

Premios y Becas de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (F.S.E.E.P) 2022

FSEEP Awards 2022



Entregados en el 44 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (Oviedo 11-13 de Mayo de 2022)

Beca en Investigación Básica en Endocrinología pediátrica 2022 de la F.S.E.E.P

Proyecto: **Estudios funcionales de las variantes genéticas en pacientes con hiperinsulinismo congénito.**

Nuria Camats Tarruella. Hospital Universitario Vall d'Hebrón.

Coordinadora: María Clemente, Hospital Universitario Vall d'Hebrón.

Beca en Investigación Clínica en Endocrinología Pediátrica 2022 de la F.S.E.E.P

Proyecto: **Inteligencia artificial, epigenética y predicción de la obesidad infantil.**

Judit Bassols Casadevall, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Dr Josep Trueta (IDIBGI).

Beca Proyecto de Investigación Clínica de la F.S.E.E.P "Gabriela Morreale" 2022

Proyecto: **Resistencia a la levo-tiroxina en niños y adolescentes: identificación de bioindicadores para el tratamiento dirigido con T4+T3.**

José Carlos Moreno Navarro (Hospital Universitario La Paz. Madrid), María Chueca Guindulain. (Hospital Virgen del Camino. Pamplona), Paula Casano

(Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona), Gema Grau Bolado (Hospital de Cruces. Bilbao), José Ignacio Perales (Hospital Miguel Servet, Zaragoza). Ariadna Campos (Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona), Isabel González-Casado (Hospital Universitario La Paz. Madrid), Amparo Rodríguez (Hospital Gregorio Marañón. Madrid), Alberto Borovia (Hospital Universitario La Paz. Madrid), Antonio Arcas (Hospital Universitario La Paz. Madrid).

Beca para la Cooperación al Desarrollo en Endocrinología Pediátrica 2022 de la F.S.E.E.P

Prevención y detección precoz de la desnutrición infantil en las comunidades más alejadas de Londonga Health Centre (Uganda).

Presentado por Rebeca Rodrigo Gutiérrez en nombre de la "Asociación Idiwaka".

Beca para la Cooperación al Desarrollo en Endocrinología Pediátrica 2022 de la F.S.E.E.P

(Patrocinada por Pfizer)

Proyecto: **Determinación de la patogenicidad de variantes del gen *IHH* para mejorar el diagnóstico molecular y clínico en pacientes con talla baja y braquidactilia.**

Investigadora principal: Karen E. Heath. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Premios F.S.E.E.P. a la investigación en Endocrinología Pediátrica y Crecimiento 2022

(Patrocinado por Merck Serono)

Primer Premio

Glycemic outcome associated with insulin pump and glucose sensor use in children and adolescents with type 1 diabetes: data from the International Pediatric Registry SWEET

Cardona-Hernandez R, Schwandt A, Alkandari H, Bratke H, Chobot A, Coles N, Corathers S, Goksen D, Goss P, Imane Z, Nagl K, O'Riordan SMP, Jeffries C; SWEET Study Group.

Diabetes Care 2021;44:1176-1184.

Accésits

Clinical and genetic characteristics in patients under 30 years with sporadic pituitary adenomas

Martínez de LaPiscina I, Portillo Najera N, Rica I, Gaztambide S, Webb SM, Santos A, Moure MD, Paja Fano M, Hernandez MI, Chueca-Guindelain MJ, Hernández-Ramírez LC, Soto A, Valdés N, Castaño L.

Eur J Endocrinol. 2021;185(4):485-496.

Updated reference values in pelvic ultrasonography for a Spanish population of healthy girls between 6 and 12 years old

Villalobos Gálvez M, Beltrán Salazar VP, Pérez Adell M, Durán Feliubadaló C, Corripio R.

Endocrinol Diabetes Metab. 2021;4(3):e00233.

XXIV Premios F.S.E.E.P a Póster y Comunicación Oral en Endocrinología Pediátrica

(Patrocinado por Lilly)

Premio a la mejor comunicación oral congreso SEEP 2022

La presencia de variantes raras en heterocigosis en los genes de la vía leptinamelanocortina contribuye al riesgo de desarrollar obesidad infantil

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

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

Premio al mejor póster congreso SEEP 2022

Diabetes monogénica autoinmune en pacientes pediátricos con diagnóstico de diabetes tipo 1

Saso Jiménez, L.⁽¹⁾; Jiménez Sanchis, A.⁽¹⁾; Urrutia Etxebarria, I.⁽¹⁾; Martínez Salazar, R.⁽¹⁾; Rica Echevarría, I.⁽¹⁾; Aguayo Calcena, A.⁽¹⁾; Gómez Gila, A.L.⁽²⁾; Clemente León, M.⁽³⁾; Bahillo Curieses, M.P.⁽⁴⁾; Leiva Gea, I.⁽⁵⁾; Castaño González, L.⁽¹⁾.

