

COMUNICACIONES ORALES

44 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

11 - 13 de mayo de 2022 - Oviedo

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.748

O2/d2d3-009 Genética

MÁS ALLÁ DEL SÍNDROME DE MARTÍNEZ-FRÍAS, RFX6 UN GEN CANDIDATO DE DIABETES TIPO MODY: UN ESTUDIO DE CORTE TRANSVERSAL

Gomes Porras, M.¹; Barreda Bonis, A.C.²; González Casado, I.²; Itza Martin, N.²; Campos Barros, Á.².

¹Hospital Universitario Regional de Málaga, Málaga, España; ²Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

El gen *RFX6* codifica factor transcripcional esencial para el desarrollo de las células pancreáticas y la secreción insulínica. Las mutaciones en homocigosis/heterocigosis compuesta causan el infrecuente cuadro clínico conocido como Síndrome de Martínez-Frías (SMF), de pronóstico infausto. Sin embargo, mutaciones en heterocigosis se asocian con DM y afectación multisistémica variable.

Objetivos

Determinar la prevalencia de variantes en *RFX6* en pacientes con sospecha de diabetes monogénica y describir el espectro clínico asociado a variantes patogénicas del gen *RFX6* en una cohorte de pacientes pediátricos y adultos con sospecha clínica de diabetes monogénica en un Hospital de tercer nivel de Madrid durante el periodo enero 2009-diciembre 2021.

Material y métodos

Estudio transversal y retrospectivo que incluyó 9 pacientes con sospecha de diabetes monogénica y variantes patogénicas en el gen *RFX6* identificadas a partir de ADN genómico obtenido en sangre periférica y secuenciación masiva dirigida mediante panel de NGS MonDIAB (V1-3) que incluye hasta

385 genes implicados en disglucemias, en seguimiento en el Servicio de Endocrinología Pediátrica o Endocrinología y Nutrición de un Hospital de tercer nivel de Madrid; siendo preciso el previo consentimiento informado por escrito de los participantes. Las variantes detectadas se clasificaron según criterios ACMG y se priorizaron utilizando criterios de confianza y calidad, cobertura (20x/pb >95%), 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). Los datos cuantitativos se expresaron mediante media \pm desviación típica y los datos cualitativos en forma de frecuencias absolutas y porcentajes.

Resultados

9/513 pacientes (1.8%) con sospecha de diabetes monogénica presentaron variantes en el gen *RFX6*. 4/9 pacientes (44.4%) con patrón de herencia autosómica recesiva. 3/4 pacientes con variantes en homocigosis, producto de padres consanguíneos, desarrollaron SMF: 100% con crecimiento intrauterino retrasado (CIR), DM neonatal permanente (DMNP), malrotación y atresia intestinal, hipoplasia pancreática y agenesia vesicular, 33.3% presentó dilatación del colédoco y de la vía biliar intrahepática y 33.3% atresia de vía biliar extrahepática y páncreas anular. La única superviviente recibió un trasplante multivisceral a los 18 meses de vida, consiguiendo resolución clínica completa. El caso en heterocigosis compuesta, con una variante patogénica y otra de significado incierto, presentó un fenotipo menos agresivo caracterizado por páncreas anular intervenido en el periodo neonatal, DM insulino dependiente con debut diabético a los 10 años y obstrucción intestinal tratada conservadoramente.

El 66.6% restante (n=5) presentó variantes patogénicas o probablemente patogénicas en hetero-

cigosis, con 39.4±21 años e IMC 25.3±1.3Kg/m². El 100% desarrolló DM insulino dependiente con debut diabético en forma de hiperglucemia simple con clínica cardinal a los 31.2±15.3 años. Además, 40% presentó colestasis disociada, 20% atresia duodenal intervenida en el periodo neonatal, 20% insuficiencia pancreática exocrina y 20% RDNP.

Conclusiones

1) Sospechar clínicamente el SMF ante cuadros de DMN asociada a malformaciones digestivas, especialmente en familias consanguíneas. 2) El trasplante multivisceral es el único tratamiento capaz de cambiar el curso fatal del SMF. 3) Es indispensable el estudio morfológico de la vía hepatobiliopancreática y de función pancreática endocrina-exocrina para la caracterización clínica de pacientes con variantes en *RFX6*. 4) En heterocigosis, la penetrancia y expresividad de las variantes de *RFX6* es variable, con transmisión autosómica dominante característica de la diabetes monogénica. 5) *RFX6* constituye un buen gen candidato de diabetes tipo MODY, por lo que su análisis debe incluirse en los paneles de NGS.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.749

O2/d2d3-010 Diabetes/Páncreas endocrino AMPLITUD DE ESPECTRO CLÍNICO EN HNF4A-MODY (MODY1): DEL HIPERINSULINISMO NEONATAL A LA DIABETES EN ADULTOS

Itza Martín, N.¹; Gomes Porras, M.¹; Guerrero Fernández, J.¹; Ramírez Fernández, J.²; Abad López, A.³; Solís López, M.¹; Rodríguez Jimenez, C.¹; Natero Chavez, M.L.⁴; Alvarez Escolá, C.¹; González Casado, I.¹; Campos Barros, Á.¹.

