

Resultados:

El número actual de registros es de 54 pacientes (16 centros sanitarios/12 provincias). 20 pacientes diagnosticados el primer año de vida*, siendo la edad media actual de 11,2 +/9.51* años y la edad en la primera consulta 2.5/0.4*. Porcentualmente, la hipotonía fue motivo de consulta en el 25,5/40* de los casos, el diagnóstico genético en el 29,4/40*, las alteraciones morfológicas en el 7,3/10* y la obesidad en el 4,7%. La delección 42,3/55* es la alteración genética más frecuente, seguida de disomía 9,1/10*. La hipotonía 45,9/55*, el hallazgo neonatal más frecuente. Dificultades en la alimentación un 38,6/55*, precisando SNG un 21,1/30* con un tiempo medio de 0.6 meses. Entre las alteraciones genitales, el 29,4/40* de criotorquidia en varones y el 7,3/10* de hipoplasia genital en mujeres. El 11,2/10* tienen un hipotiroidismo central asociado, no describiéndose casos de déficit de ACTH. El 23,8/10* tiene escoliosis y el 20,1/15* SAHS. El 38,6/40* recibe o ha recibido tratamiento con rGH.

Comentario:

1.-Este es un registro histórico retrospectivo con cierta discordancia en los datos según edad al diagnóstico de los pacientes. 2.- La SEEP pone a disposición de sus socios esta herramienta cuya validez vendrá dada por el grado de cumplimentación y uso.

10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2018.Apr.467

O2/d2-016 Genética

SEGURIDAD Y EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO (GH) EN PACIENTES CON SINDROME DE PRADER-WILLI (SPW) MENORES DE 2 AÑOS DE EDAD EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA

Nuria Cahís Vela, C. Tubau, J. Pérez Centro, J. Rivera Centro, E. Gabau, R. Corripio

Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell

Introducción:

El tratamiento con hormona de crecimiento (GH) está aprobado desde el año 2000 en pacientes con Síndrome Prader-Willi (SPW). El principal motivo de su uso fue la mejoría en la composición corporal. A raíz de 2 episodios fatales, se decidió iniciarla a partir de los 2 años de edad arbitrariamente. Edad media de inicio real: 4-6 años. Se ha constatado que la GH per se no es un factor de riesgo de mortalidad. La guía de 2013 recomienda iniciarla cuanto antes (4-6 meses de edad), a ser posible por debajo de los 2 años de edad, momento de instauración de la obesidad.

El objetivo principal de nuestro estudio es comprobar la seguridad y eficacia del tratamiento con GH en pacientes con SPW menores de 2 años

de edad (registrado en Clinical Trial Gov code: NCT02205450).

Materiales y métodos:

estudio observacional longitudinal (EPA-PS) durante 2 años de 13 pacientes con SPW que empezaron tratamiento con GH antes de los 2 años de edad.

Resultados:

analizamos los datos de 13 pacientes (8 varones y 5 mujeres) con diagnóstico genético de SPW (64.3% delección, 35.7% disomía uniparental materna). La edad media de inicio de la GH fue 12,3 meses (rango de 9-20 meses). No hubo efectos adversos fatales. Un paciente presentó un efecto adverso grave no atribuible a la GH (publicado en Am J Case Rep 2017 Gastric Dilatation). Objetivamos una disminución significativa de los pliegues subescapular y tricipital ($p<0,0001$), tendencia al alza de la estatura y a la baja del índice de masa corporal. A nivel psicomotor, la edad mediana que empezaron a andar y a hablar fue de 19.47 y 16.93 meses, respectivamente, (claramente inferior en los que iniciaron < 15 meses y antes de lo descrito clásicamente).

Conclusiones:

El tratamiento con GH es seguro en pacientes con SPW menores de 2 años, mejora su composición corporal y desarrollo psicomotor.

