

COMUNICACIONES ORALES: PREMIOS FSEEP

44 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

11 - 13 de mayo de 2022 - Oviedo

O1/d2-001 *Metabolismo y Nutrición***LA METILACIÓN PLACENTARIA DEL GEN *IRS1* SE ASOCIA CON PARÁMETROS DE OBESIDAD A LOS 6 AÑOS DE EDAD EN HIJOS DE MADRES CON OBESIDAD PREGESTACIONAL**

Gómez-Vilarrubla, A.¹; Mas-Parés, B.¹; Carreras-Badosa, G.¹; Bonmatí, A.²; Prats-Puig, A.³; Martínez-Flecha, I.²; Perez De Puig, M.²; Ibañez, L.⁴; López-Bermejo, A.¹; Bassols, J.¹.

¹Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Salt-Girona, España; ²Hospital Dr. Josep Trueta, Girona, España; ³Escuela Universitaria de la Salud y el Deporte (EUSES), Universitat de Girona, Salt-Girona, España; ⁴Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona, España.

Introducción

Alteraciones en el epigenoma de la placenta y tejidos fetales mediadas por la obesidad materna pueden contribuir a un mayor riesgo metabólico en la descendencia. El gen *IRS1* codifica para una proteína implicada en la señalización de la insulina y del IGF-I. Alteraciones en su función se han asociado con enfermedades metabólicas como la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2. Estudios previos han asociado la metilación del gen *IRS1* en tejido adiposo humano con la distribución de grasa corporal y el metabolismo lipídico y de la glucosa. Hasta la fecha no existe evidencia sobre la relación entre la metilación del gen *IRS1* en tejidos al nacimiento y la obesidad en la descendencia.

Objetivo

El objetivo de este trabajo fue identificar marcas de metilación del ADN en placenta asociadas con parámetros de obesidad a los 6 años de edad y analizar si la obesidad materna podría modular estas asociaciones.

Materiales y métodos

Se estudió una cohorte poblacional de mujeres embarazadas y sus recién nacidos con seguimiento hasta los 6 años. Se realizó un array global de metilación (Infinium® Methylation EPIC BeadChip) en placenta (N=24) y se identificaron marcas de metilación del ADN asociadas con el IMC-estandarizado (SDS) de la descendencia a los 6 años de edad. Entre los genes diferencialmente metilados se validó el gen *IRS1* por pirosecuenciación en muestras adicionales de placentas de esta cohorte (N=145). Se estudiaron las asociaciones entre la metilación placentaria de *IRS1* y varios parámetros de obesidad de la descendencia [datos antropométricos, composición corporal (impedanciometría) y distribución de grasa (ecografía)].

Resultados

El análisis del array de metilación en placenta identificó 546 dinucleótidos CpG (correspondientes a 430 genes) significativamente asociados con el IMC-SDS de la descendencia. Entre ellos, se seleccionó un dinucleótido CpG del gen *IRS1* (FDR = 3.1×10^{-34} , $\beta = 0.793$ y OR = 2.2) por su elevada odds ratio (OR) y su importante papel en la regulación metabólica.

El porcentaje de metilación de *IRS1* se asocia positivamente con el IMC-SDS de la descendencia a los 6 años, así como con otros parámetros de obesidad estudiados: peso-SDS, talla-SDS, Δ peso desde el nacimiento, perímetro de cintura, masa grasa-SDS, grasa subcutánea y preperitoneal (r de 0.16 a 0.24; todos p < 0.05). Estas asociaciones mantuvieron su significación estadística en análisis multivariantes ajustados por variables de confusión (β entre 0.17 y 0.24; todos p < 0.05).

Cuando analizamos los resultados por subgrupos de peso de la madre antes del embarazo [88 con

normopeso (IMC <25) y 57 con sobrepeso u obesidad (IMC \geq 25)], las asociaciones entre el porcentaje de metilación de *IRS1* y los parámetros de obesidad de la descendencia se mantuvieron significativas específicamente en el grupo de las madres con sobrepeso/obesidad pregestacional [peso-SDS, IMC-SDS, Δ peso desde el nacimiento, masa grasa-SDS, grasa subcutánea y grasa preperitoneal (r entre 0.26 y 0.35 todos $p < 0.05$)].

Conclusiones

La metilación de *IRS1* en placenta se asocia con parámetros de obesidad de la descendencia a los 6 años de edad, especialmente en hijos de madres con obesidad. Sugerimos que la metilación del gen *IRS1* es una de las alteraciones del epigenoma causadas por la obesidad materna que explica, al menos en parte, el riesgo de desarrollar obesidad en hijos de madres obesas.

O1/d2-002 Diabetes/Páncreas endocrino

SEGUIMIENTO DE FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM1) CON AUTOINMUNIDAD POSITIVA A LO LARGO DE 20 AÑOS

Marcelo Martín, I.¹; Urrutia, I.²; Calvo, B.²; Fernández, E.³; Gaztambide, M.S.³; Echevarría, L.⁴; Acerbón, M.⁴; Chueca Guindulain, M.⁴; Bertholt, M.L.⁵; Luzuriaga, C.⁵; Ferrer, M.⁶; Lou, G.⁶; García, B.⁷; Castaño, L.²; Rica, I.³.

