

- Protocolo permite detectar pacientes susceptibles de tratamiento que pasarían desapercibidos (hipotiroxinemia, hipertirotropinemia leve, hipotiroidismo periférico)

Tabla 1. Resultados de la aplicación del protocolo

	Número extracciones	Días de media	TSH>5 mU/L	TSH>15 mU/L	T4L<0,8 ng/dl	Análíticas que se repiten	%	Análíticas con muestra insuficiente	%
1 AG	337	17,5	102	6	10 (0,41-0,79)	104	26	49	12
2 AG	105	29,4	38	6	6	34	8,5	7	1,7
3 AG	33	40	13	1	1	15	3,7	5	1,2
4 AG	16	45,8	12	1	1	12	3	0	
5 AG	11	71	7	0	0	5	1,2	0	
6 AG	4	60,7	3	0	0	1		0	
7 AG	1	98	0	0	0	1		0	
8 AG	1	118	0	0	0	0		0	
TOTAL	508					172	33	61	11

AG: analítica general.

10.3266/RevEspEndocrinolPediatri.pre2015.Apr.294

## Crecimiento

### O2/d2-009

#### PROYECTO EPIPEG-PREMEB. SITUACIÓN CLÍNICA A LOS 12 MESES DE UNA COHORTE NACIDA PEG EN SEGUIMIENTO DESDE EL NACIMIENTO

I. Díez López<sup>1</sup>, A. Sarasua Miranda<sup>1</sup>, M. Hoyo Moracho<sup>2</sup>, I. Lorente Blazquez<sup>1</sup>, R. Gomez de Segura Lorente<sup>3</sup>, D. Perez Campos<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup> H. Universitario Araba - sede Txagorritxu. Unidad de Endocrinología Pediátrica. <sup>(2)</sup> H. Universitario Araba - sede Txagorritxu. Unidad de Neonatología <sup>(3)</sup> H. Universitario Araba - sede Txagorritxu.

Establecer una cohorte PEG para su seguimiento, valoración catch-up, y análisis de factores medio-ambientales y sociales.

Estudiar la influencia de estas variables sobre perfiles clínicos, analíticos y metabólicos.

Elaborar graficas de somatometría y tablas de normalidad bioquímica. Crear una seroteca para posteriores estudios bioquímicos y genéticos.

#### Material y Métodos:

Se estudian RN en nuestro Hospital durante 2012-2014, y se clasifican según EG y peso/talla (Tablas Españolas 2008). Visitas a 1,3,6,9,12,18 y 24 meses, con de peso, talla y perímetros. Se obtienen muestras de sangre.

#### Resultados iniciales:

80 PEG reclutados en 18 meses (♂44, 55%). Datos epidemiológicos: Edad media madre 32.2 años hermanos previos PEG 11/80 (14%); madres fumadoras durante gestación 32/80 (40%), 4[3-15] cigarrillos/día; trabajadora durante gestación 55/80 (68%), de ellas 80% con >3 horas de pie/jornada; fármacos durante gestación 24/80 (30%), 70% para el asma, 20% l-tiroxina y 10% otros. Patologías asociadas a gestación: 41/80(53%)(gestosis,preeclampsia,DM, tiroiditis, stress psicogeno). Parto: atermo 52/80

(67%), eutócico 68/80 (85%). Datos de los niños al nacimiento: peso medio -2,6 DS[-3,5-2,0], talla media -2,5 DS[-3,2-2,1], para sexo y EG. Lactancia materna exclusiva: 60/80 (75%) durante el 1er mes de vida. Ingresos o patología del RN en el 1er mes de vida 20/80(25%).

Casos PEG que han llegado a 12 meses de seguimiento 48 casos. Ingresos a lo largo de los 12 meses 2/48 (4%) (bronquitis). Con 12 meses de vida presentan 7/48 casos (15%) no catch up adecuado con P y/o T P90.

#### Conclusiones:

La edad de las gestantes, su actual estilo de vida (tabaco, estres y trabajo) y la toma de fármacos habituales (asma), está provocando una mayor tasa de niños PEG. Estos niños parece que requieren un mayor uso de lactancia artificial, una mayor tasa de ingresos hospitalarios al nacimiento que los niños con PAG, pero que posteriormente no es una población de riesgo a patología. Sin embargo se detecta ya que el 75% de los RN PEG presentan un desarrollo inadecuado somato métrico al año de vida, el cual puede tener repercusiones futuras.

#### Agradecimientos:

Co-financiado por Pfizer International Grants.

### O2/d2-010

#### PROYECTO EPIPEG-PREMEB. PERFILES BIOQUÍMICOS DIFERENCIALES EN LOS NIÑOS PEG SEGÚN SU CATCH UP

I. Díez López<sup>1</sup>, A. Sarasua Miranda<sup>1</sup>, I. Lorente Blazquez<sup>1</sup>, M. del Hoyo Moracho<sup>2</sup>, D. Perez Campos<sup>3</sup>, R. Gomez de Segura Lorente<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup> H. Universitario Araba. Sede Txagorritxu. Unidad de Endocrinología infantil.<sup>(2)</sup> H. Universitario Araba. Sede Txagorritxu. Unidad de neonatología. <sup>(3)</sup> H. Universitario Araba. Sede Txagorritxu.

Proyecto epiPEG-PreMeb para estudiar niños PEG durante sus dos primeros años de vida.

#### Objetivos:

Estudiar en la cohorte PEG de seguimiento la posible influencia y relación de variables analíticas y metabólicas a los 3 y 12 meses de vida con su situación somatométrica.

Presentar valores bioquímicos en cada uno de los subgrupos (IGF-1, glucosa, insulina, PCR, LDL).

#### Material y Métodos:

Se estudian los recién nacidos vivos de embarazos únicos en nuestro Hospital durante 2012-2014, PEG según EG y peso/talla (Tablas Españolas 2008). Se realizan visitas a 0, 3, 6, 9, 12, meses, con mediciones de peso, talla y perímetros. Se obtienen mues-

tras de sangre en ayunas de al menos 4h que se analizan y almacenan sobrante para estudios posteriores. Catch deficiente si P y/o T P75 o  $\Delta > 1$  SDS Métodos estudio IGF-1 (inmunoluminiscencia IM-MULITE 2013- WHO NIBSC IRR 87/518), glucosa/PCR Oquinasa ABBOT 2013, insulina quimioluminiscencia CMIA-ABBOT 2013, lípidos Enzymatic CHOD-BAP ABBOT 2013

Se realiza estudio ANOVA multivariante y test (X2) con intervalo de confianza del 95%. SPSS 19.0 para muestras apareadas ( $p < 0,05$ ).

#### Resultados iniciales:

80 PEG reclutados en 18 meses (♂44, 55%). Casos a los 3 meses 74 casos en seguimiento (muestras de BQ 45) y a los 12 meses de seguimiento 48 casos (muestras de BQ 27). A los 3 meses distribución catch up bajo/normal/rápido (8/40/26), a los 12 meses distribución (4/13/10)

#### Conclusiones:

Aunque la potencia del test es media-baja en algún grupo y son datos no finales (12 meses y catch up deficiente) se evidencian diferencias entre las diferentes ramas, presentando los de catch deficiente unos valores de insulinemia, glucemia, lípidos e IGF-1 por debajo de los de catch normal y los de rápido significativamente más elevados, incluida la PCR.

Estos valores podrían contribuir para determinar de forma precoz el posible comportamiento somatométrico de un niño PEG en los primeros meses de vida y/o evidencian ya de forma precoz cambios en el perfil metabólico de los mismos.

#### Agradecimientos:

Co-financiado por Pfizer International Grants.

Resultados estudio BQ  
Origen: Base de datos PROYECTO EPIPEG-PREMEB.

