

## COMUNICACIONES ORALES: PREMIOS FSEEP

# 42 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

14 - 16 de octubre de 2020 - Congreso virtual

**O1/d2-001 Crecimiento****CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA DE PACIENTES CON DUPLICACIONES EN EL GEN SHOX O SUS REGIONES REGULADORAS**

Sáez Gallego, B.<sup>(1)</sup>, Barreda Bonis, A.C.<sup>(1)</sup>, Carcavilla Urqui, A.<sup>(1)</sup>, Gayarre Navarro, J.<sup>(2)</sup>, Aza Carmona, M.<sup>(3)</sup>, De La Torre, C.<sup>(4)</sup>, Benito-Sanz, S.<sup>(5)</sup>, González Casado, I.<sup>(1)</sup>, E. Heath, K.<sup>(6)</sup>.

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(2)</sup> Hospital Universitario La Paz, INGEMM, UMDE, IdiPAZ, Madrid. <sup>(3)</sup> Hospital Universitario La Paz, INGEMM, UMDE, IdiPAZ, CIBERER, ISCIII, Madrid. <sup>(4)</sup> Hospital Universitario La Paz, INGEMM, Madrid. <sup>(5)</sup> Hospital Universitario La Paz, CIBERER, ISCIII, INGEMM, Madrid. <sup>(6)</sup> Hospital Universitario La Paz, INGEMM y UMDE, IdiPAZ y CIBERER, ISCIII, Madrid.

**Introducción**

El gen SHOX es la causa monogénica más frecuente de talla baja. Numerosas publicaciones han definido el espectro clínico de las deleciones y mutaciones en SHOX o sus regiones reguladoras, pero el papel de las duplicaciones es más controvertido.

**Objetivo**

Caracterización fenotípica de pacientes con duplicación en SHOX y/o regiones reguladoras.

**Material y métodos**

Estudio descriptivo retrospectivo observacional multicéntrico de pacientes con duplicaciones en SHOX y/o regiones reguladoras (en 5' y 3') detectadas mediante MLPA, remitidos a estudio por fenotipo compatible con haploinsuficiencia de SHOX a un centro de referencia nacional durante los últimos 14 años. Se recoge información clínica referida (momento de derivación): edad, sexo, antecedente de PEG, antropometría: peso, talla, IMC (Carrascosa, 2010), desviación respecto a talla genética,

braza, ratio braza/talla, talla sentado, ratio talla sentado/talla (de Arriba, 2002 y Carrascosa, 2011), score de Binder; clínica sugestiva: deformación de Madelung, paladar ojival, micrognatia, cúbito valgo, antebrazo acortado, arqueado, genu valgo, aspecto musculado e hipertrofia de extremidades inferiores; y radiológica: radiolucencia, triangularización radial, piramidalización carpal, incurvación radial y dislocación del cubital. Se clasificó las duplicaciones en 5 categorías, según su localización en la región pseudoautosómica: duplicaciones parciales y completas del gen, de los enhancers 5' del gen o de los enhancers 3' y duplicaciones 3' distal sugestivas de otro enhancer todavía no identificado. Se realiza análisis estadístico ajustando a sexo y tipo de duplicación.

**Resultados**

(ver tabla) Se recogen 74 pacientes con predominio de sexo femenino (59.5%) remitidos con edad media de 9±3.3 años (IC95 8.23-9.77)(rango 2.52-16.5) con una duplicación categorizada como SHOX parcial en 17.57%, SHOX completa en 16.22%, exclusivamente en 5' en 17.57%, exclusivamente en 3' en 17.57% y en 3' distal con un posible enhancer en 31.08%. Un 20.58% fue PEG(n=34). En 47 casos se registró la braza, siendo la mediana del ratio braza/talla 0.0975±0,04. El cociente talla sentado/talla superó +1DE en 17.77% (Orbegozo) y 4.44% (de Arriba); y +2DE en 6.67% (Orbegozo), y se calcula el score de Binder, positivo sólo en un 35.5%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas según sexo ni tipo de duplicación.

**Conclusiones**

La patogenicidad de las duplicaciones de SHOX y reguladores es todavía desconocida. Los pacientes de nuestra cohorte fueron mayoritariamente tallas bajas sin marcada desproporción. La característica fenotípica y radiológica más frecuente fue el pala-

dar ojival y la radiolucencia. La distribución de las duplicaciones a lo largo de SHOX y reguladores fue homogénea, sin sugerir hot-spot. En este estudio no hemos podido determinar correlación genotipo-fenotipo ni determinar si uno o todos los tipos de duplicaciones son patogénicas o no. En el futuro, sería necesario una mejor caracterización fenotípica de estos pacientes para poder determinar la patogenicidad de las duplicaciones de SHOX y valorar posible tratamiento de estos pacientes.

