Rev Esp Endocrinol Pediatr 2021; 12 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2021.May.666

COMUNICACIONES ORALES: PREMIOS FSEEP

43 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

9 - 11 de junio de 2021 - Santiago de Compostela - Congreso virtual

O1/d2-001 *Metabolismo y Nutrición*

LIRAGLUTIDA PARA EL CONTROL DEL PESO EN ADOLESCENTES PUBERALES CON OBESIDAD: UN ENSAYO CONTROLADO ALEATORIZADO

Quinteiro Gonzalez, S. (en representación del grupo de autores originales)[1]; Kelly, A.S.[2]; Auerbach, P.[3]; Barrientos-Perez, M.[4]; Gies, I.[5]; Hale, P.M.[6]; Marcus, C.[7]; Mastrandrea, L.D.[8]; Prabhu, N.[9]; Arslanian, S.[10].

[1]Complejo Hospitalario Universitario Insular - Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España; [2]University of Minnesota, Minneapolis, Mongolia; [3]Novo Nordisk A/S, Søborg, Dinamarca; [4]Hospital Angeles Puebla, Ciudad de Puebla, México; [5]Universitair Ziekenhuis Brussel, Bruselas, Bélgica; [6]Novo Nordisk Inc., Plainsboro, New Jersey, Estados Unidos; [7]Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia; [8]Universidad de Buffalo, Buffalo, New York, Estados Unidos; [9]Novo Nordisk, Bangalore, India; [10]UPMC-Children's Hospital of Pittsburgh, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Estados Unidos.

Introducción

La obesidad pediátrica es una enfermedad crónica con una prevalencia creciente y opciones de tratamiento limitadas. La intervención de primera línea es el tratamiento sobre el estilo de vida, que normalmente no tiene éxito. Liraglutida (3 mg) como complemento del tratamiento sobre el estilo de vida proporciona pérdida de peso y mejora los factores de riesgo cardiometabólico en adultos.

Objetivo

En este estudio se muestran los resultados del tratamiento con liraglutida (3 mg) en adolescentes con obesidad que no respondieron al tratamiento sobre el estilo de vida.

Métodos

Estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego (NCT02918279) con 12 semanas de tratamiento sobre el estilo de vida, escalada de dosis de 4 a 8 semanas, período de mantenimiento de 52 semanas y seguimiento de 26 semanas fuera del estudio. Los adolescentes de 12 a 18 años con obesidad, peso estable y respuesta subóptima al tratamiento sobre el estilo de vida fueron aleatorizados 1:1 a liraglutida (3 mg) subcutánea una vez al día (o dosis máxima tolerada) o placebo (PBO), ambos como complemento del tratamiento sobre el estilo de vida.

La aleatorización se estratificó por estado puberal y glucémico (normal frente a prediabetes/ diabetes tipo 2). El criterio principal de valoración fue el cambio en la puntuación de desviación estándar del IMC (BMI SDS) de la semana 0 a la 56.

Resultados

De 125 y 126 adolescentes aleatorizados a liraglutida (3 mg) y PBO respectivamente, un total de 99 adolescentes en cada brazo completaron el estudio en la semana 82. El 40,6% eran varones con una edad media de 14,5 años, un IMC medio de 35,6 kg/m^2 y una BMI SDS media de 3,17. Liraglutida fue superior a PBO para el cambio en la BMI SDS en la semana 56 (diferencia de tratamiento estimada [DTE] -0,22. IC del 95%: -0,37; -0,08. p= 0,0022). En el grupo de liraglutida frente a PBO, el 43,25% frente al 18,73% (p= 0,0002) y el 26,08% frente al 8,11% (p = 0,0006) de los adolescentes tuvieron una reducción de ≥5% y ≥10% en el IMC basal en la semana 56, respectivamente. Se observaron diferencias significativas en el cambio del IMC (DTE -4,64%. IC del 95%: -7,14; -2,14. p= 0,0003) y la reducción de la circunferencia de la cintura (p= 0,0126) para liraglutida frente a PBO en la semana 56. Se observó una mayor recuperación/rebote de peso en la BMI SDS en la semana 82 para liraglutida frente a PBO después de la interrupción del fármaco (DTE 0,15. IC 95%: 0,07; 0,23. p = 0,0002).

No hubo diferencias significativas en la presión arterial, lípidos en ayunas, glucosa plasmática en ayunas o $HbA1_c$ en la semana 56. No se informaron problemas de seguridad inesperados ni hipoglucemias graves. Durante el tratamiento, en el grupo de liraglutida frente a PBO, un 64,8% frente a un 36,5% y 3 de cada 5 adolescentes informaron de episodios adversos (EA) gastrointestinales y de EA graves, respectivamente. Los resultados del cuestionario de salud mental fueron similares en ambos brazos en la semana 56. No se encontró ningún efecto sobre el crecimiento o el desarrollo puberal.

