

## COMUNICACIONES ORALES: OPTAN A PREMIOS FSEEP

# 41 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Madrid, 22 - 24 de mayo de 2019

## O1/d2-001 *Crecimiento*

### SUBUNIDAD ÁCIDO LÁBIL Y OTROS FACTORES DE CRECIMIENTO Y SUS VARIACIONES EN RELACIÓN CON LA TALLA BAJA Y EL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

González Ildelfonso, P.<sup>(1)</sup>, Nieto, A.B.<sup>(2)</sup>, Martín Alonso, M.<sup>(1)</sup>, Hernández Cerceño, M.I.<sup>(3)</sup>, Rojas Cuadrado, C.<sup>(4)</sup>, Prieto Matos, P.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca. <sup>(2)</sup> Departamento de Estadística, Universidad de Salamanca, Salamanca. <sup>(3)</sup> Servicio de Bioquímica, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca. <sup>(4)</sup> Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca.

#### Introducción

La subunidad ácido lábil (ALS) es una proteína que forma parte del complejo ternario del eje de la hormona de crecimiento (GH) cuyo objetivo es aumentar la vida media de la IGF1. La ALS tiene un papel importante en los efectos endocrinológicos de las IGFs en su tejido diana, pero históricamente ha recibido una atención limitada comparada con el resto de componentes del sistema circulante de las IGFs.

#### Objetivo

Describir los valores de normalidad de la ALS y de sus índices con la IGF1 y la IGFBP3 en población pediátrica. Analizar las modificaciones de la ALS en las causas de talla baja, el tratamiento con GH y otros factores.

#### Pacientes y métodos

Se recogen 1181 muestras de población entre 2 y 15 años. De ellos 446 pacientes con talla normal, 399 pacientes con talla baja sin tratamiento y 336 muestras de pacientes con talla baja de distintas etiologías en tratamiento con GH. Los pacientes

con talla baja sin tratamiento se distribuyen en 31 déficit de GH (DGH), 32 pequeños para su edad gestacional (PEG), 117 con talla baja idiopática (TBI), 44 con talla baja familiar, 66 con retraso constitucional del crecimiento y del desarrollo y 109 con talla baja de otras etiologías. Se recogen datos de talla, estadio puberal, edad, ALS, IGF1, IGFBP3, antropometría neonatal y etiología de la talla baja. Se realiza estudio estadístico con SPSS marcando la significación estadística en 0,05.

#### Resultados

Los niveles de ALS, IGF1 e IGFBP3 se correlacionan en ambos sexos significativamente de forma positiva entre ellas al igual que con la edad de consulta. Existen diferencias significativas en los niveles de ALS (mU/ml) al estratificar por sexos (1413+514 vs 1697+480;  $p < 0,001$ ) y al dividir en pacientes pre-puberales y puberales (1413+422 vs 2092+495;  $p < 0,001$ ). Se realizan modelos de regresión para los valores de ALS, IGF1, IGFBP3 e índices IGF1/IGFBP3 y IGF1/ALS relacionados con la edad. Se realizan los normogramas ajustados con los diferentes Z-Score y separados por sexo y estadio puberal. Los Z-Scores de ALS e IGF1 en pacientes sanos se correlacionan de forma positiva con la desviación estándar (SD) de talla ( $r = 0,123$  y  $0,143$ ;  $p < 0,01$ ) pero no con la SD de longitud de recién nacido (LRN). El Z-Score de IGFBP3 y los índices no se correlacionan con edad, LRN SD ni talla SD. Los niveles de ALS se encuentran disminuidos en pacientes con DGH con respecto al resto de causas de talla baja ( $-1,7+1,67$  vs  $-0,56+1,52$ ;  $p < 0,001$ ) y aumentan de forma significativa tras iniciar tratamiento con GH ( $-1,7+1,67SD$  vs  $0,34+1,8SD$ ;  $p < 0,001$ ). No existen diferencias entre los pacientes PEG con o sin TB ni entre los pacientes PEG con o sin tratamiento con GH. En el DGH los índices IGF1/BP3 e IGF1/ALS ( $-0,66+1,21DS$  y  $-0,73+1,24SD$ ) son menores ( $p < 0,05$ ) con respecto a la TBI ( $-0,25+0,71$  y  $-0,25+1,53SD$ ) y PEG con TB

(0,47+0,92SD y 0,33+1,03SD). Ambos índices aumentan de forma significativa en presencia de tratamiento con GH en pacientes con DGH (1,16+2,35SD y 0,76+1,5SD) y pacientes PEG (1,97+1,09SD y 1,07+1,4SD) ( $p < 0,001$ ).

#### Conclusión

Crear gráficas de normalidad para los niveles de ALS, IGF1/IGFBP3 y IGF1/ALS y poder calcular los z-scores es útil para el estudio de la talla baja y para monitorizar los cambios en pacientes tratados con GH. El DGH es la causa de talla baja que presenta los niveles más bajos de ALS.