	MEDIA $\pm$ DE	IC 95
Edad	9 $\pm$ 3,3	(8,23, 9,77)
Talla diana(DE)	-1.51 $\pm$ 0.98	(-1,75, -1,27)
Peso(DE)	-1.12 $\pm$ 0.92	(-1,34, -0,9)
Talla(DE)	-2.26 $\pm$ 0.97	(-2,48, -2,03)
Talla -Talla genética(DE)	-0.89 $\pm$ 1.23	(-1,17, -0,6)
IMC(DE)	-0.22 $\pm$ 1.23	(-0,44, 0)
Ratio brazo/talla <sup>(n=47)</sup>	0.975 $\pm$ 0.04*	(0,96, 0,99)
Talla sentado/Talla (TS/T) <sup>(n=45)</sup>	0.533 $\pm$ 0.03*	(0,53, 0,55)
TS/T (Orbegozo) <sup>(n=45)</sup>	-0.42 $\pm$ 2.22*	(-1,28, 0,05)
TS/T (de Arriba) <sup>(n=45)</sup>	0.15 $\pm$ 0.66*	(-0,15, 0,24)
<b>Características clínicas (%)</b>		
Deformidad de Madelung <sup>(n=48)</sup>	2	(0, 11)
Alguna + <sup>(n=52)</sup>	63.5	(49, 76.4)
Paladar ojival <sup>(n=48)</sup>	48 $\pm$ 50	(33.3, 63)
Micrognatia <sup>(n=50)</sup>	10 $\pm$ 30	(33.3, 22)
Cúbito valgo <sup>(n=48)</sup>	18.75 $\pm$ 39.4	(9, 32.6)
Antebrazo acortado <sup>(n=14)</sup>	21.42 $\pm$ 42.58	(4.6, 51)
Antebrazo arqueado <sup>(n=15)</sup>	14 $\pm$ 48.5	(1.6, 40.6)
Genu valgo <sup>(n=50)</sup>	14 $\pm$ 35.2	(6, 26.7)
Aspecto musculado <sup>(n=51)</sup>	33.4 $\pm$ 47.6	(20.7, 48)
Hipertrofia de EEI <sup>(n=45)</sup>	22.3 $\pm$ 42	(11.2, 37)
<b>Características radiológicas (%)</b>		
Alguna + <sup>(n=50)</sup>	24 $\pm$ 43.4	(13, 38.1)
Radiolucencia <sup>(n=34)</sup>	14.7 $\pm$ 36	(5, 31)
Triangularización <sup>(n=48)</sup>	8.3 $\pm$ 28	(2.3, 20)
Piramidalización <sup>(n=48)</sup>	10.4 $\pm$ 31	(3.5, 22.6)
Incurvación radio <sup>(n=50)</sup>	8 $\pm$ 27.4	(2.2, 19.2)
Dislocación radio-cubital <sup>(n=38)</sup>	5.3 $\pm$ 22.6	(0.6, 17.7)

### O1/d2-002 Diabetes

#### DIABETES MONOGENICA NEONATAL: 17 AÑOS DE EXPERIENCIA

Montero Vázquez, D.<sup>(1)</sup>, Martínez Salazar, R.<sup>(2)</sup>, Aguayo Cálcena, A.<sup>(2)</sup>, Díaz Fernández, P.<sup>(3)</sup>, Castaño González, L.A.<sup>(2)</sup>, Rica Echevarría, I.<sup>(4)</sup>, G.E.<sup>(5)</sup>.

<sup>(1)</sup> Hospital de Basurto - Osakidetza, Bilbao. <sup>(2)</sup> Grupo de Investigación de Endocrinología y Diabetes, IIS Biocruces Bizkaia, CIBERDEM, CIBERER, Barakaldo, Bilbao. <sup>(3)</sup> Hospital Virgen del Puerto, Plasencia. <sup>(4)</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Bilbao. <sup>(5)</sup> Bilbao.

La diabetes monogénica neonatal (DMN) es una

enfermedad heterogénea y poco prevalente. Gracias a las nuevas tecnologías de estudio genético se conocen más de 30 genes relacionados con la DMN.

#### Objetivos

Estudiar la relación fenotipo/genotipo en pacientes diagnosticados de DMN.

#### Pacientes y metodología

Estudio observacional retrospectivo realizado en 73 pacientes diagnosticados de DMN no sindrómica entre los años 2003-2019 con resultado genético positivo. Variables estudiadas: sexo, edad gestacional, peso (PN) y longitud (LN) al nacimiento en SDS [ajustado para sexo y edad gestacional (EG) según estudio transversal español 2008], alteración genética detectada, glucemia al debut, presencia o no de cetoacidosis al debut, evolución de la DMN (transitoria/permanente) y edad de remisión. El estudio genético se realizó mediante PCR y secuenciación Sanger hasta mayo de 2017 (genes *KCNJ11*, *ABCC8*, *INS* y *GCK*). Posteriormente, hasta agosto de 2019, se realiza el estudio genético mediante técnicas de secuenciación masiva-NGS con paneles customizados de 12 genes asociados con diabetes monogénica. En la actualidad se emplea un panel de 69 genes relacionados con diabetes monogénica, hiperinsulinismo y resistencia a la insulina. La duplicación e isodisomía paterna en la banda 6q24 se estudia por microsatélites y la pérdida de metilación mediante enzimas de restricción y posterior amplificación por PCR. Análisis estadísticos (tests no paramétricos) se han realizado con SPSS v26.0.0. Hemos definido "estudio genético positivo" como la presencia de una alteración patogénica o probablemente patogénica en uno de los genes a estudio.

