

**COMUNICACIONES ORALES**

# 38 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Córdoba, 27 - 29 de abril de 2016

10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2016.Apr.347

**Premios****O1/d2-001 Crecimiento****PRIMERAS MUTACIONES DEL GEN DE LA PROTEASA PAPP-A2: NUEVO SÍNDROME CON TALLA BAJA, MICROCEFALIA MODERADA, ANOMALÍAS ESQUELÉTICAS, NIVELES SÉRICOS ELEVADOS DE IGF-I, IGFBP-3 Y ALS Y MUY DISMINUIDOS DE IGF-I LIBRE EN DOS FAMILIAS NO RELACIONADAS**

J. Argente Oliver<sup>1</sup>, A. Dauber<sup>2</sup>, MT. Muñoz-Calvo<sup>1</sup>, V. Barrios<sup>1</sup>, HM. Domené<sup>3</sup>, S. Kloverpris<sup>4</sup>, Clara Serra-Juhé<sup>5</sup>, Vardhini Desikan<sup>6</sup>, Jesús Pozo<sup>1</sup>, Radhika Muzumdar<sup>7</sup>, Gabriel Á Martos-Moreno<sup>1</sup>, Federico G Hawkins<sup>8</sup>, Héctor G Jasper<sup>3</sup>, Cheryl A Conover<sup>9</sup>, Jan Frystyk<sup>10</sup>, Shoshana Yakar<sup>11</sup>, Vivian Hwa<sup>1</sup>, Julie Ann Chowen<sup>2</sup>, Claus Oxvig<sup>4</sup>, Ron G Rosenfeld<sup>12</sup>, Luis A Pérez-Jurado<sup>5</sup>.

(<sup>1</sup>)Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Universidad Autónoma de Madrid. CIBEROBN, Instituto de Salud Carlos III. (<sup>2</sup>)Cincinnati Center for Growth Disorders, Division of Endocrinology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Cincinnati, OH, USA (<sup>3</sup>)Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET, FEI, División de Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina (<sup>4</sup>)Department of Molecular Biology and Genetics, Aarhus University. Aarhus, Denmark (<sup>5</sup>)Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España; (<sup>6</sup>)New York Medical College, Valhalla, NY, USA; (<sup>7</sup>)Children's Hospital of Pittsburgh. Pittsburgh, PA, USA; (<sup>8</sup>)Hospital Universitario 12 de Octubre. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, Spain; (<sup>9</sup>)Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; (<sup>10</sup>)Aarhus University and Aarhus University Hospital. Aarhus, Denmark; (<sup>11</sup>)New York University College of Dentistry. New York, NY, USA; (<sup>12</sup>)Oregon Health and

Science University. Portland, OR and STAT5 LLC, Los Altos, CA, USA.

**Introducción:**

Introducción: La proteasa PAPP-A2 ejerce su acción proteolítica sobre IGFBP-5 e IGFBP-3. El knock-out (KO) Pappa2 de ratón presenta reducción del tamaño corporal y anomalías esqueléticas.

**Objetivo:**

Se presentan dos familias (España y EEUU). La familia española muestra una mutación frameshift en homocigosis en el exón 3 del gen PAPP-A2 (c.1927\_1928insAT, p.D643fs25X) que genera un codón stop prematuro, con 2 de 4 hermanos afectados. La familia americana presenta una variante missense en el exón 8 (c.3098COT), con 3 de 5 hermanos afectados.

**Métodos:**

Los niveles séricos de IGF-I, IGF-II, ALS, IGFBPs 1-6, fIGF-I, insulina, PAPP-A y PAPP-A2 se determinaron mediante RIA/ELISA. Se efectuaron los siguientes estudios: exoma completo, secuenciación de PAPP-A2, expresión in vitro de PAPP-A2 normal y mutantes, estudios funcionales de la actividad de la proteasa PAPP-A2 y cromatografía en el análisis de la formación de complejos ternarios (TC). Se realizó un estudio radiológico del esqueleto, análisis de densidad mineral ósea (DXA), estructura trabecular de los huesos (TBS) y escáner tridimensional en uno de los dientes de un probando español.