#### O1/d2-002 Hipotálamo/Hipófisis

### LA AGRUPACIÓN DE VARIANTES RELEVANTES EN *PROKR2* Y GENES RELACIONADOS CON LA VÍA FGF CONTRIBUYE A EXPLICAR LA VARIABILIDAD FENOTÍPICA DEL HIPOPITUITARISMO CONGÉNITO

Rodríguez Contreras, F.J.<sup>(1)</sup>, Salamanca Fresno, L.<sup>(2)</sup>, Ramón Krauel, M.<sup>(3)</sup>, Suárez Ortega, L.<sup>(3)</sup>, Lacámara Ormaechea, N.<sup>(4)</sup>, Vallespín, E.<sup>(5)</sup>, Del Pozo, Á.<sup>(5)</sup>, Solís López, M.<sup>(6)</sup>, González Casado, I.<sup>(2)</sup>, Heath, K.<sup>(5)</sup>, Campos Barros, Á.<sup>(5)</sup>.

<sup>(1)</sup> INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), Hospital Universitario La Paz, Madrid. Centro de Salud Galapagar, Galapagar, Madrid. <sup>(2)</sup> Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(3)</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat. <sup>(4)</sup> Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda. <sup>(5)</sup> INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), Hospital Universitario La Paz, Madrid. CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER U753), ISCIII, Madrid. <sup>(6)</sup> INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), Hospital Universitario La Paz, Madrid.

#### Introducción

Múltiples genes cuyas alteraciones patogénicas se han relacionado con el hipopituitarismo congénito (HIC) muestran penetrancia incompleta y expresividad variable, entre ellos *PROKR2* y *FGFR1* (clásicamente relacionados con el hipogonadismo hipogonadotropo congénito). Este hecho implica necesariamente la contribución simultánea de otros factores, genéticos o ambientales, en la expresión del fenotipo patológico que justifiquen dicha variabilidad. Presentamos 4 casos de HIC en los que se acumulan variantes patogénicas o potencialmente patogénicas en *PROKR2* y en genes de la vía de señalización FGF.

#### Objetivos

Evaluar la agrupación de alteraciones genéticas en las vías de señalización de la prokinetina y FGF en pacientes con HIC.

#### Materiales y métodos

106 pacientes con HIC [72 con deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (DCHH), 9 con deficiencia aislada de GH con anomalías de línea media (DAGH-LM) y 24 con displasia septo-óptica con disfunción hipofisaria (DSO)] fueron estudiados mediante secuenciación masiva dirigida con el panel HIPOPIT\_V1, que incluye 50 genes relacionados con patología hipofisaria en humanos y 23 genes candidatos a partir de modelos animales.

#### Resultados

4 pacientes (3,5%) presentaron alteraciones en *PROKR2* y en algún gen relacionado con la vía FGF (*FGFR1*, *OTX2*, *HMX2*, *HMX3* y/o *IL17RD*). Los 4 comparten deficiencia de GH, neurohipófisis ectópica y alteración del tallo hipofisario. Probando 1: Mujer con DCHH (GH, TSH, ACTH, LH/FSH), con triada hipofisaria en RMN, con la variante probablemente patogénica NM\_144773.2:c.254G>T, p.(Arg85Leu) en *PROKR2*, heredada de la madre sana, y la variante NM\_023110.2:c.128T>G, p.(Phe43Cys) en *FGFR1*, heredada del padre sano. Probando 2: Mujer con DCHH (GH, TSH, ACTH), con neurohipófisis ectópica y tallo no visible, con la variante patogénica NM\_144773.2:c.743G>A, p.(Arg248Gln) en *PROKR2* y la variante NM\_023110.2:c.2314C>T, p.(Pro722Ser) en *FGFR1*, heredadas de la madre, y la variante NM\_001105574.1:c.976G>A, p.(Ala326Thr) en *HMX3*, heredada del padre. Probando 3: Varón con DSO [DCHH (GH, TSH, ACTH) y agenesia del septo pelúcido], con neurohipófisis ectópica y tallo no visible, con la variante patogénica NM\_144773.2:c.518T>G, p.(Leu173Arg) en *PROKR2*, la variante probablemente patogénica NM\_172337.2:c.401C>G, p.(Pro134Arg) en *OTX2* y la variante NM\_017563.3:c.1371T>G, p.(Ile457Met) en *IL17RD*. No se dispone de estudio familiar. Probando 4: Varón con DAGH-LM, con hipoplasia hipofisaria, neurohipófisis ectópica y tallo adelgazado, con la variante patogénica NM\_144773.3:c.253C>T, p.(Arg85Cys) en *PROKR2*, heredada del padre sano y la variante NM\_005519.1:c.\*1C>T en *HMX2*, heredada de la madre sana.