Conclusiones
Este estudio demuestra una pérdida de peso clínicamente significativa en adolescentes con obesidad tratados con 3 mg de liraglutida como complemento al tratamiento sobre el estilo de vida.

El perfil de seguridad fue similar al observado en adultos.

O1/d2-002 *Diabetes/Páncreas endocrino*
BIOMARCADORES INMUNOLÓGICOS CANDIDATOS DE REMISIÓN PARCIAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES TIPO 1

Gómez Muñoz, L.[1]; Murillo Vallés, M.[2]; Perna Barrull, D.[1]; Valls Llussà, A.[3]; Pérez Sánchez, J.[4]; Corripio Collado, R.[4]; Vives Pi, M.[1].

[1]IGTP. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España; [2]Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. Barcelona, España; [3]Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España; [4]Hospital Parc Taulí, Sabadell, España.

Introducción
La diabetes tipo 1 (DT1) presenta distintas etapas tanto desde un punto de vista metabólico como inmunológico. Un período crucial es la fase de remisión parcial (RP), también conocida como luna de miel, que presentan hasta el 80% de los pacientes pediátricos después del diagnóstico y del inicio del tratamiento con insulina, y que se caracteriza por una disminución de los requerimientos de insulina y de los niveles de hemoglobina glicosilada. No obstante, para la correcta caracterización de esta fase, faltan biomarcadores que correlacionen con cambios inmunológicos y con la recuperación de células β. La hipótesis de nuestro trabajo es que las alteraciones inmunológicas de la fase de RP se reflejan en forma de biomarcadores periféricos. Éstos serían de gran utilidad para estratificar a los pacientes, hacer un seguimiento de la progresión de la DT1 y definir etapas óptimas para futuros ensayos clínicos con inmunoterapias.

Objetivos
El objetivo del estudio es identificar nuevos biomarcadores de RP en pacientes pediátricos con DT1 en términos de subpoblaciones de células inmunitarias.

Materiales y Métodos
Se reclutaron 17 pacientes pediátricos con DT1 (edad 4-18 años) y 17 sujetos control relacionados en edad y sexo. Se obtuvieron muestras de sangre periférica en diferentes etapas de la DT1: diagnóstico, fase de RP, a los 8 meses del diagnóstico en caso de ausencia de remisión, y a los 12 meses. Mediante citometría de flujo y el modelo estadístico de efectos mixtos se analizaron diferencias en concentración y porcentaje de las subpoblaciones leucocitarias tanto innatas -células dendríticas (CD), natural killer (NK) y monocitos- como adaptativas -linfocitos T y B- en las diferentes etapas.

Resultados
Los resultados indican alteraciones de subpoblaciones linfocitarias en pacientes en fase de RP en comparación con los pacientes sin remisión: disminución del porcentaje de linfocitos T CD4+ totales ($p < 0.01$) y T CD8+ naïve ($p < 0.05$); aumento en porcentaje y número de linfocitos T CD4+ ($p \leq 0.05$) y CD8+ ($p < 0.05$) de memoria efectora CD45RA+ (T EMRA) y aumento en porcentaje de linfocitos T CD4+ EM CD45RA- ($p < 0.05$). A pesar de la disminución del porcentaje de linfocitos T reguladores totales ($p < 0.05$) y de memoria ($p < 0.05$) en RP, su concentración aumenta con la progresión de la enfermedad.

Además, los pacientes en RP presentan porcentajes más altos de monocitos clásicos respecto al inicio de la DT1 ($p < 0.05$). A los 12 meses de evolución, los pacientes que presentaron RP muestran más leucocitos reguladores como linfocitos B reguladores ($p < 0.05$) y transicionales ($p = 0.06$) y NK reguladores ($p < 0.05$). Por otro lado, las CD plasmacitoides disminuyen en el diagnostico ($p = 0.06$) y recuperan sus niveles en RP, mientras que el número de CD mieloides aumenta a los 12 meses ($p < 0.05$). Al analizar las subpoblaciones leucocitarias según grupos de edad, observamos alteraciones en los pacientes menores de 7 años respecto a los mayores de esta edad, relacionados con la DT1 y no atribuibles al crecimiento.

Conclusiones
Estos datos preliminares sugieren una inmunoregulación especialmente en pacientes con RP. En éstos, las subpoblaciones efectoras inflamatorias migrarían menos hacia páncreas (aumentando así en periferia) y se generarían más células reguladoras para frenar la autoinmunidad. En consecuencia, las alteraciones en las mencionadas durante las etapas iniciales de la DT1 podrían ser potenciales biomarcadores útiles para caracterizar la RP y determinar la progresión de la DT1.