#### Resultados

Se ha identificado la causa genética en el 74,4% de las familias estudiadas entre 2003-2019. Presentan alteraciones en la región 6q24, y los genes *KCNJ11*, *ABCC8*, *INS*, *STAT3* y *FOXP3*. Se estudian 73 pacientes con genética positiva no sindrómicos (49,3% mujeres), con una EG media de 38,1 $\pm$ 2,8 semanas y diagnosticados de diabetes a los 49,7 $\pm$ días. El 41,1% fueron DMN transitorias. Peso al nacimiento -1,8 $\pm$ 1,1DS y longitud -1,5 $\pm$ 1,3DS. Subgrupos genéticos: 38 pacientes (52%) presentaban una alteración en los genes que codifican para los canales de potasio dependiente de ATP (KATP) (alteración en el gen *KCNJ11* en 30 pacientes y en *ABCC8* 8 pacientes), 18 pacientes (24,7%) presentan una alteración en la región 6q24 (5 pérdida de metilación en el alelo materno, 7 isodisomía paterna y 6 duplicaciones de la región 6q24 del alelo paterno), y 17 (23,3%) en el gen *INS*. Comparación subgrupos genéticos: Los pacientes con alteración 6q24 se diagnosticaron antes que el subgrupo con alteraciones en los

canales de KATP o en el gen de la insulina ( $6,6 \pm 13,4$  vs  $49,4 \pm 39,8$  vs  $93,3 \pm 124,8$  días; test Kruskal-Wallis (K-W)  $p < 0,001$ ). Asimismo el PN-SDS es inferior en los pacientes con 6q24 frente al subgrupo con alteración de los canales de KATP o gen INS ( $-2,4 \pm 0,8$  vs  $-1,4 \pm 0,9$  vs  $-1,9 \pm 1,7$ ; K-W  $p=0,002$ ). La edad de remisión de la diabetes fue anterior en los pacientes con alteración en 6q24 frente a los pacientes con mutación en los canales de KATP ( $85 \pm 96$  vs  $229 \pm 165$  días; U de Mann Whitney  $p=0,024$ ). No se encontraron diferencias significativas entre subgrupos, en el resto de las variables estudiadas.

### Conclusiones

Se pueden describir genéticamente la mayoría de los casos con DMN. Las alteraciones en los genes codificantes de los canales de KATP son la causa más frecuente en nuestra población. Desde el punto de vista clínico, los pacientes con DMN por alteraciones en 6q24 son diferentes a aquellos con alteraciones en el canal de KATP o en el gen INS, ya que se diagnostican antes, presentan un PN inferior y cuando son transitorias se diagnostican antes.

### O1/d2-003 Diabetes

#### HIPERINSULINISMO TRANSITORIO EN NEONATOS CON HIPOGLUCEMIAS HIPOCETÓNICAS. RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON DIAZÓXIDO Y EXPERIENCIA CON EL TEST DE AYUNO DE RETIRADA DE TRATAMIENTO

Itza Martín, N.<sup>(1)</sup>, Salamanca Fresno, L.<sup>(1)</sup>, Mora Palma, C.<sup>(1)</sup>, Sáenz De Pipaón Marcos, M.<sup>(1)</sup>, González Casado, I.<sup>(1)</sup>, Campos Barros, A.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario La Paz, Madrid.

### Introducción

El hiperinsulinismo neonatal transitorio está descrito en neonatos con factores de riesgo (crecimiento intrauterino retardado (CIR), peso elevado para la edad gestacional (PEEG), estrés o asfixia perinatal, hijos de madre diabética...). Identificar a estos pacientes y proporcionarles el tratamiento adecuado de manera precoz constituye una prioridad para evitar la morbilidad neurológica asociada a las hipoglucemias recurrentes.

### Objetivo

Describir la incidencia de los hiperinsulinismos transitorios. Caracterización clínica y respuesta a tratamiento de neonatos con hipoglucemias hipocetónicas secundarias a hiperinsulinismo de características transitorias ingresados en la Unidad de Neonatología de un hospital terciario desde el año 2015 a enero de 2020.

### Materiales y métodos

Cohorte prospectiva. Se reclutan los recién nacidos mayores de 7 días de vida, que presentan más de

una determinación de glucemia  $< 50 \text{mg/dl}$ , y que cumplen los criterios diagnósticos de hiperinsulinismo en el estudio realizado en hipoglucemia (insulina detectable, ácidos grasos libres disminuidos, aportes de hidratos de carbono  $> 10 \text{mg/kg/min}$ , cetonemia negativa y respuesta positiva al test de glucagón).

