

COMUNICACIONES ORALES: PREMIOS FSEEP

45 Congreso de la Sociedad Española
de Endocrinología Pediátrica

10 - 12 de mayo de 2023 - Palma

O1/d1-001 Hipotálamo-hipófisis**UTILIZACIÓN DEL TEST DE ARGININA-COPEPTINA EN EL SÍNDROME POLIDIPSIA-POLIURIA EN PEDIATRÍA. EXPERIENCIA EN SEIS PACIENTES***González Llorens, N.¹; Puerto Carranza, E.²; Mogas Viñals, E.¹; Campos Martorell, A.¹; Yeste Fernández, D.¹; Clemente León, M.¹.**¹Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España; ²Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona, España.**Introducción*

El diagnóstico diferencial de la diabetes insípida central parcial (DICP) y la polidipsia primaria (PP) puede ser complejo.

La coceptina es el segmento C-terminal del péptido precursor de la vasopresina y representa un biomarcador más estable.

La infusión de arginina produce un estímulo no osmótico en la neurohipófisis y provoca un aumento de las concentraciones de coceptina en sujetos sanos. Las concentraciones de coceptina estimuladas por arginina han sido utilizadas para diferenciar entre pacientes con diabetes insípida central y PP, marcando como punto de corte en adultos un valor de coceptina de 3,8 pmol/L a los 60 min del test.

Objetivo

Evaluar la eficacia y seguridad del test de arginina-coceptina en el paciente pediátrico.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo y prospectivo sobre un método diagnóstico en seis pacientes pediátricos con síndrome polidipsia-poliuria.

Criterios de inclusión: Pacientes menores de 18 años con poliuria (>2 mL/kg/h), glucemia normal y sin alteraciones hidroelectrolíticas.

Test de arginina-coceptina; se administra 0,5 g/kg de arginina vía endovenosa con control analítico y de signos vitales (Tiempos: basal, 0', 30', 60', 90', 120').

Descripción de los pacientes y resultados

- Paciente 1: Niño de 5 años con síndrome poliúrico de aparición súbita y RMN con adenohipófisis hipoplásica y ausencia de señal de neurohipófisis. Restricción hídrica de 15 horas con osmolaridad urinaria máxima (Osmu) de 601 mOsm/kg que aumentó hasta 845 mOsm/kg después de la desmopresina. Se observa respuesta plana en el test de arginina-coceptina (60': 2,3 pmol/L). Diagnóstico: DICP.
- Paciente 2: Niño de 12 años con síndrome poliúrico de larga evolución, antecedentes de sintelencefalia sin alteraciones de la región hipotálamo-hipófisis en la RMN. Restricción hídrica de 17 horas con Osmu máxima de 495 mOsm/kg que aumentó hasta 687 mOsm/kg después de la desmopresina. Test de arginina-coceptina (60': 4,13 pmol/L). Diagnóstico: PP.
- Paciente 3: Niño de 13 años con síndrome poliúrico de aparición súbita. En el análisis basal presenta osmolalidad plasmática de 303 mOsm/Kg y Osmu de 98 mOsm/kg por lo que no se realizó el test de restricción hídrica. La Osmu aumentó hasta 507 mOsm/kg con desmopresina. Respuesta plana en el test de arginina-coceptina (60': 1,78 pmol/L). Diagnóstico de DIC. En la RM se observa ausencia de la neurohipófisis y engrosamiento del tallo pituitario. Marcadores tumorales en LCR negativos. En tratamiento con desmopresina.
- Paciente 4: Niña de 3 años con antecedentes de pequeña para edad gestacional y hipoglucemia.

mia por hiperinsulinismo transitorio, monosomía X y síndrome de Kabuki-like (alteración KDM6A). Presenta síndrome poliúrico con RMN sin alteraciones en eje hipotálamo-hipófisis. Restricción hídrica de 10 horas con Osmu máxima de 304 mOsm/kg que aumentó hasta 415 mOsm/kg después de la desmopresina. Test de arginina-coceptina (60': 8,44 pmol/L). Diagnóstico: PP.

- Paciente 5: Niña de 4 años con síndrome poli-dipsia y poliuria desde siempre. Test de arginina-coceptina (60' de 4,8 pmol/L). Diagnóstico: PP.
- Paciente 6: Niño de 10 años con déficit de GH en tratamiento desde los 4 años y RMN que muestra interrupción tallo hipofisario y neurohipófisis ectópica. Presenta síndrome poliúrico de larga evolución. Test de arginina-coceptina (60' de 5,2 pmol/L). Diagnóstico: PP.

Todos los pacientes se encuentran asintomáticos y hemodinámicamente estables durante el procedimiento. Las analíticas de sangre al inicio y final del test no muestran alteraciones.

Conclusiones

El test de arginina-coceptina es un método sencillo y seguro que puede representar una alternativa para el diagnóstico de la DIC.

O1/d1-002 Displasias óseas

DETERMINACIÓN DE LA PATOGENICIDAD DE VARIANTES EN IHH EN PACIENTES CON TALLA BAJA Y/O BRAQUIDACTILIA MEDIANTE ESTUDIOS FUNCIONALES

Díaz González, F.¹; Modamio Høybjør, S.¹; Nuñez, J.J.²; Domínguez, J.³; Lechuga, A.⁴; Ros Pérez, P.⁵; González Casado, I.⁶; Campos Barros, Á.⁷; Sentchordi Montané, L.⁸; Heath, K.E.⁹.