Edad del control/parámetro Media (SDS)	Grupo catch up NORMAL	Catch up DEFICIENTE	Catch up RÁPIDO	Significación
<b>EDAD del ESTUDIO</b>	3 meses	3 meses	3 meses	3 meses
Glucosa (mg/dl)	72 (8)	58 (6)	81 (5)	0.01
Insulina (mCU/ml)	6 (1)	4 (2)	10 (3)	0.03
PCR (mg/dl)	1.8 (0.5)	1.1 (0.3)	2.1 (0.6)	0.55
LDL (mg/dl)	58 (8)	49 (6)	68 (10)	0.04
IGF-1 (ng/ml)	38 (3)	<25	46 (8)	0.01
Total casos estudiados (45)				
<b>EDAD del ESTUDIO</b>	12 meses	12 meses	12 meses	12 meses
Glucosa (mg/dl)	80 (7)	67 (6)	95 (4)	0.001
Insulina (mCU/ml)	9 (2)	6 (2)	15 (4)	0.01
PCR (mg/dl)	1.5 (0.3)	1.2 (0.2)	5.8 (1.3)	0.005
LDL (mg/dl)	74 (8)	66 (5)	88 (8)	0.01
IGF-1 (ng/ml)	88 (7)	35 (5)	124 (18)	0.0001
Total casos estudiados (27)				

#### O2/d2-011

### ESTUDIO DE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN LA COMUNIDAD VALENCIANA EN NIÑOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL

J. Sánchez Zahonero, MJ. López García, I. Tarazona Casany

Hospital Clínico De Valencia. Valencia

#### Introducción:

Interesa valorar la efectividad del tratamiento con GH en el pequeño para la edad gestacional (PEG) en la Comunidad Valenciana y comparar sus resultados con los de otras regiones.

#### Material y métodos:

Protocolos de solicitud de GH remitidos al Comité Asesor entre 01-01-2001 y 31-12-2011. Se encontraron 1361 documentos, de los cuales 145 pertenecían a PEG, y sólo 115/145 cumplieron criterios de inclusión (talla diana conocida, tratamiento con GH, al menos, 2 años). Los datos auxológicos obtenidos fueron unificados reconvirtiéndolos según patrón de los Estudios Españoles de 2010 y 1978/2000. Análisis estadístico con SSPS 20. Pruebas empleadas: T Student, U Mann-Whitney, correlación de Pearson.

#### Resultados:

La edad media de la muestra al iniciar tratamiento fue  $8,10 \pm 2,75$  años, la talla  $-3,14 \pm 0,59$  SDS, y la dosis  $0,035 \pm 0,004$  mg/Kg/día. Talla media alcanzada tras 2 años de terapia (115 casos):  $-2,11 \pm 0,66$  SDS; y tras 4 años (96/115 casos):  $-1,76 \pm 0,75$  SDS.

Sólo 35/115 finalizaron el crecimiento. Su edad media al inicio fue elevada ( $10,22 \pm 1,87$  años), y experimentaron un crecimiento de 0,85 SDS hasta alcanzar talla adulta. Dicho incremento fue estadísticamente significativo ( $P < 0,0001$ ). Sin embargo, no consiguieron normalizar su talla final ( $-2,22 \pm 0,86$  SDS), ni alcanzar su talla diana ( $-1,72 \pm 0,75$  SDS). Se encontró una buena aproximación a la talla del progenitor más bajo ( $-1,95 \pm 1,28$  SDS). Los SDS de velocidad de crecimiento (VC) en el primer y segundo año de tratamiento fueron bajos ( $2,12 \pm 2,01$  y  $1,25 \pm 0,66$  respectivamente) en comparación con

Comparación de los resultados obtenidos en nuestros PEG con los de otros estudios españoles			
Datos previos a iniciar el tratamiento con rhGH	Estudio catalán <sup>(1)</sup> (n=49)	Estudio madrileño <sup>(2)</sup> (n=52)	Nuestra muestra (n=115)
Edad cronológica (años)	X ± DE: H: $7,8 \pm 1,8$ M: $6,5 \pm 1,4$	X ± DE: $5,90 \pm 2,29$	X ± DE: $8,10 \pm 2,75$
SDS de talla	X ± DE: $-3,3 \pm 0,6$	X ± DE: $-3,12 \pm 0,62$	X ± DE: $-3,14 \pm 0,59$
Dosis de rhGH pautada (mg/kg/día)	X ± DE: $0,0319 \pm 0,0035$	Rango: $0,033 - 0,045$	X ± DE: $0,035 \pm 0,004$
Tras el 1er año de tratamiento	Estudio catalán <sup>(1)</sup> (n=49)	Estudio madrileño <sup>(2)</sup> (n=45)	Nuestra muestra (n=115)
SDS de talla	ASDS talla en 1 año: $0,8 \pm 0,3$	X: -2,2 P5: -2,4 P95: -1,9	X ± DE: $-2,50 \pm 0,63$
SDS de VC	X ± DE: $4,5 \pm 1,8$	X: 3,22 P5: 2,59 P95: 3,85	X ± DE: $2,12 \pm 2,01$
Tras el 2º año de tratamiento	Estudio catalán <sup>(1)</sup> (n=49)	Estudio madrileño <sup>(2)</sup> (n=36)	Nuestra muestra (n=115)
SDS de talla	ASDS talla en 2 años: $1,2 \pm 0,4$	X: -1,8 P5: -2,0 P95: -1,5	X ± DE: $-2,11 \pm 0,66$
SDS de VC (Media ± DE)	X ± DE: $2,0 \pm 1,4$	X: 2,28 P5: 1,7 P95: 2,87	X ± DE: $1,25 \pm 0,66$
Talla final	Estudio catalán <sup>(1)</sup> (n=49)	Estudio madrileño <sup>(2)</sup>	Nuestra muestra (n=35)
Edad cronológica (años)	H: $17,4 \pm 0,8$ M: $15,4 \pm 0,8$	-	X ± DE: $16,22 \pm 1,19$
SDS de talla	X ± DE: $-1,7 \pm 0,7$	-	X ± DE: $-2,22 \pm 0,86$
Δ (SDS talla final – SDS talla inicial)	X ± DE: $1,6 \pm 0,8$	-	X ± DE: $0,85 \pm 0,67$
Δ (SDS talla final – SDS TMP)	X ± DE: $-0,4 \pm 0,8$	-	X ± DE: $-0,49 \pm 0,71$
Δ (SDS talla final – SDS talla progenitor más bajo)	No consta	-	X ± DE: $-0,27 \pm 1,55$

(1) Carrascosa A. *Horm Res Pediatrics*. 2013;79:145-156.

(2) Güemes Hidalgo M. *An Pediatr (Barc)*. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.08.010>.

X: Media. DE: Desviación estándar. P5: Percentil 5. P95: Percentil 95. Δ: Incremento. TMP: Talla media parental.

los de otras series. La talla final se correlacionó mejor con la VC del 2º año. Los PEG que comenzaron el tratamiento antes de los 5 años crecieron mejor que los que empezaron después ( $p=0,044$ ).

Factores pronósticos descritos como relevantes (inicio precoz del tratamiento, dosis de GH y VC en el primer año) se demuestran como desfavorables en nuestra muestra.

#### Conclusiones:

Necesidad de iniciar tratamiento precoz en los PEG que cumplan criterios, y para ello se hace imprescindible potenciar los conocimientos en Atención Primaria. En niños de edades cercanas a la pubertad sería pertinente utilizar dosis de GH en el rango alto de lo recomendado para obtener mejores resultados.

#### O2/d2-012

### ENCUESTA SOBRE PACIENTES NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG) SOMETIDOS A TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE (HCr) EN ESPAÑA

JM. Rial Rodríguez<sup>1</sup>, I. Díez López<sup>2</sup>, A. De Arribas Muñoz<sup>3</sup>, J. Bosch Muñoz<sup>4</sup>, P. Cábanas Rodríguez<sup>5</sup>, C. Rodríguez Delhi<sup>6</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario N<sup>o</sup> S<sup>o</sup> de Candelaria. Servicio de Pediatría. <sup>(2)</sup>Hospital Txagorritxu. Vitoria. <sup>(3)</sup>Hospital Miguel Servet. Zaragoza. <sup>(4)</sup>Facultad de Medicina de Lleida. <sup>(5)</sup>Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. <sup>(6)</sup>Hospital S. Agustín. Avilés

#### Introducción:

Desde la autorización en 2003 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) de la indicación de la HCr en PEG, en nuestro país han recibido tratamiento numerosos pacientes. Sin embargo, desconocemos la cifra exacta, su distribución geográfica, la respuesta clínica y los efectos adversos detectados. Gran parte de esta información consta en los registros de los Comités Asesores que autorizan los tratamientos en las distintas Comunidades autónomas (CCAA). Con el fin de conocer objetivamente el uso de la HCr en los niños PEG en España, se ha realizado una encuesta en los registros de los Comités de varias CCAA, fase preliminar de un estudio de ámbito estatal.