¹IAS-Hospital Provincial Santa Caterina, Girona, España; ²Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, barakaldo, España; ³Hospital de Cruces, barakaldo, España; ⁴Hospital Virgen del Camino, Pamplona, España; ⁵Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España; ⁶Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España; ⁷Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.

Introducción

Los familiares de primer grado de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) tienen mayor riesgo que la población general de desarrollar la enfermedad. Está descrito que la presencia de autoanticuerpos antipancreáticos en este grupo de personas, aumenta las posibilidades de desarrollar la enfermedad en un tiempo desconocido.

Objetivo

Valorar la evolución a DM1 de familiares de primer grado de pacientes con DM1. De forma secundaria, se describen las diferencias en el perfil serológico entre los familiares que evolucionan a DM1 y los que no, el riesgo de desarrollo de enfermedad en función del número de autoanticuerpos positivos y el tiempo hasta el debut de la enfermedad en función del número de autoanticuerpos positivos.

Pacientes y metodología

De una población total estudiada de 3431 familiares de primer grado de pacientes con DM1 (1087 hermanos, 1188 madres y 1096 padres), seleccionamos una cohorte de 66 personas con autoinmunidad positiva detectada entre 1992 y 2018. Se determinan los autoanticuerpos anti-GAD, anti-IAA, anti-IA2A y anti-ZnT8A a través de técnicas manuales de radioinmunoensayo con antígenos marcados isotópicamente. Las técnicas para los autoanticuerpos anti-GAD, anti-IA2A y anti-ZnT8 están validadas internacionalmente, con una especificidad del 100% y una sensibilidad del 80%, 72% y 72%, respectivamente. En el caso de los autoanticuerpos anti-IAA se realiza una validación interna con una sensibilidad 60% y especificidad 100%. Para la recogida de las distintas variables y conocer su evolución clínica se revisan las historias clínicas de los familiares. El estudio ha sido aprobado por el comité de bioética.

Resultados

En nuestra muestra el autoanticuerpo anti-GAD es el más frecuente (74,2%). La presencia de 1 o 2 autoanticuerpos positivos es el hallazgo más habitual en nuestra muestra. De los 66 familiares con autoinmunidad pancreática positiva, 24 evolucionaron a DM1 y de estos, 22 son hermanos del caso índice. El grado de parentesco, los niveles de anti-GAD, el número de autoanticuerpos positivos y la combinación de los mismos, en las personas que desarrollaron DM1, presentaban diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo que se mantiene sano (tabla 1). El mayor riesgo de desarrollo de diabetes se observa al presentar 2 autoanticuerpos positivos (OR 9,82, IC 2,55;45,4). La evolución a enfermedad se observa de forma más frecuente en los primeros 6 años después de haberse realizado las determinaciones analíticas. Se estima una prevalencia de autoinmunidad positiva del 1,92% entre familiares de primer grado de pacientes con DM1.

Conclusiones

1. Los familiares de primer grado de pacientes con DM1 con autoinmunidad antipancreática tienen riesgo de evolución a DM1, especialmente si son hermanos del caso índice.
2. El autoanticuerpo anti-GAD es el más frecuente.
3. El mayor riesgo para el desarrollo de DM1 se observa entre aquellos familiares con 2 autoanticuerpos positivos en la analítica. Entre aquellos que desarrollan DM1, la combinación más frecuente es la de autoanticuerpos anti-GAD y anti-IAA.
4. La evolución a DM1 se da dentro de los primeros 6 años de seguimiento en nuestra muestra.

Tabla 1. Comparación de variables entre familiares sanos y aquellos que desarrollan DM1.