¹Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ y Unidad multidisciplinar de displasias esqueléticas (UMDE), Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ²Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Madrid, España; ³Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz y Servicio de Pediatría, Hospital Punta de Europa, Algeciras, Cádiz, Cádiz, España; ⁴Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, Cádiz, España; ⁵Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Puerto de Hierro, Majadahonda, Madrid, Madrid, España; ⁶Unidad multidisciplinar displasias esqueléticas (UMDE), Hospital Universitario La Paz, Madrid y Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Madrid, España; ⁷Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid y CIBERER, ISCIII, Madrid, Madrid, España; ⁸Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid y Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, Madrid, España;

⁹Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ y Unidad multidisciplinar de displasias esqueléticas (UMDE), Hospital Universitario La Paz y CIBERER, ISCIII, Madrid, Madrid, España.

Introducción

Indian Hedgehog (IHH), miembro de la familia de proteínas secretadas Hedgehog, tiene un papel fundamental en la osificación endocondral durante el desarrollo esquelético. IHH es inicialmente sintetizado como un precursor proteico (pre-IHH) y transportado al retículo endoplasmático donde sufre una escisión autoproteolítica que genera dos péptidos: el péptido N-terminal (IHH-N), que alberga la actividad señalizadora de la molécula, y el péptido C-terminal (IHH-C), esencial para la autoproteólisis.

En humanos, variantes en heterocigosis en el dominio N-terminal de IHH (IHH-N) se han asociado a braquidactilia tipo A1 (BDA1) caracterizada por el acortamiento y/o ausencia de las falanges medias de todos los dedos que suele acompañarse de talla baja. Hasta el momento, solo las tres primeras variantes descritas en IHH-N han sido caracterizadas funcionalmente. Durante los últimos años, se ha identificado un número creciente de variantes en IHH en pacientes con talla baja y braquidactilia, pero con una presentación más leve que la de BDA1. Nuestro grupo ha reportado 21 nuevas variantes en IHH en individuos que no presentan el fenotipo clásico de BDA1. Curiosamente, estas variantes se localizan a lo largo de todo el gen, afectando tanto los péptidos IHH-N como al IHH-C. Sin embargo, el 50% de estas variantes se han clasificado como variantes de significado incierto (VUS) por lo que no es posible confirmar su patogenicidad.

Objetivos

(1) Determinar si las variantes localizadas en el péptido C-terminal son patogénicas; (2) Estudiar el impacto funcional de las variantes de IHH clasificadas como VUS. (Proyecto José Igea 2022).

Materiales y métodos

(1) Selección de nueve variantes VUS de IHH (4 localizadas en IHH-N y 5 en IHH-C) a partir de nuestra cohorte de pacientes con talla baja y/o braquidactilia; (2) Análisis de los niveles de secreción y capacidad de procesamiento intracelular de las los mutantes mediante western blot del medio de cultivo y de los lisados celulares.

Resultados

Sorprendentemente, los estudios funcionales mostraron que todas las variantes estudiadas presentaban niveles indetectables o dramáticamente reducidos (<50%) del péptido IHH-N secretado en comparación con el silvestre. Además, nuestros estudios revelaron una disminución de la estabilidad intracelular de ambos péptidos, IHH-N e IHH-C, sin que se observasen alteraciones en la síntesis ni los niveles del precursor pre-IHH.

Conclusiones

1) Todas las VUS de IHH estudiadas pueden ser ahora reclasificadas como patogénicas. (2) La síntesis de las proteínas IHH mutantes, así como su procesamiento no se ven alterados. (3) Los resultados sugieren que la disminución en la estabilidad intracelular de ambos péptidos, IHH-N e IHH-C, y la secreción alterada del péptido activo, es el mecanismo patogénico subyacente.

En resumen, este es el primer estudio que analiza el efecto de variantes en el dominio C-terminal de IHH en la secreción y la disponibilidad del péptido activo. Finalmente, este trabajo destaca la importancia de los estudios funcionales para confirmar la patogenidad de variantes VUS, proporcionando así un diagnóstico genético definitivo a estos pacientes.

O1/d1-003 Diabetes/páncreas endocrino ANDIACARE: PLATAFORMA DE GESTIÓN Y ANÁLISIS MASIVO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS DE TIPO 1

Leiva Gea, I.¹; Moreno Jabato, F.²; Martínez Brocca, M.A.³; Gómez Perea, A.⁴.

¹HMI Regional Málaga, Málaga, España; ²Universidad de Málaga, Málaga, España; ³Hospital Universitario Virgen Macarena, Málaga, España; ⁴HMI Regional de Málaga, Málaga, España.

Introducción

Hasta el momento los datos glucométricos de pacientes con DM1 en tratamiento con multidosis de insulina (MDI) y sistema FreeStyleLibre se encontraban en plataformas de gestión pasivas que no permiten el análisis grupal e individualizado que permita la gestión de pacientes acorde al control glucométrico.