O1/d2-003 *Genética*

SINDROME DE NOONAN (SN) Y RASOPATIAS NO-PTPN11 EN 153 PACIENTES GENOTIPADOS. ALGO APRENDIDO DE LOS "OTROS " GENES IMPLICADOS

Martínez Figueras, L.[1]; Cambra Conejero, A.[1]; Arriba Domènech, M.[1]; García González, D.[1]; Muñoz Pacheco, R.[1]; Carcavilla Urquí, A.[2]; Ezquieta Zubicaray, B.[1].

[1]Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; [2]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

Tras describirse el primer gen causal del SN en 2001, otros genes se han incorporado al estudio, algunos definitivamente reconocidos (locus OMIM NS, NFNS, NSLH, NSLL) y otros, todavía candidatos. La expansión del conocimiento del genotipo de éste y otros síndromes relacionados, rasopatías, aporta información clave relacionada con la miocardiopatía hipertrófica (MCH) y el riesgo oncogénico, factores interesantes en la aproximación terapéutica utilizando rGH.

Objetivo

Describir el perfil genotípico en pacientes SN y rasopatías y particularidades encontradas en los pacientes no-PTPN11 que pueden alertarnos sobre algunas consideraciones a tener en cuenta en la utilización de datos genotípicos para definir la idoneidad y precauciones en el tratamiento con rGH.

Pacientes y métodos

Quinientos cuarenta y cuatro pacientes caracterizados (464 casos índice y 80 familiares afectos) cuyas muestras nos fueron remitidas de diversos Hospitales del ámbito nacional de 14 CCAA entre los años 2005 y 2020 con sospecha de Noonan y/o Rasopatía. Panel de genes diseño propio que incluye 25 genes descritos. Secuenciación masiva NGS (n=170), obtención de librerías y enriquecimiento por captura con sondas IDT en plataforma MiSeq de Illumina y secuenciación Sanger para segregación/ confirmación, diagnóstico de pacientes (monogénico estratificado n=294) y familiares (n=80). Interpretación de variantes mediante Variant interpreter, análisis in silico SIFT, Polyphen-2, Mutation Taster y bases de datos (ClinVar, NS Euronet, HGMD, gnomAD, TopMed, dbSNP).

Resultados

Distribución de frecuencias en pacientes caracterizados genotípicamente: 311 pacientes ***PTPN11*** y 153 ***no-PTPN11***, de los cuales 123 presentaban variantes reconocidas como Patogénicas y 30 variantes de significado incierto VUS con la siguiente distribución: ***SOS1***(41POS/3VUS), ***RAF1***(19POS/1VUS), ***RIT1***(14POS/2VUS), ***LZTR1***(5POS/5VUS), ***BRAF*** (16POS/1VUS), ***KRAS***(4POS), ***HRAS*** (3POS) ***SHOC2*** (4POS/2VUS), ***MAP2K1*** (7POS/1VUS), ***MAP2K2*** (1POS/1VUS), ***PPP1CB*** (1POS), ***SPRED1*** (1VUS), ***NF1***(5POS/8VUS), ***RASA2*** (1VUS), ***KAT6B*** (3VUS), ***A2ML1***(5VUS), ***SOS2***(1VUS), sin hallazgos de interés en el resto de genes. Los factores que dificultaron la interpretación de las variantes de significado incierto (VUS) fueron: la limitada capacidad de las herramientas in silico para detectar la ganancia de función propia de las variantes dominantes, la expresividad variable (variantes patogénicas bien documentadas pueden estar presentes en bases población general) y el modelo recesivo descrito para alguno de los nuevos genes.

Hallazgos genotípicos no esperados en base a la sospecha clínica que podrían condicionar la definición de idoneidad/limitación para tratamiento rGH por tratarse de sospechas no-Noonan:

1. Sospecha S. Costello genotipados (n=19) HRAS solo en 3, el resto: *RAF1*(3), *RIT1*(3), *MAP2K1*(3), *PTPN11*(2), *SOS1*(1)y muy reseñables 4 pacientes con alteración en genes NSLH (SN pelo anágeno) *SHOC2*(3) y *PPP1CB*(1).

2. Sospechas CFC (n=48) los genotipos fueron *BRAF*(14), *MAP2K1*(6) y *MAP2K2*(3); en el resto *PTPN1*1(2), *SOS1*(2), *SHOC2*(1) y *PPPCB1*(1). Importante señalar que 11 pacientes con sospecha Noonan presentaron alteración *BRAF*.

La MHC estaba presente en 55/147 pacientes con dato de cardiopatía recogido en informe preanalítico. Se asoció primordialmente a ***RAF1***(18) pero también a ***RIT1***(8), ***BRAF***(8), ***LZTR1***(7), ***SOS1***(6), ***MAP2K1***(2), ***KRAS***(1) y ***HRAS***(1).

Conclusiones

3. La sospecha Noonan/Rasopatía debe ser global ya que en pacientes cuya clínica sugiere rasopatías no-Noonan encontramos genotipos propios de SN (*PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1, SHOC2*). Reseñables las alteraciones del gen *SHOC2* (para el que se ha demostrado buena respuesta) detectadas en pacientes Costello.