**Resultados:**

Los 5 pacientes afectados mostraron un fallo de crecimiento postnatal, niveles muy elevados de IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, IGFBP-5 y ALS y secreción de GH incrementada. Los niveles séricos de PAPP-A2 eran indetectables en los niños españoles y muy bajos

en los americanos. Los TC se encontraban muy elevados en todos ellos. La mutación española mostró ausencia completa de actividad proteolítica, mientras que la mutación americana mostraba expresión de PAPP-A2, pero muy inferior al de los controles y la proteína expresada digerida, probablemente por autoproteólisis. La DMO lumbar estaba disminuida, mientras que la TBS era normal. La paciente española mostraba una drástica reducción de la densidad del esmalte y la dentina.

#### *Conclusiones:*

1. Se describe un nuevo síndrome debido a mutaciones en el gen PAPP-A2; 2. Los niveles séricos de PAPP-A2 deben determinarse en pacientes con talla baja y niveles elevados de IGF-I; 3. La ausencia de actividad de PAPP-A2 genera niveles muy disminuidos de IGF-I libre; 4. Las mutaciones en PAPP-A2 generan talla baja, que debe excluirse antes de emitir el diagnóstico de talla baja idiopática.

#### **O1/d2-002 Displasias óseas**

#### **EFICACIA Y SEGURIDAD DE ASFOTASA ALFA EN PACIENTES CON HIPOFOSFATASIA DEL LACTANTE TRATADOS DURANTE 3,5 AÑOS: ESTUDIO MULTICÉNTRICO, INTERNACIONAL FASE II**

G.Á. Masrtos Moreno<sup>1</sup>, J. Argente<sup>1</sup>, J. Liese<sup>2</sup>, C. Hoffmann<sup>2</sup>, P. Harmatz<sup>3</sup>, G. Vockley<sup>4</sup>, H. Zhang<sup>5</sup>, K. Fujita<sup>5</sup>, C. Rockman-Greeberg<sup>6</sup> En Nombre De Los Investigadores Del Estudio Enb-010-10.

(<sup>1</sup>)Servicio De Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Dpto. Pediatría, Universidad Autónoma De Madrid. Ciberobn, Iciii. (<sup>2</sup>) University Children's Hospital, University Of Würzburg, Würzburg, Germany. 3 Ucsf Benioff Children's Hospital Oakland, Oakland, Ca, USA. (<sup>4</sup>) Children's Hospital Of Pittsburgh, Pittsburgh, Pa, Usa. (<sup>6</sup>) Alexion Pharmaceuticals. Cheshire, Ct, USA. (<sup>6</sup>) University Of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.

#### *Introducción:*

La hipofosfatasa (HPP) es una enfermedad rara del metabolismo calcio/fósforo. En el lactante determina grave afectación de la mineralización y complicaciones sistémicas. Asfotasa alfa es su primer tratamiento enzimático sustitutivo aprobado. El estudio ENB-010-10 (NCT01176266, Fase II, multicéntrico y multinacional, activo) estudia su efecto en pacientes < 5 años con HPP del lactante (inicio antes de los 6 meses de vida).

#### *Objetivos:*

Evaluar los efectos del tratamiento con asfotasa alfa sobre la HPP del lactante (estudio ENB-010-10).

#### *Materiales y métodos:*

Variable principal: Cambios en la escala global de impresión de cambio radiográfico (RGI-C). Varia-

bles secundarias: Supervivencia, estado respiratorio, crecimiento (Z-score de talla), función motora (escalas BSID-III y PMS-2) y seguridad. Los datos se representan como mediana (primer cuartil, tercer cuartil).

Se trataron 59 pacientes (1,9 [0,3-4,2 años]) y se presentan los datos de 38 (64%), 25 (42%) y 10 (17%) tras 6 meses, 1 y 3,5 años, respectivamente.

