

COMUNICACIONES ORALES

XXXII Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Murcia, 5-7 de Mayo de 2010

Premios

PREMIO 2010 A LA INVESTIGACIÓN EN HORMONA DE CRECIMIENTO Y FACTORES RELACIONADOS CON EL CRECIMIENTO.

O1/d2-001

CONTRIBUCIÓN DE LOS GENES GHRHR Y GH1 A LA VARIABILIDAD DE LA TALLA ADULTA NORMAL EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA

L. Audí Parera, N. Camats Tarruella, M. Fernández Cancio, E. Vilaró Gordillo, P. Andaluz López, A. Carrascosa Lezcano.

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron, Institut de Recerca CIBERER, Barcelona.

Los patrones normales de crecimiento están bien establecidos en España. En un estudio previo realizado en 307 adultos controles con tallas entre +2 y -2 SDS (*Clin Endocrinol* 2007) habíamos demostrado que la variabilidad en la secuencia del gen *GH1* explicaba el 6,2% de la variación de la talla.

Hemos analizado la secuencia del promotor, 13 exones y regiones flanqueantes del gen *GHRHR* en 69 pacientes con retraso de crecimiento y respuesta de GH a 2 test de estimulación inferior a 5 ng/ml y en 60 controles con tallas entre +2 y -2 SDS, procedentes de la población de 307 controles. Los objetivos han sido: 1) detectar, en los pacientes, cambios en la secuencia, que pudieran explicar el déficit de GH; 2) analizar diferencias en las frecuencias de SNPs entre pacientes y controles que pudieran sugerir la contribución de alguno/s de ellos al fenotipo; 3) analizar en los controles la contribución de los SNPs presentes en *GHRHR* a la variación de la talla y 4) analizar en los 60 controles la contribución de ambos genes (*GHRHR* y *GH1*) a la variación de la talla.

Los resultados muestran que: 1) no se han detectado mutaciones patogénicas en los 69 pacientes; 2) existen diferencias significativas en la frecuencia de 2 SNPs entre los pacientes y controles que pueden contribuir al fenotipo de los pacientes; 3) en los controles el análisis de regresión por pasos demuestra que los genotipos de los SNPs *P2* (promotor), *P7* (intrón 1) y *P16* (intrón 10) del gen *GHRHR* determinan el 22,2% de la variación de la talla ($p=0,0007$) y 4) en los 60 controles los SNPs *P1* y *P12* de *GH1* junto con los SNPs *P7* y *P16* de *GHRHR* determinan el 28,3% de la variación de la talla ($p=0,0002$) (6,7 cm en las mujeres y 7,2 cm en los hombres).

En la población de pacientes, las mutaciones en *GHRHR* no son prevalentes. Sin embargo, en la población control, se demuestra que los genotipos para los SNPs de *GHRHR* contribuyen de forma muy significativa a la determinación de la variabilidad de la talla adulta normal.

PREMIO 2010 A LA INVESTIGACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA.

O1/d2-002

MUTACIONES EN EL GEN SF1 (NR5A1) EN PACIENTES CON ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL 46,XY

L. Audí Parera⁽¹⁾, M. Fernández Cancio⁽¹⁾, N. Camats Tarruella⁽¹⁾, P. Andaluz López⁽¹⁾, E. Vilaró Gordillo⁽¹⁾, C. Piró Biosca⁽¹⁾, N. Torán Fuentes⁽¹⁾, R. Gracia Bouthelier⁽²⁾, A. Ferrández Longás⁽³⁾, J.I. Labarta Aizpún⁽³⁾, J. del Valle Núñez⁽⁴⁾, E. García García⁽⁴⁾, A. Carrascosa Lezcano⁽¹⁾

Endocrinología Pediátrica. (1) Hospital Vall d'Hebron, Institut de Recerca, CIBERER, Barcelona. (2) Hospi-

tal La Paz, Madrid. ⁽³⁾ Hospital Miguel Servet, Zaragoza. ⁽⁴⁾ Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XY pueden ser consecuencia de mutaciones, en su mayoría inactivadoras, en alguno de los genes necesarios para la normal diferenciación y función del testículo y/o de la virilización genital.

Mutaciones en el gen *SF1* (*NR5A1*) comenzaron a ser descritas en pacientes con afectación global de gonadas y suprarrenales.

Hemos analizado la secuencia del gen *SF1* en una serie de 63 pacientes con ADS 46,XY, fenotipo genital variable (desde femenino hasta parcialmente virilizado), sin insuficiencia suprarrenal y en los que se había descartado la presencia de mutaciones en el gen *AR* y, en algunos, en otros genes como *SRD5A2* y *CYP17A1*.