#### Métodos:

Se ha podido acceder a datos del País Vasco, Cataluña, Navarra, Galicia y Aragón de 2003 a 2013. Se analizó número de pacientes PEG con HCr, peso, longitud y edad gestacional del recién nacido; edad, talla, velocidad de crecimiento, estadio puberal y dosis por kg al inicio del tratamiento. Seguimiento al año, talla, velocidad de crecimiento y

dosis/kg. Causas de suspensión del tratamiento, efectos secundarios, talla final y menarquia. Somatometría: Estudio Español 2008/2010.

#### Resultados:

Total 910 pacientes, 47% mujeres. Un 23% fueron partos prematuros y un 5% múltiples. No se suspendieron tratamientos por efectos secundarios. El incremento de talla en el primer año mostró correlación negativa con la edad y talla de inicio y el peso al nacer, y positiva con la dosis de HCr.

Peso al nacer -2,0 (0,9) DS

Longitud al nacer	-2,6 (0,9)DS
Edad gestacional	37,7 (3) semanas
Edad inicio tratamiento	7,2 (2,7) años
Talla inicial	-3,3 (0,5) DS
Talla al año	-2,1 (0,8) DS
Dosis inicial	35,9 (5,7) mcg/kg/día
Talla final	-1,3 (0,6) DS
Talla diana	-1,1 DS
Menarquia	13,2 (0,8) años

#### Conclusiones:

Se ha podido estudiar un número significativo de pacientes PEG que iniciaron tratamiento con HCr durante los últimos 10 años según los criterios de la EMA. Destacan la proporción de prematuros, longitud inferior al peso al nacer y comienzo tardío del tratamiento. La respuesta clínica es comparable a otras series que utilizan dosis superiores de HCr, alcanzándose tallas finales próximas a talla genética.

<b>Peso al nacer</b>	-2,0 (0,9) DS
<b>Longitud al nacer</b>	-2,6 (0,9)DS
<b>Edad gestacional</b>	37,7 (3) semanas
<b>Edad inicio tratamiento</b>	7,2 (2,7) años
<b>Talla inicial</b>	-3,3 (0,5) DS
<b>Talla al año</b>	-2,1 (0,8) DS
<b>Dosis inicial</b>	35,9 (5,7) mcg/kg/día
<b>Talla final</b>	-1,3 (0,6) DS
<b>Talla diana</b>	-1,1 DS
<b>Menarquia</b>	13,2 (0,8) años

#### O2/d2-013

### INDICE TALLA SENTADO/TALLA DE PIE. UTILIDAD PARA INDICAR EL ESTUDIO GENÉTICO DEL GEN SHOX EN PACIENTES CON TALLA BAJA DISARMÓNICA.

D. Yeste<sup>1</sup>, M. Domínguez Montán<sup>1</sup>, A. Campos<sup>1</sup>, M. Clemente<sup>1</sup>, A. Carrascosa<sup>1</sup>, P. Fernandez<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

<sup>(2)</sup>Medicina Molecular y Genética. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

#### Introducción:

La haploinsuficiencia del gen SHOX por deleciones o mutaciones en heterocigosis determina un amplio espectro de fenotipos que abarca desde formas muy severas de talla baja disarmónica (S. Léri-Weil,

S. Turner) a formas muy leves con apariencia de Talla baja idiopática (TBI) y en las que es muy difícil su reconocimiento clínico. La auxología dirigida a evaluar la desproporción corporal como el índice talla sentado/ talla de pie (TS/TP) en los pacientes con TBI se ha postulado una herramienta de gran utilidad para orientar el estudio del gen SHOX.

#### Objetivo:

Establecer la prevalencia de defectos del gen SHOX en una población de niños con talla baja disarmónica evaluada mediante el índice TS/TP con independencia de la presencia de rasgos dismórficos y de anomalías radiológicas.

#### Pacientes y métodos:

Estudio prospectivo en el que se han incluido de forma consecutiva 37 pacientes con talla < -2 DE (E. transversal de Crecimiento Español 2010) e índice TS/TP > +2DE (F. Orbegozo. E. transversal de Bilbao 2001). A todos se les efectuó inicialmente estudio genético mediante técnica MPLA (P018, MRC Holland) o array CGH (Diseño ISCA 8x60, Agilent). En los pacientes sin delección del gen SHOX o de sus regiones reguladoras se efectuó secuenciación de todos los exones del gen SHOX y de las regiones intrónicas flanqueantes.

#### Resultados:

En 8 pacientes (6 mujeres) de  $9.9 \pm 3.3$  años y talla:  $-2.7 \pm 0.9$  DE se localizaron los siguientes defectos del gen SHOX: (n=2 delección completa, n=2 reorganización compleja de la región reguladora, n=1 delección región reguladora, n=1 duplicación 0.56 Mb, n=1 delección parcial, n=1 mutación exón 5 p.Ala267dup). Otros 3 pacientes fueron diagnosticadas de S. de Turner (Cariotipos: 46,X;46,XX(65%)/45,X; 46,X,+mar).

#### Conclusiones:

La frecuencia de defectos del gen SHOX en nuestra cohorte de pacientes con TBI disarmónica evaluada mediante el índice TS/TP es de 29.7%. El índice TS/TP es un parámetro de gran utilidad para identificar los pacientes con talla baja disarmónica y orientar el estudio del gen SHOX. Una importante proporción de pacientes con TBI disarmónica permanecen en la actualidad sin diagnóstico y es un campo abierto de investigación clínica.

#### 02/d2-014

#### EFFECTOS DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO SOBRE EL CORAZÓN EN NIÑOS DEFICIENTES DE GH.

E. Gómez Gúzman<sup>1</sup>, MD. Cañete Vázquez<sup>2</sup>, M. Valle Jiménez<sup>3</sup>, R. Cañete Estrada<sup>4</sup>

<sup>(1)</sup> Unidad de Cardiología Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. <sup>(2)</sup> Grupo PAIDI CTS-329 (IMIBIC).

Córdoba. <sup>(3)</sup> Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Valle de los Pedroches. Córdoba. <sup>(4)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica. HURS (IMIBIC) (Córdoba)

#### Introducción:

El déficit de hormona de crecimiento (DGH) en el adulto se ha relacionado con disminución de la función cardíaca, lo que contribuye al incremento de mortalidad por enfermedad cardiovascular. Algunos estudios demuestran que los adultos con DGH tienen niveles elevados de péptido natriurético cerebral (BNP) como parámetro de disfunción cardíaca. El tratamiento sustitutivo con GH puede mejorar la función cardíaca y disminuir los niveles de BNP. Existen pocos estudios en niños, pero parece demostrado que el DGH condiciona un tamaño menor del ventrículo izquierdo y menor masa ventricular izquierda aunque con función cardíaca normal. Actuar y mejorar desde la infancia podría contribuir al descenso de la mortalidad por enfermedad cardiovascular en este grupo de pacientes con DGH.

#### Objetivo:

Evaluar la influencia del DGH sobre la función cardíaca y masa ventricular izquierda así como los efectos en la misma del tratamiento sustitutivo.

#### Material y métodos:

Estudio observacional prospectivo casos-controles. Se han estudiado 41 niños menores de 12 años, prepuberales, diagnosticados de DGH antes de iniciar tratamiento y a los 6 meses y 41 niños controles sanos de las mismas características. Se analizaron: Edad, superficie corporal, tensión arterial y frecuencia cardíaca. Datos ecocardiográficos morfológicos (Masa ventricular, diámetro sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo) y funcionales (función sistólica y diastólica VI (Relación E/A, Relación E/E<sup>+</sup>, Tiempo de relajación isovolumétrica) así como función del VD (TAPSE), también el BNP. Los datos se analizaron mediante t de Student considerando significativo p<0.05.