⁽¹⁾Hospital Universitario Cruces, IIS Biocruces Bizkaia, UPV/EHU, CIBERDEM, CIBERER, EndoERN., Barakaldo; ⁽²⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica, UGC Pediatría y sus AAEE, Hospital Infantil, HHUU Virgen Rocío., Sevilla; ⁽³⁾ Unidad Endocrinología infantil, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario Vall d'Hebron, CIBERER., Barcelona; ⁽⁴⁾ Servicio de Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid., Valladolid; ⁽⁵⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). Málaga.

Premios Revista Española de Endocrinología Pediátrica de la F.S.E.E.P 2022

Premio al mejor artículo original

Preservación del tejido gonadal en pediatría ¿Qué sabemos?

Gertrudis Martí-Aromir⁽¹⁾, María Chueca-Guindelain⁽²⁾, María de los Ángeles Donoso-Sanz⁽³⁾, Isolina Riaño-Galan⁽⁴⁾, Lidia Castro-Feijóo⁽⁵⁾, Ignacio Díez-López⁽⁶⁾, María Alija-Merillas⁽⁷⁾, Pilar Terradas-Mercader⁽⁸⁾, Ana Dolores Alcalde-De Alvare⁽⁹⁾, María del Carmen Mingo-Aleman⁽¹⁰⁾, Grupo de trabajo de Bioética de la SEEP.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica. Hospital Quironsalud Barcelona. Barcelona, ⁽²⁾ Endocrinología Pediátrica. Hospital de Navarra. Pamplona, Navarra, ⁽³⁾ Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario del Henares. Madrid, ⁽⁴⁾ Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, Asturias, ⁽⁵⁾ Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña, ⁽⁶⁾ Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Txagorritxua. Vitoria, Álava, ⁽⁷⁾ Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara, ⁽⁸⁾ Endocrinología Pediátrica. Pius Hospital de Valls. Tarragona, ⁽⁹⁾ Endocrinología Pediátrica. Hospital Infanta Sofía. Madrid, ⁽¹⁰⁾ Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2021;12(1):6-13

Premio al mejor caso clínico

Evolución a lo largo de 18 meses de tratamiento con Sebelipasa alfa en un paciente pediátrico diagnosticado de déficit de lipasa ácida lisosómica

Ana Revuelta Cabello⁽¹⁾, Clara Laliena Oliva⁽¹⁾, Ana Escribano García⁽¹⁾, Gloria Bueno Lozano⁽²⁾, Laura Escartín Madurga⁽³⁾.

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza. Zaragoza, ⁽²⁾ Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza. Zaragoza, ⁽³⁾ Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza. Zaragoza.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2021;12(2): 62-67.

Resumen de resultados de las BECAS 2021 de la F.S.E.E.P

Presentados en el 44 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. (Oviedo 11-13 de Mayo de 2022)

Beca F.S.E.E.P 2021 "José Igea"

(patrocinado por Pfizer)

Hipercoagulabilidad en el síndrome de Prader Willi

Investigadores: R. Corripio, G. Vallès, G. Perea, A. Caixàs, N. Vilalta

Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Sabadell. Hospital Universitari Parc Tauli de Sabadell y Hospital de Santa Creu i de Sant Pau. Cataluña.

Introducción y objetivos

Antecedentes del tema y justificación del interés científico.

El síndrome de Prader Willi (SPW) es la causa sindrómica más frecuente de obesidad con una prevalencia entre 1 de cada 10000-30000 nacidos vivos. Presentan hipotonía y alteración en la composición corporal que, combinada con una alteración hipotalámica que provoca hiperfagia, puede ser causa de obesidad mórbida y sus comorbilidades. Tienen una mayor prevalencia de hipertensión, diabetes mellitus y dislipemia que asocia un aumento de su riesgo cardiovascular. Aunque la primera causa de mortalidad es la insuficiencia respiratoria, ésta es seguida en frecuencia por las complicaciones cardiovasculares y trombóticas. Hasta ahora, se ha considerado que la mayor incidencia de eventos trombóticos era debida a la obesidad. Sin embargo, se han reportado varios casos clínicos de eventos trombóticos en

sujetos con SPW más allá de lo esperado. Además, destaca la interrupción del ensayo clínico de Belorinib por eventos trombóticos fatales, complicaciones que no sucedieron en el ensayo de este fármaco en la población obesa sin SPW. Sin embargo, no se disponen de estudios que evalúen el estado de coagulación sanguínea mediante diferentes test de laboratorio comparando los sujetos SPW con un grupo control apareado por índice de masa corporal (IMC).