#### Discusión

La vía FGF es una de las principales vías de señalización implicadas en el desarrollo de la región hipotalámico-hipofisaria. La vía de la prokinetina (en la que *PROKR2* participa como receptor fundamental), además de influir en el desarrollo de los bulbos olfatorios y las neuronas GnRH, participa en el desarrollo embrionario del hipotálamo y en la angiogénesis de tejidos neuroendocrinos, cuya alteración se plantea como una potencial causa del síndrome del tallo hipofisario interrumpido. La agrupación de alteraciones en ambas vías en el mismo paciente heredadas de progenitores diferentes puede contribuir a justificar la expresión de un fenotipo de hipopituitarismo, ausente en los progenitores sanos,

portadores de una única alteración aislada en alguno de los genes de estas vías.

#### Conclusiones

La agrupación en un mismo individuo de alteraciones en *PROKR2* y en genes relacionados con la vía FGF se relaciona con la expresión de un fenotipo de HIC, caracterizado por al menos, deficiencia de GH y neurohipófisis ectópica. La oligogenicidad puede contribuir a explicar la penetrancia incompleta de alteraciones patogénicas en genes relacionados con el HIC.

#### O1/d2-003 Diabetes

### HIPOGLUCEMIAS HIPOCETÓSICAS NEONATALES SECUNDARIAS A HIPERINSULINISMO TRANSITORIO. RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON DIAZÓXIDO Y EXPERIENCIA CON EL TEST DE AYUNO DE RETIRADA DE TRATAMIENTO

Itza Martín, N.<sup>(1)</sup>, Mora Palma, C.<sup>(1)</sup>, Domínguez Riscart, J.<sup>(1)</sup>, Sáenz De Pipaón Marcos, M.<sup>(2)</sup>, Campos Barros, A.<sup>(3)</sup>, González Casado, I.<sup>(4)</sup>.

<sup>(1)</sup> Endocrinología infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(2)</sup> Neonatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(3)</sup> Endocrinología Molecular, INGEMM, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(4)</sup> Jefe de Servicio de Endocrinología Infantil, 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 hipocetósicas secundarias a hiperinsulinismo (descartando formas monogénicas) ingresados en la Unidad de Neonatología de un hospital terciario desde el año 2015 a diciembre de 2018.

#### Materiales y métodos

Cohorte prospectiva. Se reclutan los recién nacidos mayores de 7 días de vida, que presentan más de una determinación de glucemia <50mg/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 >10mg/kg/min, cetonemia negativa y respuesta positiva al test de glucagón).

#### Resultados

De 3525 pacientes ingresados, el 0,8% (N=28) presentó hipoglucemias secundarias a hiperinsulinismo transitorio. 57% varones y 43% mujeres. El 57% de los pacientes eran de raza caucásica, 15% asiáticos, 4% hispanoamericanos, 10% africanos y 4% árabes. El 78% eran recién nacidos prematuros (RNPT) (mediana de 33 semanas de edad gestacional), el 71% había tenido al nacimiento peso o talla <-1,6 DE (con mediana de -1,9 DE de peso y -2,1 DE de talla). La mediana de edad al diagnóstico fue 26 días (RIQ 11-29 días), presentando todos los pacientes en ese momento nutrición enteral exclusiva. La mediana de glucemia al diagnóstico fue de 35 mg/dl; RIQ 30-41mg/dl), 3 pacientes (10%) eran hijos de madre diabética y el 40% de los casos presentaron un pH en sangre de cordón <7,20. El 85% de los pacientes recibe tratamiento con diazóxido (dosis mínima de 5 mg/kg/día y máxima de 10 mg/kg/día), presentando como efectos secundarios más frecuentes hipertriosis (91%) y edemas en 25% de los casos.

La duración del tratamiento con diazóxido tuvo una mediana de 91 días (RIQ 43-109). La respuesta fue positiva en todos ellos, realizándose de manera ambulatoria un test de ayuno para retirada segura del tratamiento, con glucemias > 60 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 70% de los pacientes, no encontrándose mutaciones en los genes causantes de formas monogénicas identificados hasta el momento (*ABCC8*, *KCNJ11*, *HNF4A*, *GLUD1*, *HADH*, *SLC16A1*, *GCK*, *UCP2*, *HNF1A*, *AKT2*, *INSR*, *CACNA1D*, sin embargo, se han encontrado variantes de probable significado patogénico (objeto de otra comunicación) en otros genes candidatos.

#### 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 (21% de los pacientes) y recién nacidos con peso y/o talla adecuados para la edad gestacional (28%). 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.

01/d2-004 *Miscelánea*

### **DIABETES MELLITUS EN LA EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO DE PACIENTES CON HIPERINSULINISMO CONGÉNITO DEBIDO A MUTACIONES EN EL GEN *ABCC8* Y NO PANCREATECTOMIZADOS**

Clemente León, M.<sup>(1)</sup>, Campos Martorell, A.<sup>(1)</sup>, Fernández Cancio, M.<sup>(2)</sup>, Caimari Jaume, M.<sup>(3)</sup>, Martínez Salazar, R.<sup>(4)</sup>, Yeste Fernández, D.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>(2)</sup> Grupo de Endocrinología, Crecimiento y Desarrollo, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>(3)</sup> Pediatría, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. <sup>(4)</sup> Bio-Cruces, Hospital Universitario Cruces, Bilbao.

