



# Endocrinología, Diabetes y Nutrición



## P-081 - UTILIDAD DE LAS TÉCNICAS DE SECUENCIACIÓN MASIVA EN EL ESTUDIO DE LA DIABETES MONOGENICA TIPO MODY. EXPERIENCIA EN EL ÁREA DE GESTIÓN SANITARIA SUR DE SEVILLA

J.I. Fernández Peña<sup>a</sup>, H.C. Macher<sup>b</sup>, J.A. Ariza Jiménez<sup>a</sup> y M.V. Cózar León<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Valme, Sevilla. <sup>b</sup>Servicio de Laboratorios Clínicos, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

### Resumen

**Objetivos:** Caracterización de los estudios de diabetes monogénica tipo MODY y aplicación de las técnicas de secuenciación masiva en el Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla.

**Material y métodos:** Durante el periodo 2017-2021 se realizaron en el servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital de Valme 140 estudios genéticos para el estudio de diabetes monogénica tipo MODY. De ellos 112 correspondieron a casos índices a los que se les hizo paneles de múltiples genes mediante técnicas secuenciación masiva o ensayos de nueva generación (Next Generation Sequencing-NGS). Se ha realizado un estudio descriptivo de las características demográficas, las variantes genéticas detectadas y de la repercusión de las mismas en el manejo clínico y terapéutico en los pacientes estudiados.

**Resultados:** En los 140 estudios realizados se detectaron 90 variantes genéticas en 72 pacientes. Los 112 casos índices fueron en su mayoría mujeres (77 M vs. 35 H) con una edad media de  $41,16 \pm 14,7$  años y un tiempo de evolución de la DM de 13,9 años. Según su diagnóstico el 34,82% estaban clasificadas como DM tipo 1, el 12,5% como diabetes gestacional y el 36,6% como DM monogénica. La edad media en el diagnóstico era  $26,78 \pm 13,04$  años, la mayoría tenía péptido C detectable (72,52%) y ausencia de autoinmunidad pancreática (88,39%). El 59,09% tenían antecedentes familiares de DM en al menos 2 generaciones. En los casos índice la realización de paneles con múltiples genes permitió detectar 72 variantes genéticas en 57 pacientes. 27 de esas variantes no estaban descritas en la literatura ni en las bases de datos consultadas. Fueron categorizadas como benignas un 1,75%, con significado clínico incierto el 80,7%, como probablemente patogénicas el 4,46% y patogénicas el 4,46%. Esta clasificación fue modificada tras correlacionar los resultados con parámetros clínicos y evolutivos pasando a categorizar las variantes con significado clínico incierto en un 26,31% de los casos, como probablemente patogénicas en un 36,84% y como patogénicas también en un 36,84%. La detección de la variante tuvo impacto clínico (modificación del tratamiento o inducción de cambios evolutivos) en un 42,59% de los casos. Entre las variantes detectadas destacaron por su frecuencia las observadas en los genes PDX1 (n = 6), INSR (n = 6), HNF4A (n = 5), TBC1D4 (n = 5), BLK (n = 5), ZFP57 (n = 5), ABBC (n = 4), KCNJ11 (n = 4), WFS1 (n = 4) y ALMS1 (n = 4).

**Conclusiones:** El desarrollo de la secuenciación masiva o ensayos de nueva generación (NGS) ha

permitido el análisis simultáneo de múltiples genes y la identificación de nuevas mutaciones asociadas al desarrollo de diabetes tipo MODY. Esto ha optimizado el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes diabéticos de nuestra área sanitaria con un uso eficiente de los recursos disponibles.