Objetivo

Presentación de la plataforma de gestión ANDIACARE que permite clasificar a los pacientes a través de sus datos glucométricos para poder llevar a cabo estrategias médicas aplicadas de forma individual o en una cohorte de pacientes con el fin de proveer una categorización.

Material y métodos

La cohorte analizada procede de 18 hospitales pediátricos que dan asistencia a pacientes pediátricos menores de 18 años con diabetes mellitus de tipo 1 de Andalucía.

Los datos de los pacientes se han extraído de la plataforma Libre View de forma anonimizada teniendo en cuenta el análisis de los últimos 14 días en un mismo momento puntual datado en Octubre de 2022 en formato CSV. El trabajo ha sido posible por la colaboración del Grupo GADI (Grupo Andaluz de Diabetes Infantil).

Resultados

Se analizaron 2218 pacientes. Los centros fueron categorizados según referencias de SWEET, 27.78 % de centros grandes, 38.89% de tamaño intermedio y 33.33% de hospitales pequeños. 1316 pacientes (12 y 18 años), 778 pacientes (6 y 12 años) y 124 (0 y 6 años).

Consiguieron el TIR recomendado por consenso el 25.79% (572/2218).

Utilizando los criterios de TIR, TAR y TBR el 21.78% de pacientes consiguen objetivos de consenso y si incluimos TIR, TAR; TBR1, TBR2, TAR1 y TAR2 el 11.5%.

Se encontraron diferencias significativas en el grupo de edad de 12 a 18 años al compararlos con el resto de grupos de edad.

La media TBR1 (4.17%) se encuentra cerca de la recomendación de consenso inferior a 4% con un 60.5% de pacientes que consiguen objetivo. Se observa mayor dificultad para conseguir el objetivo de TBR2 con una media de 3,91 que se aleja del 1% recomendado y con 39,43% que consiguen objetivo. La media de TAR conseguida es de 38.11 con respecto al 25% recomendado, consiguiendo 26.06 % de pacientes dicho objetivo. El TAR2 presenta una media de 15.32 con un 28% de pacientes que consiguen objetivo.

Conclusiones

Se muestra por primera vez el porcentaje de pacientes en tratamiento con MDI y FGM que consiguen los objetivos propuestos en el consenso de 2019 (TIR, TAR1, TAR2, TBR1, TBR2) con un escaso porcentaje de pacientes que consiguen dichos objetivos propuestos en el consenso. Se desconoce el porcentaje de pacientes pediátricos y adultos que consiguen estos objetivos, al no haber otras series publicadas que nos permitan comparación.

Las escasas series publicadas por otros grupos muestran datos más alejadas de la recomendación del consenso con porcentajes de pacientes que consiguen objetivo de TIR (70-180) superior al 70% cercano al 8% frente el 25.72% de nuestra cohorte. El análisis de nuestros datos muestra que la hiperglucemia es el mayor obstáculo para conseguir mayor TIR siendo la hipoglucemia un objetivo que consigue un mayor porcentaje de pacientes. La utilidad de este tipo de herramientas nos permite evaluar a tiempo real a los pacientes cobran vigencia en el momento actual donde estamos viviendo una efervescencia de diferentes dispositivos que requieren una evaluación en tiempo record que permitan a clínicos y gestores la evaluación de resultados en salud.

01/d1-004 Crecimiento**EFICACIA DE UNA INTERVENCIÓN CON ESTILO DE VIDA MEDITERRÁNEO EN PREESCOLARES ESPAÑOLES. ESTUDIO MELIPOP**

Larruy-García, A.¹; Pastor-Villaescusa, B.²; López-Rubio, A.³; De Miguel-Etayo, P.⁴; Jurado-Castro, J.M.⁵; Vázquez-Cobela, R.³; Castro-Collado, C.²; García García, E.⁶; Flores-Rojas, K.²; Moreno, L.A.⁴; Leis, R.³; Bueno-Lozano, G.⁷.

¹Growth, Exercise, Nutrition and Development (GENUD) Research Group, University of Zaragoza. Instituto Agroalimentario de Aragón (IA2), Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, Spain, Zaragoza, España; ²Metabolism Investigation Unit, Reina Sofía University Hospital, Maimonides Biomedical Research Institute of Córdoba (IMIBIC), University of Córdoba, Spain, Córdoba, España; ³Unit of Investigation in Nutrition, Growth and Human Development of Galicia, Pediatric Department. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), University Clinical Hospital, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain. CIBEROBN, (Physiopathology of Obesity and Nutrition), Institute of Health Carlos III (ISCIII), Spain, Santiago de Compostela, España; ⁴Growth, Exercise, Nutrition and Development (GENUD) Research Group, University of Zaragoza. Instituto Agroalimentario de Aragón (IA2), Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, Spain. CIBEROBN, (Physiopathology of Obesity and Nutrition), Institute of Health Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain, Zaragoza, España; ⁵Metabolism Investigation Unit, Reina Sofía University Hospital, Maimonides Biomedical Research Institute of Córdoba (IMIBIC), University of Córdoba, Spain. CIBEROBN, (Physiopathology of Obesity and Nutrition), Institute of Health Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain, Córdoba, España; ⁶Unit of Investigation in Nutrition, Growth and Human Development of Galicia, Pediatric Department. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), University Clinical Hospital, University of Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, Spain, Santiago de Compostela, España; ⁷Growth, Exercise, Nutrition and Development (GENUD) Research Group, University of Zaragoza. Instituto Agroalimentario de Aragón (IA2), Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, Spain. CIBEROBN, (Physiopathology of Obesity and Nutrition), Institute of Health Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain. U. endocrinology HCU Lozano Blesa, Spain, Zaragoza, España.