#### Resultados:

Los pacientes con DGH comparados con el grupo control tienen menor masa ventricular izquierda indexada, con función sistólica y diastólica normal similares, sin diferencias en la frecuencia cardíaca, tensión arterial y niveles de BNP. Tras 6 meses de tratamiento aumenta la masa ventricular indexada y mantienen función cardíaca sistólica y diastólica normal.

#### Conclusiones:

El DGH se asocia en la infancia a una masa ventricular izquierda menor, con función cardíaca aún conservada. El tratamiento sustitutivo con GH aumenta la masa ventricular manteniendo la función tanto sistólica como diastólica normal. Actuar des-



de la infancia sobre los factores de riesgo cardiovascular puede mejorar a disminuir la mortalidad por esta causa en el adulto.

## O2/d2-015

### EFFECTOS DEL TRATAMIENTO DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO SOBRE LA INMUNIDAD.

MD. Cañete Vázquez<sup>1</sup>, R. Aguado Vázquez<sup>2</sup>, R. Cañete Estrada<sup>3</sup>, M. Santamaría Osorio<sup>4</sup>

<sup>(1)</sup> Grupo Paidi CTS-329 (IMIBIC), Córdoba. <sup>(2)</sup> Servicio de Inmunología, HURS (Córdoba). <sup>(3)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica. HURS (Córdoba). <sup>(4)</sup> Servicio de Inmunología, HURS (Córdoba)

La hormona de crecimiento (GH) además de actuar sobre el crecimiento longitudinal, tiene muchos efectos metabólicos, y acciones en la regulación, función y desarrollo del sistema inmunitario.

#### Objetivos:

Valorar el perfil inmune tras seis meses del tratamiento con GH en niños deficitarios de esta hormona.

#### Metodología:

Se analizaron 44 niños antes y seis meses después de iniciar tratamiento con rhGH (0.03 mg/Kg/día). Además de medir los niveles de IGF-1 e IGFBP-3, se valoró el perfil sanguíneo inmunitario a nivel humoral (IgM, IgG, IgA, C1 inhibidor y complemento sérico C3 y C4) y celular (recuento y fórmula leucocitaria de linfocitos, monocitos, neutrófilos totales y subpoblaciones linfocitarias CD3+, CD19+ y células NK). También se realizó un estudio de las subpoblaciones linfocitarias CD4+ y CD8+ agrupadas por número de células positivas por encima y debajo de valores normales. Los datos se analizaron mediante t de Student y prueba T de Wilcoxon para los parámetros cuyos valores no seguían distribución normal (linfocitos totales y células NK) considerando significativo  $p < 0.05$ .

#### Resultados:

Hubo disminución significativa de niveles de IgG e IgM, así como aumento de IGF-1 ( $p < 0.05$ ) tras 6 meses de tratamiento con GH. Los niveles de CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ y células NK sólo disminuyeron levemente. En el estudio de las subpoblaciones CD4+ y CD8+ agrupados por características similares por encima de valores normales, se observó que al inicio del tratamiento estaban aumentadas significativamente y tras este alcanzaron valores similares no significativamente distintos de los normales. Subpoblaciones agrupadas por debajo de valores normales se observó justo lo contrario al inicio del tratamiento pero de igual forma alcanzaron valores similares a los normales tras el tratamiento.

#### Conclusiones:

Nuestros resultados muestran cambios en la respuesta inmune en niños con déficit de GH tratados con rhGH. La GH es inmunomoduladora, tiene un papel homeostático que afecta al sistema inmune y normaliza los niveles en sangre periférica de CD4 y CD8 llevándolos valores similares a los normales. El mecanismo exacto por el que la GH modula el sistema inmune es desconocido y requiere de futuros estudios más extensos.

## O2/d2-016

### EXPRESIÓN DE DLK1 EN TEJIDO ADIPOSO TRAS RESTRICCIÓN DE PESO FETAL: RELACIÓN CON LA EXPANSIÓN DE LA GRASA VISCERAL Y EL CRECIMIENTO RECUPERADOR POSTNATAL EN RATAS WISTAR

A. Prats Puig<sup>1</sup>, G. Carreras-Badosa<sup>2</sup>, X. Remesar<sup>3</sup>, J. Tibau<sup>4</sup>, L. Ibáñez Toda<sup>5</sup>, J. Bassols<sup>6</sup>, A. López-Bermejo<sup>6</sup>

<sup>(1)</sup> Escola Universitària de la Salut i Esport. Girona. <sup>(2)</sup> Instituto de Investigación Biomédica de Girona. Girona. <sup>(3)</sup> UB; Universidad de Barcelona. <sup>(4)</sup> IRTA, Investigación y Tecnología agroalimentarias. <sup>(5)</sup> Hospital San Joan de Déu. Barcelona. <sup>(6)</sup> Instituto de Investigación Biomédica de Girona. Girona

#### Introducción:

El gen DLK1 (PREF1) inhibe la adipogénesis y la diferenciación adipocitaria. Las alteraciones en la diferenciación adipocitaria tienen implicaciones en la expansión del tejido adiposo. Desconocemos si la expresión de DLK1 en el tejido adiposo está relacionada con la expansión de grasa visceral secundaria al crecimiento recuperador postnatal en animales con restricción de peso fetal.

#### Objetivos:

Estudiar los cambios de expresión de DLK1 en tejido adiposo en relación al acúmulo de grasa visceral y crecimiento recuperador postnatal en ratas con restricción de peso fetal.

#### Materiales y métodos:

Se estudiaron crías de ratas jóvenes Wistar en un modelo de restricción de crecimiento intrauterino inducido por restricción calórica durante el embarazo. Las ratas control parieron crías normales (C) y las restringidas parieron crías con bajo peso (R). Las crías de bajo peso manifestaron un crecimiento recuperador postnatal con dieta estándar (RC) o se mantuvieron delgadas con restricción calórica adicional después del nacimiento (RR). A los 42 días de vida se cuantificó el aumento de peso postnatal, el depósito de masa grasa visceral y la expresión de DLK1 en tejido adiposo retroperitoneal (14 crías por cada grupo). Se estudió además microscópicamente la morfología del tejido adiposo retroperitoneal.

**Resultados:**

Las crías con crecimiento recuperador postnatal (RC) presentaron mayor incremento de peso postnatal, mayor porcentaje de masa grasa visceral, mayor acúmulo y tamaño de adipocitos y menor expresión relativa de DLK1 en tejido adiposo retroperitoneal en comparación con las crías sin crecimiento recuperador postnatal (RR; todos  $p < 0.0001$ ). Además, en crías RC la expresión de DLK1 se asoció negativamente con el peso corporal ( $r = -0.863$ ,  $p < 0.0001$ ), el incremento de peso postnatal ( $r = -0.835$ ,  $p < 0.0001$ ) y con la masa grasa visceral ( $r = -0.808$ ,  $p < 0.0001$ ).

**Conclusión:**

Mostramos por primera vez cómo la disminución de la expresión de DLK1 en tejido adiposo retroperitoneal se asocia a la expansión del tejido adiposo visceral y al crecimiento recuperador postnatal en ratas con restricción de peso fetal. La disregulación de la expresión de DLK1 en tejido adiposo puede ser uno de los mecanismos responsables de la acumulación postnatal de grasa visceral secundaria a restricción de peso fetal.

**O2/d2-017****HIPOMETILACIÓN DEL CLÚSTER DLK1-DIO3: UN NUEVO MECANISMO REGULADOR DEL CRECIMIENTO PRE Y POSTNATAL**

A. Prats Puig<sup>1</sup>, G. Carreras-Badosa<sup>2</sup>, E. Platero Gutiérrez<sup>2</sup>, F. Díaz Roldán<sup>2</sup>, L. Ibáñez Toda<sup>3</sup>, J. Bassols<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Escola Universitària de la Salut i Esport. Girona. <sup>(2)</sup> Instituto de Investigación Biomédica de Girona. Girona. <sup>(3)</sup> Hospital San Joan de Déu. Barcelona

**Introducción:**

La impronta genética es la expresión génica monoalélica. El clúster DLK1-DIO3 es una región de impronta genética en la cual la expresión génica está regulada mediante metilación de regiones intragénicas diferencialmente metiladas (DMR). En ratones, la alteración de la dosis de los genes imprintados de éste clúster se asocia a alteraciones del crecimiento embrionario, placentario y metabólicas en adultos. Se desconoce si el grado de metilación de las DMRs de este clúster puede regular el crecimiento pre y postnatal.