10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2018.Apr.468

O2/d2-017 Diabetes

ESTUDIO DE LA FUNCIÓN DE LA CÉLULA BETA PANCREÁTICA EN PACIENTES AFECTOS DE FIBROSIS QUÍSTICA

L. Bilbao Gassó, M. Clemente León, A. Campos Martorell, D. Yeste Fernández, A. Carrascosa Lezcano

Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Introducción:

La alteración del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con fibrosis quística (FQ) es debida fundamentalmente a una insulinopénica (por la propia alteración genética y lesión de la célula beta) a la que puede añadirse una insulinoresistencia(a nivel hepático ± periférico).

Material y métodos:

Estudio prospectivo y transversal de pacientes con FQ genéticamente confirmados sometidos al TTOG. Se excluyen pacientes insulinizados, con exacerbaciones, en tratamiento con corticoides, GH y/o inmunosupresores o transplantados. Se compara la glucemia e insulinemia en los distintos tiempos del TTOG entre las diferentes categorías glucémicas y con una población sana control. Se evalúan

Resultados:

Se clasifica la cohorte según el aspecto de los genitales externos al nacimiento (ambiguo/masculino/femenino), identificándose la base molecular en 10 casos con ADS 46,XY y variantes posiblemente patogénicas en 11 ADS 46,XY y en 4 ADS 46,XX. Cohorte ADS 46,XY(n=41): Seis presentan genitales ambiguos, de ellos, tres tienen mutaciones patogénicas en NR5A1(n=2) y POR causantes del fenotipo. 21 tienen fenotipo masculino y anomalías genitales (criptorquidia y/o hipospadias y/o micropene), de ellos, doce tienen antecedente de gran prematuridad/CIR severo y uno presenta disgenesia testicular. Se identifica la causa molecular en AR en un caso y en nueve, variantes posiblemente patogénicas. 14 tienen fenotipo femenino: seis con disgenesia gonadal pura, en dos se identifican alteraciones patogénicas en MAP3K1 y SRY y en otro una variante posiblemente patogénica. Un sujeto con quimera ovotesticular con mutación patogénica en NR5A1. Seis casos con testículos y ausencia de estructuras müllerianas, tres presentan mutaciones en AR y uno variante posiblemente patogénica.

Cohorte ADS 46,XX(n=6): Dos con ambigüedad genital, uno con genitales externos masculinos, uno con síndrome de regresión caudal y genitales externos no desarrollados, una niña con amenorrea primaria y otra con hipertrofia de clítoris e hipertricosis. En cuatro se han observado variantes posiblemente patogénicas.

Conclusiones:

Se ha establecido una correlación fenotipo-genotipo en ~24,4% de las ADS 46,XY. Variantes posiblemente patogénicas se han observado en ~26,8% ADS 46,XY y en ~67% ADS 46,XX, siendo necesarios estudios funcionales y/o familiares (sino se disponían) para determinar la relación fenotipo-genotipo. En los casos sin mutación identificada debe considerarse la secuenciación completa del exoma.

O3/d3-026 Genética**DETERMINACIÓN DEL PAPEL DEL GEN CYP26C1 COMO MODIFICADOR DE LOS FENOTIPOS ASOCIADOS CON LA DEFICIENCIA DE SHOX**

M. Aza Carmona¹, D. Medina Martín², R. Ruiz Hernández², A.C. Barreda Bonis³, I. González Casado³, K.E. Heath¹

⁽¹⁾*Instituto de Genética Médica y Molecular. Hospital Universitario La Paz. Madrid; Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas. Madrid. ⁽²⁾ Instituto de Genética Médica y Molecular, Hospital Uni-*

versitario La Paz, Madrid ⁽³⁾ Sección de Endocrinología Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid; Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas, Madrid

Introducción:

SHOX codifica un factor de transcripción implicado en el crecimiento humano. La deficiencia de SHOX está asociada con un amplio espectro fenotípico (incluso dentro de una misma familia afectada con la misma alteración) que incluye desde exclusivamente talla baja (TB) hasta discondrosteosis de Léri-Weill (DLW). Recientemente, se ha identificado el primer modificador genético de SHOX, el gen CYP26C1, que codifica una enzima que cataboliza el ácido retinoico, una molécula clave en el desarrollo esquelético. Se identificaron tres familias donde aquellos individuos con una combinación de mutaciones patogénicas en SHOX y CYP26C1 presentaban un fenotipo más severo que los que no tenían la mutación en CYP26C1. Se estima que la frecuencia de este fenómeno es de 1,8 por cada 100.000 individuos.