Introducción

La obesidad aparece con más frecuencia en etapas más tempranas de la vida, por ello se precisa la puesta en marcha de estrategias preventivas. En adultos y en algunos estudios en niños, se ha observado que la dieta mediterránea es uno de los patrones alimentarios que ofrecen beneficios frente a la aparición de enfermedades relacionadas con la obesidad y sus co-

morbilidades; por ello, una estrategia preventiva puede ser la adopción de un estilo de vida mediterráneo desde la infancia.

Objetivo

Evaluar la eficacia de 12 meses de intervención basada en la promoción de un patrón de estilos de vida mediterráneos (alimentación y actividad física regular), en comparación con un grupo control, en los distintos índices antropométricos, en niños españoles de 3 a 6 años.

Material y métodos

MELIPOP es un ensayo clínico aleatorizado que se realiza en tres ciudades españolas. Se han contactado 293 niños de entre 3 y 6 años con riesgo de desarrollar sobrepeso u obesidad, debido a que el padre, la madre o ambos presentaban, en el momento de inicio del estudio un IMC ≥ 25 kg/m². Tras un periodo de rodaje, fueron asignados a grupo control o intervención y se realizaron las mediciones iniciales de 162 niños. Hasta la actualidad, se ha efectuado el seguimiento durante 12 meses a 66 niños en el grupo control y 57 en el grupo intervención sobre estilos de vida mediterráneos. Las mediciones de composición corporal se llevaron a cabo por profesionales cualificados según los protocolos ISAK. Los índices antropométricos evaluados han sido el IMC y el Índice de Masa Grasa (IMG). Al mismo tiempo, se han valorado sus índices normalizados según las referencias de Cole et al (IMC z-score) y los valores de referencia para población infantil europea de Nagy et al (IMG z-score). Se utilizaron modelos lineales de medidas repetidas para evaluar los cambios producidos en los diferentes índices de composición corporal tras un año de participación. Todos los análisis se realizaron en SPSS.

Resultados

85 niños preescolares españoles (intervención n = 48, control n = 37) fueron incluidos en los resultados preliminares tras un año de intervención.

Si realizamos el estudio separado para niñas y niños, observamos como en el caso de las niñas presentan cambios en el IMC z-score ($p = 0.047$) y en el IMG ($p = 0.034$) tras un año de intervención aumentando ambos más en el grupo control. Mientras que en los niños observamos cambios en el IMC ($p \leq 0.001$), IMG ($p \leq 0.001$) e IMG z-score ($p \leq 0.001$) tras la participación durante 12 meses, siendo a favor del grupo control.

Conclusiones

Los resultados preliminares de una intervención con un patrón de dieta mediterránea y la práctica regular de actividad física, muestran una mejora de los índices de composición corporal estudiados, lo que puede contribuir a la reducción del riesgo de desarrollo de obesidad y sus comorbilidades a largo plazo en niños preescolares españoles.

Financiación y méritos

El estudio ha contado con el apoyo del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad a través del Instituto de Salud Carlos III (Beca FIS PI051080,

PI051579). El estudio MELIPOP recibió en 2009 el premio al mejor proyecto de investigación aplicada de la AESAN (Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición del Ministerio de Sanidad y Consumo).

Tabla I. Comparación de la evolución de la composición corporal de los participantes de MELIPOP después de 12 meses.

| | Control | | Intervención | | pvalue |
|---------------------------------|-------------|--------------|--------------|-------------|------------------|
| | Basal | 12 meses | Basal | 12 meses | |
| IMC (kg/m²) | 16,64 ±2,57 | 17,86 ± 3,22 | 16,37 ± 2,36 | 17,18 ±2,53 | <0,001 |
| IMC z-score^{*a} | 0,56±1,40 | 1,07±1,69 | 0,48±1,10 | 0,83±1,33 | 0,063 |
| IMG(kg/m²) | 3,80±1,15 | 4,35±1,54 | 3,75±1,04 | 4,14±1,55 | 0,541 |
| IMG z-score^{*b} | 2,05±1,63 | 2,85±2,20 | 1,97±1,69 | 2,55±2,39 | <0,001 |

P-valor: calculado por Modelo Lineal General de medidas repetidas (ajustado por edad)

* Calculado por Modelo Lineal General de medidas repetidas (sin ajuste por edad)

^a: Valores normalizados de acuerdo con los valores de referencia de Cole et al.

^b: Valores normalizados de acuerdo con los valores de referencia de Nagy et al.