#### *Resultados:*

Se observó una mejoría progresiva en el RGI-C a lo largo del periodo de tratamiento ( $p<0,001$ ) (Tabla). El 32% (19/59) de los pacientes precisaban asistencia ventilatoria inicialmente y el 12.5% de los restantes (5/40) la necesitaron posteriormente. De ellos, el 54% (13/24) pudieron disminuir o eliminar la necesidad de dicha asistencia tras el inicio del tratamiento. La tasa de supervivencia hasta los 3,5 años fue del 90% (53/59).

Se observó un incremento paulatino del peso y talla (estandarizados) de los pacientes a lo largo del periodo de tratamiento, así como de la función motora global tras 1,5 años de seguimiento (Tabla). Se comunicaron un total de 370 efectos adversos (EAs), presentes en un 64% (38/59) de los pacientes. La mayoría consistían en reacciones locales leves/moderadas en el punto de inyección. De los 198 AEs considerados como serios, 8 se clasificaron como posiblemente relacionados con el tratamiento (5 reacciones locales y sistémicas a la inyección [en 3 pacientes]), un caso de cifosis y un deceso por neumonía y parada respiratoria).

	Diagnóstico (Dx.)		6 meses	12 meses	3,5 años (1,5 para función motora)
RGI-C	Cambio en RGI-C vs. Dx.	+1,7 (+1,0,+2,0; n=45)	+2,0 (+1,7,+2,3; n=33)	+2,3 (+2,0,+2,7; n=10)	
Talla (SDS)	-2,7 (-4,2,-1,7; n=58) respecto a Dx.	+0,10(-0,3,+0,5; n=41)	+0,31(+0,1,+0,8; n=27)	+0,76(+0,4,+1,4; n=10)	
Peso (SDS)	-2,4 (-4,0,-1,4; n=59) respecto a Dx.	+0,5 (-0,1,+0,9; n=42)	+0,64(+0,1,+1,0; n=28)	+0,76(+0,5,+1,4; n=10)	
Función motora (BSID)	1,0 (1,0, 6,0; n=38) respecto a Dx.	0 (0; n=21)	0 (0>0,5; n=12)	+0,5 (0>2,0; n=10)	

#### *Conclusiones:*

Asfotasa alfa ejerce un efecto positivo sobre la mineralización, estado respiratorio y crecimiento en la HPP del lactante, con adecuado perfil de seguridad hasta los 3,5 años de tratamiento.

#### **O1/d2-003 Diabetes**

#### **EVALUACIÓN DE LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE LA GLUCOSA INTERSTICIAL PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES RELACIONADA CON LA FIBROSIS QUÍSTICA (DRFQ)**

L. Bilbao Gassó<sup>1</sup>, M. Clemente León<sup>1</sup>, L. Costas Caudet<sup>2</sup>, S. Gartner<sup>3</sup>, E. Armengol Camps<sup>1</sup>, D. Yeste Fernández<sup>1</sup>.

(<sup>1</sup>) Hospital Valle Hebrón. Endocrinología Pediátrica.

(<sup>2</sup>) IDIBELL. Departamento Epidemiología. Barcelo-

na<sup>(3)</sup> Hospital Valle Hebrón. Unidad Fibrosis Quística.

#### Introducción:

El test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) es el método de cribaje aceptado para el diagnóstico alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con FQ pero no siempre es suficientemente sensible y específico. La monitorización continua de glucosa (CGM) puede ser un método alternativo.

#### Material y métodos:

Estudio prospectivo de pacientes afectos de FQ>10años, controlados en nuestro centro (Nov 2012-Mayo 2015), sometidos a CGM y TTOG. Excluidos pacientes con exacerbaciones, tratados con esteroides, GH, inmunosupresores o insulinizadores.