Objetivos:

1.- Estudiar la frecuencia de variantes en CYP26C1 en pacientes con DLW/TB con mutaciones en SHOX y comprobar si el fenotipo variable está correlacionado con la presencia de una variante en CYP26C1. 2.- Determinar si es necesario incluir el estudio del gen CYP26C1 en el diagnóstico rutinario de pacientes con mutaciones en el gen SHOX.

Materiales y Métodos:

Búsqueda de mutaciones en el gen CYP26C1 mediante PCR/HRM y secuenciación Sanger en dos cohortes diferentes de individuos con alteraciones en SHOX y/o sus regiones reguladoras: a) 200 probandos con DLW/TB; y b) 29 individuos (17 probandos y 12 miembros familiares) con diferentes grados de severidad.

Resultados:

No se ha identificado ninguna variante patogénica en CYP26C1 en ninguna de las dos cohortes analizadas (n=229). Sin embargo, se han identificado diferentes variantes (ver tabla) clasificadas según los criterios del American College of Medical Genetics (ACMG) como benignas o probablemente benignas. Según diferentes predictores de splicing, ninguna de las variantes sinónimas identificadas ni

Código SNP	cDNA	Proteína	Predictión de efecto de la variante	Frecuencia del alelo menos frecuente (GnomAD)	Frecuencia del alelo menos frecuente del estudio	Clasificación ACMG
rs55843714	c.639C>T	p.Thr213=	Sinónima	119474/260058 (45,94%)	35/466 (7,55%)	Benigna
rs58993699	c.705+4C>T	-	Splicing	4037/225344 (1,79%)	6/466 (1,28%)	Probablemente benigna
rs770989773	c.706-56C>T	-	Intrónica	13/30952 (0,042%)	2/466 (0,42%)	Probablemente benigna
rs11187265	c.734G>A	p.Arg245Gln	Cambio de sentido	27896/276882 (10,08%)	45/466 (9,65%)	Benigna
rs115738184	c.867G>T	p.Ser289=	Sinónima	1062/229004 (0,4637%)	1/466 (0,21%)	Probablemente benigna
rs147253174	c.885C>T	p.Phe295=	Sinónima	399/231210 (0,1726%)	1/466 (0,21%)	Probablemente benigna
rs187444813	c.1050C>T	p.Pro350=	Sinónima	748/90880 (0,8231%)	6/466 (1,28%)	Probablemente benigna
-	c.1188C>G	p.Leu396=	Sinónima	-	1/466 (0,21%)	Probablemente benigna
rs370290902	c.1482G>A	p.Thr494=	Sinónima	30/249052 (0,01205%)	2/466 (0,42%)	Probablemente benigna

tampoco la variante rs58993699 localizada cerca de un sitio donador de splicing parecen afectar al splicing.

Conclusiones:

Variantes patogénicas en CYP26C1 no son una causa frecuente de la variabilidad fenotípica identificada en pacientes con alteraciones en el gen SHOX. Por tanto, no es necesario incluir el estudio del gen CYP26C1 de forma rutinaria en el diagnóstico genético de pacientes con TB/DLW y alteraciones del gen SHOX.