IMG: Índice de Masa Grasa. Calculado mediante la fórmula: masa grasa (kg)/m²

Tabla II. Comparación de la evolución de la composición corporal de los participantes de MELIPOP después de 12 meses separado por sexo.

| | Control | | Intervención | | pvalue |
|---------------------------------|------------|------------|--------------|------------|------------------|
| | Basal | 12 meses | Basal | 12 meses | |
| Niñas | | | | | |
| IMC (kg/m²) | 17,24±3,03 | 18,26±3,03 | 16,32±1,80 | 16,76±2,59 | 0,051 |
| IMC z-score^{*a} | 0,39±0,97 | 1,20±1,76 | 0,21±1,76 | 0,55±1,40 | 0,047 |
| IMG(kg/m²) | 3,87±1,34 | 4,30±1,74 | 3,55±0,98 | 3,72±1,60 | 0,034 |
| IMG z-score^{*b} | 1,77±1,70 | 2,31±2,21 | 1,35±1,25 | 1,56±2,01 | 0,055 |
| Niños | | | | | |
| IMC (kg/m²) | 15,99±1,85 | 17,43±2,63 | 16,43±2,92 | 17,67±2,44 | <0,001 |
| IMC z-score^{*a} | 0,73±1,76 | 0,94±1,65 | 0,82±1,39 | 1,17±1,18 | 0,477 |
| IMG(kg/m²) | 3,73±0,94 | 4,40±1,34 | 3,98±1,09 | 4,64±1,36 | <0,001 |
| IMG z-score^{*b} | 2,36±1,5 | 3,41±2,11 | 2,70±1,87 | 3,72±2,31 | <0,001 |

P-valor: calculado por Modelo Lineal General de medidas repetidas (ajustado por edad)

* Calculado por Modelo Lineal General de medidas repetidas (sin ajuste por edad)

^a: Valores normalizados de acuerdo con los valores de referencia de Cole et al.

^b: Valores normalizados de acuerdo con los valores de referencia de Nagy et al.

IMG: Índice de Masa Grasa. Calculado mediante la fórmula: masa grasa (kg)/m²

O1/d1-005 *Genética*

VALIDACIÓN DE APROXIMACIONES EXPERIMENTALES DE APOYO A ANÁLISIS CLÍNICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS AFECTOS DE RASOPATÍAS

Prieto-Matos, P.¹; Garrido Martín, M.¹; Martín Hernández, D.¹; Pérez Baguena, M.P.¹; Regueras, L.²; Bahillo Curieses, M.P.³; Rodríguez-Martín, M.⁴; Báez-Flores, J.⁴; Isidoro-García, M.¹; Lacal, J.4.

¹Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España; ²Complejo Asistencial de León, León, España; ³Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España; ⁴Universidad de Salamanca, Salamanca, España.

Introducción

Variantes germinales en genes de la vía RAS-MAPK se asocian a rasopatías y tienen en común diferentes grados de afectación en distintos órganos y sistemas. La neurofibromatosis tipo 1 (NF1), producida por variantes en NF1 es uno de los síndromes más frecuentes. Un subtipo de NF1 es el síndrome de Legius (SL), enfermedad ultra rara y producida por variantes en SPRED1.

Objetivo

Realizar un estudio *in silico* de las variantes descritas en una cohorte de pacientes pediátricos con rasopatía, e *in vitro* clonando varias de estas variantes en vectores de expresión lentivirales para generar líneas celulares estables que las expresen. Finalmente, analizar la expresión de las proteínas en las diferentes líneas celulares y su papel en la activación de la vía RAS-MAPK.

Pacientes y métodos

Estudio multicéntrico retrospectivo de pacientes pediátricos con el diagnóstico de rasopatía e identificación de algún gen de la vía RAS-MAPK alterado. Se recogen datos del diagnóstico, estudio genético y alteraciones endocrinológicas. Se seleccionan 17 variantes en total, 6 de NF1 (4 nonsense, 1 missense y 1 splicing) y 11 de SPRED1 (5 nonsense y 6 missense). Mediante ingeniería genética reproducimos los genes silvestres y las variantes de nuestros pacientes en vectores de expresión lentivirales. Con estos vectores se generarán lentivirus con los que infectamos células HEK293 (modelo de RASopatía) y NIH3T3 (modelo de tumorigenesis). Obtenidas las líneas celulares estables realizamos ensayos de biología molecular para analizar la expresión de las variantes generadas, así como analizar el nivel de fosforilación de ERK como biomarcador del nivel de activación de la ruta RAS-MAPK. Dichos datos se relacionarán con la presencia de talla baja, hipotiroidismo y otras alteraciones endocrinológicas.

Pacientes y métodos

Se recogen un total de 103 pacientes, 48 NF1 y sus distintos subtipos (Noonan like, SL), 48 síndrome de

Noonan (SN) y sus variantes (lentiginosis múltiple, pelo anagen, CBL) y 7 con otros tipos de Rasopatía. Presentan variantes en un total de 13 genes, siendo NF1 y PTPN11 los más frecuentes). El 61,2% de las variantes eran missense, el 7,8% nonsense y el 31% de otro tipo. El 83,6% cumple los criterios de patogenicidad según la ACMG. El 27,6% de NF1 y el 78% de los SN presentaban algún tipo de alteración endocrinológica, destacando la talla baja (58%).