El objetivo del estudio fue evaluar el posible estado de hipercoagulabilidad sanguínea en los pacientes con SPW.

Material y métodos

Diseño del estudio:

Estudio transversal de hipercoagulabilidad en pacientes con SPW y controles sanos apareados por edad, sexo e IMC.

Se obtuvo consentimiento informado y se siguieron los requisitos de la declaración de Helsinki. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética. Código del estudio 2018596

Resultados preliminares

Hemos analizado los datos de 49 pacientes (31 mujeres y 18 hombres) controlados en la UEC-SPW del Hospital de Sabadell. La causa genética del SPW fue 48.9% deleción, 36.7% disomía uniparental materna y 6.1% defecto de impronta. La distribución por etnia fue 96% caucásica, 2% oriental y 2% negra. El grupo control lo constituyen 1 control por caso apareado por edad, sexo e IMC. El 100% de los pacientes en edad pediátrica recibían tratamiento con hormona de crecimiento y el 42.3 % de los adultos. La media de IMC de los pacientes adultos fue de 34.6, mientras que la de los pacientes pediátricos medida en SDS fue +0.9.

La presencia de complicaciones en nuestra población fue: HTA 10.2%, diabetes 18.4%, dislipemia 14.3%, SAOS 57% (leve 24%, moderado 23% y grave 10%), todos ellos adultos.

La bioquímica basal mostró los siguientes valores de mediana: glicemia de 89 mg/dL, insulinemia de 14.2 U/L, HbA1c: 5.6%, Colesterol 162 mg/dL (HDLc 49.3 mg/dL, LDLc 100 mg/dL, Triglicéridos 81mg/dL). Los resultados de las pruebas de función hepática y renal fueron todos normales.

El estudio básico de hemostasia con TP, TTPa, fibrinógeno y tiempo de trombina y dímero D no mostró hallazgos significativos.

Aunque el estudio de trombofilia está en proceso de análisis, se puede avanzar que la prevalencia de mutaciones genéticas (factor V de Leiden y gen de la protrombina) es la misma que en la población general, así como la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

Los estudios de Antitrombina III, proteína C y proteína S no han mostrado alteraciones significativas, así como los valores de homocisteína, vitamina B12 y ácido fólico.

Llama la atención la presencia de factor VIII elevado en un 25.5% de los pacientes con distribución por grupo sanguíneo tanto en pacientes A como O, teniendo en cuenta que este factor suele estar elevado hasta en un 16% de los pacientes que han tenido una trombosis. También presentan elevación del factor von Willebrand un 30% de los pacientes.

Se está analizando todavía los hallazgos del test de generación de trombina y prueba de función plaquetar PFA-100 así como el tromboelastograma. De forma preliminar, de los 38 pacientes en que se ha podido realizar el tromboelastograma, 29 de ellos (76%) presentan una disminución del tiempo r inicial que indicaría cierta hipercoagulabilidad al inicio de la formación del coágulo, aunque está pendiente de analizar de forma global cuál podría ser la implicación en población con SPW.

Conclusiones preliminares

Los resultados preliminares muestran que parece existir un estado de coagulación diferente entre los pacientes con SPW respecto a la población general.

Referencias bibliográficas

1. Butler Merlin et al. Causes of death in Prader-Willi Syndrome: Prader-Willi Syndrome Association(USA) 40-year mortality survey. Genet Med. 2017 June; 19(6):635-642
2. Mc Candless S. Effects of MetAP2 inhibition on hyperphagia and body weight in PWS: A randomized, double blind, placebo controlled trial. Diabetes Obes Metab 2017; 1-11
3. Carr R. Childhood Subdural Hemorrhage, Macrocephalia, and Coagulopathy Associated with PWS: Case report and Review of the literature. Pediatric Neurology 47 (2012) 59-61
4. Beretta L. Atypical Presentation of PWS with Cerebral Venous Thrombosis: Association or Fortuity? Neuropediatrics 2007; 38:204-206
5. Benson L. New Onset Epilepsy in PWS: Semiology and Literature Review. Pediatric Neurology (2009)43(4) 297-299

