



## P-012 - AQUELLO QUE NO SE CONOCE, NO SE DIAGNOSTICA: PRINCIPALES DIABETES SINDRÓMICAS EN NUESTRA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

M. Gomes Porras, M.S. Ruiz de Adana Navas<sup>a</sup>, N. González Pérez de Villar<sup>b</sup>, A.C. Barreda Bonis<sup>b</sup>, I. González Casado<sup>b</sup>, J.M. Gómez Zumaquero<sup>c</sup> y Á. Campos Barros<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Regional de Málaga, Málaga, España. <sup>b</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. <sup>c</sup>FIMABIS-IBIMA (ECAI de Genómica), Málaga, España. <sup>d</sup>Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Instituto de Investigación Sanitaria (IDIPAZ), Málaga, España.

### Resumen

**Introducción:** El estudio genético molecular de la diabetes monogénica permite confirmar el diagnóstico clínico, adecuar el tratamiento, predecir el pronóstico, brindar asesoría genética a los familiares afectos e incluso realizar diagnóstico prenatal.

**Objetivos:** Caracterización clínica, bioquímica y molecular de una serie de casos de diabetes sindrómicas en seguimiento endocrinológico entre el año 2014-2022.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo, transversal y multicéntrico de 34 casos de diabetes sindrómicas confirmados genéticamente por panel de NGS. Las variantes detectadas fueron clasificadas según criterios ACMG y se priorizaron utilizando criterios de confianza y calidad, cobertura (pb 20x > 95%) frecuencia alélica en población control < 1% (gnomAD controls), impacto ("missense", "nonsense", "frameshift", "splicing effect") y predicción *in silico* de patogenicidad (CADD V1,46, score > 20).

**Resultados:** 17/34 casos presentaron diabetes mitocondrial (DMi), 94,1% con la mutación m.3243A>G en MT-TL1, 9 con MIDD (DM y sordera), 1 con MELAS (encefalomiopatía, acidosis láctica y pseudoictus), 4 con MIDD y MELAS y 3 con DM, además 8 y 5 presentaron miocardiopatía hipertrófica y nefropatía avanzada, respectivamente; 5/34 casos síndrome de Wolfram (SW), todos con DM y atrofia óptica (AO), 3 con hipoacusia neurosensorial (HNS), 2 con disfunción urológica y neuropsiquiátrica y 1 con diabetes insípida (DI) e hipogonadismo hipogonadotropo; 3/34 SW-like asociando AO (2/3) e HNS y DI (1/3); 4/34 síndrome de Martínez-Frías (SMF), 3/4 con variantes en homocigosis caracterizados por DM neonatal (DMN) y anomalías biliohepatopancreáticas, y el restante con variantes en heterocigosis compuesta presentando DM en la infancia y páncreas anular intervenido en la etapa neonatal. La única sobreviviente de SMF recibió un trasplante multivisceral; 1x de síndrome de Short (insulinorresistencia y talla baja); 1x Síndrome de microdeleción 17q12 (DM, ectasia piélica y alteraciones conductuales) y otro caso con variantes en homocigosis en POC1B (DM, obesidad y distrofia de conos y bastones). Los últimos 2/34 casos presentaron variantes en heterocigosis en RFX6 y PTF1A, por lo que su presentación clínica fue atípica, más leve.

**Conclusiones:** La asociación de DM y neurodegeneración (principalmente AO e HNS) o

miocardiopatía hipertrófica/nefropatía severa injustificadas por la evolución de la DM y de DMN o de inicio en la primera infancia con malformaciones biliohepatopancreáticas, justifica el estudio genético molecular de diabetes monogénica. Ante la sospecha clínica de DMi, inicialmente valorar la mutación m.3243A>G en MT-TL-1. En el SW, el inicio precoz de las manifestaciones se relaciona con fenotipos más agresivos. Evitar la metformina e iSGLT2 en la DMi y el SW, respectivamente. El trasplante multivisceral es el único tratamiento capaz de cambiar el curso fatal del SMF. *POC1B* puede ser un nuevo gen relacionado con DM y obesidad. *RFX6* y *PTF1A* constituyen buenos genes candidatos de diabetes tipo MODY, por lo que su análisis debe ser incluido en los paneles de NGS.