Se han detectado mutaciones no descritas, en heterocigosis, predictoras de inactivación de la proteína, en 5 de ellos (7,9% de la serie): 1 mutación se localiza a nivel del exón 2 [paciente 1 con cariotipo 47,YYY: c.70C>T (p.His24Tyr)] y 4 a nivel del exón 4 [paciente 2: c.268G>C (p.Gly90Arg); paciente 3: c.389delC (p.Pro130ArgfsX165); paciente 4: c.614_615insC (p.Gln206ThrfsX20) y paciente 5: c.690_691dupCTGCAGCTG (p.Leu231_Leu233dup)]. Los padres han sido analizados en 3 de ellos: en 2 casos no son portadores, debiéndose considerar la mutación *de novo*, mientras que, en el tercero, la madre es portadora.

Ningún paciente presenta antecedentes familiares. Tres pacientes presentan genitales femeninos y 2 ambíguos, siendo el sexo asignado femenino en todos.

Las gonadas son testes con capacidad de esteroidogénesis variable en edades prepuberales (nula respuesta al test de hCG en 2 y disminuída en 2), independientemente del fenotipo genital. El ACTH basal está discretamente elevado, la secreción de cortisol es normal pero los precursores suprarrenales ($\Delta 4$ y DHEA) están disminuídos y/o no aumentan en el test de Synacthen® en una paciente.

La histología testicular en dos de ellas muestra, en edad prepuberal, aumento de tamaño y cantidad de células de Leydig con degeneración xantomatosa.

Los pacientes con ADS 46,XY pueden presentar mutaciones en heterocigosis en el gen *SF1* (*NR5A1*). Los fenotipos clínicos y bioquímicos no son específicos. En estos pacientes se desconoce la evolución espontánea de la esteroidogénesis testicular así como de la suprarrenal.

Crecimiento

O1/d2-003

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO SOBRE LA DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA ABDOMINAL Y LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE ADIPOQUINAS EN NIÑOS CON ANTECEDENTE DE BAJO PESO AL NACIMIENTO

S. Marín del Barrio ⁽¹⁾, A. López-Bermejo ⁽¹⁾, M. Díaz ⁽¹⁾, A. Jaramillo ⁽²⁾, F. de Zegher ⁽³⁾, L. Ibáñez ⁽¹⁾

Endocrinología. ⁽¹⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues Ll., Barcelona. ⁽²⁾ Hospital Josep Trueta, Girona. ⁽³⁾ Department of Woman & Child, Universidad de Lovaina, Bélgica.

Antecedentes

Los niños nacidos con bajo peso para la edad gestacional (BPEG) que no realizan crecimiento recuperador espontáneo presentan una baja actividad del eje somatotropo, con mayor sensibilidad a la insulina, concentraciones elevadas de adiponectina de alto peso molecular (HMW adip, considerada antidiabetogénica) y escaso tejido subcutáneo –especialmente abdominal.

Objetivo

Examinar los efectos del tratamiento con GH sobre la cantidad y la distribución de la grasa total y abdominal, y sobre las concentraciones de adipocinas: HMW adip, leptina, y folistatina, una adipocina que promueve la adipogénesis en tejido subcutáneo.

Pacientes y Métodos

35 niños BPEG; edad: $6,9 \pm 0,3$ años; talla actual: $-3,1 \pm 0,1$ SDS. Los pacientes se aleatorizaron para inicio de GH (dosis media: 36 mcg/Kg/d) inmediato (n=17) o 4 meses más tarde (n=18). Exámenes (tiempos, -4m, 0 y 4 m): glucosa, insulina, IGF-I, leptina, HMW adip, perfil lipídico, folistatina, composición corporal (DXA) y distribución grasa abdominal (RM).

Resultados

El tratamiento con GH determinó un incremento de la velocidad de crecimiento, de las concentraciones de IGF-I y de la masa magra y normalizó los niveles de folistatina; estos cambios se acompañaron de una disminución de las cifras de leptina y HMW adip y de la cantidad de tejido adiposo subcutáneo abdominal, sin cambios en el tejido adiposo visceral, y de un incremento de las concentraciones de triglicéridos y de insulina.

Conclusión

Estos resultados apoyan el concepto de que en los niños BPEG sin recuperación espontánea de talla postnatal la baja actividad del eje no es primaria sino secundaria a una falta de expansibilidad del tejido adiposo.