**Objetivos:**

Estudiar si la metilación placentaria de diferentes DMRs en el clúster DLK1-DIO3 está relacionada con el crecimiento placentario, fetal y postnatal.

**Materiales y métodos:**

Se estudió el grado de metilación de 3 DMRs del clúster DLK1-DIO3 en 30 placentas humanas, mediante bisulfatación del ADN, PCR y pirosecuenciación. Las localizaciones cromosómicas estudiadas

fueron: región 1: chr14:101,270,990-101,271,064; región 2: chr14:101,278,037-101,278,081 y región 3: chr14:101,292,465-101,292,596. Al parto, se pesaron las placentas y los recién nacidos (edad gestacional  $39 \pm 1$  semanas; valor-z peso nacimiento  $0.3 \pm 0.9$ ) y se recogieron muestras de placenta. Se midió el peso del recién nacido mensualmente durante el primer año de vida.

**Resultados:**

La menor metilación en las tres regiones estudiadas se asoció con un menor peso al nacimiento ( $r$  entre 0.348 y 0.541 y  $p$  entre 0.05 y 0.009), mientras que la hipometilación en la región 2 se asoció con un menor peso placentario ( $r = 0.525$ ;  $p = 0.008$ ) y la hipometilación de la regiones 2 y 3 con un mayor aumento de peso en el primer año de vida ( $r = 0.427$ ,  $p = 0.033$  y  $r = 0.779$  y  $p = 0.001$ , respectivamente). En los análisis de regresión, la metilación en la región 1 y 2 explicaron un 67.9% de la variabilidad del peso al nacimiento ( $p = 0.021$ ;  $r = 0.867$  y  $p = 0.039$ ;  $r = 0.421$ , respectivamente), mientras que la metilación en la región 3 explicó un 50.7% del incremento de peso durante el primer año de vida ( $p = 0.041$ ;  $r = -0.472$ ).

**Conclusiones:**

La hipometilación placentaria del clúster DLK1-DIO3 se asocia a un menor crecimiento placentario y fetal y a un mayor crecimiento postnatal. Proponemos que la hipometilación del clúster DLK1-DIO3 puede ser un nuevo mecanismo de regulación de crecimiento pre y postnatal.

**O2/d2-018****CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-RADIOLÓGICAS DE PACIENTES CON ALTERACIÓN DE GEN SHOX Y/O SECUENCIAS REGULADORAS**

AC. Barreda Bonis<sup>1</sup>, P. Prieto Matos<sup>2</sup>, L. Sentchordi Montané<sup>3</sup>, A. Carcavilla Urquí<sup>4</sup>, C. Bezanilla López<sup>5</sup>, J. Cruz Rojo<sup>6</sup>, J. Guerrero-Fernández<sup>7</sup>, L. Salamanca Fresno<sup>7</sup>, L. Regueras<sup>8</sup>, S. Rupérez<sup>9</sup>, A. Blanco<sup>10</sup>, I. Mulero<sup>11</sup>, A. Belinchón<sup>7</sup>, K. Heath<sup>7</sup>, I. González Casado<sup>7</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital U. La Paz. S. Endocrino Infantil. <sup>(2)</sup> H. Universitario de Salamanca. Salamanca. <sup>(3)</sup> H. Universitario Infanta Leonor. Madrid. <sup>(4)</sup> H. Virgen de la Salud. Toledo. <sup>(5)</sup> Fundación Hospital de Alcorcón. Madrid. <sup>(6)</sup> H. Universitario Doce de Octubre. Madrid. <sup>(7)</sup> H. Universitario La Paz. Madrid. <sup>(8)</sup> H. León. León. <sup>(9)</sup> H. de Ávila. Ávila. <sup>(10)</sup> H. de Burgos. Burgos. <sup>(11)</sup> H. Río Hortega. Valladolid

**Introducción:**

El gen SHOX es la causa monogénica más frecuente de talla baja con una prevalencia entre 2-5% en talla baja aislada y 70% discondrosteosis de Léri-Weill según autores. Su diagnóstico de sospecha

se basa en el antecedente de talla baja familiar y una conjunción de signos físicos-radiológicos definidos mediante determinados scores.

#### Objetivos:

Revisión retrospectiva multicéntrica de pacientes con alteración en gen SHOX y/o secuencias reguladoras de su transcripción con los objetivos:

1. Caracterización clínica, auxológica y radiológica
2. Aplicabilidad de los criterios clásicos de sospecha de alteración de gen SHOX
3. Comparación por sexo, Tanner y genotipo-fenotipo de pacientes con defecto molecular identificado en SHOX (deleciones, mutaciones puntuales) y en las regiones reguladoras en 5' y 3'.

#### Material y métodos:

Se recogerán:

-Antecedentes: PEG, etnia, tipo de mutación y origen familiar, presencia de deformidad de Madelung (DM) familiar

-Clínica: edad, Tanner, peso, talla, desviación respecto a talla genética, IMC (Estudio español 2010), braza, talla sentado, deformidad de Madelung, cálculo de segmentos corporales, características clínicas y radiológicas típicas (ver tabla)

-Cálculo de score Binder y Rappold.

-Edad ósea (método Greulich-Pyle).

Resultados (ver tabla: n=68)

En el análisis por sexos se objetivaron diferencias significativas a favor del sexo femenino en peso, braza acortada, Rappold, presencia de cúbito valgo, genu valgo, antebrazo acortado, arqueado y triangularización del radio a nivel radiológico.

#### Conclusiones:

1. Los parámetros clínicos más frecuentes en nuestra cohorte fueron el acortamiento de braza y la presencia de antebrazo acortado, seguidos de paladar ojival y el aspecto musculado.
2. Los hallazgos radiológicos más frecuentes fueron el acortamiento e incurvación del radio, triangularización del carpo y braquimetacarpi.
3. Solo un 40.7% según score Binder y un 61.7% según Rappold hubieran sido candidatos a estudio del gen SHOX, indicando la gran heterogeneidad clínica de defectos en SHOX y sugiriendo la necesidad de una nueva baremación.
4. Las mujeres presentaron un fenotipo más acusado (score Rappold, peso, braza acortada, cúbito y genu valgus, antebrazo arqueado y acortado y triangularización del radio).

#### O2/d2-019

#### RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON rhGH DE PACIENTES CON ALTERACIÓN DE GEN SHOX Y/O SECUENCIAS REGULADORAS

AC. Barreda Bonis<sup>1</sup>, P. Prieto Matos<sup>2</sup>, L. Sentchordi Montané<sup>3</sup>, A. Carcavilla Urqu<sup>4</sup>, C. Bezanilla López<sup>5</sup>, J. Cruz Rojo<sup>6</sup>, J. Guerrero-Fernández<sup>7</sup>, L. Salamanca Fresno<sup>7</sup>, L. Regueras<sup>8</sup>, S. Rupérez<sup>9</sup>, A. Blanco<sup>10</sup>, I. Mulero<sup>11</sup>, A. Belinchón<sup>7</sup>, K. Heath<sup>7</sup>, I. González Casado<sup>7</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital U. La Paz. S. Endocrino Infantil. <sup>(2)</sup> H. Universitario de Salamanca. Salamanca. <sup>(3)</sup> H. Universitario Infanta Leonor. Madrid. <sup>(4)</sup> H. Virgen de la Salud. Toledo. <sup>(5)</sup> Fundación Hospital de Alcorcón. Madrid. <sup>(6)</sup> H. Universitario Doce de Octubre. Madrid. <sup>(7)</sup> H. Universitario La Paz. Madrid. <sup>(8)</sup> H. León. León. <sup>(9)</sup> H. de Ávila. Ávila, <sup>(10)</sup> H. de Burgos. Burgos, <sup>(11)</sup> H. Río Hortega. Valladolid

#### Introducción:

La haploinsuficiencia de SHOX está aprobada como indicación de tratamiento con rhGH desde 2008, basándose en una respuesta de similar al S.Turner. Son convenientes más estudios para verificar eficacia y efectos secundarios.

#### Objetivos:

Revisión retrospectiva multicéntrica de pacientes con alteración en gen SHOX y/o secuencias reguladoras tratados con rhGH para verificar eficacia/ efectos adversos.