	Todos n = 60	No DM n = 36	DM tipo 1 n = 24	p. global
Sexo (n, %)				0,492
Hombre	32 (53,3)	21 (58,3)	11 (45,8)	
Mujer	28 (46,7)	15 (41,7)	13 (54,2)	
Grado de parentesco (n, %)				0,001 *
Hermano	38 (63,3)	16 (44,4)	22 (91,7)	
Padre	14 (23,3)	13 (36,1)	1 (4,17)	
Madre	8 (13,3)	7 (19,4)	1 (4,17)	
GAD				0,277
Negativo (n,%)	13 (21,7)	10 (27,8)	3 (12,5)	
Positivo (n,%)	47 (78,3)	26 (72,2)	21 (87,5)	
Niveles (mediana, [25th;75th])	0,11 [0,04;0,26]	0,06 [0,03;0,19]	0,23 [0,05;0,23]	0,008 *
IAA				0,307
Negativo (n,%)	36 (60)	24 (66,7)	12 (50)	
Positivo (n,%)	24 (40)	12 (33,3)	12 (50)	
Niveles (mediana, [25th;75th])	147 [70,10;272]	96,2 [66,00;191]	222 [95,10;471]	0,083
IA2A				0,247
Negativo (n,%)	52 (86,7)	33 (91,7)	19 (79,2)	
Positivo (n,%)	8 (13,3)	3 (8,33)	5 (20,8)	
Niveles (media, DE)	0,81 (0,48)	1,06 (0,17)	0,66 (0,56)	0,198
ZnT8A				0,236
Negativo (n,%)	46 (76,7)	30 (83,3)	16 (66,7)	
Positivo (n,%)	14 (23,3)	6 (16,7)	8 (33,3)	
Niveles (mediana, [25th;75th])	0,10 [0,05;0,31]	0,04 [0,02;0,23]	0,18 [0,08;0,35]	0,121
Número de autoanticuerpos positivos (n, %)				0,005 *
1	32 (53,3)	25 (69,4)	7 (29,2)	
2	15 (25,0)	4 (11,1)	11 (45,8)	
3	5 (8,33)	2 (5,56)	3 (12,5)	
4	4 (6,67)	2 (5,56)	2 (8,33)	
Patrón de autoanticuerpos (n, %)				0,043 *
GAD	25 (41,7)	19 (52,8)	6 (25)	
IAA	6 (10)	5 (13,9)	1 (4,17)	
ZnT8A	1 (1,67)	1 (2,78)	0 (0)	
GAD + IAA	9 (15)	2 (5,56)	7 (29,2)	
GAD + IA2A	1 (1,67)	0 (0)	1 (4,17)	
GAD + ZnT8A	3 (5)	1 (2,78)	2 (8,33)	
IAA + ZnT8A	2 (3,33)	1 (2,78)	1 (4,17)	
GAD + IAA + IA2A	1 (1,67)	1 (2,78)	0 (0)	
GAD + IAA + ZnT8A	2 (3,33)	1 (2,78)	1 (4,17)	
GAD + IA2 + ZnT8A	2 (3,33)	0 (0)	2 (8,33)	
GAD + IAA + IA2 + ZnT8A	4 (6,67)	2 (5,56)	2 (8,33)	

O1/d2-003 *Tiroides***COHORTE ESPAÑOLA CON SÍNDROME CEREBRO-PULMÓN-TIROIDES (SCPT): NUEVOS FENOTIPOS CLÍNICOS Y CARACTERIZACIÓN GENÉTICA**

Villafuerte, B.¹; Natera De Benito, D.²; Cruz, J.³; Garzón, L.³; Simón, R.³; González, A.⁴; García Navas, D.⁵; Sariago, A.⁶; Mora, M.⁷; Chacón, A.⁷; Tembours, C.⁸; Castro Feijóo, L.⁹; Salamanca, L.¹; García Miñaur, S.¹; Santisteban, P.¹; Pascual, S.I.¹; Ortigoza Escobar, J.D.²; Moreno, J.C.¹.

¹Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ²Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España; ³Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España; ⁴Escuela de Medicina y ciencias de la salud TecSalud, Ciudad de México, México; ⁵Complejo Hospitalario universitario de Cáceres, Cáceres, España; ⁶Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España; ⁷Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; ⁸Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey, España; ⁹Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

Introducción

Las mutaciones del gen *NKX2-1* o las microdeleciones 14q13 que incluyen a *NKX2-1* causan hipotiroidismo, coreoatetosis y enfermedad pulmonar de aparición variable a lo largo de la vida. Recientemente, la tríada clásica del síndrome se ha visto

ampliada con nuevos fenotipos que afectan a otros órganos y sistemas.

Objetivo

Investigar la frecuencia de manifestaciones clínicas típicas y atípicas, así como describir el genotipo de una cohorte española de pacientes con diagnóstico genético confirmado de SCPT.

Material y métodos

Estudio colaborativo multicéntrico, retrospectivo y longitudinal de una cohorte pediátrica de pacientes con SCPT. Se analizó la frecuencia y severidad del fenotipo tiroideo en el cribado neonatal, los niveles posteriores de TSH y T4 libre con ecografía tiroidea al seguimiento, y el espectro clínico neurológico y pulmonar. El estudio genético incluye secuenciación masiva dirigida (NGS), MLPA o el Array-CGH, con segregación familiar de mutaciones por secuenciación Sanger.

Resultados

Se identificaron 24 pacientes, 20 casos índice pediátricos y 4 casos familiares adultos. La edad al diagnóstico de los casos índice fue de 7,3±4,1 años, aunque 7 se captaron por cribado de hipotiroidismo congénito (HC) con una TSH media de 50,7 mU/L (8,3-136). Al diagnóstico de hipotiroidismo no-neonatal la TSH y T4L fueron de 15,8 mU/L (8,2-29) y 1,26 pg/ml (1,1-1,4). Ecográficamente se identificaron 10 hipoplasias tiroideas y 3 eutopias. Neurológicamente, la manifestación más frecuente fue la corea (n=16), pero también se observó hipotonía, distonía, marcha atáxica, retraso del desarrollo motor grueso y fino, disquinesia facial, y retraso cognitivo de grado variable, con una edad media de aparición de 22 meses (8-72). A nivel pulmonar, 13 pacientes presentaron distrés respiratorio neonatal (sin prematuridad), bronquiolitis recurrentes, asma crónica o enfisema. Como manifestaciones atípicas se observaron dismorfia facial (hipoplasia central, frente abombada y nariz corta y antevertida, n=3), talla baja (2), oligodontia (2), hiperlaxitud articular (2), miopatía vacuolar lipídica (2), tumor glioneuronal talámico (1) e inmunodeficiencia de tipo hipogammaglobulinemia (1). Desde el punto de vista genético, se observaron 13 mutaciones monoalélicas: 3 sin sentido (p.Trp113*, p.Trp143* p.Gln202*), 3 frameshift (p.Val75Glyfs, p.Lys247fs, p.Ala276Argfs), 2 con cambio de sentido (p.Asn211Ser, p.Arg243Ser) y 4 de splicing (c.374-1G>A, c.463+1G>A, c.463+5G>C, c.464-1G>C), y 4 deleciones monoalélicas: 2 intragénicas (de 12 y 250 pb) y 2 microdeleciones de 3.32 y 4.8 Mb en 14q13, incluyendo al gen *NKX2-1* y 19 y 24 genes adicionales, respectivamente. La herencia fue autosómica dominante en el 60% y de novo en 40%. Una familia presentó mosaicismo germinal y herencia AD en dos generaciones distintas.

