



# Endocrinología, Diabetes y Nutrición



## P-082 - MUTACIÓN DE SIGNIFICADO INCIERTO EN GEN AKT2 COMO POSIBLE CAUSA DE DIABETES MONOGENICA EN UNA FAMILIA

J.A. Ariza Jiménez<sup>a</sup>, C. Martín Amaya<sup>b</sup> y M.V. Cózar León<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. <sup>b</sup>Universidad de Sevilla, Sevilla.

### Resumen

**Introducción:** La proteína quinasa B o AKT está implicada en numerosos procesos de señalización del metabolismo celular. Es por ello, que su disregulación puede determinar la aparición de enfermedades como diabetes, cáncer, enfermedades neurológicas o cardiovasculares. Concretamente la AKT2, entre otras tareas, está implicada en la transducción de señales inducidas por la insulina para regular el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Se han identificado mutaciones de este gen que en herencia autosómica dominante favorecen la aparición de una resistencia grave a la insulina y de diabetes.

**Objetivos:** Presentar el caso de una nueva mutación no descrita en el gen AKT2 como posible causa de diabetes monogénica.

**Material y métodos:** Para analizar el posible origen de la diabetes del caso índice y su familia, se realizó un análisis de exoma dirigido para 36 genes asociados a diabetes monogénica. Caso clínico: mujer de 15 años presenta debut diabético con clínica cardinal y sin evidencia de autoinmunidad u obesidad. Se inició tratamiento con insulina en pauta bolo basal. 2 años más tarde, su padre debuta con marcada hiperglucemia, acompañada de resistencia insulínica, obesidad y sin evidencia de autoinmunidad. Es entonces cuando se hace un exhaustivo registro familiar localizando diabetes en una tía y abuela paterna, así como posible DM en bisabuela paterna. Reevaluando la diabetes de nuestra paciente, mantuvo péptido C detectable y autoinmunidad negativa, por lo que sumado a la carga familiar se decidió solicitar estudio genético. Se detecta que el caso índice es portadora heterocigota del cambio c.1008G>A en gen AKT2. Se realiza estudio también al padre detectando el mismo cambio. Esta mutación se presenta como de significado incierto, aunque están descritas otras mutaciones en este gen relacionadas con el desarrollo de DM a través de resistencia insulínica posreceptor. Por este motivo, se decide añadir empíricamente metformina al tratamiento con la finalidad de disminuir la resistencia insulínica. Tanto caso índice como su padre consiguieron excelentes resultados, llegando incluso a suspender insulina durante alguna temporada.

**Resultados:** El caso índice y su padre son portadores heterocigotos del cambio c.1008G>A (p.L336L) del gen AKT2. La abuela paterna del caso índice también padece diabetes y se sospecha que la bisabuela paterna pudo fallecer en contexto de situación de hiperglucemia.

**Conclusiones:** La mutación c.1008G>A (p.L336L) en heterocigosis del gen AKT2, parece tener un papel patogénico relevante en la diabetes y la resistencia insulínica de esta familia. El estudio genético en pacientes con diabetes atípicas y/o con gran componente familiar permiten clasificar mejor la diabetes y realizar un manejo terapéutico más adecuado. Es necesario continuar el registro y estudio de las variantes de significado incierto para darle significado a estas mutaciones y profundizar en el conocimiento de la etiopatogenia de la

diabetes.