

## GENÉTICA ENDOCRINA

118

### CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES AISLADO (SIN CMT NI HCC) EN DOS PACIENTES CON MEN 2A PERTENECIENTES A LA MISMA FAMILIA (VAL804MET)

M. Balsalobre Salmeron<sup>1</sup>, A.H. Hernández<sup>2</sup>, I. Burgase<sup>2</sup>, A. Ríos<sup>1</sup>, M. Fernández<sup>2</sup>, P. Portillo<sup>2</sup>, N.M. Torregrosa<sup>1</sup>, J.M. Rodríguez González<sup>2</sup>, F.J. Tébar Massó FJ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio Cirugía General. <sup>2</sup>Servicio Endocrinología. Hospital Virgen de la Arrixaca Murcia.

El diagnóstico de MEN se establece demostrando la presencia de mutaciones de RET en línea germinal. Existe correlación entre las mutaciones del protooncogen RET y la aparición de MEN 2A, 2B y carcinoma medular familiar (CMTF). La mutación Val 804 Met, infrecuente, se localiza en el exón 14 asociándose generalmente a un fenotipo característico, el CMTF, generalmente de aparición más tardía y probablemente de curso más benigno. Resulta excepcional la asociación de síndrome MEN 2A y carcinoma papilar de tiroides (CPT), aunque se han descrito algunos casos. Sin embargo, todos ellos asocian CMT y/o hiperplasia de células C (HCC). Presentamos dos casos de pacientes con MEN 2A portadores de la mutación Val804Met exón 14 pertenecientes a la misma familia que presentaban un CPT no asociado a CMT ni HCC. Se han estudiado 9 sujetos de una familia MEN 2A, en los que en 5 casos se demostró la presencia de la mutación Val804Met en el exón 14 en el protooncogen RET. Los 5 se internaron, encontrando HCC en 3 casos (4,5 y 36 años). Los dos restantes que se describen a continuación, presentaron un CPT aislado. Descripción de los casos:

Mujer de 27 años, el estudio analítico (valores de calcitonina basal y postestímulo) fue normal y la ecografía cervical detectó un nódulo tiroideo derecho. Se interviene realizando tiroidectomía total (TT) más vaciamiento central. El estudio histológico informa de microfoco de 0,5 cm de cáncer papilar-folicular de tiroides y técnicas inmunohistoquímicas negativas para CMT e HCC. Varón de 37 años, el estudio analítico fue normal y la ecografía cervical detectó dos nódulos de 1 y 0,5 cm. en lóbulo tiroideo derecho e istmo respectivamente. En la intervención se realiza TT asociada a vaciamiento central. El estudio histológico informa de CPT multicéntrico con estudio inmunohistoquímico negativo para CMT y sin presencia de HCC. En conclusión, aun siendo excepcional, pueden encontrarse CPT, sin CMT en el contexto de un síndrome MEN 2<sup>a</sup>. No conocemos en la actualidad la vía de desarrollo de este tumor.

119

### ESTUDIO DEL POLIMORFISMO -30G>A DEL PROMOTOR DE LA GLUCOQUINASA Y SU ASOCIACIÓN CON OBESIDAD EN UNA POBLACIÓN DEL SUR DE ESPAÑA

J.M. Gómez-Zumaquero, G. Rojo-Martínez, G.M. Martín Nuñez, E. García-Escobar, S. Morcillo, I. Esteva de Antonio, J. Haro, G. Oliveira y F. Soriguer

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario Carlos Haya -Fundación IMABIS.

**Introducción:** La obesidad es una enfermedad multifactorial causada por la interacción entre los factores genéticos, estilo de vida y factores ambientales.

La glucoquinasa se expresa en las células b pancreáticas y en hepatocitos; su expresión está controlada por dos promotores específicos para cada uno de estos tejidos. La glucoquinasa pancreática juega un papel de sensor de la glucosa en la regulación de la secreción de la insulina.

El polimorfismo -30G > A del promotor de la glucoquinasa pancreática ha sido asociado con una reducción de la función de la célula beta en sujetos japoneses con intolerancia a la glucosa.

**Objetivo:** Estudiar la asociación del polimorfismo -30G> A del promotor de la glucoquinasa b pancreática con la obesidad.

**Material y método:** Se han procesado 981 sujetos escogidos al azar de una población del sur de España (Estudio Pizarra). A todos los sujetos se les realizó una evaluación antropométrica, bioquímica y genética.