Conclusiones

El diagnóstico sindrómico de SCPT es tardío, pero un diagnóstico precoz podría ser viable con una estrategia de reporte activo de patología respiratoria neonatal en niños positivos al cribado de HC. El estudio genético temprano podría anticipar la aparición de signos neurológicos y de otros fenotipos asociados. Las manifestaciones dentales e inmunológicas se asocian exclusivamente a microdeleciones 14q13, pero la talla baja, la hiperlaxitud, los rasgos dismórficos y la miopatía vacuolar lipídica son independientes del tipo de defecto, sugiriendo la implicación directa del gen *NKX2-1* en su patogenia.

O1/d2-004 Gónadas - Pubertad

ESTABLECIMIENTO DE VALORES DE REFERENCIA DEL TAMAÑO OVÁRICO Y UTERINO EN NIÑAS SANAS DE 6-12 AÑOS DE EDAD: CORRELACIÓN CON ESTADÍO PUBERAL Y EDAD ÓSEA
Comalrena De Sobregrau, C.; Villalobos, M.; Beltrán, V.; Pérez, J.; Durán, C.; Corripio, R.

Corporació Sanitari Parc Tauli, Sabadell, España.

Introducción

La ecografía pélvica del útero y los ovarios permite el diagnóstico de cambios en el desarrollo sexual femenino. Aun así, los valores de referencia utilizados en España proceden de estudios antiguos que se condujeron en otros países y con importantes limitaciones.

Objetivos

Determinar los valores de referencia de medidas uterinas y ováricas por ecografía, según estadio puberal y edad ósea, en una población española de chicas sanas de entre 6 y 12 años de edad.

Material y método

Estudio descriptivo transversal de 221 chicas sanas realizado de 2017 a 2019. Se obtuvieron medidas ováricas y uterinas según la edad cronológica, edad ósea y estadio mamario de Tanner. Las curvas ROC permitieron evaluar el valor predictivo de las diferentes mediciones para Tanner 2.

Resultados

Se obtuvieron los valores de referencia para las medidas ecográficas uterinas y ováricas (Tabla 1). Las

Tabla 1. Mediciones ecográficas uterinas y ováricas según la edad cronológica.

Edad cronológica	6	7	8	9	10	11	12
N	25	30	23	28	30	31	24
Longitud uterina (cm)							
Media ± SD	3.282 (0.363)	3.527 (0.373)	3.614 (0.453)	3.849 (0.510)	4.113 (0.687)	5.336 (1.321)	6.288 (1.050)
Mediana (min, máx)	3.320 (2.265, 3.880)	3.540 (2.940, 4.212)	3.590 (2.600, 4.630)	3.885 (3.070, 4.950)	3.975 (2.700, 5.936)	5.226 (3.310, 8.178)	6.460 (4.600, 8.200)
Diámetro AP del cuerpo uterino (cm)							
Media ± SD	0.594 (0.159)	0.625 (0.145)	0.539 (0.123)	0.766 (0.328)	0.918 (0.462)	1.716 (0.895)	2.250 (0.624)
Mediana (min, máx)	0.600 (0.300, 0.900)	0.600 (0.300, 0.900)	0.500 (0.300, 0.800)	0.700 (0.200, 1.600)	0.700 (0.100, 2.100)	1.440 (0.600, 3.600)	2.200 (1.100, 3.400)
Diámetro AP del cuello uterino (cm)							
Media ± SD	0.558 (0.140)	0.569 (0.119)	0.509 (0.104)	0.655 (0.246)	0.740 (0.187)	1.146 (0.360)	1.391 (0.309)
Mediana (min, máx)	0.510 (0.300, 0.800)	0.600 (0.300, 0.800)	0.500 (0.300, 0.700)	0.600 (0.200, 1.300)	0.700 (0.500, 1.300)	1.200 (0.500, 1.900)	1.300 (0.900, 2.000)
Diámetro transverso ovárico (cm)							
Media ± SD	1.086 (0.182)	1.224 (0.203)	1.168 (0.248)	1.289 (0.207)	1.418 (0.288)	1.596 (0.237)	1.714 (0.311)
Mediana (min, máx)	1.063 (0.841, 0.845)	1.175 (0.845, 1.691)	1.130 (0.882, 1.760)	1.277 (0.870, 1.646)	1.352 (0.985, 2.335)	1.585 (1.170, 2.337)	1.641 (1.312, 2.510)
Diámetro AP ovárico (cm)							
Media ± SD	0.925 (0.165)	0.979 (0.177)	0.951 (0.142)	1.077 (0.170)	1.190 (0.302)	1.434 (0.242)	1.555 (0.393)
Mediana (min, máx)	0.920 (0.582, 1.278)	0.970 (0.691, 1.366)	0.920 (0.704, 1.310)	1.075 (0.790, 4.564)	1.099 (0.872, 2.484)	1.434 (0.923, 1.903)	1.512 (0.976, 2.535)
Diámetro longitudinal ovárico (cm)							
Media ± SD	2.129 (0.307)	2.361 (0.364)	2.421 (0.417)	2.700 (0.433)	2.742 (0.408)	3.162 (0.448)	3.359 (0.442)
Mediana (min, máx)	2.119 (1.661, 2.940)	2.345 (1.734, 3.600)	2.370 (1.660, 3.135)	2.653 (2.026, 4.141)	2.620 (2.031, 4.008)	3.098 (2.499, 3.991)	3.349 (2.647, 4.050)
Volumen ovárico (cm³)							
Media ± SD	1.149 (0.410)	1.516 (0.550)	1.442 (0.573)	1.985 (0.670)	2.601 (2.007)	3.895 (1.396)	4.836 (2.116)
Mediana (min, máx)	1.132 (0.474, 1.970)	1.345 (0.525, 2.759)	1.333 (0.689, 2.888)	1.907 (1.102, 3.563)	2.154 (1.146, 12.144)	3.506 (1.485, 8.229)	4.799 (2.279, 10.544)