4. Con excepción de *RIT1* y *LZTR1*, la contribución neta de los genes de reciente descripción al rendimiento diagnóstico del genotipado Noonan es baja. Ambos genes relacionados fuertemente con MCH. La más reciente descripción de LZTR1 y su patrón recesivo cuyas variantes monoalélicas no asociarían fenotipo, contribuye a un número mayor de VUS.

*U Mann-Whitney	HCC (media ± DE) n=8	DTBG (media ± DE) n=15	
Edad gestacional (semanas)	38,7 ± 1,9	38,3 ± 2,0	ns
SDS-Peso nacimiento	0,4 ± 0,9	-0,3 ± 1,0	ns
SDS-Longitud nacimiento	0,5 ± 0,4	-0,4 ± 1,1	ns
TSH screening (mUI/L)	1,8 ± 0,2	1,9 ± 0,9	ns
T4 screening (mcg/dL)	2,2 ± 0,2	4,4 ± 0,9	0.000*
TSH retesting (mUI/L)	2,0 ± 0,0	1,9 ± 0,2	ns
T4 retesting (mcg/dL)	2,3 ± 1,4	3,7 ± 1,3	0.034*
TSH suero (mUI/L)	2,8 ± 1,8	3,8 ± 0,9	ns
T4L (ng/dL)	0,7 ± 0,1	1,5 ± 0,4	0.000*

O1/d2-004 *Tiroides*

¿HIPOTIROIDISMO CENTRAL O DÉFICIT DE TBG? LO APRENDIDO DE LA DETERMINACIÓN CONJUNTA DE T4 Y TSH EN EL CRIBADO NEONATAL

Grau Bolado, G.[1]; Chueca Guindulain, M.[2]; Bertholt Zuber, M.L.[3]; Artola Aizalde, E.[4]; Fernández Ramos, C.[5]; Sarasua Miranda, A.[6]; Rodríguez Estévez, A.[1]; Vela Desojo, A.[1]; Belza Mendikute, A.[2]; Durá Travé, T.[2]; Alonso Rubio, P.[3]; Puges Bria, L.[4]; Diez López, I.[6]; Sáenz-Torre Espada, M.[7]; Ederra Sanz, M.[8]; Porras González, B.[9]; Rica Echevarría, I.[1].

[1]Hospital Universitario Cruces. BioCruces Bizkaia. CIBERER., Barakaldo, España; [2]Complejo Hospitario de Navarra, Pamplona, España; [3]Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España; [4]Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España; [5]Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España; [6]Hospital Universitario Araba, Vitoria, España; [7]Programa de cribado Neonatal, Salud Pública Gobierno del País Vasco, Zamudio, España; [8]Servicio de Epidemiología y Prevención Sanitaria, Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra, Pamplona, España; [90]Programas de Cribado Neonatal. Dirección General de Salud Pública. Gobierno de Cantabria, Santander, España.

Introducción

En diciembre de 2020 se ha publicado una actualización de la guía de manejo del hipotiroidismo congénito (HC) de la ESPE. La inclusión de la detección del HC central (HCC) en los programas de cribado neonatal es una de las nuevas recomendaciones. En las dos últimas décadas el Laboratorio Normativo de Salud Pública (LNSP) de nuestra comunidad determina TSH y T4 total (T4) en papel de filtro en el screening y retesting del HC. Desde mayo de 2016 otras dos comunidades derivan sus muestras del programa de cribado neonatal a este laboratorio.

Objetivos

Tipificar los diagnósticos de los positivos del screening por T4 baja. Describir las características de los neonatos con cribado compatible con HCC. Considerar si la deficiencia de TBG (DTBG) supone una dificultad añadida en el estudio de neonatos con T4 bajas en el cribado.

Material y métodos

Estudio retrospectivo (mayo 2016-mayo 2020) de todos los neonatos ≥ 33 semanas y/o ≥ 1500 gramos remitidos a los servicios de Endocrinología Infantil de 3 Comunidades Autónomas desde el LNSP por T4 baja. El punto de corte inferior considerado para la T4 es 6 µg/dL. En el periodo de estudio se realizaron 105.858 cribados de HC.

Se analizaron los positivos por T4 baja en el retesting compatibles con HCC (T4 baja y TSH baja/normal). Tras la determinación en suero los diagnósticos fueron: HCC con T4 libre (T4L) baja y TSH baja/normal, DTBG con T4L y TSH normales, *hipertirotropinemia* con T4L normal y TSH elevada y *enfermo eutiroideo*. Se compararon variables clínicas y analíticas entre HCC y DTBG. Se valoró la evolución de los casos considerados HCC.