Se seleccionan 17 variantes en los genes NF1 y SPRED1 para realizar los estudios funcionales; 10 resultan en acortamiento de las proteínas y 7 con cambio de aminoácido. Los resultados indican que es posible generar líneas estables para los genes NF1 y SPRED1. Además, el nivel de ERK-fosforilado (activo) varía en función de la variante expresada, sugiriendo distintos efectos en la activación de la ruta RAS-MAPK. Actualmente estamos optimizando las condiciones experimentales de los cultivos celulares para medir con mayor precisión y reproducibilidad el nivel de activación de ERK. Una vez determinada la activación de RAS-MAPK, podremos correlacionar su impacto con las alteraciones endocrinológicas y antropométricas.

Conclusiones

La NF1 y el SN son las rasopatías más frecuentes en pacientes pediátricos en nuestra muestra, presentando de forma habitual alteraciones endocrinológicas. El diseño y el método experimental propuesto para los estudios funcionales es válido y eficaz para estudiar biomarcadores. Esta metodología es extrapolable al resto de genes de las rasopatías, así como a otras enfermedades monogénicas.

O1/d1-006 *Tiroides*

ESTUDIO MULTICÉNTRICO NACIONAL DE REEVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN PREMATUROS DE MENOS DE 32 SEMANAS DE GESTACIÓN Y/O MENOS DE 1.500 G INGRESADOS EN UNIDADES NEONATALES

Campos Martorell, A.¹; Ares Segura, S.²; Chueca Guindulain, M.J.³; Grau Bolado, G.⁴; Navarro Moreno, C.⁵; Serrano Costa, L.⁴; Galé Pola, I.⁴; Fernandez Valls, L.⁶; Pellicer Casanova, L.⁶; Montaner Ramon, A.¹; Puig Amorós, E.¹; Diaz Gonzalez, C.²; Casano Sancho, P.⁶.

¹Vall d'Hebron, Barcelona, España; ²Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ³Hospital de Navarra, Pamplona, España; ⁴Hospital de Cruces, Barakaldo, España; ⁵Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España; ⁶Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España.

Introducción

El recién nacido pretérmino (RNPT) de menos de 32 semanas y/o de peso inferior a 1.500 g puede pre-

sentar alteración de la función tiroidea en un período crítico del neurodesarrollo. Estas alteraciones pueden pasar desapercibidas en el cribado neonatal (sangre de talón) que sólo determina TSH. Por este motivo en los últimos años se ha promovido la reevaluación de la función tiroidea en las unidades neonatales añadida al programa de cribado neonatal de cada comunidad autónoma.

Objetivo

Evaluar la prevalencia de disfunción tiroidea, los factores de riesgo asociados y comparar los diferentes protocolos aplicados en cada centro.

Métodos

Estudio multicéntrico, retrospectivo, observacional y descriptivo impulsado por el grupo de Tiroides de la SEEP. Recogida de datos perinatales clínicos, de función tiroidea (TSH, T4libre (T4L) y/o T4 total) y del cribado neonatal durante el año 2021.

Definiciones: Hipotiroxinemia prematuridad (HP) T4L inferior 0.8 ng/dL con TSH \leq 5 mU/L; hipotiroidismo congénito (HC) TSH \geq 10 mU/L y T4L < 0.8 ng/dL o TSH \geq 20 mU/L independientemente del valor de T4L e Hipertirotropinemia moderada (TSH 10-20 mU/L) o leve (TSH \geq 5mU/L) ambas con T4L normal.

Todos los centros realizan cribado neonatal con TSH en sangre de talón (2 comunidades añaden T4 total) a las 48-72 h de vida. Tres comunidades repiten cribado en talón a los 6, 15 días y al alta.

Tres centros realizan determinación en sangre periférica de TSH y T4L a las 2 semanas y al alta y otros dos a las 4 semanas y al alta. En caso de alteración, se inicia levotiroxina según protocolo (*Anales Pediatría 2018*). El estudio ha sido aprobado por CEIC Vall d'Hebron.

Resultados

Se evaluaron 552 RNPT de 6 hospitales. Mediana(RIC-rango intercuartílico) de Edad gestacional y peso y talla al nacimiento: 30 (4) semanas, 1217.5 (528) g y 38 (5.5) cm. Un 20% son PEG (Pequeños para Edad Gestacional). Un 1.2% (7 pacientes) se han diagnosticado de algún síndrome genético. Veintiocho (5%) fallecen.

Se han encontrado alteraciones tiroideas en 156 pacientes (28%) (7 HC; 22 Hipertirotropinemia moderada; 94 Hipertirotropinemia leve y 33 Hipotiroxinemia). De éstos reciben levotiroxina 22 (4%):7 por HC, 6 por Hipertirotropinemia moderada y 9 por Hipotiroxinemia). Tres HC se detectaron por cribado neonatal en sangre de talón (2 en muestra a las 48 h y otro en la del alta).

La mayoría (92%) de alteraciones tiroideas son transitorias normalizándose al alta. Quince (2.7%) pre-

turos reciben el alta con levotiroxina y siguen actualmente en tratamiento. Mediana (RIC) de duración del tratamiento con levotiroxina: 9.2 (14) meses.