	Parámetros	Media-mediana (mín-máx) Frecuencia	DS
Características generales	Sexo :		
	- Varón (%) :	39.7	
	- Mujer (%) :	60.3	
	Edad de consulta (años) :	Media 8.52 (0.32-18.08) Mediana 9	4.08
	Etnia :		
	- Caucásica (%) :	75	
Genética	- Gitana (%) :	22	
	- Hispana (%) :	1.5	
	- Asiática (%) :	1.5	
	Antecedente de PEG (%) :	17.2	
	Tanner :		
	- I (%) :	67.1	
Auxología	- II (%) :	11.9	
	- III (%) :	7.5	
	- IV (%) :	4.5	
	- V (%) :	9	
	Genética :		
	- SHOX (%) :	55.8	
Signos clínicos (n=65)	- Regiones reguladoras (%) :	44.2	
	Origen de la mutación :		
	- Paterna (%) :	16.1	
	- Materna (%) :	57.4	
	- Desconocida (%) :	26.5	
	Peso (DS)	Media -1.02 (-2.37a 0.61)	0.73
Signos radiológicos (n=50)	Talla (DS)	Media -2.28 (-4.07 a 0.76)	0.97
	Talla (DS)-Talla diana (DS)	Media -0.54 (-3.99 a 2.5)	1.29
	Talla diana (en cm) (DS)	Media 158.16 (-1.76)	8.26 (1)
	IMC (DS)	Media 0.41 (-1.68 a 2.72)	0.91
	Braza-talla (cm) (n=50)	Media -3.48 (-9 a 7)	3.91
	Mediana -4.3		
Scores	Braza/talla (n=50)	Media 0.9668 (0.881 a 1.045)	0.035
	Talla sentado/talla (n=27)	Media 0.534 (0.3815 a 0.5968)	0.0417
	Deformidad de Madelung (%)	18.2	
	Cociente SS/SI alterado para la edad (%) (n=40)	40	
	Micrognatia (%)	19.2	
	Paladar ojival (%)	37	
Signos clínicos (n=65)	Cúbito valgo (%)	18.9	
	Antebrazo acortado (%)	40.7	
	Antebrazo arqueado (%)	29.6	
	Genu valgo (%)	13.2	
	Aspecto musculado (%)	32.7	
	Hipertrofia EEII (%)	28.8	
Signos radiológicos (n=50)	Radiolucencia (%)	21.8	
	Piramidización (%)	16.1	
	Triangularización (%)	26.8	
	Acortamiento e incurvación radial (%)	44.4	
	Dislocación cubital (%)	7.1	
	Braquimetacarpi 4-5 dedo (%)	23	
Scores	EO/EC (años)	0.9 (0.38 a 1.17)	
	EO-EC (años)	-0.6 (-3.22 a 1.5)	
	Binder positivo (%) (n=27)	40.7	
	Rappold :		
	- <4 puntos (%) :	38.2	
	- 4-7 puntos (%) :	29.4	
Scores	- >7 puntos (%) :	32.3	

**Material y métodos:**

Se recogerán:

- Antecedentes: PEG, etnia, mutación
- Clínica: edad de inicio de tratamiento, Tanner, peso, talla(T), desviación respecto a talla genética, IMC(E.Español-2010), braza(B), talla sentado(TS), deformidad de Madelung(DM), segmentos
- Edad ósea (EO)(Greulich-Pyle).
- IGF1, BP3(DS). Glucosa, insulina y HOMA
- Efectos secundarios.

Muestra: 22 pacientes: V/M: 9/13, 5 hasta talla adulta. Edad de inicio de rhGH: media  $7.40 \pm 2.58$  años, mediana 7.57(4.16-12.3) con Tanner: 19 pacientes T1 y 2 en T2. Etnia: 17caucásicos, 4 gitanos, 1asiático. PEG:4. Genética: alteraciones en SHOX en 13pacientes y 9 en regiones reguladoras. Dosis rhGH inicial media:  $0.041 \pm 0.0043 \text{ mg/kg/día}$  (0.031-0.049). Duración del tratamiento:  $3.54 \pm 2.17$  años(0.42-8.08). Talla genética media:  $157.28 \pm 8.89 \text{ cm}$  (-1.88 $\pm$ 1.43DS)

**Resultados:**

Diferencias estadísticamente significativas entre visita inicial y última en peso-SDS, talla-SDS, diferencia con respecto a DS-talla genética (ya en el 1ºaño) e incremento de la braza. La talla inicial media se situó en -3.03DS mejorando al año (-2.2DS) y en la última consulta (-1.7DS), con una ganancia media: +1.3DS; y respecto a genética. No hubo diferencias en el IMC-SDS ni en el ratio B/T, ni TS/T, ni aparición de DM (1inicial, 3finalmente) (no significativo)(ver tabla).

Hubo diferencias en las IGF1-SDS y BP3-SDS, ya en 1ºaño, así como aceleración ósea entre el momento inicial y final. E.secundarios: 3casos de artrosis y un S.fatiga crónica.

		Media	DS	Mediana	Mínimo	Máximo	P (95%)
Peso (DS)	PreGH	-1,391	0,568	-1,380	-2,370	-0,1	
	Al año	-1,0	0,7	-1,0	-2,1	1,220	*0,000
	PostGH	-0,8	0,9	-0,9	-2,1	1,360	*0,000
Talla (DS)	PreGH	-3,035	0,774	-3,130	-4,360	-1,3	
	Al año	-2,2	0,7	-2,2	-3,5	-0,690	*0,000
	PostGH	-1,7	0,9	-1,6	-3,3	0,180	*0,000
Talla (DS) - Talla genética (DS)	PreGH	-1,154	1,371	-0,795	-3,990	1,8	
	Al año	-0,3	1,5	0,1	-3,3	2,680	*0,000
	PostGH	0,2	1,5	0,1	-2,5	3,140	*0,000
IMC (DS)	PreGH	-0,162	0,814	-0,165	-1,680	2,3	
	Al año	-0,2	0,9	-0,2	-1,7	2,910	0,823
	PostGH	-0,1	1,0	-0,1	-1,5	2,480	0,862
Braza (cm)	PreGH	105,129	15,890	98,500	87,000	126,0	
	Al año	109,7	10,7	110,0	93,5	127,000	*0,043
	PostGH	129,3	20,4	127,0	93,5	165,000	*0,018
Braza - Talla	PreGH	-2,157	2,604	-2,700	-5,400	2,4	
	Al año	-2,8	2,5	-3,4	-6,8	1,000	0,893
	PostGH	-1,1	4,7	-2,0	-6,8	10,800	0,398
Braza / Talla	PreGH	0,979	0,023	0,972	0,948	1,0	
	Al año	1,0	0,0	1,0	0,9	1,010	0,686
	PostGH	1,0	0,0	1,0	0,9	1,070	0,176
Talla sentado/talla	PreGH	0,566	0,003	0,566	0,563	0,6	
	Al año	0,6	0,0	0,6	0,5	0,582	0,180
	PostGH	0,5	0,0	0,5	0,5	0,582	0,180
EO/EC	PreGH	0,829	0,212	0,835	0,383	1,1	
	Al año	0,9	0,2	0,9	0,5	1,068	0,112
	PostGH	1,0	0,2	1,0	0,6	1,365	*0,011
EO-EC	PreGH	-1,062	1,305	-1,100	-3,220	1,2	
	Al año	-1,0	1,1	-0,8	-3,3	0,500	0,459
	PostGH	0,1	1,4	-0,3	-2,5	2,940	*0,013
IGF1 (DS)	PreGH	-1,225	1,234	-1,200	-4,100	0,4	
	Al año	1,1	0,9	0,9	-0,3	2,560	*0,000
	PostGH	1,0	1,4	1,1	-0,9	3,030	*0,017
BP3 (DS)	PreGH	-0,328	1,163	-0,230	-2,500	1,7	
	Al año	0,9	1,1	1,2	-2,2	2,170	*0,002
	PostGH	1,1	0,8	1,1	-0,2	2,360	*0,017
Glucosa (mg/dl)	PreGH	78,274	22,190	80,500	0,940	110,0	
	Al año	86,6	8,4	86,0	75,0	102,000	0,140
	PostGH	84,9	7,1	84,0	75,0	98,000	0,866
Insulina (mU/ml)	PreGH	5,209	2,143	5,100	2,000	9,4	
	Al año	9,3	10,0	7,3	2,0	38,500	0,465
	PostGH	5,4	1,6	5,0	3,3	7,700	1
HOMA	PreGH	0,493	0,648	0,000	0,000	1,9	
	Al año	1,2	2,1	0,7	0,0	9,126	0,158
	PostGH	0,3	0,5	0,0	0,0	1,502	0,110

**Conclusiones:**

- 1.En nuestra serie el tratamiento con rhGH parece que mejoró la talla inicial y con respecto a genética, con mejoría en la braza, sin existir diferencias significativas en los ratios B/T y TS/T, ni DM.
- 2.Existió aceleración de EO (media de adelanto 1año), cuyo efecto habrá que dilucidar cuando más pacientes alcancen talla final.
- 3.No hubieron efectos secundarios importantes.
- 4.Es necesario el seguimiento ulterior de estos pacientes hasta talla adulta para determinar el riesgo/beneficio de la terapia con rhGH.