Resultados

Se remitieron 44 neonatos por T4 baja, 15 correspondían a HC primarios y 29 casos eran compatibles con HCC. El diagnóstico final de los positivos con sospecha inicial de HCC fue: 15 DTBG, 8 HCC, 5 hipertirotropinemias y 1 enfermo eutiroideo. Prevalencia de HCC en este periodo de 1/13.333 cribados. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de tiroxina al comparar HCC y DTBG (tabla).

Todos los HCC iniciaron tratamiento con levotiroxina con una mediana de edad de 9,5 días (7-155). Pen-

dientes de reevaluación se han diagnosticado una deficiencia hormonal múltiple (fallo adrenal y déficit de GH) y siete HCC aislados (según datos de evolución y/o resultados genéticos).

Conclusiones:

- La determinación de T4 en el screening neonatal ha permitido diagnosticar 8 pacientes con HCC
- Los falsos positivos de este cribado son fácilmente descartables mediante la extracción de T4L en suero coincidiendo con el retesting.

O1/d2-005 *Metabolismo y Nutrición*

LA RATIO DE ÁCIDOS GRASOS N-6/N-3 PLACENTARIA SE ASOCIA CON LA ADIPOSIDAD VISCERAL Y EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA DESCENDENCIA A LOS 6 AÑOS DE EDAD

Gomez-Vilarrubla, A.[1]; Mas-Pares, B.[2]; Carreras-Badosa, G.[2]; Bonmatí, A.[3]; Martinez, C.[4]; Puerto-Carranza, E.[3]; Ibañez, L.[5]; López-Bermejo, A.[3]; Bassols, J.[6].

[1]Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI), SALT -GIRONA, España; [2]Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI), SALT/GIRONA, España; [3]Hospital Dr. Josep Trueta, GIRONA, España; [4]Instituto de Medicina Legal de Girona, GIRONA, España; [5]Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España; [6]Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI), GIRONA, España.

Introducción y objetivo

Durante la gestación, los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA) son aportados por la madre y contribuyen al desarrollo fetal. Destacan por su importancia funcional los omega-6 (n-6) ácido araquidónico (AA) y los omega-3 (n-3) ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). Estudios recientes muestran que las concentraciones de estos ácidos grasos en sangre materna y en cordón umbilical se asocian con la adiposidad de la descendencia. Así, la exposición prenatal al AA n-6 promueve la maduración de los adipocitos mientras que el DHA n-3 bloquea dicha maduración. Nuestro objetivo fue estudiar los niveles de LC-PUFA funcionales n-6 y n-3 presentes en placenta y su asociación con parámetros antropométricos y cardiometabólicos de la descendencia a los 6 años de edad.

Materiales y métodos

Se analizó el perfil de PUFA n-6 y n-3 en 117 placentas de una cohorte poblacional de madres gestantes-recién nacidos mediante cromatografía de gases. A partir de los porcentajes de abundancia relativa de cada PUFA se calcularon los valores totales de PUFA n-6 y n-3 y las ratios de los LC-PUFA (AA/EPA y AA/DHA), y se correlacionaron con parámetros antropométricos (peso, talla e índice de masa corporal) y cardiometabólicos [masa grasa total, masa grasa visceral y grosor de la íntima media carotidea (GIMc)] de la descendencia a los 6 años de edad.

Resultados

Las concentraciones placentarias de AA (n-6) y de PUFA n-6 se correlacionaron positivamente con la masa grasa visceral (r=0.229, p=0.036 y r=0.211, p=0.045, respectivamente). Las concentraciones de DHA (n-3) y de PUFA n-3 se correlacionaron negativamente con el GIMc (r=-0.228, p=0.036 y r=-0.254, p=0.019, respectivamente). La ratio AA/EPA se correlacionó positivamente con la masa grasa total SDS (r=0.271, p= 0.018) y la masa grasa visceral SDS (r=0.337, p= 0.002) y la ratio AA/DHA se correlacionó positivamente con el GIMc (r=0.243, p=0.025). Todas estas asociaciones se mantuvieron significativas en análisis multivariantes al ajustar por posibles variables de confusión (edad de la madre, incremento de peso gestacional, edad gestacional, sexo y peso al nacimiento).

Conclusiones

Una mayor ratio de LC-PUFA n-6/n-3 (AA/EPA y AA/DHA) en placenta se asocia con mayor grasa total, visceral y GIMc a los 6 años de edad. Los ácidos grasos n-6 y n-3 que aporta la madre durante la gestación pueden influir en la adiposidad visceral y el riesgo cardiovascular en la descendencia a los 6 años de edad.

O1/d2-006 *Genética*

CLÍNICA TIPO EHLER-DANLOS (EDS) EN PACIENTES CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA (HSC): SÍNDROME CAH-X. EXPLORANDO PACIENTES A RIESGO

Martínez Figueras, L.[1]; Escribano Muñoz, A.[2]; Berthold, L.[3]; González Casado, I.[4]; López Siguero, J.P.[5]; Quinteiro, S.[6]; Rodríguez, A.[1]; Roldán, B.[7]; Arriba Domènech, M.[1]; Ezquieta Zubicaray, B.[1]; De La Seep, G.D.T.S.[8].