TTOG clasifica a los pacientes en tolerancia normal (NGT), alterada (AGT) o diabetes (DRFQ). Tras TTOG se realiza CGM (IproTM2) durante 7días, con ejercicio y dieta habituales. En CGM definimos como glicemia basal la media de glucosa a las 7am.

Evaluación de cambios en IMC y VEF1 durante el año previo al estudio (DDE IMC y Δ% VEF1, actual-1año previo).

Elaboración de diferentes criterios (12) para clasificar a los pacientes en NGT, AGT o DRFQ mediante CGM. Comparación de resultados de TTOG y CGM (curva ROC). Análisis estadístico mediante programa STATA.

#### Resultados:

Treinta pacientes. Edad media: 14,6±2,6 años, 53,3% mujeres. Todos con HbA1C<6,5%. Ninguno prepupal. 36,7% homozigotos F508Del, 40% heterocigotos F508Del y 23,3% otras mutaciones.

TTOG: 47%(n=14) NGT, 47% AGT y 6% DRFQ. 21% pacientes con TTOG normal presentaban picos glucosa>200mg/dl en CGM (80% ≥2picos en días diferentes). 21% de pacientes AGT en TTOG presentaban glicemias>126mg/dl en ayunas en CGM. Clasificación de metabolismo hidrocarbonado mediante CGM (NGT, AGT, DRFQ) utilizando los diferentes criterios y seleccionando el más sensible y específico(Figura anexa).

A mayor pérdida de IMC o VEF1, más sensible y específica es CGM para diagnóstico DRFQ (AUC curva ROC 0,75 en ΔIMC<0 vs 0,64 en ΔIMC>0; AUC 0,66 en ΔVEF1<0 vs 0,62 en VEF1>0).

Pacientes con CGM alterado presentan un descenso mayor de IMC y VEF1 respecto pacientes con CGM normal (diferencia de Δ de -0,12DE y -4,2% respectivamente).

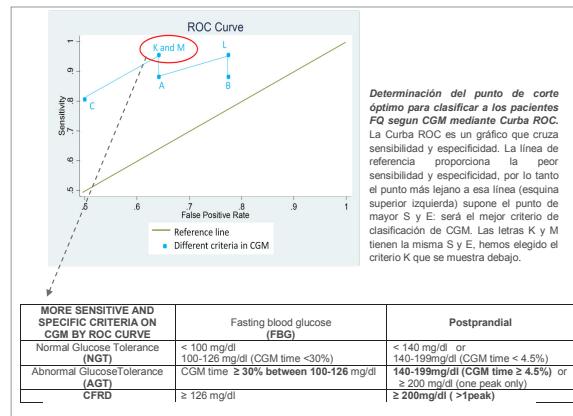
#### Conclusiones:

1. Proponemos criterios diagnósticos para las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en pacientes FQ, basados en resultados CGM.
2. CGM es más sensible y específica cuanto más

deteriorada esté la función pulmonar y estado nutricional en el año previo.

3. CGM parece revelar precozmente anomalías en la tolerancia a la glucosa, desapercibidas por TTOG, correlacionadas con alteraciones clínicas.

Figura anexa



#### O1/d2-004 Diabetes

#### TERAPIA INTENSIVA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 DESDE EL DEBUT. RELACIÓN CON EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES TARDÍAS A LOS 20 AÑOS DE EVOLUCIÓN

G. Carreras Gonzalez<sup>1</sup>, M. Tirado Capistros<sup>1</sup>, L. Franquesa Cervantes<sup>1</sup>, A. Minayo Martin<sup>1</sup>, A De Leiva Hidalgo<sup>2</sup>, A Perez Perez<sup>2</sup>.

<sup>(1)</sup>Hospital Santa Creu i Sant Pau-Servicio de Pediatría <sup>(2)</sup>S.endocrinología Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

#### Introducción:

La terapia intensiva permite mejorar el control glucémico y reduce las complicaciones de la diabetes. El DCCT-EDIC demostró además que la optimización del control glucémico genera un efecto memoria que mantiene sus efectos beneficiosos sobre las complicaciones más allá del período de intervención.