**O2/d2-020****EDAD DE LA PUBERTAD EN NIÑOS PEG TRATADOS CON GH**

C. Jiménez Alcantara<sup>1</sup>, N. Fuentes Bolaños<sup>2</sup>, A. Ariza Jiménez<sup>1</sup>, I. Leiva Gea<sup>1</sup>, MJ. Martínez-Aedo<sup>1</sup>, JP. López Sigüero<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Materno Infantil. Málaga. <sup>(2)</sup> St George,s Hospital. Londres

**Introducción:**

El inicio de la pubertad, su progresión y aparición de la menarquia en pacientes PEG se presenta en ocasiones de forma adelantada y rápidamente progresiva, que puede afectar la talla adulta. Los estudios longitudinales en estos pacientes son aún limitados lo que justifica la presentación de este trabajo.

**Objetivo, pacientes y metodología:**

Estudio longitudinal Unicentro de 85 pacientes PEG tratados con GH, según los criterios de inclusión de la EMEA. De este grupo seleccionamos 42 pacientes (50% varones) que habían alcanzado la pubertad con el objetivo de comparar su edad de inicio con la población de referencia española (Fernández 2001).

Se analizaron variables auxológica. Se realizó una comparación de medias para muestras grandes y pequeñas. Se consideraron estadísticamente significativos valores de  $p < 0.05$ . Se presentan las características auxológicas de los pacientes puberes e impúberes (Tabla I).

La edad media de inicio de la pubertad fue de 10.58 (1.065 DE) para las mujeres y de 11.13 (1.28 DE) para los varones. La diferencia con respecto a la población de referencia es de 0.12 años ( $p > 0.05$ ) y de 1.17 años ( $p < 0.001$ ) para varones.

**Resultados:**

La población prepuberal y puberal son similares auxológicamente. El tratamiento con GH parece adelantar significativamente el inicio pubertad en varones (1.17 años) con respecto a la población de



referencia, mientras no modifica la edad de inicio puberal en mujeres. Sin embargo el porcentaje de pubertad adelantada (8 -9.5 años en niñas y 9- 10.5 años en niños) en niños (4/21) no difirió del de las niñas (6/21).

Tabla I

VARIABLES	PUBERAL (42)	PREPUBERAL (43)	DIFERENCIAS
LONGITUD RECIEN NACIDO	-2,61 SDS (1.14 DE)	-2,7 SDS (1.11 DE)	NS
PESO RECIEN NACIDO	-2,2 SDS (1.18 DE)	-2,2 SDS (1.14 DE)	NS
TALLA DE INICIO GH	-3,1 SDS (0.67 DE)	-3,01 SDS (0.75 DE)	NS
EDAD DE INICIO GH	5,74 años (1.44 DE)	5,96 años (1.55 DE)	NS
VC AÑO PREVIO	-0,35 SDS (1.13 DE)	-0,76 SDS (1.13 DE)	NS
VC 1º AÑO	2,6 SDS (2,2 DE)	2,3 SDS (2,18 DE)	NS
TALLA DIANA	-1,11 SDS (0,74 DE)	-1,12 SDS (0,75 DE)	NS
PESO DE INICIO GH	-1,68 SDS (0,47 DE)	-1,88 SDS (0,47 DE)	NS
EDAD DE INICIO PUBERTAD	10,8 años(2,4 DE)		
TALLA DE INICIO PUBERTAD	-1,2 SDS (0,9 DE)		

## O2/d2-021

### ELEVADA INCIDENCIA DE HAPLOTIPOS ALÉLICOS HIPOMÓRFICOS DEL PROMOTOR PROXIMAL DE GH1 EN PACIENTES CON HIPOCRECIMIENTO ARMÓNICO Y DÉFICIT AISLADO DE GH

A. Campos Barros<sup>1</sup>, A. Gómez Núñez<sup>2</sup>, O. Zurita Muñoz<sup>2</sup>, E. Gallego Gómez<sup>3</sup>, J. Cruz Rojo<sup>3</sup>, L. Garzón<sup>3</sup>, C. Luzuriaga Tomás<sup>4</sup>, I. Riaño Galán<sup>5</sup>, C. Bezanilla López<sup>6</sup>, JM Donate Legaz<sup>7</sup>, M. Marbán Calzón<sup>8</sup>, S. Rupérez<sup>9</sup>, F. Hermoso<sup>10</sup>, E. Lara Orejas<sup>11</sup>, MV. Borrás Pérez<sup>12</sup>, JM Rius Peris<sup>13</sup>, B. García Cuartero<sup>14</sup>, I. González Casado<sup>15</sup>

(<sup>1</sup>) Hospital Universitario La Paz, INGEMM, IdiPAZ, UAM, Madrid y CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER U753), ISCIII, Madrid. (<sup>2</sup>) Hospital Universitario La Paz, INGEMM, IdiPAZ, UAM, Madrid. (<sup>3</sup>) Hospital Universitario 12 de Octubre, S. Endocrinología Pediátrica, Madrid. (<sup>4</sup>) Serv. End. Ped. Hosp. Univ. Marqués de Valdecilla, Santander. (<sup>5</sup>) Serv. Ped., Hospital S. Agustín, Avilés; (<sup>6</sup>) Serv. Ped., Hosp. Univ., Fundación de Alcorcón, Madrid; (<sup>7</sup>) Serv. Ped., Hosp. Stª María del Rosell, Cartagena; (<sup>8</sup>) Serv. Ped., Hosp. La Mancha Centro, Ciudad Real; (<sup>9</sup>) Serv. Ped., H. Nuestra Sra. De Sonsoles, Ávila; (<sup>10</sup>) Serv. Ped., Hospital Clínico Universitario, Valladolid; (<sup>11</sup>) Serv. Ped., Hospital Infanta Cristina, Parla, Madrid; (<sup>12</sup>) Serv. End. Ped., Hosp. Gral. de Granollers, Barcelona; (<sup>13</sup>) Serv. End., H. Virgen de la Luz, Cuenca; (<sup>14</sup>) Serv. End. Ped., Hosp. Univ. Ramón y Cajal, Madrid (<sup>15</sup>) Serv. End. Ped., Hosp. Univ La Paz, Madrid.

#### Introducción:

Si bien la deficiencia aislada de GH (DAGH) es una de las causas principales del hipocrecimiento armónico postnatal y se conocen las bases moleculares de al menos 4 formas mendelianas, hasta un 85-90% de los casos de DAGH se siguen considerando idiopáticos. Por otro lado, estudios previos han descrito hasta 16 SNPs diferentes en el promotor proximal de GH1 que dan origen a un mínimo de 40 haplotipos diferentes, presentando algunos de ellos, efectos hipomórficos muy significativos sobre los niveles de expresión de GH al alterar las se-

cuencias consenso de unión de factores de transcripción en el promotor de GH1 por un mecanismo de conversión génica.

#### Objetivo:

Investigar la frecuencia de haplotipos alélicos hipomórficos del promotor proximal de GH1 en una cohorte de pacientes con hipocrecimiento armónico y DAGH.