Tras el diseño de los cebadores para la amplificación de promotor de la glucoquinasa se realizó la genotipación por PCR-RFLP.

La obesidad y el sobrepeso fueron definidos según los criterios de la SEEDO. Para el riesgo en el análisis se ha tomado como punto de corte del IMC (Índice de Masa Corporal) por encima y por debajo de 27.

**Resultados:** La frecuencia de los sujetos portadores del alelo A (GA ó AA) fue de 63,2% frente al 36,8% de los individuos homocigotos GG, estando en equilibrio Hardy-Weinberg.

En un modelo de regresión logística, tomando como variable dependiente el tener un IMC  $\leq 27$  y IMC  $> 27$ , y como variables independientes la presencia del alelo, la edad y el sexo; encontramos que los sujetos con el alelo A tenían un O.R de 0,669 presentando menor riesgo de tener un IMC mayor de 27; con un IC (95% 0,500-0,895):

Variables	B	S, E	p	OR	IC (95%)
Alelo -30G > A	-0,402	0,148	0,007	0,669	(0,500-0,895)
Sexo	0,145	0,147	0,325	1,156	(0,866-1,541)
Edad	0,072	0,006	0,0001	1,075	(1,063-1,087)

**Conclusiones:** Existe un mayor riesgo de desarrollar sobrepeso en aquellos sujetos portadores del alelo G (GG) vs los portadores del alelo A (GA ó AA) en una muestra poblacional del sur de España.

Financiado por el Instituto de Salud Carlos III: RETICS RD06/0015/0008, CIBER CB06/03/0018, FIS PI052197 y por la Junta de Andalucía: Proyecto de Excelencia R06-CTS-01684 y SAS N° EXP. 0071.

120

### GNAS: ALTERACIONES EPIGENÉTICAS EN PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO

E. Fernández-Rebollo<sup>1</sup>, G. Pérez de Nanclares<sup>1</sup>, B. García-Cuartero<sup>2</sup>, S. Gaztambide<sup>1</sup>, E. Menéndez<sup>3</sup> y L. Castaño<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes, Hospital de Cruces, Barakaldo-Bizkaia, <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Severo Ochoa, Leganés-Madrid, <sup>3</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital de Navarra, Pamplona-Navarra.

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) consiste en un grupo heterogéneo de enfermedades endocrinas, que presentan como ca-

racterística común la resistencia a la hormona paratiroidea (PTH). El PHP tipo I, asociado a una producción de AMPc y una excreción de fosfato desreguladas en respuesta a la PTH, se subdivide asimismo dependiendo de la presencia o ausencia de otras anomalías endocrinas, actividad de Gsα reducida, y los rasgos de la osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO): pacientes con AHO y resistencia a PTH, TSH y otras hormonas son clasificados como PHP-Ia, siendo generalmente portadores de mutaciones en los exones de *GNAS*, por lo que la actividad de la proteína G se ve disminuida. Los pacientes con PHP-Ib presentan resistencia a la PTH sin AHO; genéticamente, la forma autosómica dominante de PHP-Ib se caracteriza por la pérdida de metilación en las regiones promotoras de *GNAS*.

**Material y métodos:** Los trece exones codificantes del gen *GNAS* fueron amplificados mediante PCR y ambas hebras fueron secuenciadas mediante secuenciación directa. El estudio del estado de metilación se realizó mediante enzimas sensibles e insensibles a metilación y posterior amplificación mediante PCR con control interno.

**Resultados:** Los cinco pacientes fueron diagnosticados de PHP Ia en base a su elevada PTH que, en la mayoría de los casos, presentaban niveles de TSH ligeramente elevados y una pequeña disminución de Gs α, así como características clínicas consistentes con un fenotipo AHO. A pesar de estos rasgos clínicos, al contrario que la mayoría de pacientes con PHP Ia, estos pacientes no tenían mutaciones puntuales en la región codificante del gen de la subunidad α de la proteína G estimuladora (*GNAS*). En cambio, todos ellos presentaban defectos en la metilación dentro de *GNAS*, un rasgo que se ha descrito previamente para PHP Ib. Más aún, uno de los pacientes, que presentaba una pérdida de metilación aislada en el exón A/B de *GNAS*, tenía también la delección de 3 kb en el gen *STX16* que se identifica frecuentemente con pacientes con PHP Ib.

