3/153 pacientes (2%), todas mujeres, de  $51,3 \pm 13,2$  años e IMC  $20,6 \pm 9,8$  Kg/m<sup>2</sup>, presentaron variantes deletéreas en *PDX1* en heterocigosis. Las dos primeras, no relacionadas entre sí, comparten la variante NM\_000209,4:c.770G>A, p.(Arg257Gln), (ACMG:VUS), no descrita previamente, y la tercera presenta la variante NM\_000209,4:c.97C>A, p.(Pro33Thr) (ACMG: probablemente patogénica), descrita anteriormente en al menos tres ocasiones y caracterizada funcionalmente. La tercera paciente presentó además otra variante probablemente patogénica en el gen *ABCC8*: NM\_000352,6:c.4607C>T, p.(Ala1536Val), por lo que se trata de una diabetes tipo MODY de probable origen digénico. Las tres pacientes tenían antecedentes familiares de DM, presentaron debut diabético a los  $49 \pm 12,8$  años en forma de hiperglucemia simple sin clínica cardinal, autoinmunidad pancreática negativa, péptido C  $2,8 \pm 2,0$  ng/ml, HbA<sub>1c</sub> inicial de  $5,8 \pm 0,7\%$  y actual de  $6,2 \pm 1,1\%$ , perfil lipoproteico normal. La tercera paciente, con mutaciones en *PDX1* y *ABCC8*, presentó mayor hiperglucemia y necesidad de tratamiento farmacológico con

hipoglucemiantes no insulínicos (HNI). Las otras dos en tratamiento con medidas higiénico-dietéticas y ninguna ha desarrollado por el momento complicaciones agudas ni crónicas de la diabetes tras  $2,3 \pm 0,4$  años de evolución. En todos los casos, el diagnóstico de DM fue incidental e inicialmente fueron erróneamente catalogadas de DM tipo 2 (los 2 casos que comparten la variante de PDX1) o diabetes gestacional (DG) en el tercero, con un retraso en el diagnóstico molecular de  $2 \pm 0,8$  años.

**Conclusiones:** PDX1-MODY es extremadamente infrecuente con presentación muy variable. En nuestros casos, se caracteriza por hiperglucemia leve bien controlada con medidas dietéticas y/o HNI, sin incidencia de complicaciones agudas ni crónicas de la diabetes a corto plazo. La asociación de variantes en distintos genes implicados con disglucemias se relaciona con peor control metabólico y podría modificar su curso clínico.