### Resultados

De 4612 pacientes ingresados, el 0,86% ( $N=40$ ) presentó hipoglucemias secundarias a hiperinsulinismo transitorio. 55% varones y 45% mujeres. La cesárea fue el tipo de parto más frecuente, presentándose en el 75% de los casos. El 60% de los pacientes eran de raza caucásica, 10% asiáticos, 18% hispanoamericanos, 10% africanos y 2% árabes. El 75% eran recién nacidos prematuros (RNPT) (mediana de 33 semanas de edad gestacional), el 70% había tenido al nacimiento peso o talla  $< -1,6$  DE (con mediana de  $-1,7$  DE de peso y  $-2,1$  DE de talla respectivamente). La mediana de edad al diagnóstico fue 23 días (RIQ 10-29 días), manteniendo el 75% de los pacientes en ese momento nutrición enteral exclusiva. La mediana de glucemia al diagnóstico fue de  $37,5 \text{mg/dl}$  (RIQ 31-43mg/dl), mediana de insulina:  $3 \mu\text{m/ml}$ , cetonemia:  $0,2 \text{mmol/L}$ , GH:  $15 \text{ng/ml}$ , Cortisol:  $15,95 \text{ug/dl}$  y Ácidos grasos libres:  $67 \text{mg/dl}$ . 4 pacientes (10%) de la muestra eran hijos de madre diabética. El 87,5% de los pacientes recibe tratamiento con diazóxido (dosis mínima de  $5 \text{mg/kg/día}$  y máxima de  $10 \text{mg/kg/día}$ ), presentando como efectos secundarios más frecuentes hipertriosis (80%) y edemas en 15% de los casos. La duración del tratamiento con diazóxido tuvo una mediana de 90 días (RIQ 42-110). La respuesta fue positiva en todos los casos, realizándose de manera ambulatoria en 26 de ellos, un test de ayuno para retirada segura del tratamiento, con glucemias  $> 60 \text{mg/dl}$  después de 10 horas de ayuno. Al comparar los RNPT con los nacidos a término, no se encuentran diferencias significativas en cuanto a la duración del tratamiento con diazóxido, aporte máximo de hidratos de carbono o edad de resolución del cuadro. Tampoco se encuentran diferencias significativas al comparar los pacientes con PAEG y los BPEG. Se realiza estudio molecular mediante panel de NGS dirigido en el 75% de los pacientes, hallándose en 2 pacientes mutaciones en ABCC8 (NM\_000352.4:c.2797C>T; NP\_000343.2:p.Arg933Ter) y CACNA1D (NM\_000720.3:c.5438G>A; NP\_000711.1:p.Arg1813Gln) respectivamente, no encontrándose en el resto de pacientes mutaciones en genes causantes de formas monogénicas identificados hasta el momento.

### Conclusiones

El hiperinsulinismo transitorio es una entidad prevalente a tener en cuenta en neonatos con factores de riesgo. En nuestra serie, presentan hiperinsulinismo transitorio recién nacidos a término (25% de los pa-

cientes) y recién nacidos con peso y/o talla adecuados para la edad gestacional (30%). El tratamiento con diazóxido a dosis bajas resulta efectivo en la resolución del cuadro. El test de ayuno podría ser una herramienta útil en la retirada segura del tratamiento de las hipoglucemias cuando se sospecha resolución del cuadro.

#### O1/d2-004 *Metabolismo y Nutrición*

### EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD DE LAS FÓRMULAS TENSIÓN/TALLA PARA LA PREDICCIÓN DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN NIÑOS PREPÚBERES. ESTUDIO GENOBOX

Pérez-Gimeno, G.<sup>(1)</sup>, Ruperez, A.I.<sup>(1)</sup>, Leis, R.<sup>(2)</sup>, Gil-Campos, M.<sup>(3)</sup>, Aguilera, C.M.<sup>(4)</sup>, Moreno, L.A.<sup>(5)</sup>, Bueno-Lozano, G.<sup>(6)</sup>.

<sup>(1)</sup> Universidad de Zaragoza, GENUD, Zaragoza. <sup>(2)</sup> Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. <sup>(3)</sup> Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. <sup>(4)</sup> Universidad de Granada, Granada. <sup>(5)</sup> Universidad de Zaragoza, Zaragoza. <sup>(6)</sup> Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

#### Introducción y Objetivos

La hipertensión arterial (HTN) ha aumentado en los últimos años en las consultas pediátricas, siendo considerada junto a la resistencia a la insulina (RI), un factor de riesgo clave para la enfermedad cardiovascular. Las Guías Clínicas de la Academia Americana de Pediatría (AAP) 2017 son de utilidad en el cribado de la HTN utilizando como referencia el percentil de TA según sexo, edad y percentil de talla. Recientemente, se ha propuesto el uso de fórmulas basadas en la tensión arterial (TA) y la talla para agilizar el diagnóstico de HTN en la consulta (Lu *et al*, 2011) (Ma *et al*, 2016), así como para resolver posibles desviaciones debido a las diferencias en las poblaciones de referencia. Por tanto, el objetivo de este estudio ha sido comprobar la utilidad de las Guías y de tres fórmulas TA/talla en el cribado de la TA elevada (TAE) en la predicción de RI en niños prepúberes.