#### Objetivos:

Determinar el control glucémico a largo plazo obtenido mediante la instauración de terapia intensiva desde el diagnóstico de la DM1 y su relación con la aparición de complicaciones tardías.

#### Material y métodos:

Cohorte de 56 pacientes bajo terapia intensiva desde el debut de la DM1 (1985-1994; edad 15.1±3.0 años) seguidos durante 19.9±4.9 años. Evaluamos la evolución del control glucémico, el control glucémico medio y la aparición de complicaciones.

#### Resultados:

La HbA1C alcanza un mínimo 6.4±1.6% a los 5 años, con un valor medio durante todo el seguimiento.

miento de  $7.27 \pm 1.0\%$  ( $<7\%$  en el 42.9% pacientes e  $<8\%$  en el 75%). El valor medio aumenta en los dos primeros quinquenios, manteniéndose estable a partir del tercero (tabla). La HbA1C de los primeros años se correlacionó con los valores posteriores a largo plazo, correlacionándose con toda la evolución posterior a partir del 5º año.

Sólo el 25% de pacientes desarrollan complicaciones: ocho (14.3%) retinopatía (2 proliferativas), 7 (12.5%) nefropatía (todas incipientes), 5 (8.9%) polineuropatía periférica y 3 (5.4%) macroangiopatía. El control glucémico global de los pacientes con complicaciones fue peor ( $p<0.005$ ), y empieza a serlo significativamente a partir del segundo quinquenio ( $p<0.05$ ). El grupo de 10 pacientes (18.2%) con peor control en los primeros 5 años (HbA1C media  $>7.27\%$ ) concentra el 43% de pacientes que desarrollan complicaciones.

#### *Conclusiones:*

Tras 20 años de evolución, el control glucémico es aceptable en la mayoría de pacientes, y sólo un 25% presentan complicaciones crónicas, siendo en su mayoría incipientes y no progresivas.

La HbA1C en los primeros años tras el debut constituye un buen predictor del control glucémico a largo plazo, apoyando la existencia de un “carril de control glucémico” individual que se adquiere precozmente.

La carga glucémica en los primeros años se relaciona con el desarrollo de las complicaciones a largo plazo, apoyando el concepto de memoria metabólica.

Evolución HbA1C (%)	1-5 años	6-10 años	11-15 años	16-20 años	21-25 años	Global (1-25 años)
Global (n=56)	$6.7 \pm 1.5$	$7.2 \pm 1.0$ ( $p<0.0001$ vs 1-5)	$7.7 \pm 1.2$ ( $p<0.0001$ vs 6-10)	$7.5 \pm 1.2$ (ns)	$7.4 \pm 1.1$ (ns)	$7.27 \pm 1.0$
Complicación (n=14)	$7.3 \pm 1.9$	$7.7 \pm 0.9$	$8.5 \pm 1.5$	$8.1 \pm 1.2$	$7.9 \pm 1.3$	$7.9 \pm 1.3$
No complica. (n=42)	$6.5 \pm 1.3$	$7.0 \pm 0.9$	$7.5 \pm 1.0$	$7.3 \pm 1.2$	$7.2 \pm 0.8$	$7.0 \pm 0.9$

#### O1/d2-005 Metabolismo y Nutrición

#### PERFIL DE MICRORRNAS EN PLACENTA: ASOCIÓN CON OBESIDAD MATERNA Y CRECIMIENTO PRENATAL Y POSTNATAL

G. Carreras Badosa<sup>1</sup>, S. Xargay Torrent<sup>1</sup>, FJ. Ortega<sup>1</sup>, JM. Fernandez Real<sup>1</sup>, A. López Bermejo<sup>1</sup>, J. Bassols Casadevall<sup>1</sup>, A. Prats Puig<sup>2</sup>, A. Bonmatí Santané<sup>3</sup>, JM. Mercader<sup>4</sup>, J. Creus<sup>3</sup>, L. Ibañez Toda<sup>5</sup>.