6. Samad F, Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood*. 2013 Nov 14;122(20):3415-22.
7. Schäfer K, Konstantinides S. Adipokines and thrombosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2011 Dec;38(12):864-71.
8. Longo D. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med*. 2017 Sep 21;377(12):1177-1187.
9. Geddings J, Mackman N. Recently Identified Factors that Regulate Hemostasis and Thrombosis. *Thromb Haemost*. 2014 April 1; 111(4): 570-574.
10. Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015 Oct 19;15:130.
11. Ellery PE, Adams MJ. Tissue factor pathway inhibitor: then and now. *Semin Thromb Hemost*. 2014 Nov;40(8):881-6.
12. Cimmino G, D'Amico C, Vaccaro V, D'Anna M, Golino P. The missing link between atherosclerosis, inflammation and thrombosis: is it tissue factor?. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011 Apr;9(4):517-23.
13. Kramkowski K, Leszczynska A, Buczko W. Pharmacological modulation of fibrinolytic response - In vivo and in vitro studies. *Pharmacol Rep*. 2015 Aug;67(4):695-703.

Beca en Investigación Básica en Endocrinología pediátrica 2021 de la F.S.E.E.P

Diagnóstico molecular del hipotiroidismo subclínico no autoinmune en el paciente pediátrico

Investigadores: Núria González Llorens⁽¹⁾, Maria Antolín Mate⁽³⁾, Núria Camats Tarruella⁽²⁾, Mónica Fernández Cancio⁽²⁾, Laura Soler Colomer⁽¹⁾, María Clemente León⁽¹⁾, Ariadna Campos Martorell⁽¹⁾, Eduard Mogas Viñals⁽¹⁾, Anna Fabregas Martori⁽¹⁾, Elena García-Arumí⁽²⁾, Noelia Baz-Redón⁽²⁾, Diego Yeste Fernández⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Sección Endocrinología Pediátrica (HUVH), Barcelona. ⁽²⁾ Vall d'Hebron Institut de Recerca (HUVH), Barcelona, ⁽³⁾ Área de Genética Clínica y Molecular (HUVH), Barcelona

Introducción

El hipotiroidismo subclínico (HTS) se caracteriza por la elevación de los niveles de TSH por encima del rango de referencia (4-5 mUI/L) con hormonas tiroideas periféricas (T4 y T3) dentro de rangos normales. La prevalencia en niños se sitúa por debajo del 2-3%; sin embargo, en adultos es superior, alrededor de un 10%, sobre todo debido a procesos autoinmunes.

En los casos de hipotiroidismo subclínico no autoinmune (HTSNA) se han descrito defectos genéticos que pueden determinar trastornos en el proceso de la biosíntesis tiroidea, o dishormonogénesis tiroidea (DT), como son las mutaciones en heterocigosis en

el gen del receptor de TSH (TSHR) y en el gen que codifica la oxidasa dual 2 (DUOX2). Estos genes están implicados, respectivamente, en la captación y organificación del yodo. Además, se sospecha que otros genes que regulan o participan en la biosíntesis de las hormonas tiroideas pueden estar implicados en el HTSNA, aunque hasta la actualidad son muy escasos los estudios que han evaluado la base genética del HTSNA. Los objetivos de este estudio son (1) establecer el posible origen molecular del HTSNA en población pediátrica mediante un panel de secuenciación masiva y (2) definir la relación genotipo-fenotipo de las variantes genéticas detectadas.

Pacientes y métodos

Estudio descriptivo y multicéntrico sobre una cohorte de 49 pacientes diagnosticados de HTSNA con dos determinaciones de TSH independientes por encima de 7 μ UI/mL. El análisis molecular se ha efectuado mediante un panel de secuenciación de alto rendimiento (Cell3 Target Custom Panel tier 2, NONACUS) que incluye 18 genes relacionados con la DT: DUOX2, DUOX2A2, PAX8, SLC26A4, SLC5A5, TG, TPO, TSHR, ANO1, CDCA8, DUOX1, FOXE1, GLIS3, GNAS, IYD, NKX2-1, NKX2-5, THRB.

