



O-18 - DESENMASCARANDO LA DIABETES MITOCONDRIAL: A PROPÓSITO DE 10 CASOS

M. Gómez Porras^a, R. García Moreno^a, D. Meneses González^b, N. González Pérez de Villar^a, L. Herranz de la Morena^a y Á. Campos Barros^c

^aEndocrinología y Nutrición, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ^bEndocrinología y Nutrición, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.
^cInstituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Resumen

Introducción: A pesar de los avances en el estudio genético molecular de la diabetes mellitus (DM), la baja sospecha clínica de diabetes mitocondrial conlleva a su infradiagnóstico y repercute negativamente en la atención sanitaria que reciben los pacientes y sus familias. La mutación m.3243A > G es la más prevalente y su expresión fenotípica es muy variable.

Objetivos: Caracterizar clínica, bioquímica y molecularmente diez casos de diabetes mitocondrial.

Material y métodos: Estudio descriptivo de diez pacientes con sospecha de diabetes mitocondrial en un Hospital de tercer nivel de Madrid con genotipado de la mutación m.3243A > G en el gen *MT-TL1* mediante High Resolution Melting (HRM) y cuantificación del grado de heteroplasmia en ADN mitocondrial de leucocitos de sangre periférica mediante HRM. En caso de estudio negativo para dicha mutación, se procedió a secuenciar todo el genoma mitocondrial y clasificar las variantes con ayuda de las bases de datos MITOMAP y VarSome.

Resultados: 90% (n = 9) presentó la mutación m.3243A > G en el gen *MT-TL1* en un grado de heteroplasmia del 11% (n = 1), 20% (n = 4) y 33% (n = 4). De éstos, 70% eran mujeres, edad media $53,3 \pm 12,2$ años (40-76), talla media $159 \pm 8,8$ cm (145-174) e IMC medio $22,5 \pm 4,9$ kg/m² (16,4-31). 55,5% (n = 5) presentó fenotipo de MIDD (MIM 520000), 33,3% (n = 3) de MIDD y síndrome MELAS (MIM 540000) y 11,1% (n = 1) DM aislada. La primera manifestación clínica fue la DM (66,6%), catalogada inicialmente como DM2 (55,5%) y DM1 (44,4%), hipoacusia neurosensorial (22,2%) y miopatía (11,1%). La edad media de debut diabético fueron $41,7 \pm 11,8$ años (27-65), 100% en forma de hiperglucemia simple y sin clínica cardinal en el 66,6%, HbA1c media $8,2 \pm 2\%$ (5,7-13), 66,6% con reserva pancreática conservada (péptido C $0,8$ ng/mL), 11,1% con antiGAD65 positivos, 66,6% con insulinoterapia ($0,51 \pm 0,11$ UI/Kg/día) y 33,3% con hipoglucemiantes no insulínicos (1/3 metformina). 33,3% y 22,2% desarrollaron nefropatía y neuropatía diabética, respectivamente. Entre las comorbilidades destacan, hipotiroidismo primario no autoinmune (33,3%), desnutrición calórica (33,3%), parto pretérmino (22,2%), miocardiopatía hipertrófica (33,3%), 1/3 en fase dilatada con trasplante cardíaco y fallecimiento por fibrilación ventricular, déficit de GH del adulto (22,2%), pubertad retrasada y esterilidad primaria (11,1%) y carcinoma papilar de tiroides multifocal BRAFV600 positivo (11,1%). Mientras que, un caso (11,1%) con diagnóstico de DM2 con metformina, HbA1c 5,9%, reserva pancreática conservada, HOMA-IR 9,1 e IMC 32, presentó la mutación m.4216T > C en el gen *MT-ND1* y m.7028 $\dot{\iota}$ T $\dot{\iota}$ > C en el gen *MT-CO1* asociadas con LHON (MIM 308905) e insulinoresistencia y DM2, respectivamente. El retraso diagnóstico fue de $7,1 \pm 3,5$ años (2-12).

Conclusiones: No hubo correlación entre el grado de heteroplasmia y el fenotipo expresado. La asociación de DM, incluso con antiGAD65 positivos, con hipoacusia y/o miopatía y/o el patrón de herencia materna en los antecedentes familiares deben hacernos sospechar el diagnóstico. Se debe evitar el tratamiento con metformina. El seguimiento debe ser multidisciplinar.