#### *Introducción*

Las mutaciones en el gen *ABCC8* constituyen la alteración genética más frecuente en pacientes con hiperinsulinismo congénito, suelen dar lugar a formas graves de inicio neonatal. Existen pocos datos sobre la evolución natural de la enfermedad en pacientes no pancreatectomizados. La evolución a diabetes ha sido descrita en casos aislados.

#### *Objetivo*

Evaluar metabolismo hidrocarbonado en pacientes con hiperinsulinismo congénito por mutación en gen *ABCC8* y no pancreatectomizados.

#### *Pacientes y métodos*

Estudio longitudinal retrospectivo. Veinte de los 27 pacientes con mutaciones en gen *ABCC8* seguidos en nuestra unidad en los últimos 45 años, no fueron pancreatectomizados. Realización de monitorización continua de glucosa (MCG) anual/bianual desde el año 2003. Los resultados de la MCG se definieron como normales si todos los valores de glucemia <140 mg/dL. Realización de test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) desde los 5 años de edad si de detectaban hiperglucemias en la MCG (excursiones de glucosa >180 mg/dL en más de 1 ocasión).

#### *Resultados*

Seguimiento de 18 pacientes (1 paciente falleció por hipoplasia pulmonar y de otro no seguimiento desde los 2 años de edad). Edad media actual: 16.3±10 años (1.7-42). Once pacientes presentaron MCG normales durante su seguimiento; edad actual: 12,0 ± 4,3 (18,5-4,9) años, 5 niñas. Estudio gen *ABCC8*: 5 homocigotos/ heterocigotos compuestos, 6 heterocigotos. Cinco respondieron a diazóxido. Siete pacientes presentaron hiperglucemias durante su evolución: 3 niñas. Edad actual 22.8 ± 10.6 años (9.6-42). Estudio gen *ABCC8*: 5 homocigotos o heterocigotos compuestos/ 2 heterocigotos. Ninguno respondió a diazóxido. El estudio de autoinmunidad pancreática (anticuerpos IA2, anti-GAD65

y antiinsulina) fue negativo en todos ellos: 4/7 evolucionaron a diabetes: 2 previamente publicados\* (pacientes 1 y 2), el paciente 5 (heterocigoto compuesto) previamente descrito como intolerante\* desarrolló diabetes a la edad de 26 años (hiperglucemia con HbA1c 6.7%). La paciente 6 (heterocigota) presentó el primer TTOG diabético a los 6 años de edad y fue insulinizada a la edad de 12 años. 3/7 pacientes presentaron hiperglucemias en la MCG desde la edad de 1 a 13 años y no reciben tratamiento hipoglucemiante actualmente. El paciente 3 tiene 16 años y 5 MCG realizados con mediana de glucemias máximas 209 mg/dL (194-262) y sin TTOG realizado. El paciente 4 tiene actualmente 20 años, glucemias máximas entre 162-181 mg/dL en los 3 sensores realizados y un TTOG diabético. El paciente 7 tiene actualmente 18 años, 8 MCG realizados con mediana de glucemias máximas de 164 mg/dL (98-238) y 4 TTOG realizados (3 normales, 1 intolerante y el último diabético).

#### *Conclusiones*

Un porcentaje importante de pacientes (7/18) con mutaciones en el gen *ABCC8* no pancreatectomizados presentaron hiperglucemias de inicio precoz y 4 de ellos diabetes. No se observó relación entre el desarrollo de diabetes y el genotipo *ABCC8*. Los pacientes respondedores a diazóxido no han presentado hiperglucemias durante su evolución. \**Diabetes Care* 2008; 31: 1257-1259.

01/d2-005 *Metabolismo y nutrición*

### **EFICACIA, SEGURIDAD Y EFECTOS METABÓLICOS DE LA RESTRICCIÓN DE HIDRATOS DE CARBONO EN LA DIETA EN ADOLESCENTES CON OBESIDAD TRAS 12 MESES DE TRATAMIENTO**

González Leal, R.<sup>(1)</sup>, Martínez-Villanueva Fernández, J.<sup>(1)</sup>, Argente Oliver, J.<sup>(1)</sup>, Martos Moreno, G.Á.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.

#### *Introducción*

Las estrategias de intervención nutricional en adolescentes con obesidad son particularmente relevantes por la práctica ausencia de tratamientos farmacológicos disponibles. Entre ellas, la restricción de los hidratos de carbono (R-HC) podría determinar una modificación en la utilización de sustratos energéticos que ocasionaría modificaciones en la composición corporal y estatus metabólico de los pacientes.