¹Hospital Universitario La Paz, Madrid, España;

²Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España; ³Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, España; ⁴Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.

Introducción

La diabetes MODY-1 está causada por una mutación en el gen que codifica el factor nuclear de hepatocitos-4-alfa (HNF4A) en el cromosoma 20. Su expresión clínica es amplia, produciendo desde hiperinsulinismo hipoglucemiante en el periodo neonatal y primera infancia, hasta situaciones de hiperglucemia y diabetes según disminuye progresivamente la secreción de insulina en pacientes adultos.

Objetivo

Caracterizar clínica y molecularmente 10 pacientes con alteraciones glucémicas, autoinmunidad negativa y sospecha de diabetes tipo MODY que

se encuentran en seguimiento en cinco hospitales madrileños durante el periodo enero 2014-diciembre 2021.

Material y métodos

Estudio transversal que incluye 10 pacientes con alteraciones glucémicas y autoinmunidad negativa que se estudiaron mediante panel de NGS (panel MonDIABV4.1) dirigido al análisis de 482 genes implicados/asociados a disglucemias. Las variantes detectadas se clasificaron según criterios ACMG y se priorizaron utilizando criterios de confianza y calidad, cobertura (20x/pb >95%), frecuencia alélica (FA) en población control <1% (gnomAD controls), impacto ("missense", "nonsense", "frameshift", "splicing effect") y predicción *in silico* de patogenicidad (CADD V1.4, score >20). Los pacientes estaban en seguimiento en el Servicio de Endocrinología Pediátrica/Endocrinología y Nutrición de 5 diferentes hospitales madrileños durante el periodo enero 2014-diciembre 2021.

Resultados

Los 10 pacientes tuvieron diagnóstico molecular de diabetes tipo HNF4A-MODY (MODY1), presentando 9 variantes diferentes (1x fs + 8 missense; 4 descritas previamente y 5 noveles), todas en dominios funcionales de HNF4A, clasificadas como patogénicas/probablemente patogénicas en 3 casos o como VUS en los 6 restantes. 4/10 presentaron hipoglucemia como principal motivo de consulta, 2 de ellos eran lactantes de 1 mes de vida con hiperinsulinismo neonatal e hipoglucemias hipocetóticas que respondieron de manera adecuada a tratamiento con diazóxido. Los otros dos pacientes que presentaron hipoglucemia tenían 6 y 18 años. La paciente de 6 años comparte la misma mutación "missense" que su madre, la cual debutó con hiperglucemias de repetición y posteriormente, fue diagnosticada de diabetes y tratada con insulina (régimen basal-bolus).

La paciente de 18 años, fue la única mayor de edad con una forma de presentación atípica con hipoglucemias recurrentes. El test de ayuno de 72h fue normal sin objetivarse hiperinsulinismo endógeno, no hubo respuesta al test de glucagón, y presentaba un péptido C basal de 1,1 ng/ml con SOG normal. Entre los pacientes que presentaron hiperglucemia como motivo de consulta (6/10), 3 de ellos tenían entre 14 y 15 años y los restantes eran mayores de 30 años. El 50% (3/6) estaba en tratamiento con insulina sc a dosis de 0.7-1UI/kg/día, 2 pacientes se trataban con metformina (uno de ellos asociada a Glimpirida), y una de las pacientes (15 años) se encontraba únicamente con tratamiento dietético y ejercicio. La mediana de HbA1C entre los pacientes con hiperglucemia fue de: 6,2% RIC(5,7-7,2%).

diante MLPA de diseño propio, arrays, PCR y secuenciación Sanger. Se llevó a cabo un análisis de los datos clínicos, antropométricos y genéticos de los pacientes. Al mismo tiempo, y en colaboración con el Dr. John Cobb (University of Calgary), estamos buscando y caracterizando enhancers de *SHOX* en dicha región mediante modelos transgénicos en ratón.

Resultados

De las 12 diferentes deleciones identificadas, el tamaño máximo acotado varía entre 2,3 y 743,3 Kb. Los estudios familiares demuestran que una de las deleciones es de novo, mientras que seis son heredadas. Uno de los pacientes tiene dos deleciones de diferente tamaño en esta región. Esta niña presenta una talla normal con 9 años (-0.3 DE), pero con un acortamiento severo de los miembros inferiores por aplasia del cúbito y peroné e incurvación de los radios y tibias. En los 13 niños con deleciones en heterocigosis, la media de la talla (DE) es de -2,87 (rango -1,78 a -4,31). Un total de 8/11 presentan talla baja desproporcionada: 6/11 con braza/talla (B/T) < 0.965 y 4/11 con talla sentado/talla (TS/T) > 0,55. Una niña presenta características indicativas de la deformidad de Madelung (DM), y 6 pacientes presentan características secundarias de haploinsuficiencia de *SHOX*. De los 7 adultos (6 progenitores, 1 probando), la media de la talla (DE) es -1.85 (rango -0,8 a -3,35) y uno tiene DM.