[1]Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; [2]Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España; [3]Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España; [4]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [5]Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España; [6]Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España; [7]Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España; [8]SEEP, Madrid, España.

Introducción

El gen TNXB codifica la tenascina, una proteína de la matriz extracelular cuya alteración puede ocasionar clínica compatible con el síndrome Ehler-Danlos (SED). *TNXB y CYP21A2* se disponen en tándem

con sus respectivos pseudogenes (*CYP21A1P y TNXA*), hecho que favorece la aparición de híbridos de deleción (quimeras) responsables de una entidad descrita recientemente, síndrome CAH-X (SCAHX).

Las series analizadas hasta la fecha son reducidas y no se dispone de información relativa a nuestra población. Resulta importante definir el potencial impacto de esta entidad en nuestro medio y definir su correcta caracterización para permitir un adecuado diagnóstico y manejo clínico.

Objetivos

i. Estimación de los pacientes potenciales a riesgo SCAHX en nuestra población
ii. Evaluación clínica y caracterización molecular para CAH-X en pacientes de un hospital de referencia de una comunidad.

Pacientes y Métodos

Selección de pacientes HSC genotipados (a partir de un total 3.902 casos índice) que presentan, al menos, un alelo con deleción-conversión CYP21A2 susceptible de involucrar TNXB. Los datos clínicos evaluados fueron los descritos (Miller&Merke *Horm. Res.Paediatr* 2018). Las determinaciones moleculares fueron:

1. Discriminación de híbridos con punto de ruptura intra- vs postgénico *CYP21A2*.
2. Análisis de dosis génica mediante MLPA *CYP21A2* incluyendo sondas TNXB.
3. Secuenciación directa de los exones 40, 41 y 43 de *TNXB*.

Las quimeras *CYP21A2-TNXB* asociadas a SCAHX son CAH-XCH-1 (deleción 120pb, exón 35), CAH-XCH-2 (mutación puntual en exón 40) y CAH-XCH-3 (*cluster* 3 mutaciones puntuales en exones 41 y 43). Solo CAH-XCH1 detectable por MLPA, CAH-XCH-2 y CAH-XCH-3 asocian clínica SED más severa.

Resultados

i. De los pacientes HSC revisados 379 presentan, al menos, un alelo con deleción en *CYP21A2* (411 alelos). En 207 el punto de ruptura es intragénico y 204(49,6%) son potencialmente susceptibles de incluir alteraciones *TNXB*. Hasta el momento hemos reanalizado 86 pacientes con sondas *TNXB* (MLPA), en 19 el híbrido de deleción *CYP21A2* incluye el exón 35-TNXB, 22% de los pacientes con híbrido no-intragénico *CYP21A2* (aprox 10% del total de pacientes HSC con deleción *CYP21A2*). Las formas clínicas de los 379 pacientes fueron 184CL, 156NC y 39 portadores. Uno de los pacientes HSC con deleción *CYP21A2* y clínica compatible CAH-X resultó negativo para MLPA y presentó las alteraciones típicas de CAH-XCH-3).

ii. En el estudio piloto ya completado a nivel clínico y realizado de forma exhaustiva a nivel molecular, tras la revisión de historias clínicas, dos pacientes y una madre portadora parecían presentar clínica sugestiva. En un caso el tipo de actividad deportiva desarrollada y en otro, la evaluación presencial (en la madre) que parecía sugerir cierta propensión a reconocer como propia la sintomatología, llevó a descartarlas clínicamente. Ninguno de los pacientes presentó quimeras CAH-X. Señalar que en esta comunidad es predominante (p=0,05) el tipo de híbrido de deleción *CYP21A2* intragénico (20 vs 8(28%)).

Conclusiones

1. El número de pacientes HSC con deleción *CYP21A2* potencialmente susceptibles de CAH-X es significativo e incluye pacientes clásicos, no clásicos y portadores. Su evaluación prospectiva y retrospectiva resulta necesaria y se encuentra en proceso.
2. La distribución de quimeras CAH-X no es homogénea, consideramos imprescindible determinar si existen áreas donde pudiera ser aconsejable su detección sistemática.
3. El estudio piloto realizado alerta sobre el riesgo de subjetividad en el abordaje clínico dirigido (especialmente en entrevista telefónica). Al tratarse de una clínica evolutiva, los progenitores portadores de las quimeras son sujetos de interés en este estudio.

O1/d2-007 *Gónadas - Pubertad*

EXPOSICIÓN A DISRUPTORES ENDOCRINOS FENOLICOS Y TELARQUIA PRECOZ

Ventura Wichner, P.S.[1]; Trentacoste, A.[1]; Herrero Espinet, J.[1]; Torrabías, M.[2]; Corripio, R.[3]; Escribano, A.[4]; Bosch, Z.[1]; Suarez, B.[5]; Freire, C.[5].