**Conclusiones:** Los pacientes con resistencia hormonal y rasgos tipo AHO en los que se excluyen mutaciones en Gsα deberían ser estudiados para alteraciones epigenéticas en *GNAS*.

## 121

### PRESENCIA DEL POLIMORFISMO K121Q EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS GESTACIONAL ESTUDIADAS EN EL POSTPARTO

A. González Jiménez, C. Fornieles, C. Yeste Doblas, F. Escobar Jiménez y M.L. Fernández Soto

**Introducción:** Las pacientes diagnosticadas de DMG son una población de riesgo para desarrollar DM o intolerancia hidrocabonada a lo largo de su vida, con una incidencia de un 13,8% y un 42% respectivamente, en un seguimiento a 11 años. La IR es el componente mayor del síndrome metabólico y tiene como base etiopatogénica tanto factores ambientales como defectos genéticos que disminuyen la vía de señal del receptor de insulina. Los genes responsables de IR y del síndrome metabólico son escasamente conocidos. Uno de los candidatos identificados sería el polimorfismo K121Q del PC-1 en poblaciones caucásicas.

**Objetivos:** Examinar en una población con antecedentes de DMG, si la expresión del polimorfismo K121Q se asocia con la presencia de algún tipo de alteración del metabolismo de la glucosa en el postparto (IR y síndrome metabólico). Valorar la progresión, en el postparto, a diabetes o intolerancia oral a la glucosa.

**Material y métodos:** Se siguieron 57 mujeres con antecedentes de DMG. Se les hizo un estudio de bioquímico (general y lipídico) así como una valoración antropométrica. Para el estudio del polimorfismo K121Q se ha procedido a la amplificación, mediante PCR del exón 4 del gen *ENPPI*, incluyendo la posición c.361 correspondiente al sitio nucleotídico donde se produce el cambio K121Q. Todos los resultados fueron procesados por el SPSS 12.0.

**Resultados:** Se ha estudiado la presencia del polimorfismo K121Q, tanto en homo como heterocigosis, en la población control como en aquellas mujeres con patología hidrocabonada (n = 57). La prevalencia de cada uno de los genotipos se detalla en la tabla 1, no encontrando diferencias significativas entre grupos para la presencia de dichos alelos. La tabla 2 detalla los resultados de características antropométricas y analíticas de las mujeres con DMG y se han comparado en función de que tengan o no tengan la mutación correspondiente al codón 121 del gen que codifica la proteína PC-1. No existen diferencias significativas en ninguna de las variables metabólicas estudiadas entre ambos grupos.

**Conclusión:** El polimorfismo K121Q del gen que codifica la proteína PC-1 no se asocia, en este estudio, a alteración del metabolismo glucídico, por tanto no se sustenta como marcador genético de riesgo en la diabetes.

Tabla 1

Frecuencia Alélica		Normales (n = 34)	Alteracion MHC (n = 23)	
Genotipo		Prevalencia %		
Posición c.361	Codon 121	AA121		
A/A (No mutación)	AAG	K	22 (65%)	17 (74%)
C/C (Homocigosis)	CAG	Q	3 (9%)	1 (4%)
A/C (Heterocigosis)	AAG/CAG	K/Q	9 (26%)	5 (22%)

Tabla 2

	No Mutados (N = 39)	Mutados (N = 18)	p
IMC	27,8 ± 6,4	29,3 ± 7,5	0,47
Masa Grasa	34,7 ± 7,5	34,3 ± 7,8	0,86
I Cintura	90,4 ± 11,5	91,3 ± 14,2	0,80
TAS	124,2 ± 16,7	121,5 ± 12,7	0,55
TAD	77,8 ± 10,5	79,5 ± 8,4	0,55
Glucosa Basal	97,3 ± 25,7	93,2 ± 16,3	0,54
IRI Basal	8,8 ± 4,2	9,2 ± 4,6	0,77
IRI 120	52,3 ± 40,1	60,0 ± 37,4	0,59
HOMA	1,9 ± 1,5	1,6 ± 1,3	0,65
HDL	57,3 ± 11,5	60,7 ± 17,1	0,37
LDL	116,0 ± 26,7	119,05 ± 21,0	0,68
TG	102,9 ± 55,0	88,4 ± 43,9	0,33