10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2018.Apr.471

O4/d3-027 Suprarrenales

CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS Y FENOTÍPICAS DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA NO CLÁSICA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO

S. Berrade Zubiri¹, MG. Grau Bolado², A. De Arriba Muñoz³, M.L. Berthol Zuber⁴, I. Díez López⁵, E. Lizarralde Atristain², C. Perez Mendez⁶, F.J. Núñez Rodriguez⁷, V. Cancela Muñiz⁸, B. Mayoral González⁹, C. Fernandez Ramos⁷, M. Chueca Guindulain¹

⁽¹⁾Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. ⁽²⁾Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Bilbao. ⁽³⁾Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ⁽⁴⁾Hospital Universitario Marqués Valdecilla. Santander. ⁽⁵⁾Hospital Universitario de Álava. Vitoria. ⁽⁶⁾Hospital Universitario de Cabueñas. Gijón. ⁽⁷⁾Hospital Universitario Basurto. Bilbao. ⁽⁸⁾Hospital Universitario Donostia. San Sebastián. ⁽⁹⁾Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Introducción:

La Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (HSCNC) es una entidad relativamente frecuente (prevalencia estimada 0.3%), que determina un grado variable de hiperandrogenismo, tanto en su presentación como evolución. Su abordaje puede precisar del freno androgénico con la mínima dosis necesaria de hidrocortisona. La optimización del tratamiento posibilitará un adecuado crecimiento y ausencia de complicaciones.

Objetivos:

- Descripción de una serie de pacientes afectos de HSCNC con crecimiento finalizado
- Analizar características fenotípicas y genotípicas al diagnóstico
- Analizar evolución clínica, tratamiento, talla final y complicaciones

Material y Método:

- Estudio retrospectivo de pacientes con HSCNC diagnosticados entre 1990-2017 en consultas de Endocrinología Pediátrica de 9 hospitales del Norte de España.

- Revisión de historias clínicas: edad, clínica y analítica al diagnóstico, genética, evolución, tratamiento, complicaciones y talla final.
- Análisis estadístico: SPSS

Resultados:

95 pacientes (27♂/68♀), con pubarquia precoz como principal motivo de consulta (85% casos). Al diagnóstico: edad media 8 ± 2.2 años, talla 0.77 ± 1.01 SDS, IMC 0.54 ± 1.03 SDS e incremento edad ósea (Δ EO) de 2.09 ± 1.06 años. Analítica: 17OHPProgesterona basal 23,5 ng/ml (2.4-100) y post-ACTH 51.13 ng/ml (8.4-200). Análisis genético del gen CYP21A2: 45 casos mutación leve/leve (el 90% homocigosis p.Val282Leu), 43 casos mutación severa/leve y 7 casos no confirmados (4 no caracterizados y 3 no estudiados).

Evolución: el 65% recibió tratamiento corticoideo (18♂/44♀), a una edad de 7.7 ± 1.9 años con un Δ EO de 3.8 ± 2.9 años. Dosis media de hidrocortisona 10.7 mg/m²/día. El 4% desarrolló pubertad precoz y el 31% adelantada. Edad media de menarquía: 11.8 ± 1.1 años. Talla final similar a talla diana sin diferencias en relación a sexo, mutación o tratamiento. El 17% de las mujeres recibió tratamiento con análogos LHRH, 31% presentó hirsutismo, 16% acné severo y 28% trastornos menstruales.

Comentarios:

- La clínica inicial más frecuente fue la pubarquia precoz con edad ósea avanzada.
- La talla final fue acorde a la diana sin influencia de sexo, tipo de mutación o tratamiento corticoideo.
- El estudio molecular confirmó el diagnóstico en un 95% de los casos. P.Val282Leu fue la mutación más frecuente y 43 pacientes son portadores de una mutación severa.

O3/d3-028 Gónadas

¿PRESENTAN LAS MUJERES ADULTAS TRATADAS CON ANALÓGOS DE LHRH DURANTE LA INFANCIA UNA MAYOR PREVALENCIA DE SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO?

M. López Úbeda¹, L. Rodríguez Lázaro², O. Redrado Giménez², A. de Arriba Muñoz¹, M. Ferrer Lozano¹, J.I. Labarta Aizpún¹

⁽¹⁾Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza. ⁽²⁾Servicio de Ginecología. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza

Este trabajo pretende estudiar la prevalencia de SOP y sus fenotipos en mujeres adultas que presentaron pubertad precoz (PP) o adelantada (PA) en función del tratamiento con aLHRH.