#### *Objetivo*

Evaluar el efecto metabólico y sobre la composición corporal y los efectos secundarios de la R-HC y posterior normalización progresiva de los aportes de HC en la dieta de adolescentes obesos durante 12 meses.

### *Pacientes y métodos*

Se reclutaron 111 adolescentes caucásicos (14,50±1,76 años; 64% niñas), obesos (+4,58±1,84 IMC-SDS) no sindrómicos. Se registraron peso, IMC, composición corporal (bioimpedanciometría Tanita® BC-420MA), glucemia, insulinemia (índice HOMA), perfil lipídico (cocientes LDL/HDL y triglicéridos/HDL), leptina y HMW-adiponectina, así como los efectos secundarios observados. Se evaluaron comparativamente dos intervenciones (ambas 1500 kcal/día): dieta R-HC (n= 55; HC=10% de aporte calórico diario meses 1 a 4; 30% meses 5 a 8 y 52% meses 9 a 12) vs. dieta N-HC (sin restricción de HC [52%], n=56). Las diferencias intra- e intergrupos en IMC se compararon a los 4, 8 y 12 meses. Las comparaciones referentes a parámetros metabólicos y de composición corporal se realizaron a los 3 y 12 meses.

### *Resultados*

Ambos grupos eran comparables en sexo, edad, IMC, composición corporal y parámetros metabólicos. El IMC disminuyó significativamente en ambos grupos desde los 4 meses (p<0,001), siendo significativa la interacción dieta /tiempo (descenso más acusado a los 4 meses en R-HC, p<0,01) y observándose en R-HC el doble de pacientes con gran reducción ponderal (>10% del peso inicial) en todo el seguimiento (p<0,01). Esta reducción ponderal se comprobó debida a una reducción exclusiva de la masa grasa en ambos grupos (p<0,001), con similar interacción dieta/tiempo a la del IMC (p<0,01) y evolución paralela de los niveles séricos de leptina. En ambos grupos se observó una disminución significativa intragrupo del índice HOMA a los 12 meses (p<0,001), siendo ésta más precoz en el grupo R-HC (p<0,001 a los 3 meses) e interacción dieta/tiempo, significativa. En una imagen especular, ambos grupos incrementaron significativamente sus niveles de HMW-adiponectina a los 12 meses (p<0,001), de nuevo más precozmente en el grupo R-HC (p<0,001 a los 3 meses). En relación con el perfil lipídico se observó, exclusivamente en el grupo R-HC, una disminución de los niveles de triglicéridos a los 3 meses (p<0,05) y del cociente LDL/HDL a los 12 meses (p<0,05). Los efectos secundarios fueron más frecuentes en el grupo R-HC, coincidiendo con la restricción al 10% de HC (sobre todo en el primer mes) y los más habituales fueron gastrointestinales, cefalea y episodios de pre-síncope.

### *Conclusiones*

La R-HC es una opción segura y eficaz para el tratamiento de la obesidad grave en adolescentes, que determina una reducción más precoz e intensa del IMC y masa grasa, sin asociarse a un incremento en la tasa de recuperación ponderal en el primer año. La R-HC determina una mejoría más intensa y precoz de las comorbilidades metabólicas y del perfil de adipoquinas circulantes. El empleo de la R-HC requiere un seguimiento clínico estrecho si

bien los efectos secundarios, aunque frecuentes, suelen ser leves.

### **O1/d2-006 Tiroides/Paratiroides**

#### **APORTACIÓN DEL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL EN LA DETECCIÓN DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO CENTRAL**

*Grau Bolado, G.<sup>(1)</sup>, Fernández Ramos, M.C.<sup>(2)</sup>, Artola Aizalde, E.<sup>(3)</sup>, Sarasua Miranda, A.<sup>(4)</sup>, Lizarralde Atristain, E.<sup>(5)</sup>, Díez Pérez, A.<sup>(1)</sup>, Vela Desojo, A.<sup>(1)</sup>, Rodríguez Estévez, A.<sup>(1)</sup>, Díez López, I.<sup>(4)</sup>, Espada Sáenz-Torre, M.<sup>(6)</sup>, Rica Echevarría, I.<sup>(1)</sup>.*

*<sup>(1)</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo. <sup>(2)</sup> Endocrinología Infantil, Hospital Universitario Basurto, Barakaldo. <sup>(3)</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Donostia, Donosti. <sup>(4)</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Araba, Vitoria. <sup>(5)</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Mendaró, Mendaró. <sup>(6)</sup> Programa de cribado Neonatal, Salud Pública Gobierno del País Vasco, Zamudio.*

La incidencia de hipotiroidismo central congénito (HCC) se estima entre 1:18.000-30.000 neonatos<sup>(1)</sup>, estando la mayor parte de estos casos incluidos en un cuadro de deficiencia hipofisaria múltiple (DHM). Sus manifestaciones clínicas varían según la etiología, severidad del déficit, asociación de otras alteraciones hormonales y edad al diagnóstico<sup>(2)</sup>. Los programas de cribado neonatal de hipotiroidismo congénito que determinan T4, pueden facilitar su diagnóstico.