Conclusiones

1) Hemos delimitado las extensiones de las deleciones en esta nueva región; 2) Postulamos la presencia de más de un enhancer en esta región; 3) Los datos obtenidos en los ratones transgénicos confirman dicha hipótesis; 4) Las deleciones en heterocigosis en esta región ocurren en pacientes con talla baja y DLW. Sin embargo, las deleciones bialélicas resultan en un fenotipo diferente al esperado, consistente en una talla normal con acortamiento mesomérico severo. Esta observación concuerda con otros casos descritos en la literatura, aunque la clínica es diferente a la de pacientes con DML con deleciones del gen *SHOX*; 6) Además de las deleciones, hemos observado ~40 duplicaciones en esta región, aunque, al igual que ocurre con las duplicaciones de *SHOX* y sus enhancers, no podemos confirmar su patogenicidad.

¹Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España; ²Corporació Sanitari Parc Tauli, Sabadell, España.

Introducción

El síndrome de Prader-Willi (SPW) está causado por la falta de expresión de genes de origen paterno en la región 15q11-q13, que puede producirse por deleción paterna (DEL, 65-75%), disomía uniparental materna (DUM, 20-30%) o defectos de impronta (DI, estimado 1-3%). El espectro clínico es muy variable y, aunque no existe una clara correlación entre genotipo y fenotipo, se han descrito diferencias entre los dos grupos más prevalentes (DEL y DUM).

Objetivos

Estudiar la relación entre los subtipos genéticos, el fenotipo metabólico (antropometría, composición corporal y variables analíticas), el grado de hiperfagia y la conducta en pacientes con SPW.

Material y métodos

Estudio transversal en 39 pacientes con diagnóstico genético de SPW (23 mujeres; 13.8 ± 4.9 años, rango de edad de 6 a 25 años). Se registraron IMC-DE, glucosa, insulina, HbA1c, triglicéridos, colesterol, AST y ALT. La determinación de la composición corporal se realizó por densitometría. Para valorar la hiperfagia se realizó un cuestionario específico para esta enfermedad (HQ-CT), y para la conducta se realizaron tres cuestionarios ampliamente usados en SPW: aberrant behavior checklist (ABC) que evalúa problemas conductuales, escala de respuesta social (SRS-2) y escala de conductas repetitivas (RBS). Las comparaciones entre variables en función del subtipo genético, ajustando por edad y sexo, se realizaron mediante regresión lineal múltiple. El efecto de la edad en la evolución de las variables en los tres subtipos genéticos se realizó mediante ANOVA de dos vías.

Resultados

Agrupamos los pacientes según el subtipo genético en nuestra cohorte: DEL n=18 (46%; 12 mujeres; 15.5±5.6 años; IMC-DE 1.7±1.4), DUM n=14 (36%; 5 mujeres; 12.6±4.3 años; IMC-DE 0.7±1.1), DI n=7 (18%; 6 mujeres; 11.6 ± 3 años; IMC-DE 1.8±1.5). No encontramos diferencias significativas en el fenotipo metabólico entre los subtipos genéticos. No observamos diferencias en el grado de hiperfagia ni en la puntuación total de las escalas SRS-2 y RBS entre los subgrupos. Encontramos diferencias en la puntuación de la subescala de letargia y aislamiento social de la escala ABC (DEL 5.1±3.8, DUM 5.1±4.8, DI 11.4±5.3; p<0.05) y en la subescala de motivación social de la escala SRS-2 (DEL 9.9±5.8, DUM 11.6±4.8, DI 15.9±4.1; p<0.05). Hallamos diferencias en la evolución de la puntuación de la subescala de hiperactividad (ABC) con la edad en función del genotipo (p<0,05), existiendo un mayor

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.748

O2/d2d3-019 Genética

ASOCIACIÓN ENTRE GENOTIPO Y FENOTIPO METABÓLICO Y CONDUCTUAL EN EL SÍNDROME DE PRADER-WILLI

Amat Bou, M.¹; Ibáñez Toda, L.¹; Corripio Collado, R.²; Via Virgili, E.¹; Lerin Martínez, C.¹; Ramon Krauel, M.¹.

incremento en el subgrupo DUM; así como en la puntuación total de la escala RBS ($p < 0.05$), especialmente en el subgrupo DI.