#### Sujetos de estudio y métodos:

53 pacientes con hipocrecimiento armónico (talla al diagnóstico <-2,5DE) y tests de secreción de GH con pico <10ng/ml. Estudios moleculares: Rastreo mutacional de las secuencias codificantes y transiciones intrón/exón de GH1 y genotipado del haplotipo del promotor proximal de GH1 mediante ampliificación por PCR y secuenciación directa.

#### Resultados:

Se identificaron un total de 19/53 (35,8%) pacientes que presentaron alelos hipomórficos del promotor de GH1. Sus características y haplotipos se especifican en la tabla adjunta. En 3/53 (5,7%) pacientes se identificaron asimismo, las mutaciones conocidas c.291+1G>A, p.Arg42Cys y p.Arg209His, en heterocigosis, en el intrón 3, exón 2 y exón 5 de GH1, respectivamente, causantes de DAGH tipo II.

#### Conclusiones:

Aproximadamente 1/3 de los pacientes con DAGH e hipocrecimiento postnatal examinados presentan alelos hipomórficos del promotor proximal de GH1, lo que indica que los haplotipos hipomórficos del promotor de GH1 son un factor determinante importante de la deficiencia de GH en estos pacientes. La mayoría de los pacientes tratados con rhGH presentaron una respuesta positiva al tratamiento. Estudios anteriores han demostrado que la diversi-

Tabla 1: Características de los pacientes con haplotipos alélicos hipomórficos del promotor proximal de GH1

Paciente	Sexo	Talla (DE)	Test GH (pico) (ng/ml)		Haplotipos (¥) promotor de GH1		Mutación en GH1
			HI	CL			
1	M	-3,4	0,3	0,5	H3	H2	c.291+1G>A
2	H	-2,9	2,8	1,9	H3	H15	-
3	H	-3,0	4,9	3,9	H26	H1	-
4	M	-2,7	4,9	5,8	H11	H7	-
5.1	H	-3,6	0,5	4,4	H5	H2	p.Arg42Cys
5.2	M	-2,7	4,0	3,1	H5	H2	p.Arg42Cys
6	M	-3,5	7,8	3,3	H5	H1	-
7	H	-2,5	1,3	2,2	H13	H2	-
8	H	-3,2	2,7	2,0	H3	H2	-
9	H	-3,3	2,2	1,4	H7	H1	-
10	H	-2,7	2,8	3,9	H13	H1	-
11	M	-2,6	-	9,5	H3	H59	-
12	H	-3,9	2,7	0,9	H11	H2	-
13	M	-2,6	3,7	2,7	H3	H12	-
14	M	-4,3	2,1	3,2	H19	H1	-
15	H	-2,6	3,5	4,0	H11	H2	-
16	H	-2,6	3,4	5,2	H7	H2	-
17	H	-3,5	5,0	5,9	H13	H8	-
18	H	-2,7	8,8	-	H13	H4	-
19	M	-3,4	2,5	4,3	H7	H1	-

(¥): Clasificación de haplotipos del promotor proximal según Horan et al., (Hum Mut, 2003; 21:408-423, y Wolf et al.; Hum Mutat. 2009; 30:239-47); Los haplotipos hipomórficos del promotor de GH1, indicados en **negrita**, presentan una actividad transcripcional < 55% con respecto al H1 (el mas frecuente en población normal) en ensayos de gen reportero (Horan et al., 2003). HI: hipoglucemia insulínica; CL: clonidina.

dad haplotípica del promotor proximal de GH1 es consecuencia de una tasa de conversión génica muy elevada causada por el alto grado de homología existente (>92%) entre las secuencias de los 5 genes que componen el clúster de GH en el cromosoma 17.

#### O2/d2-022

### EN LOS RECIÉN NACIDOS DE MUY BAJO PESO (<1500 g) ADECUADOS A SU EDAD GESTACIONAL Y SIN CATCH-UP ¿ESTARÍA INDICADO EL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO?

T. Durá Travé, M. Chueca, N. Ulibarrena, S. Zarikian, C. Andrés, A. Sola

*Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona*

#### Objetivo:

Estudio descriptivo antropométrico en una cohorte de recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP) desde el nacimiento hasta los 8 años de edad, analizándose las características del crecimiento en estos pacientes.

#### Material y Métodos:

Registro retrospectivo del peso y talla al nacimiento y a los 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6 y 8 años de edad de una cohorte de 170 RNMBP (<1.500g). Se dividieron en recién nacidos con peso adecuado para la edad gestacional (AEG, n=101) y recién nacidos con bajo peso para la edad gestacional (PEG, n=69), según las tablas de Carrascosa et al. Las variables antropométricas se compararon con un grupo control.

#### Resultados:

La edad gestacional era de 30,4±3,1 semanas. El peso y la talla al nacer eran de 1.182,1±228,4 g y de 30,5±3,2 cm, respectivamente. En ambos sexos y en todas las edades consideradas los pesos, tallas e IMC eran superiores (p<0,05) en el grupo control. A los 2 años de edad el 81,2% y el 71% de los AEG y PEG (p<0,05), respectivamente, tenían una talla normal. A los 8 años de edad la talla del 8,9% de AEG y del 17,4% de PEG no habían experimentado un crecimiento recuperador.

#### Conclusiones:

Los RNMBP tienen un crecimiento recuperador que permite alcanzar a los 4 años de edad una talla normal al 87,1% y 78,3% de AEG y PEG, respectivamente. A los 8 años de edad el 8,9% de AEG no presentaban crecimiento recuperador, sin contemplarse la posibilidad de tratamiento con hormona de crecimiento.

10.3266/RevEspEndocrinolPediatri.pre2015.Apr.295

### Diabetes

#### O3/d3-023

### ALTA INCIDENCIA DE DIABETES TIPO 1 EN POBLACIÓN INMIGRANTE DE OSONA Y BAIX CAMP

M. Torrabías Rodas<sup>1</sup>, A. Feliu Rovira<sup>2</sup>, J. Altimiras Roset<sup>1</sup>, M. Castells Prat<sup>1</sup>, I. Porcar Cardona<sup>2</sup>, P. Domech Terricabras<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital General de Vic. <sup>(2)</sup> Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Reus

#### Introducción:

La población inmigrante ha aumentado considerablemente en España en la última década, y registra una baja incidencia de diabetes tipo 1 (DM1) en sus países de origen. El objetivo de este estudio es determinar si existen diferencias en la incidencia de DM1 según el origen, la edad y el sexo en dos comarcas con altas tasas de inmigración (una interior y otra costera) en las que sus respectivos hospitales son receptores de la totalidad de debuts que se producen.

#### Material y métodos:

Estudio retrospectivo de los casos de debut diabético tipo 1 en menores de 18 años en las comarcas de Osona y Baix Camp entre los años 2000 y 2012, utilizando como fuente la historia clínica de las unidades de endocrinología de nuestros centros y los datos demográficos del IDESCAT (Institut d'Estadística de Catalunya). Las tasas de incidencia se expresan por 100.000 habitantes por año.

#### Resultados:

La población infantil en Osona y el Baix Camp en este periodo aumentó un 36,6% (de 53.721 a 73.416), un 18,9% la población autóctona y casi se cuatuplicó (3,82 veces más) la inmigrante, a expensas mayoritariamente del colectivo magrebí (75.5%). Cuantificados un total de 118 debuts diabéticos, un 66.9% fueron nativos y un 32.2% magrebíes, con tasa de incidencia total de 14.5, pero el análisis por origen y edad muestra una incidencia superior en los magrebíes respecto a los autóctonos (34.5 vs 11.1 p<0.001) y en menores de 5 años respecto a los de 5-18 años (18.9 vs 12.5 p<0.05), sin diferencias entre sexos (p>0.05). El riesgo relativo es 3.32 para los magrebíes y 1.51 para menores de 5 años.

#### Conclusiones:

La incidencia de DM1 en este periodo se mantiene estable, de 14.5, sin diferencias entre sexos, pero si según el origen, siendo mayor en magrebíes que en nativos (34.5 vs 11.1) y en menores de 5 años respecto a los de 5-18 años (18.9 vs 12.5).

Estas altas incidencias de diabetes en la población magrebí de nuestro medio abren un campo de es-