



# Endocrinología, Diabetes y Nutrición



## P-078 - RFX6 COMO GEN CANDIDATO DE DIABETES TIPO MODY: UN ESTUDIO TRANSVERSAL

M. Gomes Porras<sup>a</sup>, A.C. Barreda Bonis<sup>b</sup>, I. González Casado<sup>b</sup> y Á. Campos Barros<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Regional de Málaga, Málaga. <sup>b</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>c</sup>Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz y CIBER de Enfermedades Raras (U753), ISCIII, Madrid.

### Resumen

**Introducción:** El gen *RFX6* codifica un factor de transcripción esencial para el desarrollo pancreático y la secreción insulínica. Las mutaciones en homocigosis/heterocigosis compuesta causan el infrecuente cuadro clínico conocido como Síndrome de Martínez-Frías (SMF), mientras que, mutaciones en heterocigosis se asocian con DM y afectación multisistémica variable.

**Objetivos:** Describir el espectro clínico asociado a variantes patogénicas del gen *RFX6* en una cohorte de pacientes pediátricos y adultos con sospecha clínica de diabetes monogénica en seguimiento endocrinológico en un Hospital de tercer nivel de Madrid durante el periodo enero 2009-diciembre 2021.

**Material y métodos:** Estudio transversal y retrospectivo que incluyó 9 pacientes con sospecha de diabetes monogénica y variantes patogénicas en el gen *RFX6* identificadas por panel NGS MonDiabV3 (hasta 385 genes implicados en disglucemias) en seguimiento en el Servicio de Endocrinología y Nutrición o Endocrinología Pediátrica de un Hospital de tercer nivel de Madrid. Las variantes detectadas se clasificaron según criterios ACMG y se priorizaron utilizando criterios de confianza y calidad, cobertura ( $20x/pb > 95\%$ ), frecuencia alélica en población control 20).

**Resultados:** 9/513 pacientes (1,8%) con sospecha de diabetes monogénica presentaron variantes en el gen *RFX6*. 5/9 pacientes (66,6%) presentaron variantes patogénicas o probablemente patogénicas en heterocigosis,  $39,4 \pm 21$  años e IMC  $25,3 \pm 1,3$  Kg/m<sup>2</sup>. El 100% desarrolló DM insulino dependiente con debut en forma de hiperglucemia simple con clínica cardinal a los  $31,2 \pm 15,3$  años. Además, 40% presentó colestasis disociada, 20% atresia duodenal intervenida en el periodo neonatal, 20% insuficiencia pancreática exocrina y 20% RDNP. 4/9 pacientes con patrón de herencia autosómica recesiva. 3/4 pacientes con variantes en homocigosis, producto de padres consanguíneos, desarrollaron SMF: 100% con crecimiento intrauterino retrasado, DM neonatal (DMN) permanente, malrotación y atresia intestinal, hipoplasia pancreática y agenesia vesicular, 33,3% dilatación del colédoco y vía biliar intrahepática y 33,3% atresia de vía biliar extrahepática y páncreas anular. La única superviviente recibió un trasplante multivisceral a los 18 meses de vida consiguiendo resolución clínica completa. El caso en heterocigosis compuesta, con una variante patogénica y otra de significado incierto, presentó un fenotipo menos agresivo caracterizado por páncreas anular intervenido en el periodo neonatal, DM insulino dependiente con debut diabético a

los 10 años y obstrucción intestinal.

**Conclusiones:** En heterocigosis, la penetrancia y expresividad de las variantes de *RFX6* es variable, con transmisión autosómica dominante característica de la diabetes monogénica. *RFX6* constituye un buen gen candidato de diabetes tipo MODY, por lo que su análisis debe ser incluido en los paneles de NGS. Es indispensable el estudio morfológico de la vía hepatobiliopancreática y de función pancreática endocrina-exocrina para la caracterización clínica. Sospechar clínicamente el SMF ante cuadros de DMN que asocian malformaciones digestivas, especialmente en familias consanguíneas.