



O-018 - EXPERIENCIA EN NUESTRO MEDIO DE MODY SUBTIPO KLF11 (MODY 7). A PROPÓSITO DE DOS FAMILIAS

M. Gomes Porras, A.C. Barreda Bonis, I. González Casado y Á. Campos Barros

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Resumen

Introducción: La diabetes monogénica tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) presenta un patrón de herencia autosómico dominante. Actualmente se conocen 13 subtipos, de los cuales, el subtipo KLF11 (MODY7), representa menos del 1% de los casos.

Objetivos: Caracterización clínica y molecular de los primeros casos de MODY7 en un hospital de tercer nivel de Madrid.

Material y métodos: Estudio descriptivo de serie de casos de MODY7, mediante revisión de historias clínicas, confirmados genéticamente por panel NGS MonoDIAB_V1 (173 genes). Casos clínicos: varón caucásico de 7 años, producto de tercer embarazo controlado sin incidencias, consulta por hipoglucemias de ayuno sintomáticas. Destaca, IMC 16,3 (p47), alteración de la glucosa en ayunas (110 mg/dl) y de la tolerancia a la glucosa (163 mg/dl), HbA1c 5,7%, autoanticuerpos pancreáticos negativos, péptido C conservado (1,3 ng/ml), IGF y cortisol normales, ionotest negativo y test de ayuno suspendido a las 31h con glucemia venosa 50 mg/dl y cetonemia 3,3 mmol/l. Se identificó mutación en heterocigosis NM_003597.4 (KLF11):c.1039G> T, p.(Ala347Ser) en exón 3 de *KLF11* y variante NM_000208.2 (INSR):c.3034G> A, p.(Val1012Met) en exón 17 de *INSR*, heredadas desde el alelo paterno. En hermano (segundo embarazo) la misma mutación en *KLF11* y madre y primogénito no son portadores. Varón caucásico de 7,1 años, producto de primer embarazo complicado con oligoamnios, diabetes gestacional y preeclampsia, en seguimiento por parasomnias y trastorno por déficit de atención e hiperatividad y madre con enanismo hipofisario tratado con GH, consulta por hipersudoración nocturna (sin alteraciones en polisomnografía) e hipoglucemias de ayuno. Precisó ingreso hospitalario por clínica cardinal y glucemia capilar 546 mg/dl en el contexto de hipersudoración nocturna. Destaca, IMC 19,3 (p87), glucemias en rango, HbA1c 5,2%, autoanticuerpos pancreáticos negativos, péptido C disminuido (0,6 ng/ml), IGF1 y cortisol normales, test de ayuno suspendido a las 24h con glucemia venosa 47 mg/dl y cetonemia 4,2 mmol/l y test de glucagón negativo. Se identificó mutación NM_003597.4 (KLF11), p.(Thr220Met) en exón 3 de *KLF11* en heterocigosis y variante NM_004496.3(FOXA1):c.122T> C, p.(Met41Thr) en exón 2 de *FOXA1* en alelo materno y variante NM_001145853.1(WFS1):c.2589C> G, p.(Ile863Met) en exón 8 de *WFS1* en alelo paterno. Está pendiente estudio molecular de única hermana (también presenta hipoglucemias).

Resultados: Las variantes p.(Ala347Ser) y p.(Thr220Met) de *KLF11* deterioran significativamente la actividad transcripcional de *KLF11*, sin embargo, la segunda presenta una frecuencia alélica elevada en africanos y afroamericanos (4,35% y 4,58%, respectivamente), por lo que el desarrollo de la diabetes podría explicarse por la interacción con las otras dos variantes identificadas en *FOXA1* y *WFS1*, respectivamente.

Conclusiones: KLF11 está involucrado en la regulación de células beta pancreáticas y desempeña un papel como modificador genético. Estudios funcionales han demostrado que sus mutaciones impiden la activación transcripcional del gen INS (codifica la proinsulina) y en genes claves en la reducción del estrés oxidativo. La asociación de mutaciones agrava el fenotipo clínico.