



Endocrinología, Diabetes y Nutrición



P-041 - HIPERINSULINISMO Y DIABETES DEBIDOS A MUTACIONES DOMINANTES EN EL GEN *ABCC8*

R. Martínez Salazar^a, A. Aguayo^a, I. Urrutia^b, L. Castaño^a y Grupo Español de Hiperinsulinismo Congénito^a

^aBiocruces, Barakaldo. ^bInstituto de Investigación Biocruces, Barakaldo.

Resumen

Introducción: El hiperinsulinismo congénito (HI) es la causa más frecuente de hipoglucemias persistente en la infancia. En la mayoría de los casos se diagnostica antes del primer año de vida. Es una enfermedad heterogénea con un componente genético importante. La causa más frecuente son mutaciones recesivas o dominantes en el gen *ABCC8* que codifica una de las subunidades de los canales de potasio dependientes de ATP (SUR1) y producen una pérdida de función. Generalmente las mutaciones recesivas inactivantes causan un HIC severo, mientras que mutaciones en heterocigosis de carácter dominante conllevan un fenotipo leve.

Objetivos: Caracterizar genéticamente 7 familias con hiperinsulinismo por mutaciones dominantes en *ABCC8*.

Material y métodos: Se estudia el fenotipo y la genética en pacientes con hiperinsulinismo y en sus familiares. Se realiza el estudio genético por NGS y/o secuenciación Sanger convencional.

Resultados: Se han identificado en 7 familias mutaciones dominantes (en heterocigosis) en el gen *ABCC8*. Todos los casos presentaron un HI leve. Dos pacientes heredan las mutaciones (p.Asp310Asn y p.Ile901Phe) de sus padres asintomáticos. Un caso con una mutación *de novo* (p.Thr1516Ala), presentó hipoglucemia transitoria que ha progresado a diabetes más tarde en la infancia. Tres casos heredan la mutación por vía materna. El paciente con la mutación heterocigota en *ABCC8* p.Tyr1354Asn, hereda la mutación de su madre y su abuela diagnosticadas de diabetes. El lactante de 3 meses que presenta la mutación en *ABCC8* p.Glu1507Lys, la hereda de su madre que presentó hipoglucemias a los 13 meses, hipoglucemias no filiadas en la etapa adulta y diabetes gestacional. Además de la madre otros familiares afectados de diabetes por la vía materna también presentan la mutación. El neonato con HI y alteración en *ABCC8* p.Ile1512Thr, hereda la mutación de su madre que presentó diabetes gestacional y actualmente hipoglucemias esporádicas. Otro caso interesante es la paciente de 56 años que también presenta la mutación p.Ile1512Thr, con episodios de hipoglucemias recurrentes y crisis epilépticas. La alteración la hereda su hijo, que presentó hipoglucemias en la infancia, diabetes y obesidad en la adolescencia y actualmente hipoglucemias esporádicas.

Conclusiones: Los portadores de mutaciones dominantes en *ABCC8* presentan un fenotipo variable. Las mutaciones dominantes en *ABCC8* pueden causar hiperinsulinismo leve, pueden ser HI transitorios y/o progresar a diabetes en la edad adulta: Los portadores pueden presentar diabetes

gestacional y/o diabetes en etapas posteriores de la vida.