<sup>(1)</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IIBG) Escuela Universitaria de la Salud y el Deporte (EU-SES). Girona. <sup>(2)</sup>Hospital Dr. Josep Trueta. Girona. <sup>(4)</sup>Centro Nacional de Supercomputación. Barcelona. <sup>(5)</sup>Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

#### *Introducción:*

La placenta humana expresa un patrón específico de microRNAs (miRNAs) los cuales son potenciales biomarcadores de enfermedades maternas y del desarrollo fetal. Se han descrito miRNAs desregulados en trastornos como la preeclampsia y la restricción de crecimiento intrauterino.

#### *Objetivos:*

- 1) Estudiar el patrón de miRNAs en placas de embarazadas con: a) diabetes gestacional (DG), b) recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG), y c) obesidad pregestacional (OBpre) o gestacional (OBgest).
- 2) Estudiar las asociaciones con parámetros de crecimiento pre y postnatal de los miRNAs desregulados en obesidad.

#### *Materiales y métodos:*

Se estudió el perfil de miRNAs en placas de 30 mujeres embarazadas (6 DG, 6 PEG, 6 OBpre, 6 OBgest y 6 control) mediante Arrays TaqMan de baja densidad. Los miRNAs con expresión diferencial en obesidad fueron validados en una cohorte de 80 mujeres embarazadas (25 OBpre, 25 OBgest y 30 control). Se cuantificó el peso de la placenta y el peso del recién nacido al nacimiento y en el primer mes de vida.

#### *Resultados:*

8 miRNAs fueron específicos de placas DG; 13 miRNAs de placas PEG; 9 miRNAs de placas OBpre; 8 miRNAs de placas OBgest y 386 miRNAs fueron comunes en todos los grupos. Entre los miRNAs comunes, 6 miRNAs estaban disminuidos en OBpre u OBgest (miR-1269, miR-1285, miR-181, miR-185, miR-214 y miR-487) (todos  $p<0.05$  a  $p<0.005$ ). Los miR1269 ( $\beta = -0.230$ ,  $p=0.035$ ;  $R^2=14.8$ ), miR1285 ( $\beta = -0.311$ ,  $p=0.003$ ;  $R^2=21.3$ ) y miR487 ( $\beta = -0.273$ ,  $p=0.010$ ;  $R^2=22.2$ ) fueron predictores del peso al nacimiento, independientemente de la obesidad materna. Además el miR487 fue predictor del peso de la placenta ( $\beta = -0.246$ ,  $p=0.031$ ;  $R^2=10.9$ ) y el miR1285 fue predictor del incremento de peso en el primer mes de vida ( $\beta = 0.321$ ,  $p=0.008$ ;  $R^2=8.9$ ).

#### *Conclusiones:*

Identificamos un perfil de miRNAs en placenta específicos de distintos trastornos del embarazo como DG, PEG y obesidad materna. Los miRNAs alterados en obesidad materna podrían estar implicados en el mayor crecimiento pre y postnatal de la descendencia.

#### O1/d2-006 Metabolismo y Nutrición

#### LA METFORMINA MEJORA PARÁMETROS DE INFLAMACIÓN Y ESTRÉS OXIDATIVO EN NIÑOS OBESOS PREPÚBERES

*M.B. Pastor Villaescusa<sup>1</sup>, G. Bueno Lozano<sup>2</sup>, R. Leis Trabazo<sup>3</sup>, A. Gil Hernández<sup>1</sup>, R. Cañete Estrada<sup>4</sup>, CM. Aguilera García<sup>1</sup>, J. Caballero-Villarraso<sup>2</sup>, MD. Cañete Vázquez<sup>5</sup>, M. Latorre<sup>2</sup>, R. Vázquez-Cobela<sup>3</sup>, R. Hoyos Gurrea<sup>6</sup>, J. Maldonado Lozano<sup>6</sup>*

<sup>(1)</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. <sup>(2)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. <sup>(3)</sup> Unidad de Investigación en Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Humano de Galicia. Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. <sup>(4)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. <sup>(5)</sup> Grupo PAIDI CTS-329. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). <sup>(6)</sup> Departamento de Pediatría, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Servicio Andaluz de Salud, Granada.