niñas en Tanner 2 tuvieron una edad media de 9.7 años (DE = 1.1) y un índice de masa corporal de 19.1 kg/m² (DE = 3.1). La proporción fundus-cervical cambiaba de 1:2 a 2:1 a los 12 años de edad cronológica (62.5% con 2:1 proporción; p<0.0001) y 13 años de edad ósea (2:1 en 85.71%, p<0.0001). La longitud media uterina para Tanner 2 era 4.065cm (DE = 0.092; p<0.0001) y el volumen ovárico medio era 2.351 cm³ (DE=0.177; p<0.0001). Los puntos de corte de las variables volumen ovárico, longitud uterina y edad ósea con mayor sensibilidad y especificidad para predecir el estadio 2 de Tanner fueron 1.86cm³, 3.87cm y 10 años, respectivamente.

Conclusiones

- Este es el primer estudio que proporciona valores ecográficos de referencia uterinos y ováricos en una población española de chicas sanas de 6 a 12 años de edad.
- La edad ósea, el volumen ovárico y la longitud uterina fueron buenos predictores de Tanner 2.
- El uso de datos actualizados de una población específica aumenta la exactitud de diagnóstico.

Se ha realizado una publicación parcial de los datos de este estudio.

O1/d2-005 Hipotálamo-Hipófisis

COMPLEJIDAD GENÉTICA DEL HIPOPITUITARISMO CONGÉNITO: LA HERENCIA OLIGOGÉNICA EXPLICA LA VARIABILIDAD FENOTÍPICA DE PACIENTES CON VARIANTES DELETÉREAS EN *GLI2*

Campos Barros, Á.¹; Rodríguez Contreras, F.J.²; Ros Pérez, P.³; García De Santiago, F.A.⁴; Vallespín, E.¹; Del Pozo Mate, Á.¹; Solís López, M.⁴; Heath, K.E.¹; González Casado, I.⁴.

¹Hospital Universitario La Paz y CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER, U753), ISCIII, Madrid, España; ²Centro de Salud Galapagar, Galapagar, Madrid, España; ³Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, España; ⁴Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

El gen *GLI2* (Gli-kruppel family member 2) codifica un factor de transcripción del tipo "zinc-finger" que se expresa ampliamente en el hipotálamo en desarrollo y en la bolsa de Rathke, precursora embrionaria de la glándula hipofisaria, siendo el principal efector de la vía de señalización SHH, que junto con las de BMP/TGF β , FGF, WNT, NODAL y NOTCH, dirige su desarrollo embrionario. Variantes patogénicas de *GLI2* han sido implicadas en la etiología del amplio espectro clínico del hipopituitarismo congénito (HIC) (holoprosencefalia, alteraciones faciales

de línea media, síndromes de Culler-Jones y Pallister-Hall, deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (DCHH) y deficiencia aislada de GH con anomalías anatómicas hipotalámico-hipofisarias), con herencia AD, expresividad muy variable y penetrancia incompleta, lo que sugiere la posibilidad de un complejo componente genético multifactorial.

Objetivo

Caracterización de las correlaciones genotipo-fenotipo de una cohorte de pacientes con HIC y variantes deletéreas en *GLI2*.

Métodos

Sujetos de estudio

114 pacientes con un diagnóstico de DCHH (n=72), displasia septo-óptica (DSO; n=33) o deficiencia aislada de GH con anomalías hipofisarias (n=9).