[1]Hospital HM Nens de Barcelona, Barcelona, España; [2]Consorci Hospitalari de Vic, Vic, España; [3]Corporació Sanitari Parc Tauli, Sabadell, España; [4]Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España; [5]Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA); CIBER de Epidemiología y Salud Púbica (CIBERESP), Granada, España.

Antecedentes

el diagnóstico de telarquia precoz es frecuente en las consultas de Endocrinología Pediátrica, la mayoría de los casos sin causa orgánica que lo justifique. Su evolución puede ser la remisión espontánea, mantenerse estable o progresar a una pubertad precoz. La exposición temprana (en el embarazo o la infancia) a contaminantes ambientales disruptores endocrinos (DEs) con acción estrogénica y/o anti-androgénica podría influir en la edad de inicio de la telarquia y/o pubertad en niñas.

Objetivo

explorar posibles diferencias en los niveles de exposición a una serie de DEs fenólicos con potencial

	Media (IC95%)		p	Frecuencia de detección		p
	Controles	Casos	(Mann Whitney)	Controles (%)	Casos (%)	(X^2)
Edad (años)	6,6 [6,1-7,1]	7,4 [7,1-7,8]	<0,001	N/A	N/A	N/A
Talla (cm)	120 [116-124]	128 [125-131]	<0,001	N/A	N/A	N/A
Peso (kg)	23,4 [21,2-25,7]	28,7 [26,8-30,5]	<0,001	N/A	N/A	N/A
IMC	15,9 [15-17]	17,2 [17,18]	0,017	N/A	N/A	N/A
DEs fenólicos (µg/g)						
BPA	9,18 [6,39-11,97]	11,79 [8,81-14,76]	0,02	92,2	100	0,02
BPS	0,24 [0,03-0,45]	1,12 [0,18-2,05]	0,17	1,6	7,8	0,13
BPF	0,19 [0,10-0,27]	0,11 [0,10-0,12]	0,01	4,7	0,0	0,09
MPB	44,4 [27,8-61,0]	54,3 [35,4-73-2]	0,72	96,9	97,4	0,85
EPB	7,71 [4,25-11,17]	10,54 [4,57-16,5]	0,56	48,4	45,4	0,72
PPB	3,62 [1,69-5-56]	1,55 [0,59-2,51]	0,05	64,1	63,6	0,96
BPB	0,86 [0,37-1,35]	0,22 [0,13-0-30]	0,002	20,3	11,7	0,16
BP-1	8,96 [3,12-14,8]	8,23 [2,04-14,41]	0,90	57,8	67,5	0,23
BP-3	22,57 [8,56-36,59]	21,55 [8,50-34,61]	0,89	82,8	88,3	0,35
BP-6	N/A	N/A	N/A	0	0	N/A
BP-8	0,69 [0,25-1,14]	0,29 [0,22-0,36]	0,44	26,6	53,2	0,001
4-OH-BP	1,62 [0,99-2,24]	1,66 [0,91-2,41]	0,54	76,2	79,2	0,667

actividad estrogénica y/o anti-androgénica (bisfenoles, parabenos y benzofenonas) entre niñas con telarquia precoz (casos) y niñas sanas sin dicha condición (controles).

Metodología

en el marco de un estudio caso-control multicéntrico de base hospitalaria que se está realizando en diferentes zonas geográficas de España, se ha realizado un análisis preliminar en un grupo de 77 casos y 64 controles reclutados en Catalunya entre 2018-2020. En muestras de orina recogidas de las participantes, se cuantificaron concentraciones de tres bisfenoles (bisfenol A (BPA), S (BPS) y F (BPF)), cuatro parabenos (metil- (MPB), etil- (EPB), propil- (PPB) y butil-parabeno (BPP)) y seis filtros UV de la familia de las benzofenonas (BP) (BP-1, BP-3, BP-6, BP-8 y 4-OH-BP) y, se ajustaron por la concentración urinaria de creatinina. Se administró un cuestionario estructurado a los padres para recogida de datos sociodemográficos, estilo de vida y dieta, entre otros. En el grupo de casos, se determinaron además parámetros hormonales, edad ósea y ecografía pélvica. Se realizó análisis bivariado mediante test no paramétrico para evaluar diferencias en la distribución de las concentraciones urinarias de fenoles entre casos y controles.

Resultados

las participantes tenían una edad media de 6,7 (1,6) años. Se detectó al menos un DE en el 99% de todas las muestras analizadas. Se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de detección entre casos y controles para BPA y BP-8 siendo mayor en los casos (tabla 1). Los casos presentaron concentraciones superiores de BPA, BFS, MPB, EPB y 4-OH-BP, siendo la diferencia estadísticamente significativa únicamente en el caso de BPA (tabla 1). Estos resultados son parciales, ya que este estudio se encuentra en fase de elaboración y se evaluarán la asociación entre estas exposiciones y el riesgo de telarquia precoz en una muestra mayor.