La hipertirotropinemia se asocia de manera estadísticamente significativa con ser PEG ($p = 0.02$), recibir antibióticos intraparto ($p = 0.03$) y ser exitus ($p = 0.04$). La hipotiroxinemia se asocia de forma muy significativa ($p < 0.0001$) con las actuaciones intraparto (recibir antibióticos, intubación, masaje y adrenalina) y ser diagnosticado de ductus, enfermedad de membrana hialina, sepsis y hemorragia intraventricular grado IV, así como la patología materna tiroidea.

Este estudio cuenta con la limitación de ser retrospectivo y las diferencias propias de los protocolos de cada centro.

Conclusión

La función tiroidea de los prematuros y/o menores de 1.500 g se ve alterada por su propia fisiopatología y la morbimortalidad que presentan. La prevalencia de alteraciones tiroideas es elevada pero la mayoría son hipertirotropinemias leves/moderadas o hipotiroxinemias, de carácter transitorio. Sin embargo, con el cribado neonatal algunos casos que necesitan tratamiento pueden pasar desapercibidos. Por este motivo es imprescindible reevaluar la función tiroidea en estos pacientes e intentar unificar protocolos para mejorar su cuidado.

O1/d1-007 Tiroides

SERIE ESPAÑOLA DE DEFICIENCIA DEL TRANSPORTADOR CEREBRAL DE HORMONAS TIROIDEAS MCT8: RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON TRIAC

Hernández, S.¹; Gómez-Gila, A.²; Morais, A.³; Casano, P.⁴; Pozo, J.⁵; Calvo, F.⁶; Mingo, C.⁷; González Gutiérrez-Solana, L.⁸; Garzón, L.⁸; Labarta, J.L.⁹; González Casado, I.³; Bernal, J.¹⁰; López-Castro, J.¹; Moreno, J.C.³.

¹Hospital Monforte de Lemos, Monforte de Lemos, España; ²Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España; ³Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ⁴Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España; ⁵Hospital Niño Jesús, Madrid, España; ⁶Hospital Lluís Alcanyis, Xativa, España; ⁷Hospital La Fe, Valencia, España; ⁸Hospital 12 de Octubre, Madrid, España; ⁹Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España; ¹⁰Instituto de Investigaciones Biomédicas, Madrid, España.

La deficiencia del transportador MCT8 se conoce como síndrome de Allan-Herndon-Dudley (SAHD), una enfermedad ligada al Cromosoma X de consecuencias neurológicas devastadoras, debido a la ausencia de transporte de HT al cerebro a través de la barrera hematoencefálica. Junto al cerebro grave-

mente hipotiroideo se asocia un hipertiroidismo periférico muy marcado con aumento de T3, que los lleva a la caquexia. En años recientes, se ha propuesto una terapéutica con el análogo de hormonas tiroidea ácido acético triyodado o TRIAC.

Objetivo

Determinar los efectos del tratamiento con TRIAC en la serie española de niños con Deficiencia de MCT8.

Materiales y métodos

Desde 2012 hasta 2022, 17 niños (16 varones y 1 mujer) han sido diagnosticados de SAHD en España. De ellos, 14 comenzaron tratamiento con TRIAC, y continúan en la actualidad 12 pacientes. El protocolo terapéutico se realizó en varias etapas, con incremento gradual de dosis según corrección de la elevación de T3 hasta conseguir su rango normal. Se monitorizaron TSH, T4L y T3L, T3 reversa, SHBG, antropometría por impedanciometría, gasto energético por calorimetría indirecta y yodotironinas en líquido cefalorraquídeo (LCR) por punción lumbar. El diagnóstico genético fue por Sanger, panel o exomas NGS.

Resultados

Se identificaron cuatro tipos de defectos genéticos: 7 mutaciones missense (p.Ser120Phe, p.Ser158Phe, p.Pro215Leu, p.delPhe230, p.Gly258Val, p.Gly401Arg, p.Gly462Arg), 2 frameshifts (p.Ser120CysfsTer46, p.Val254GlufsX24), 2 nonsense (p.Glu68*, p.Arg171*) y 3 delecciones: 1 intragénica (p.Glu128_Pro131del) y 2 microdelecciones de 15.8 y 543 Kb).

Al diagnóstico, la T3L estaba aumentada un 51% sobre el límite superior de la normalidad (lsn) (7.1 ± 0.4 pg/mL, (n = 13). La T4L estaba disminuida un 29% por debajo del lin) (0.78 ± 0.08 ng/dL, reducción del 29,4% con respecto al lin) (n = 13). La TSH estaba en rango normal ($4,17 \pm 0.8$ uU/L (n = 13). La T3r estaba también reducida ($0,08 \pm 0,01$ ng/mL (35%) (n = 5), mientras que la SHBG estaba elevada un 46% (n = 7) y el gasto energético por peso magro (GER/MLG) fue de $89,64 \pm 22,2$ kcal/día/kg, incrementando en un 20% (n = 3) sobre el valor normal. En cuanto al LCR, T4 estaba disminuido un 50% con respecto al rango normal ($32,7 \pm 6,9$ ng/dL)(n = 4).