#### Material y métodos

Se reclutaron 1099 participantes entre 3 y 15 años (47 % chicas, 67,5 % con sobrepeso/obesidad) (GENOBOX, FIS 111/1425) y se registró su peso y talla para calcular el IMC y clasificarlos según su IMC según la IOTF. Se midió la TA dos veces con un manómetro digital validado en población pediátrica (Omrom, M6 AC) con un intervalo de 5 minutos y se realizó la media. Los niños se clasificaron en función de si mostraban TAE ( $\geq$  P90 para sexo, edad y talla) según las Guías de 2017. Asimismo, se crearon nuevas variables utilizando tres fórmulas basadas en la TA y la talla (a) BP (mm Hg)/Height (cm); b) BP/(Height (cm) + 7 x (13 – age in years) y c) BP/(Height (cm) + 3 x (13 – age in years)) se

calcularon los puntos de corte predictores de TAE mediante análisis ROC estratificando por sexo, utilizando exclusivamente niños normopeso. Se analizaron glucosa e insulina en suero y se calculó el índice HOMA-IR para clasificar a los participantes según tenían RI ( $\geq 2,5$ ) o no ( $< 2,5$ ). Finalmente, se realizó un análisis comparativo basado en árboles de decisión (tipo CHAID) para predecir la RI (variable dependiente). Como variables independientes se introdujeron la presencia o no de TAE según las Guías o las distintas fórmulas como primera variable forzosa, así como circunferencia de cintura, IMC, HOMA-IR, glucosa, colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL, de los cuales solo permaneció en el análisis el HOMA-IR.

#### Resultados

Todas las ecuaciones mostraron una buena capacidad predictiva (área bajo la curva 0,927-1,00), y alta sensibilidad ( $> 83\%$ ) y especificidad ( $> 80\%$ ) en ambos sexos. Las Guías de 2017 resultaron de mayor utilidad para predecir RI, ya que un 34,2% de individuos con TAE según este criterio tenía también RI. Mientras que la utilización de las fórmulas predecía RI en un 26% (a), un 25% (b) y un 26% (c) de los participantes clasificados con TAE. En todos los casos se observó el HOMA-IR como segunda variable predictora después de la TA.

#### Conclusiones

Las Guías de 2017 se muestran como la herramienta más útil y sensible para la predicción de RI basada en la TAE. Asimismo, las fórmulas basadas en la TA y la talla podrían resultar de utilidad para el cribado de la TA en casos en que el especialista no disponga de tiempo.

#### O1/d2-005 *Metabolismo y Nutrición*

### METILACIÓN DE SLIT3 EN CORDÓN UMBILICAL: EFECTO DE LA OBESIDAD GESTACIONAL Y ASOCIACIÓN CON LA COMPOSICIÓN CORPORAL DE LA DESCENDENCIA

Mas Parés, B.<sup>(1)</sup>, Gómez Vilarrubla, A.<sup>(1)</sup>, Xargay Torrent, S.<sup>(2)</sup>, Carreras Badosa, G.<sup>(2)</sup>, Bassols, J.<sup>(1)</sup>, López Bermejo, A.<sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> Grupo de Investigación Metabólica Materno-fetal, Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona. <sup>(2)</sup> Grupo de Investigación de Endocrinología Infantil, Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona.

#### Objetivos

La obesidad gestacional ejerce cambios en el feto en desarrollo y aumenta el riesgo de padecer enfermedades metabólicas en la descendencia. Las modificaciones epigenéticas, tales como la metilación del ADN, podrían estar implicadas en esta programación metabólica. Nuestro objetivo fue estudiar los cambios en la metilación del ADN de



cordón umbilical debidos a la obesidad gestacional y su asociación con la composición corporal de la descendencia.

#### Material y métodos

Se ha estudiado el perfil de metilación de ADN (Infinum®Methylation EPIC BeadChip) en muestras de cordón umbilical (n=24) procedentes de una cohorte de madres y recién nacidos que fueron incluidas durante el embarazo y sus hijos seguidos desde el parto hasta los 6 años de edad. Se identificaron los sitios CpG cuya metilación se asociaba significativamente con el incremento de peso gestacional. Se escogió el gen *SLIT3* que presentaba dos CpG estadísticamente significativas (FDR=5.68x10<sup>-5</sup> y OR=1.07; FDR=1.85x10<sup>-5</sup> y OR=1.1) para su validación en toda la cohorte de estudio (43 madres con peso normal y 35 con obesidad gestacional) mediante pirosecuenciación (Pyromark Q96 ID). El gen *SLIT3* codifica por proteínas que regulan la proliferación celular y son esenciales para el desarrollo adecuado de muchos tejidos, incluyendo la supervivencia y función de las células B pancreáticas.

#### Resultados

En el grupo de madres con peso normal la metilación en cordón del gen *SLIT3* se asoció negativamente con el índice de masa corporal, la grasa visceral, el perímetro de la cintura y los niveles de triglicéridos séricos en los niños a los 6 años de edad (r desde -0.371 a -0.452; todos p<0.05). Estas asociaciones se mantuvieron significativas al ajustar por edad y sexo ( $\beta$  desde -0.339 a -0.421; R<sup>2</sup> desde 0.154 a 0.463; p<0.05). En el grupo de madres con obesidad gestacional la metilación de *SLIT3* se asoció positivamente con los niveles séricos de insulina y HOMA-IR del segundo trimestre de gestación y con la ratio cintura/cadera en los niños a los 6 años de edad (r desde 0.416 a 0.481; todos p<0.05). Estas asociaciones se mantuvieron significativas al ajustar por variables de confusión maternas y del niño (insulina:  $\beta$ =0.537, p=0.009, R<sup>2</sup>=0.200; HOMA-IR:  $\beta$ =0.543, p=0.008, R<sup>2</sup>=0.210; ratio cintura/cadera:  $\beta$ =0.480; p=0.032, R<sup>2</sup>=0.147).