Resultados

Se han estudiado 49 pacientes con edad media al diagnóstico de 5.5 \pm 3.4 años, de los cuales el 78% son de origen caucásico. Han participado 8 centros de la Comunidad Autónoma de Cataluña. 22 pa-

cientes (55%) son de sexo masculino y 28 (57%) recibieron tratamiento con Levotiroxina. La TSH media al diagnóstico fue de 9.2 ± 2.0 mU/L y la TSH máxima fue de 11.4 ± 3.6 mU/L. 31 pacientes (63.3%) presentaron variantes en alguno de los genes estudiados: 25 (80.6%) heterocigotos simples, un paciente heterocigoto compuesto para el gen DUOX2 y 5 (16%) digénicos. La distribución de las variantes genéticas está representada en la Tabla 1. En la ecografía tiroidea se observa hipoplasia de la glándula en 4 pacientes, de los cuales 2 presentan variantes en el gen TSHR y uno en SLC26A4.

Las variantes se clasifican siguiendo los criterios del ACMG (Richards et al del 2005), en patogénicas (PAT), probablemente patogénicas (PPAT) y variantes de significado incierto (VUS).

De los pacientes heterocigotos, 15 (60%) presentan variantes descritas como PAT o PPAT y 10 (40%) variantes VUS. El 22,4% de los pacientes estudiados presentan una variante en heterocigosis simple en el gen TSHR.

No se han observado diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones plasmáticas

de TSH tanto en el momento de efectuar el diagnóstico como con relación a sus valores máximos, ni en el porcentaje de pacientes tratados con L-tiroxina entre los pacientes con o sin variantes genéticas. Tampoco se han observado diferencias estadísticamente significativas para las mismas variables entre el subgrupo de pacientes más numeroso con variantes en heterocigosis en el TSHR respecto al grupo con variantes genéticas en otros genes.

Conclusiones

Un importante porcentaje de pacientes (63,3%) con HTSNA presentan variantes genéticas en genes relacionados con la dishormonogénesis tiroidea. La mayoría (80,6%) presentan variantes en heterocigosis simple, lo que puede explicar el fenotipo subclínico de los pacientes. Sin embargo, el 40% de las variantes son VUS para las cuales efectuar un estudio funcional sería clave para averiguar si la variante del gen estudiado produce un cambio que altere la funcionalidad de la proteína. Estos hallazgos genéticos pueden ayudar a caracterizar mejor a los pacientes para definir el pronóstico y la necesidad de tratamiento.

Tabla 1. Genotipo y variantes detectadas.

31 pacientes con alguna variante 63,3%			
Heterocigotos compuestos 1/31	DUOX2	PAT c.5544>G/p.(Tyr185Cys) + VUS c.4405 G>A/p.(Glu469Lys)	
Heterocigotos simple 25/31 (80,6%)	TSHR (11p)	3 PAT c.1657G>A/p.(Ala553Thr), c.887delT, c.484C>G 5 PPAT c.928C>T, c.1937C>G/p.(Ser646*), c.317T>C/p.(Ile106Thr), dos pacientes: c.100G>A/p.(Glu34Lys) 3 VUS c.1712C>T/p.(Pro571Leu), c.256G>C/p.(Asp86His), c.170+5G>A	6 PAT 9 PPAT 10 VUS
	TG (5p)	1 PAT c.7208dup/p.(Asn2403Lysfs*25), 4 VUS c.7132C>T/p. (Arg2378Trp), c.2762-4C>T, c.7688A>G/p.(Tyr2563Cys), c.1567T>C/p.(SerS23Pro)	
	DUOX2 (4p)	1 PAT c.2895_2898del/p.(Phe966Serfs*29), 2 PPAT c.3006-2A>G, c.2922-14_2925del 1 VUS c.3830C>G/p.(Ala1277Gly)	
	PAX 8 (2p)	1 PAT c.1033_1036dupTTTC/p.(Pro346Leu*55), 1 PPAT c.80C>T/p.(Pro27Leu)	
	SLC26A4 (2p)	1 PPAT c.596T>C/p.Ile199Thr, 1 VUS c.871C>T/p.(Arg291Trp)	
	SLC5A5 (1p)	VUS c.1314G>A/p.(Pro438Pro)	
Digénicos 5/31 (16%)	DUOX2 (VUS) c.4320C>G/p.(Asp1440Glu) + DUOXA2 (PPAT) c.893_894del/p. (Leu298Hisfs*21) DUOX2 (VUS) c.597_598delinsCA/p.(Gly200Arg)+ TG (VUS) c.8147C>T/p.(Ser2716Phe) DUOX2 (PPAT) c.4552G + TSHR (VUS) c.202C>T DUOX2 (PPAT) c.1308G>A/p.(Met436Ile) + SLC5A5 (PPAT) c.1059-3C>T/c.1242+4A>G TG (PAT) c.5686+1G>T + TPO (VUS) c.2578G>A/p.(Gly860Arg)		