### *Objetivos*

Valorar las características de los pacientes con HCC controlados en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV). Considerar la utilidad de la T4 del cribado neonatal en el diagnóstico precoz de una DHM.

### *Material y métodos*

Estudio retrospectivo de los HCC seguidos en las consultas de Endocrinología Infantil de la CAPV en los últimos 21 años [1997-2018: 426.174 recién nacidos vivos (RNV)]. Incluimos 20 pacientes con HCC. Se recogieron los resultados del cribado neonatal, datos clínicos, hormonales y de imagen de las historias clínicas. En la CAPV el cribado de hipotiroidismo en RNV se realiza a las 48 horas de vida mediante la determinación de T4 y TSH en papel de filtro<sup>(3)</sup>. El punto de corte inferior para la T4 es 6 µg/dL. Se excluyeron del análisis 2 casos en los que no constaba la determinación de T4. Los 18 pacientes incluidos se agruparon en 3 subgrupos en base al nivel de T4 del cribado: [T4] <6 µg/dL (n=4), [T4] 6-8 µg/dL (n=8) y [T4] >8 µg/dL (n=6). Se diagnosticó DHM si existía afectación ≥2 ejes hormonales. La insuficiencia suprarrenal (IS) diagnosticada en

el primer año de vida se consideró determinante de riesgo.

#### Resultados

La incidencia del HCC es de 1/22.308 RNV. Todos los HCC estudiados formaban parte de una DHM con malformación hipofisaria: 61% varones, mediana de edad gestacional 39 semanas (rango: 33-41) y mediana de peso al nacer 3.175 g (rango: 2.300-4.100). En 11/18 pacientes la DHM incluyó IS. La [T4] media en el cribado fue significativamente menor en estos casos [IS:  $6,0 \pm 2,8 \mu\text{g/dL}$  vs no IS:  $8,9 \pm 3,5 \mu\text{g/dL}$ ; U-Mann-Whitney  $p=0,03$ ]. Cuatro pacientes tuvieron [T4]  $<6 \mu\text{g/dL}$  en el cribado 3 de los cuales fueron diagnosticados de IS en el primer mes de vida, uno de ellos sin clínica. Un cuarto paciente, también asintomático, mantiene preservada su función adrenal a los 5 años. En 7/8 pacientes con [T4] neonatal entre 6 y  $8 \mu\text{g/dL}$  la IS se diagnosticó en el primer año de vida asociada a clínica, alteración de la imagen hipofisaria y/o otros déficits hormonales. Uno de los 6 pacientes con [T4]  $>8 \mu\text{g/dL}$  (rango: 8,4-12,5) en el cribado ha sido diagnosticado de IS hasta la fecha.

#### Conclusiones

La determinación de T4 en el cribado neonatal permite diagnosticar una cuarta parte de los HCC, lo que posibilita la rápida normalización de la función tiroidea y la detección precoz de otras deficiencias hipofisarias. En la mayoría de los pacientes con IS (10/11), ésta se diagnosticó el primer año de vida. En todos ellos, la [T4] del cribado neonatal fue  $\leq 8 \mu\text{g/dL}$ . Desde un punto de vista exclusivamente clínico, pudiera ser de interés elevar el punto de corte inferior actual de T4. 1) *Horm Res Paediatr* 2017. DOI:10.1159/000479367. 2) *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:E297-300. 3) 2009.ISBN: 978-84-89342-42-2.

#### O1/d2-007 Tiroides/Paratiroides

##### NUEVA CAUSA DE RESISTENCIA A HORMONAS TIROIDEAS EN HUMANOS: MUTACIONES EN EL COACTIVADOR NCOA1

Roldán, M.B.<sup>(1)</sup>, Lacámara, N.<sup>(2)</sup>, Martín-Frías, M.<sup>(1)</sup>, Martos-Moreno, G.<sup>(3)</sup>, González-Guerrero, C.<sup>(2)</sup>, Argente, J.<sup>(3)</sup>, Barrio, R.<sup>(1)</sup>, Moreno, J.C.<sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid. <sup>(2)</sup> Laboratorio Molecular de Tiroides, Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma, Madrid.

<sup>(3)</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil Niño Jesús, Universidad Autónoma, Madrid.

Los receptores nucleares de hormonas tiroideas alfa y beta (TRA, TRB) son factores de transcripción dependientes de T3 que median sus efectos

sobre el eje tiroideo, el metabolismo, la frecuencia cardiaca y el neurodesarrollo cerebral. Para ejercer su función activadora o represora sobre los genes diana, los TRs necesitan unirse a otras proteínas, coactivadoras o correpresoras, en el núcleo. NCOA1 es un coactivador esencial que interactúa directamente con los TRs. Hasta el momento, no se han identificado defectos en NCOA1 en alteraciones humanas de la función tiroidea. Objetivo Investigar la base genética y la expresión clínica de pacientes con sospecha del Síndrome de resistencia a hormonas tiroideas (RHT) sin mutaciones en los genes *THRA* ni *THRB*.