#### Conclusiones

Nuestros resultados aportan evidencias de que la metilación del gen *SLIT3* en cordón umbilical puede tener un papel en la regulación de la composición corporal de la descendencia a los 6 años de edad, proceso que estaría modulado por la obesidad gestacional. En madres con peso normal podría tener un efecto protector, mientras que en madres con obesidad gestacional podría ser un factor de riesgo de obesidad.

#### O1/d2-006 Ética - Misceláneas

### ASOCIACIÓN ENTRE LA TASA ESTIMADA DE FILTRADO GLOMERULAR Y FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN NIÑOS SANOS

Bassols, J.<sup>(1)</sup>, Martínez-Calcerrada, J.<sup>(1)</sup>, Puerto-Carranza, E.<sup>(1)</sup>, Marcelo-Martín, I.<sup>(2)</sup>, Riera-Pérez, E.<sup>(3)</sup>, López-Bermejo, A.<sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona. <sup>(2)</sup> Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona. <sup>(3)</sup> Fundació Salut Emporda (Fundació Privada), Figueres.

#### Objetivos

Varios estudios han mostrado asociaciones entre la tasa de filtrado glomerular (TFG) y factores de riesgo cardiometabólico en pacientes adultos y pediátricos con enfermedad renal; sin embargo la asociación en pacientes sanos es desconocida. Nuestro objetivo fue estudiar la asociación entre la TFG estimada (TFGe) y factores de riesgo cardiometabólico en una población pediátrica sana.

#### Material y métodos

Estudio longitudinal en 849 niños caucásicos asintomáticos de edad escolar que fueron incluidos en Centros de Atención Primaria de Girona (408 niñas y 441 niños, edad media de 8 años), de los cuales 410 fueron seguidos después de 4 años (213 niñas y 197 niños, edad media 12 años). La TFG se estimó utilizando la ecuación de Schwartz. Los niños se clasificaron al inicio del estudio en función de su índice de masa corporal (IMC) (delgados y con sobrepeso) y en función de los niveles de TFGe (normal y alta). Se evaluó la asociación entre la TFGe y los datos antropométricos [peso, talla, IMC y perímetro de la cintura], la tensión arterial [sistólica (TAS) y diastólica (TAD)], los parámetros metabólicos [resistencia a la insulina (HOMA-IR) y lípidos séricos] y el tamaño renal [longitud y volumen (mediante ecografía)] basales y al seguimiento.

#### Resultados

La TFGe basal se asoció con distintos factores de riesgo cardiometabólico basales y al seguimiento, incluidos IMC-SDS, talla-SDS, peso-SDS, perímetro de la cintura, TAS, TAD y HOMA-IR (todos p≤0.001) tanto en niños delgados como niños con sobrepeso. En análisis multivariante ajustando por variables de confusión, la TFGe basal se relacionó de manera independiente con el HOMA-IR y la SBP al seguimiento en los sujetos de estudio (modelo R<sup>2</sup> de 0.206 a 0.619) y con el IMC y el perímetro de la cintura al seguimiento en los niños con sobrepeso (modelo R<sup>2</sup> de 0.367 a 0.450). Además, los niños con una TFGe basal más alta mostraron mayor perímetro de la cintura, TAS, TAD, HOMA-IR y tamaño renal al seguimiento.

### Conclusiones

La TFGe en edad escolar es un predictor independiente de la resistencia a la insulina, tensión arterial y adiposidad a los 4 años de seguimiento. La TFGe podría ser un marcador útil en la práctica clínica para identificar niños con mayor riesgo cardiometabólico.

### O1/d2-007 Tiroides

#### LA DOSIS DE L-TIROXINA PUEDE PREDECIR EL CARÁCTER PERMANENTE O TRANSITORIO EN LOS PACIENTES AFECTOS DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO CON GLÁNDULA "IN SITU"

Soler Colomer, L.<sup>(1)</sup>, Fernández Cancio, M.<sup>(2)</sup>, Campos Martorell, A.<sup>(1)</sup>, Mogas Viñals, E.<sup>(3)</sup>, Antolin Mate, M.<sup>(4)</sup>, García Arumí, E.<sup>(4)</sup>, Clemente León, M.<sup>(5)</sup>, Yeste Fernández, D.<sup>(5)</sup>.

<sup>(1)</sup> Grupo Crecimiento y Desarrollo, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>(2)</sup> Grupo Crecimiento y Desarrollo, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; CIBERER, ISCIII, Madrid, Barcelona, Barcelona. <sup>(3)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>(4)</sup> Área de Genética Clínica y Molecular, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Barcelona. <sup>(5)</sup> Grupo Crecimiento y Desarrollo, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; CIBERER, ISCIII, Madrid, Barcelona, Barcelona.

#### Objetivos

Analizar factores que permitan diferenciar de una forma temprana entre hipotiroidismo permanente (HC-P) y transitorio (HC-T) en pacientes afectados de hipotiroidismo congénito (HC) con glándula "in situ" (GIS).