Análisis molecular

El análisis molecular se realizó mediante ensayo de NGS dirigido con el panel HIPOPIT_V3 (captura SeqCap, EZ; Roche, Nimblegen; librerías kit KAPA HTP/LTP; Roche; secuenciación en plataforma NextSeq 500 de Illumina), diseñado para el análisis de las secuencias codificantes y transiciones intrón/exón (+/- 50pb) de un total de 310 genes implicados en la etiología del HIC/ desarrollo hipotálamo-hipofisario. El filtrado y priorización de variantes se realizó utilizando criterios de confianza y calidad, frecuencia alélica en población control <1% (gnomAD controls), impacto ("missense", "nonsense", "frameshift", "splicing effect") y predicción in silico de patogenicidad (CADD V1.4, score > 20).

Resultados

Se identificaron variantes deletéreas de *GLI2* en 11/114 (9,6%), todos ellos con un diagnóstico clínico de DCHH. Entre las mismas se incluyen 4 variantes truncadoras: p.(Arg1226*), p.(Leu709Trpfs*15), p.(Ser267*) y p.(Ser859Profs*53), clasificadas como patogénicas (ACMG). Todos los pacientes con variantes en *GLI2* presentaron hipoplasia hipofisaria, el 75% neurohipófisis ectópica, presentando ambas condiciones los 4 con variantes truncadoras de *GLI2*. Éstos presentaron además deficiencia de GH y TSH y 2/4 también de ACTH. Entre los 7 probandos con variantes no truncadoras, 6/7 presentaron deficiencia de GH y TSH y 5/7 de ACTH. Otros rasgos asociados observados incluyeron la polidactilia postaxial, paladar ojival, nariz bulbosa, patología nefrourológica y holoprosencefalia, siendo la hipoplasia medifacial y el hipotelorismo, los más penetrantes entre los familiares estudiados (n=25) de los 11 probandos. Todos ellos (11/11) presentaron además acumulación de variantes deletéreas adicionales en otros genes involucrados en las distintas vías de señalización implicadas en la regulación del desarrollo hipofisario (SHH, BMP/TGF β , FGF, WNT, NOTCH, NODAL).

Conclusiones

- Las variantes deletéreas de *GLI2* se caracterizan por una expresividad fenotípica muy variable.
- En estos pacientes, la hipoplasia hipofisaria y las anomalías craneofaciales de línea media parecen presentarse con penetrancia completa y severidad variable.
- No se detectaron variantes deletéreas en *GLI2* en pacientes con displasia septo-óptica.
- Todos los probandos con variantes deletéreas en *GLI2* presentaron variantes relevantes en otros genes con posible implicación en el desarrollo y función hipofisarias.
- El tipo de variante de *GLI2* y la herencia oligogénica por acumulación de variantes deletéreas heredadas en otros genes de las vías de señalización SHH, BMP/TGF β , FGF, WNT, NOTCH, NODAL, pueden explicar la penetrancia incompleta y expresividad variable de las variantes de *GLI2* en el HIC.

O1/d2-006 Diabetes/Páncreas endocrino CAMBIOS EN LA PRESENTACIÓN DE LA DIABETES TIPO 1 DURANTE LA PANDEMIA POR COVID-19 EN ESPAÑA. TRABAJO COLABORATIVO DEL GRUPO DE DIABETES DE LA SEEP

Leiva Gea, I.¹; Antúnez Fernández, C.²; Cardona Hernández, R.³; Ferrer Lozano, M.⁴; Bahillo Curieses, P.⁵; Arroyo Díez, J.⁶; Clemente León, M.⁷; Martín Frías, M.⁸; Conde Barreiro, S.⁹; Mingorance Delgado, A.¹⁰; Pérez Sánchez, J.¹¹.

¹Hospital Regional de Málaga, Málaga, Spain, Málaga, España; ²Hospital Costa del Sol, Marbella, España; ³Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España; ⁴Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España; ⁵Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España; ⁶Hospital Universitario Materno Infantil de Badajoz, Badajoz, España; ⁷Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España; ⁸Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España; ⁹Centro Salud de Barbastro, Huesca, España; ¹⁰Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España; ¹¹Consortio Corporación Sanitaria Parc Taulí, Sabadell, España.

Introducción

Durante la pandemia de COVID-19 se ha descrito un aumento en el número de casos diagnosticados de diabetes tipo 1 (DM1), así como de la frecuencia y gravedad de la cetoacidosis diabética (CAD) como forma de presentación al debut. No obstante, el impacto real del Sars-CoV-2 sobre los nuevos casos de DM1 sigue planteando interrogantes.

Objetivo

Determinar el impacto que la pandemia por COVID-19 y las medidas de confinamiento han tenido

en la forma de presentación de los casos de debut tipo 1 en población pediátrica de España (edad al diagnóstico, gravedad y distribución estacional) durante la primera, segunda y tercera ola de la pandemia.

Sujetos y métodos

Estudio multicéntrico observacional ambispectivo llevado a cabo en nueve centros hospitalarios de tercer nivel de España entre enero de 2015 y marzo de 2021. Se incluyeron todos los nuevos casos de diabetes tipo 1 en niños de edades 0-14 años. Se registraron las siguientes variables: edad al diagnóstico, género, fecha de diagnóstico, presencia o no de cetoacidosis (CAD) y grado de gravedad de la CAD. Se compararon datos en relación a antes de la pandemia (periodo 2015-2019) y después del inicio de la misma (2021-2021).