#### Métodos y pacientes

Análisis genético por secuenciación masiva (NGS) de 25 pacientes con sospecha de RHT sin defectos en *THRB*, *THRA* por secuenciación Sanger. Se realizó NGS con un panel tiroideo customizado de 390 genes, incluyendo 8 coactivadores y correpresores de TRs. Se caracterizó detalladamente la clínica y el perfil tiroideo de los pacientes portadores de mutaciones en *NCOA1*, incluyendo niveles de TSH, T4 libre y/o T3 libre, y el *ratio* TSH/4L, perfil metabólico, cardiaco y del neurodesarrollo infantil.

#### Resultados

Se han identificado 3 mutaciones patogénicas de NCOA1 en heterocigosis: 2 deleciones de 1 nucleótido que truncan la proteína por cambio en el patrón de lectura (p.L115fs; p.A803fs) y una deleción aminoacídica (p.585\_585del) en el dominio NRID necesario para interactuar con los TR, en tres pacientes (P) con los siguientes fenotipos y perfiles hormonales: P1. Niña de 8,8 años con sospecha de RHT y valores de TSH: 2,33, 3,35 mU/L (n: 0,4-5), T4L: 1,90, 1,4 ng/dl (n: 0,7-1,6) pero ratios TSH/T4L (0,18, 0,94; n: 0,027-0,13) y T3L (5,11, 4,82 pg/ml; n: 1,71-4,53) permanentemente elevados. Diagnosticada de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en tratamiento con metilfenidato, C.I. límite y retraso del aprendizaje y lenguaje. Taquicardia controlada con propranolol. Ecografía tiroidea sin hallazgos. Madre con sospecha RHT. P2. Niña de 8 años con hipertirotrópinemia permanente (TSH: 5,2, 5,83), T4L normales (1,2; 1,08) pero TSH/T4L (0,36; 0,41) y T3L (4,7; 5,1) elevados. A los 10 años es diagnosticada de carcinoma folicular de tiroides y, tras la tiroidectomía, muestra resistencia a la supresión de la TSH a pesar de dosis elevadas de levotiroxina (4,3 ug/kg/día). P3. Niña de 10 años con hipertirotrópinemia (TSH: 8,13), T4L normal (1,13), relación TSH/T4L elevada (0,57) y T3L en límite alto (4,3) asociada a alteración de tolerancia a la glucosa con autoinmunidad tiroidea y pancreática negativas. Alteración difusa de la ecogenicidad tiroidea. La patogenicidad de las mutaciones identificadas y la homogeneidad del perfil hormonal indican la causalidad en esta asociación genotipo-fenotipo.

### Conclusiones

Mutaciones en NCOA1, coactivador esencial de la ruta de señalización por TR beta (homeostasis del eje tiroideo) y por TR alfa (homeostasis neuronal y cardíaca) son consistentes con los fenotipos identificados de RHT por disregulación del *feed-back* negativo de la TSH por T3 en forma de hipertiroto-pinemia franca o relativa (ratio TSH/T4 elevado) de origen hipofisario y un hipertiroidismo fundamentalmente a costa de T3. La taquicardia, las alteraciones del neurodesarrollo tan frecuentes en la RHT clásica, incluso la intolerancia insulínopénica a la glucosa, encuentran explicación por el defecto de NCOA1, pues este coactivador es necesario para la expresión del sensor de glucosa GLUT2 en célula beta pancreática.

### O1/d2-008 Displasias óseas

#### LA SECUENCIACIÓN MASIVA DIRIGIDA REVELA EL DEFECTO MOLECULAR EN EL 21% DE PACIENTES CON TALLA BAJA Y ANOMALÍAS ESQUELÉTICAS LEVES

Sentchordi Montané, L.<sup>(1)</sup>, Aza Carmona, M.<sup>(2)</sup>, Benito Sanz, S.<sup>(3)</sup>, Vallespín, E.<sup>(4)</sup>, Del Pozo, A.<sup>(4)</sup>, Solís López, M.<sup>(5)</sup>, Barreda Bonis, A.C.<sup>(6)</sup>, Santos Simarro, F.<sup>(7)</sup>, Prieto Matos, P.<sup>(8)</sup>, González De Buitrago Amigo, J.<sup>(9)</sup>, Ruiz Ocaña, P.<sup>(10)</sup>, Lechuga Sancho, A.<sup>(10)</sup>, Ramírez Fernández, J.<sup>(11)</sup>, González Casado, I.<sup>(12)</sup>, Ros Pérez, P.<sup>(13)</sup>, Heath, K.E.<sup>(14)</sup>.