Conclusiones

En nuestra cohorte de pacientes con SPW no hallamos diferencias en el fenotipo metabólico en función del genotipo y tampoco en el grado de hiperfagia, pero encontramos diferencias a nivel conductual. El subgrupo DI muestra mayor afectación conductual, específicamente a nivel social, mientras que no encontramos diferencias entre DEL y DUM. Por otro lado, hallamos un incremento en la puntuación de hiperactividad y conductas repetitivas en los subgrupos DUM y DI asociado a la edad, que sugiere un empeoramiento conductual con la edad en función del genotipo.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.754

02/d2d3-020 Metabolismo y Nutrición FUNCIÓN COGNITIVA Y OBESIDAD EN NIÑOS PREPUBERALES: ASOCIACION CON FACTORES AMBIENTALES Y FAMILIARES

Bassols, J.¹; Sanchez, M.²; Gomez-Vilarrubla, A.¹; Mas-Pares, B.¹; Carreras-Badosa, G.¹; Puerto-Carranza, E.²; Martínez-Calcerrada, J.M.³; Ibañez, L.⁴; Garre, J.¹; López-Bermejo, A.².

¹Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona, España; ²Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona, España; ³Instituto de Medicina Legal de Girona, Girona, España; ⁴Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España.

Introducción

Estudios en adultos y animales de experimentación sugieren que existe una relación inversa y bidireccional entre las capacidades cognitivas y la obesidad. Los estudios sobre cognición y obesidad en niños son escasos y metodológicamente heterogéneos. Diversos factores relacionados con la obesidad como el tipo de dieta, la actividad física, el estado socio-económico de la familia y la obesidad materna pueden afectar el funcionamiento neuropsicológico.

Objetivos

El objetivo de este trabajo es estudiar la función cognitiva en niños de edad escolar y determinar su relación con la obesidad, factores ambientales (dieta, actividad física, higiene del sueño), factores maternos (obesidad pre-gestacional y gestacional) y factores familiares (grado de estudios y estado socio-económico).

Material y método

La población de estudio forma parte de una cohorte poblacional de embarazadas-recién nacidos que participaron en un Estudio Prenatal en la ciudad de Girona durante los años 2013-2016 ($n=108$). Los recién nacidos (50 niñas y 58 niños) fueron seguidos a los 6 años de edad (6.1 ± 0.1 años) y se determinaron a esta edad: variables clínicas [peso, talla, IMC, composición corporal (impedanciometría), cuestionarios de alimentación, ejercicio físico y sueño]; variables analíticas [bioquímica general, glucosa, insulina, HOMA-IR, perfil lipídico y función hepática]; variables demográficas [nivel de estudios de los progenitores y estado socio-económico de la familia]; y función cognitiva [índice compuesto de la batería neuropsicológica NEPSI II - fluencia verbal, memoria reciente y remota, atención y razonamiento abstracto].

Resultados

Los resultados muestran que la función cognitiva (puntuación) se asocia negativamente con parámetros endocrino-metabólicos (concentraciones de ferritina, insulina, HOMA-IR, triglicéridos y GGT) de los niños (r entre -0.20 y -0.30 , todos $p < 0.05$). También se observan asociaciones negativas con el comportamiento sedentario ($r = -0.27$, $p < 0.01$) y asociaciones positivas con las horas de sueño ($r = 0.38$, $p < 0.01$) y la puntuación nutricional ($r = 0.26$, $p < 0.01$). Entre los grupos de alimentos estudiados, el consumo de pan integral, pescado, frutos secos, fruta y verduras se asocia positivamente con la función cognitiva (r entre 0.19 y 0.37 , todos $p < 0.05$) mientras que el consumo de helados, zumos de fruta y bebidas azucaradas se asocia negativamente (r entre -0.24 y -0.29 , todos $p < 0.05$). Los niveles de estudios parentales y la economía familiar se asocian negativamente con la función cognitiva de los niños ($p < 0.05$). No se observan asociaciones significativas con la obesidad materna o el incremento de peso gestacional. En análisis de regresión lineal con los parámetros más significativos del análisis bivariante (HOMA-IR, comportamiento sedentario, horas de sueño, puntuación nutricional, estudios parentales y economía familiar) y ajustando por edad y sexo, se observa que las horas de sueño se asocian con un mayor rendimiento cognitivo y que una mayor HOMA-IR y el comportamiento sedentario se asocian con un menor rendimiento cognitivo (todos $p \leq 0.05$, R^2 modelo = 30%).

Conclusiones

Nuestros resultados sugieren que las horas de sueño, el perfil endocrino-metabólico y la actividad física del niño son parámetros que se relacionan con la función cognitiva del niño. Dada la relación inversa y bidireccional entre las capacidades cognitivas y la obesidad, el control de los parámetros identificados en este estudio podría ser de utilidad para la prevención y tratamiento de la obesidad infantil.