Tras el tratamiento a una dosis media de TRIAC de 35 ug/kg/día, la T3L se normalizó (4.4 ± 0.32 pg/mL (n = 9), la T4L se redujo a 0.52 ± 0.15 ng/dL (n = 8), la TSH permaneció en rango normal (2.6 ± 0.73 ug/dL) (n = 9), y por último, la SHBG se redujo un 15% respecto a al valor inicial (n = 7) y el gasto energético un 15%.

Conclusiones

El TRIAC es un tratamiento eficaz para corregir el hipertiroidismo periférico por T3 y el excesivo gasto energético de los pacientes, permitiendo una mejora

en su estado nutricional. El hipertiroidismo tisular hepático (SHBG), también se reduce. Sin embargo, el TRIAC lleva a una disminución de la T4L basal. La T4 en el LCR está disminuido severamente disminuido 10 veces en el SAHD, lo que podría sugerir la posibilidad de un posible tratamiento intratecal con yodotironinas en este síndrome.

O1/d1-008 Metabolismo y Nutrición

ANÁLISIS LONGITUDINAL DE LA METILACIÓN DEL GEN *CCDC3* EN EL NACIMIENTO (PLACENTA) Y EN EDAD ESCOLAR (SANGRE PERIFÉRICA): ASOCIACIÓN CON OBESIDAD GESTACIONAL Y PARÁMETROS DE OBESIDAD INFANTIL

Niubó Pallàs, M.¹; Gómez Vilarrubla, A.¹; Mas Parés, B.¹; Carreras Badosa, G.¹; Bonmatí, A.²; Ortega Martínez, P.²; Martínez Calcerrada, J.M.³; Ibañez, L.⁴; López Bermejo, A.¹; Bassols, J.¹.

¹Institut d'Investigació Biomedica de Girona (IDIBGI), Girona, España; ²Hospital Dr. Josep Trueta, Girona, España; ³Instituto de Medicina Legal de Girona, Girona, España; ⁴Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España.

Introducción

El gen *CCDC3* codifica para una proteína secretada que se expresa mayoritariamente en células endoteliales y en tejido adiposo. La insulina aumenta su expresión y, a su vez, el *CCDC3* regula positivamente la acumulación de lípidos. Estudios previos han observado un aumento de su expresión en el tejido adiposo visceral de sujetos adultos con obesidad. Es sabido que la obesidad gestacional puede modificar la programación metabólica de la descendencia mediante mecanismos epigenéticos. Se desconoce si la metilación del gen *CCDC3* puede explicar la relación entre obesidad gestacional y obesidad infantil.

Objetivo

Estudiar la metilación del gen *CCDC3* en placenta y sangre periférica de niños en edad escolar, analizar las asociaciones con parámetros de obesidad y resistencia a la insulina en los niños y estudiar si la obesidad materna puede modular estas asociaciones.

Materiales y métodos

Se dispone de una cohorte poblacional de gestantes y sus recién nacidos (N = 125, 59 niñas y 66 niños) seguidos desde el nacimiento hasta la edad escolar (edad media de 6.1 ± 0.9 años). Mediante pirosecuenciación, se estudió la metilación de dos dinucleótidos citosina y guanina (CpG) del gen *CCDC3* en muestras de placenta y sangre periférica de los niños a los 6 años de edad. Se analizó la correlación entre la metilación de estos CpGs en sangre periférica y parámetros de obesidad [peso, talla, IMC, masa grasa (impedanciometría), grasa visceral (ecografía) y lípidos] y de resistencia a la insulina [glucosa, insulina y HOMA-IR]

en los niños. Además, estos niños se clasificaron en subgrupos según el aumento de peso gestacional de la madre (70 niños de madres con aumento normal de peso y 53 niños de madres con obesidad gestacional).

Resultados

La metilación media de los CpGs estudiados del gen *CCDC3* en sangre periférica se asoció positivamente con parámetros de obesidad y resistencia a la insulina de los niños a los 6 años de edad: masa grasa ($r = 0.200$; $p = 0.013$), grasa visceral ($r = 0.193$; $p = 0.034$), glucosa ($r = 0.285$; $p = 0.010$) y HOMA-IR ($r = 0.192$; $p = 0.032$).

Estas asociaciones fueron más evidentes en los niños de madres con obesidad gestacional, en los cuales se observó además una correlación negativa con el colesterol HDL ($r = -0.344$; $p = 0.014$). Además, en este grupo, la metilación de *CCDC3* en sangre periférica de los niños se correlacionó con la metilación de *CCDC3* en placenta ($r = 0.348$; $p = 0.022$). Todas las asociaciones mantuvieron su significación estadística en análisis multivariantes independientemente del sexo, edad e IMC de los niños (β entre -0.325 y 0.340 ; todos $p < 0.05$).

Conclusiones

Nuestros resultados muestran que la metilación de *CCDC3* se asocia con parámetros de obesidad y de resistencia a la insulina en niños de edad escolar y que está modulada por la obesidad gestacional. Además, la metilación de *CCDC3* persiste en el tiempo desde el nacimiento (placenta) hasta la edad escolar (sangre periférica). Sugerimos que alteraciones epigenéticas en *CCDC3* pueden condicionar el desarrollo de obesidad infantil y que la obesidad gestacional materna puede agravar dicha programación metabólica.