<sup>(1)</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Infanta Leonor, Madrid. <sup>(2)</sup> Instituto Genética Médica y Molecular (INGEMM), Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE), IdiPaz, CIBERER, ISCIII., Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(3)</sup> Instituto Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPaz, CIBERER, ISCIII, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(4)</sup> Instituto Genética Médica y Molecular (INGEMM), CIBERER, ISCIII, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(5)</sup> Instituto Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(6)</sup> Servicio de Endocrinología Pediátrica. Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE), Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(7)</sup> Instituto Genética Médica y Molecular (INGEMM), Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE), IdiPaz, CIBERER, ISCIII, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(8)</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Salamanca, Salamanca. <sup>(9)</sup> Servicio de Pediatría, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres. <sup>(10)</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Puerta del Mar, Cádiz. <sup>(11)</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid. <sup>(12)</sup> Servicio de Endocrinología Pediátrica. Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE), Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(13)</sup> Servicio de Endocrinología Pediátrica. UAM., Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda. <sup>(14)</sup> Instituto Genética Médica y Molecular (INGEMM), Unidad

Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE), IdiPaz, Hospital Universitario La Paz, Madrid, CIBERER, ISCIII, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

### Objetivos

El diagnóstico genético de la talla baja continúa siendo un reto para pediatras, endocrinólogos y genetistas. La implementación de las técnicas de secuenciación masiva amplía en los últimos años el paradigma diagnóstico. Nuestros

### Objetivos

Fueron: 1) Determinar la presencia de variantes en genes implicados en displasias esqueléticas en una cohorte de probandos con talla baja y anomalías esqueléticas leves, 2) Evaluar el espectro clínico de estas displasias, así como describir nuevas entidades, 3) Identificar variables clínicas y radiológicas determinantes de un resultado positivo.

### Material y métodos

Se recogieron de forma exhaustiva mediante cuestionario específico datos clínicos (antropometría, antecedentes médicos y exploración), radiológicos (edad ósea y serie esquelética) y familiares (tallas y rasgos esqueléticos de ambos progenitores) de 109 probandos con talla baja y anomalías esqueléticas leves remitidos para estudio. Se realizó en todos ellos un panel de secuenciación masiva de displasias esqueléticas (SKELETASEQ V4-V8; 327-416 genes). Las variantes encontradas fueron validadas por secuenciación Sanger/array tanto en probandos como en los familiares disponibles. Se clasificaron las variantes usando las recomendaciones de ACMG. Se realizó el análisis estadístico mediante SPSS v.20.

### Resultados

Se encontraron 23 variantes (11 patogénicas y 12 VUS; ACAN (n=10), IHH (n=8), y 1 en NPR2, CREBBP, COL2A1, PTPN11 y EXT1). Cuatro casos fueron *de novo* (24%) y 17 casos con herencia AD (76%). No se encontraron variantes de interés en los 86 individuos restantes. Comparando el fenotipo de probandos con hallazgo molecular positivo frente a probandos con estudio negativo encontramos: edad media 7,5 y 8,8 años, talla media -3 DE (-4,6/-2,1) y -2,99 DE (-4,5/-2) respectivamente, talla diana -1,8 DE (-2,65/+1,41) y -1,84 DE (-3,3/+0,53), desproporción corporal 66% vs. 33% (p<0,05), anomalías en la serie ósea 87% vs. 81%, al menos un progenitor con talla baja y signos esqueléticos de displasia esquelética 74% vs. 43% (p<0,05), braquidactilia 82% vs. 65% (p=0,12) y antecedente de PEG 39% vs. 25%. Hemos ajustado un modelo de regresión logística para predecir hallazgo molecular positivo a partir de las variables desproporción y braquidactilia en el probando y rasgos paternos/maternos de displasia esquelética encontrando que las tres variables se asocian significativamente

al resultado positivo con OR 2,5, 3,6 y 4,5 respectivamente. El probando con la variante en *CREBBP* presentaba un síndrome de Rubinstein Taybi atípico. Aquel con la variante en *PTPN11* presentaba un síndrome de Noonan oligosintomático. El probando con la variante en *EXT1* no presentaba osteocondromas en el momento del diagnóstico. Uno de los probandos afectados de braquidactilia A presenta una delección completa de *IHH*.

#### *Conclusiones*

1. Se ha podido detectar el defecto molecular en 21% de los pacientes estudiados. La prevalencia de displasias esqueléticas leves en la cohorte estudiada es elevada siendo los genes *ACAN* e *IHH* responsables del 78% de los casos. 2. La presencia de desproporción, braquidactilia y al menos un progenitor con talla baja y rasgos displásicos predicen un resultado positivo en el estudio molecular dirigido. 3. Además la braquidactilia es el hallazgo radiológico más común; siendo su evaluación fácil y accesible para los clínicos debe ser recogida de forma sistemática en individuos con talla baja de causa desconocida. 4. La secuenciación masiva es una herramienta útil en el diagnóstico de pacientes con formas atípicas, atenuadas o en estadios precoces de enfermedades conocidas.