#### Pacientes y método

Análisis retrospectivo de datos bioquímicos y de imagen de 41 pacientes afectados de HC con GIS ya reevaluados que proceden de una cohorte de 70 pacientes con sospecha de dishormonogénesis tiroidea (DHT) seguidos en un Hospital Universitario de tercer nivel entre los años 2001 y 2017. En todos ellos se realizó estudio molecular de genes relacionados con DHT (*TSHR*, *SLC5A5*, *TPO*, *DUOX2*, *DUOX2A2*, *TG*, *IYD*, *SLC26A4* y *PAX8*). Se analizaron valores de tirotrópina, T4 libre y tiroglobulina, patrón gammagráfico al diagnóstico y dosis de l-tiroxina requeridas al año, 2 años y 4 años de vida. La reevaluación diagnóstica se realizó a una edad media de  $3.8 \pm 1.3$  años. Para ello, se suspendió el tratamiento durante 1 mes y se practicó estudio hormonal, gammagrafía <sup>123</sup>I y test de perclorato. Se

clasificó a los pacientes como HC-P si la TSH era  $> 10$  mU/L ( $n = 25$ ) y como HC-T ( $n = 16$ ) si la TSH era  $< 10$  mU/L ( $< 5$  mU/L, transitorio;  $5-10$  mU/L, hipertiropinemia). Se analizaron los resultados de cada uno de los grupos y se efectuó un análisis comparativo. Los resultados se expresan en media y desviación típica, con un intervalo de confianza (IC) para la media al 95%. Las comparaciones entre ambos grupos se realizaron con la prueba de Kruskal-Wallis (variables cuantitativas) y con la prueba exacta de Fisher (variables cualitativas). Se analizó el poder predictivo de las variables con un p.valor inferior a 0.05. Se realizaron curvas ROC (receiver operating characteristic) para estimar los puntos de corte óptimos para las dosis de l-tiroxina capaces de distinguir entre HC-P y HC-T (IC 95%) y se calculó su sensibilidad y especificidad. Los mejores puntos de corte se definieron por el mayor Índice de Youden, punto que maximiza la especificidad y sensibilidad. Se indica el AUC (area under the curve), que se considera adecuado a partir de 0.7. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa estadístico "R" (versión 3.6.1;2019-07-05).

#### Resultados

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles hormonales al diagnóstico ni tampoco en los resultados de la gammagrafía entre ambos grupos. Únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las dosis de l-tiroxina requeridas y en la presencia de variantes genéticas. Las dosis requeridas en todos los grupos de edad fueron significativamente más elevadas en el grupo con HC-P que en el grupo con HC-T (dosis 1 año:  $4.1 \pm 1.1$  mcg/kg/día vs  $3.1 \pm 0.8$  mcg/kg/día,  $P = 0.04$ ; dosis 2 años:  $3.8 \pm 1.2$  mcg/kg/día vs  $2.3 \pm 0.4$  mcg/kg/día,  $P < 0.001$ ; dosis 4 años:  $3.3 \pm 1$  mcg/kg/día vs  $1.8 \pm 0.4$  mcg/kg/día,  $P < 0.001$ ).

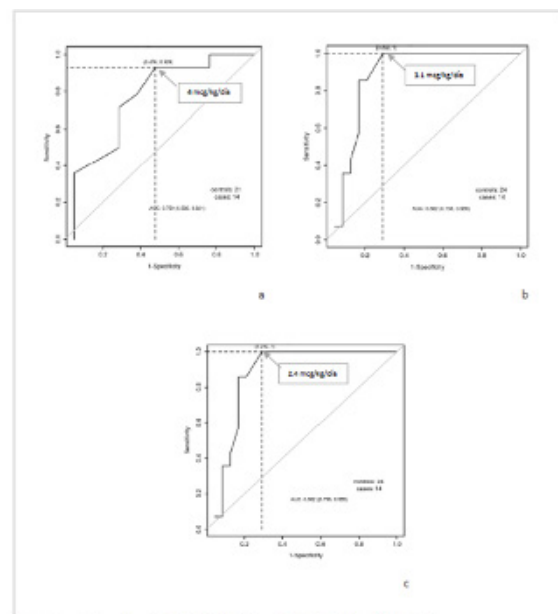


Figura 3. Curvas ROC para los valores de la dosis de l-tiroxina al año (a), 2 años (b) y 4 años (c) de vida.

Los puntos de corte óptimos (figura 1), fueron los siguientes: 4 mcg/kg/día al año de vida (sensibilidad 52.4%, especificidad 92.3%); 3.1 mcg/kg/día a los 2 años de vida (sensibilidad 70.8%, especificidad 100%); 2.4 mcg/kg/día a los 4 años de vida (sensibilidad 83.3%, especificidad 100%). La presencia de variantes posiblemente patogénicas obtuvo una sensibilidad del 84% y especificidad del 87.5% para clasificar correctamente a los pacientes en ambos grupos.

#### Conclusiones

En los pacientes afectados de HC con GIS, una dosis de l-tiroxina superior a 4 mg/kg/día a los 12 meses, 3.1 mcg/kg/día a los 2 años o 2.4 mcg/kg/día a los 4 años es altamente sugestiva de HC permanente. Por el contrario, dosis inferiores a las descritas, son sugestivas de HC transitorio. Asimismo, la presencia de variantes posiblemente patogénicas en genes relacionados con DHT, también es sugestiva de HC-P.