Resultados

Se incluyeron datos de 1444 sujetos con debut de diabetes tipo 1 en edad pediátrica. De ellos, 1085 sujetos debutaron en el periodo 2015-2019 mientras que 359 lo hicieron durante el periodo 2020-marzo 2021. Se observó un incremento significativo en el grupo de ≤ 4 años de edad durante el periodo pandémico (chi-cuadrado= 10.986, df 2, P-value= 0.0041). En 2020-2021 los casos de debut con CAD aumentaron de forma significativa en un 12% 95%CI: 7.2%-20.4% con un porcentaje más elevado de formas moderadas y graves de CAD (no significativo). En el año 2020 se produjo un descenso prominente del número de debuts en el mes de marzo con una recuperación progresiva durante los meses de mayo - noviembre, con un número significativamente más alto de casos que durante esos mismos meses del periodo 2015-2019, más marcado que en los meses de junio, septiembre y noviembre. En los tres primeros meses del año 2021 se registró un marcado incremento en el número de casos, mostrando una tendencia muy diferente a la observada durante el periodo 2015-2019 y en el año 2020.

Conclusiones

Nuestro trabajo describe un cambio en la distribución mensual de los nuevos casos de diabetes tipo 1 en población pediátrica, con un incremento de formas de cetoacidosis. No se encontraron diferencias en la gravedad de la misma, aunque sí se observaron diferencias en la distribución etaria con un incremento en el número de casos en niños menores de 4 años de edad.

O1/d2-007 Metabolismo y Nutrición

LA PRESENCIA DE VARIANTES RARAS EN HETEROCIGOSIS EN LOS GENES DE LA VÍA LEPTINA-MELANOCORTINA CONTRIBUYE AL RIESGO DE DESARROLLAR OBESIDAD INFANTIL

Martos Moreno, G.Á.¹; Pérez Jurado, L.A.²; Argente, J.¹.

¹Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España; ²Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España.

Introducción

El sistema neuronal melanocortínico hipotalámico desempeña una función relevante en el control de la homeostasis energética y metabólica del organismo por medio de la recepción e integración de múltiples señales aferentes metabólicas. Entre ellas destaca la leptina, hormona producida preferentemente por los adipocitos.

Se ha descrito la presencia de mutaciones bialélicas en múltiples genes de la vía leptina-melanocortina asociadas a obesidad grave, generalmente de inicio precoz. Sin embargo, la eventual contribución al desarrollo de obesidad derivada de la presencia de variantes en heterocigosis, consideradas raras por su baja prevalencia poblacional (*hetRSVs*), permanece insuficientemente aclarada.

Objetivo

Investigar si la presencia de *hetRSVs* en trece genes implicados en la vía leptina-melanocortina pudiera contribuir al riesgo de desarrollo de obesidad en edades tempranas de la vida, comparando su prevalencia en una cohorte de niños y adolescentes afectados de obesidad con la observada en una población control del mismo medio.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio trasversal de 1066 niños y adolescentes (< 18 años) afectados de obesidad (IMC > +2 SDS, OB: 48,6% sexo femenino; 54,4% prepúberales; 71,7% caucásicos) con una edad e IMC medios de 10,37 ± 3,44 años y +4,38 ± 1,77 SDS, respectivamente. Se analizaron, por medio de next generation sequencing (NGS) las secuencias de los genes *ADCY3*, *CPE*, *LEP*, *LEPR*, *MC3R*, *MC4R*, *MRAP2*, *NCOA1 (SCR1)*, *PCSK1*, *POMC*, *SH2B1*, *SIM1* y *TBX3*. Se consideraron como *hetRSVs* aquellas variantes presentes en heterocigosis, con una frecuencia poblacional <0,01 y un potencial deletéreo estimado por medio del *Combined Annotation Dependent Depletion (CADD) score* superior a >20 (diferenciando aquellas > 25) para cada gen, comparándose sus frecuencias relativas con las observadas en la población control (C, n=1012).

Resultados

Un total de 199 pacientes del grupo OB (18,8%) y 81 controles (8,0%) eran portadores de *hetRSVs* en los 13 genes seleccionados con CADD > 20 (OR = 2,64, IC 95% = 2,00-3,47; p<0,0001). De ellos, 101 pacientes vs 45 controles presentaban *hetRSVs* con CADD > 25 (9,47% vs 4,44%, OR = 2,25, IC 95% = 1,56-3,23; p<0,0001). No se observaron diferencias significativas entre OB y C en la prevalencia de *hetRSVs* en *ADCY3*, *LEP*, *LEPR*, o *TBX3*. Por

el contrario, en el grupo OB se observó una prevalencia significativamente superior de *hetRSVs* con CADD>20 en *CPE*, *MC3R*, *MC4R*, *MRAP2*, *NCOA1 (SCR1)*, *PCSK1*, *POMC*, *SH2B1* y *SIM1*. Estas diferencias entre grupos eran particularmente relevantes en el caso de los genes *POMC*, *PCSK1*, *MC4R* y *NCOA1*.