Conclusiones

se han detectado DEs fenólicos en prácticamente todas las muestras analizadas, indicando que existe una exposición generalizada a DEs en niñas en edad escolar. Las concentraciones urinarias de BPA, compuesto con acción estrogénica demostrada, parecen ser superiores en niñas con telarquia precoz. Es necesario continuar estudiando la posible influencia de la exposición a DEs en el riesgo de telarquia y pubertad precoz. Tabla 1: niveles de los diferentes DEs analizados en el grupo control y en el grupo de niñas con telarquia precoz

O1/d2-008 *Crecimiento*

EL PATRÓN DE CRECIMIENTO DE LOS NIÑOS OBESOS PREPUBERALES ES DEBIDO AL INCREMENTO EN LA BIODISPONIBILIDAD DE FACTORES DE CRECIMIENTO (IGFS) MODULADA POR PAPPALISINAS Y ESTANIOCALCINAS

Martín Rivada, Á.[1]; Campillo Calatayud, A.[1]; Guerra Cantera, S.[1]; Martos Moreno, G.Á.[2]; Barrios Sabador, V.[1]; Argente, J.[3].

[1]Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España; [2]Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. IIS La Princesa. UAM. CIBERobn (ISCIII)., Madrid, España; [3]Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. IIS La Princesa. UAM. CIBERobn (ISCIII). IMDEA, Madrid, España.

Introducción

Los niños con obesidad presentan un patrón de crecimiento característico, asociado a cambios

en el eje GH-IGF; sin embargo, la actividad de las pappalisinas (PAPP-A y PAPP-A2) y estaniocalcinas (STC-1 y STC-2), como elementos reguladores de la biodisponibilidad de IGFs, aún no está establecida.

Objetivos

• Investigar y comparar los niveles séricos de los diferentes componentes del eje GH-IGF en una cohorte de pacientes prepuberales obesos con los de una cohorte de niños prepuberales sanos.

• Establecer la relación de las estaniocalcinas y pappalisinas con la biodisponibilidad de los factores del eje GH-IGF en obesos prepuberales.

Pacientes y métodos

Estudio transversal realizado en 150 pacientes obesos prepuberales (IMC > + 2 SDS), con las siguientes características: 75 niños y 75 niñas, edad: 7,72 ± 2,05 años, IMC: 4,95 ± 1,70 SDS, talla: 1,28 ± 1,04 SDS; y en 250 sujetos prepuberales sanos: 125 niños y 125 niñas, edad: 7,46 ± 1,90 años, IMC: -0,22 ± 0,85 SDS, talla: 0,24 ± 0,86 SDS.

En muestras séricas extraídas en situación de ayuno, se determinaron los niveles de IGF-I total, IGF-I libre, IGF-II, ALS, insulina, IGFBP-2, IGFBP-3 total e intacta, IGFBP-4 total e intacta, IGFBP-5, PAPP-A, STC-1 y STC-2 mediante ELISA, y los de PAPP-A2 por CLIA.

Resultados

Los pacientes con obesidad presentaban niveles significativamente superiores a los de los controles de IGF-II (p<0,0001), ALS (p<0,0001), IGFBP-4 (p<0,001) e insulina (p<0,0001), mientras que los de IGFBP-2 (p<0,01) se encontraban disminuidos. No se encontraron cambios en las concentraciones de IGF-I total, IGFBP-3 e IGFBP-5.

Se objetivó un descenso significativo en los niveles de PAPP-A (P<0,0001), PAPP-A2 (P<0,0001), STC-1 (P<0,0001) y STC-2 (P<0,001) en los pacientes con obesidad.

El cociente entre la fracción libre de IGF-I respecto al valor de IGF-I total se encontraba aumentado en los pacientes con obesidad (p<0,005), que, además, presentaban una disminución en el porcentaje de IGFBP-4 que se encontraba en su forma intacta (p<0,005), sin hallarse diferencias en la fracción intacta de IGFBP-3.

En los pacientes con obesidad, se encontró una relación directa entre los niveles de STC-1 con la fracción intacta de IGFBP-4 (r=0,21; p<0,05) y entre los de STC-2 con la fracción intacta de IGFBP-3 (r=0,20; p<0,05). Asimismo, la fracción intacta de IGFBP-4 y los niveles de PAPP-A, presentaban una correlación inversa (r = -0,23; p<0,01).

Conclusión

El incremento de la biodisponibilidad de IGFs en pacientes obesos prepuberales debido a la regulación de la actividad proteolítica de los complejos ternarios por pappalisinas, secundariamente inhibida por las estaniocalcinas, explicaría el crecimiento acelerado en estos pacientes.

Financiación: Proyecto FIS (PI19/00166). AMR dispone de un contrato Río Hortega (CD19/0008).