#### O1/d2-008 Genética

### VAL281LEU (C.844G>T P.VAL282LEU) UN “INDICADOR” GENÉTICO QUE DEBEMOS SABER MANEJAR. REVISIÓN EN 830 FAMILIARES Y 503 PAREJAS

Mata Fernández, A.<sup>(1)</sup>, Martínez Figueras, L.<sup>(1)</sup>, García González, M.D.<sup>(1)</sup>, Cruz Rojo, J.<sup>(2)</sup>, López Sigüero, J.P.<sup>(3)</sup>, Ezquieta Zubizaray, B.<sup>(4)</sup>.

<sup>(1)</sup> Laboratorio Diagnóstico Molecular. Servicio Bioquímica Clínica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. <sup>(2)</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. <sup>(3)</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga. <sup>(4)</sup> Laboratorio Diagnóstico Molecular. Servicio Bioquímica Clínica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto Investigación Sanitaria Gregorio Marañón., Madrid.

#### Objetivos

El alelo portador de la mutación puntual leve c.844G>Tp.Val282Leu (V281L) es extremadamente frecuente en nuestro medio y contribuye en gran medida a la base molecular de las formas no clásicas (NC) de HSC-21OHD (CYP21A2). Evaluamos la contribución de este alelo en la “prevención” de las formas más graves de la enfermedad y, como contrapartida también, el impacto negativo derivado del inadecuado manejo del mismo. También analizamos la potencial contribución de un genotipado CYP21A2 que no discriminara adecuadamente los falsos alelos graves (SEV) o leves (LEV) a un asesoramiento inadecuado.

#### Material y métodos

830 familiares de pacientes de 690 familias con forma NC (progenitores excluidos) con ambos alelos CYP21A2 caracterizados y segregados. 503 pare-

jas consideradas “a riesgo” por facultativo solicitante en 445 familias (en 40 de ellas se estudiaron 2, 3 o 4 parejas). Estudio de las mutaciones puntuales frecuentes mediante PCR/ASO en todos los casos y/o secuenciación en 123 estudios urgentes de parejas gestación. Los siguientes estudios ayudaron en la clasificación SEV/LEV: dosis génica Southern/MLPA (discriminar homo/hemizigosis), estudio de la región promotora 5´ de los alelos c.92C>T-p.Pro31Leu (Pro30Leu), análisis SNaPshot semicuantitativo para falso SEV c.955C>T-p.Gln319\* (Gln318Stop) con duplicación génica y detección variante c.292+5G>A que asociada a V281L constituye un alelo SEV.

#### Resultados

El estudio molecular de 830 familiares de pacientes con forma NC heterocigota compuesta con SEV permitió detectar 133 (16%) portadores SEV (92 en 1º y 41 en 2º, 3º o superior grado). Se detectaron 26 deleciones y conversiones grandes, 104 mutaciones puntuales y 3 dobles microconversiones. En 275 estudios de parejas (249 familias), el caso índice era una forma NC, aunque solo en 125 se trataba de heterocigosis compuesta SEV. Se mostrará una de estas familias cuyo asesoramiento abarcó todas sus etapas. El resto de estas pacientes NC eran homocigotas V281L (65) o heterocigotas compuestas LEV/LEV con alelo V281L. Con excepción de 87 estudios de parejas de familiares CL, por tanto plenamente justificados, en el resto de estudios de parejas se trató de índices que eran hiperandrogenismos, 10 portadores SEV, 24 portadores V281L y 77 negativos. Veintiocho estudios de parejas (índice y cónyuge) fueron solicitados embarazo en curso: 6 CL, 16 NC (solo 7 SEV), 6 hiperandrogenismos (todos índice negativo) y en otras 28 embarazadas se solicitó genotipado urgente (no se disponía de estudio previo): 23 negativos, 11 portadoras V281L y 8 NC con ambos alelos LEV; solo en 13 casos se documentaron alelos SEV. En el grupo de población normal (parejas) se detectaron 9 portadores de alteración SEV (1:56), 45 portadores de alteración LEV y 3 homocigotos para p.Val282Leu (1:10). Es reseñable que los falsos alelos severos detectados fueron 24, 22 debidos a p.Gln319\* en duplicación génica. Por tanto, en 427 parejas se descartó el riesgo, en 9 se detectaron variantes de significado incierto (VUS) que dificultaron en algún caso el asesoramiento. Como ejemplo se mostrará una pareja en que tanto la embarazada como su pareja presentaban este tipo de variantes (c.1100G>A p.Arg367His y c.1439G>T p.Arg480Leu).

#### Conclusiones

La elevada frecuencia del alelo leve c.844G>T p.Val282Leu en nuestro medio permite hacer “visibles” alelos CYP21A2 graves (en las formas NC clínicamente expresivas) permitiendo un asesoramiento genético que facilita la prevención de las

formas graves neonatales de esta enfermedad. Como contrapartida, un manejo inadecuado de este frecuente alelo leve puede ocasionar un sobre-coste económico, y también emocional, si se traduce en estudios innecesarios, en ocasiones urgentes por embarazo en curso, tratamientos prenatales o técnicas de reproducción asistida y selección de embriones no justificados. No debe obviarse el genotipado de las formas no clásicas de la enfermedad garantizando una correcta discriminación de los alelos leves y severos.