Conclusiones

La prevalencia de variantes raras en heterocigosis en los genes de la vía de señalización de saciedad leptina-melanocortina, particularmente en *POMC*, *PCSK1*, *MC4R* y *NCOA1 (SCR1)*, en pacientes con obesidad infantil es superior a la observada en población general por lo que, probablemente, determinan una influencia relevante en el desarrollo de obesidad en edades tempranas de la vida.

O1/d2-008 Diabetes/Páncreas endocrino HIPERINSULINISMO CONGÉNITO POR VARIANTES EN EL GEN ABCC8: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO

Cobo Bonilla, P.¹; Campos, A.¹; Antolín, M.¹; Martínez-Salazar, R.²; Yeste, D.¹; Clemente León, M.¹.

¹Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España; ²Hospital Universitario Cruces, Bilbao, España.

Introducción

El hiperinsulinismo congénito es la causa más frecuente de hipoglucemia grave y persistente en el período neonatal y en la infancia. Hasta en un 55% de los casos permanentes se identifican causas monogénicas, las más frecuentes en los genes *ABCC8* y *KCNJ11* (75-85%).

Objetivos

Describir las características clínicas asociadas a hiperinsulinismo congénito permanente con variantes genéticas en *ABCC8* y su evolución a largo plazo.

Pacientes y métodos

Estudio observacional, retrospectivo y longitudinal de pacientes con diagnóstico de hiperinsulinismo por variantes genéticas en *ABCC8* atendidos en nuestro centro. El diagnóstico de hiperinsulinismo se basó en hipoglucemia documentada, prolongada o recurrente y signos de secreción inapropiada de insulina: nivel de insulina sérica detectable y/o niveles bajos de ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos. Sumado a un estudio genético positivo para variantes patogénicas en *ABCC8*.

Los datos fueron recolectados de las historias clínicas hasta diciembre 2020.

Resultados

Se identificaron 66 pacientes con hiperinsulinismo

congénito permanente, 28 con estudio genético realizado y positivo para variantes patogénicas/probablemente patogénicas en *ABCC8*, 18(64,3%) de sexo masculino.

Características al nacimiento: edad gestacional (media±DE) 36,9±2.7 (límites:30-41) semanas. 15(53.6%) pacientes fueron recién nacidos de peso adecuado para la edad gestacional y 13(46.4%) de peso elevado para la edad gestacional. Z-score peso nacimiento (media±DE) 1,85 ±2,1 (límites: -1,95-7,3).

Diagnóstico

Edad de inicio de las hipoglucemias: mediana de 1 día (RIQ:1-4,75), con 22 pacientes (78.6%) en el período neonatal.

15(53,6%) pacientes presentaron hipoglicemia grave inicial(convulsiones o alteración de la conciencia) y 13(46.4%) hipoglucemias asintomáticas.

Estudio *ABCC8*: 15 pacientes (53.6%) heterocigotos, 11(39.3%) heterocigotos compuestos y 2(7.1%) homocigotos.

PET-TC con F-fluoro-L-Dopa se realizó en 6 pacientes: 2 lesión focal y 4 tipo difuso.

Tratamiento

Diazóxido: Dosis inicial (media±DE): 14.5±3,2 (límites10-20) mg/kg/día. Edad de inicio: Mediana de 24 (RIQ:9-105) días. 5 pacientes (18.5%) respondieron y el resto no respondió o respondió parcialmente. Edad de retiro (media±DE): 1,8 ±2,4 (límites:0,1-7) años.

Otros tratamientos farmacológicos: análogos de somatostatina 3 pacientes, nifedipina 3, y uno anticuerpo monoclonal frente al receptor de insulina. 15 pacientes iniciaron la alimentación con SNG, 5 vía oral exclusivamente y 8 pacientes SNG y vía oral. Edad de retiro SNG(media±DE): 2,4 ±3,5 (límites:0,2-15,5) años.

6 pacientes fueron pancreatetectomizados: 2 subtotal, 2 total y 2 parcial.

Evolución y seguimiento a largo plazo

De los 28 pacientes disponemos del seguimiento de 25 pacientes, dado que 2 pacientes fallecieron (uno por hipoplasia pulmonar y el segundo en contexto de episodio febril con convulsión normoglu-cémica) y en 1 paciente se perdió el seguimiento. Edad actual (media±DE): 18,6 ±11,08 (límites:1-45) años.

Actualmente, 5 pacientes continúan con diazóxido, de los cuales 2 persisten con episodios de hipoglicemias(pacientes de 1 y 10 años).

15(60%) pacientes no pancreatetectomizados presentaron resolución espontánea tras suspender diazóxido, de los cuales 5(33,3%) evolucionaron a diabetes con secreción insuficiente de insulina, posteriormente. De ellos 2 reciben tratamiento con antidiabéticos orales, 2 con insulina y 1 con tratamiento nutricional.

Conclusiones

Los pacientes con hiperinsulinismo congénito por variantes genéticas en *ABCC8* son mayoritariamente no respondedores a diazóxido, el inicio de la clínica es predominantemente en el período neonatal, con hipoglucemia grave y aproximadamente la mitad son de peso elevado para la edad gestacional. Más del 50% de pacientes presenta resolución espontánea, por lo que el tratamiento conservador es una opción considerable en estos pacientes.

Observamos evolución a intolerancia a la glucosa y diabetes en el seguimiento a largo plazo.