#### *Introducción:*

La obesidad y el sobrepeso son importantes problemas de salud pública que están aumentando en las últimas décadas, especialmente en la población infantil. La metformina es un fármaco indicado para el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo II debido a su efecto anti-hiperglucemiante, que podría ser eficaz para el tratamiento de la obesidad. Sin embargo, existe poca evidencia del efecto de la metformina en niños, y su diferente respuesta según la pubertad.

#### *Objetivo:*

Evaluar el efecto de la administración de metformina en niños obesos según el estado puberal.

#### *Material y métodos:*

Es un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado, prospectivo, doble ciego controlado por placebo, estratificado por pubertad y sexo, con un total de 80 niños pre-púberes (40 niños y 40 niñas) y 80 niños púberes (40 niños y 40 niñas) obesos no diabéticos entre 7 y 14 años (Nº EudraCT: 2010-023061-21). Los niños recibieron 1g de metformina o placebo durante 6 meses junto con recomendaciones de estilo de vida saludable. Se recogieron muestras de sangre y orina al inicio y al final del estudio. Mediante la tecnología XMap de multianálisis se analizaron las concentraciones plasmáticas del interferón γ (IFN-γ). Para la determinación de 15-isoprostano F2t se usó técnica de inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA). Se midieron las diferencias significativas a lo largo del tiempo usando T-Student. Para comprobar las diferencias del tratamiento según el estado puberal se aplicó un modelo de análisis lineal general para medidas repetidas usando el programa estadístico SPSS 22.0.

#### *Resultados:*

El IMC-Z-score disminuyó significativamente en el grupo metformina respecto al tratamiento con

placebo ( $P=0,004$ ), siendo solo los niños pre-púberes los que presentan un descenso significativo ( $P=0,033$ ). En el caso de las concentraciones de INF-γ e isoprostanos, solo se observan diferencias significativas por tratamiento en los niños pre-púberes ( $P=0,027$ ,  $P=0,022$ , respectivamente).

**Conclusiones:** La metformina disminuye el IMC-Z-score y mejora los niveles de parámetros relacionados con la obesidad como el estado de inflamación y el estrés oxidativo comparando con un tratamiento placebo. El estado puberal juega un rol interesante en el efecto de la metformina en niños obesos que debe ser más estudiado.

#### **O1/d2-007 Suprarrenales**

#### **¿INFLUYE EL TRATAMIENTO PRENATAL CON CORTICOIDES EN LOS NIVELES DE 17 OH PROGESTERONA (17OHP) DEL CRIBADO NEONATAL PARA EL DEFICIT DE 21 HIDROXILASA (D21OH)?**

*Y. González Irazabal, N Romero Sánchez, B. Fournaud Placer, A. de Arriba Muñoz, M. Ferrer Lozano, JI. Labarta Aizpún.*

*Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza*

El tratamiento prenatal con corticoides para la maduración pulmonar fetal en la amenaza de parto prematuro podría inhibir el eje hipofiso-suprarrenal e interferir en los resultados del cribado del D21OH. El objetivo es analizar la influencia de del tratamiento prenatal con betametasona (Bx) en los niveles de 17OHP del RN.

#### *Material y métodos:*

Estudio retrospectivo de 257 RN prematuros con historia de amenaza de parto prematuro (< 37 semanas (s): < 31 s: n=33; 31-33 s: n=27; 33-35 s: n=69; 35-36 s: n=80 y 36-37 s: n=48) de los cuales 150 no recibieron tratamiento y 107 sí (una dosis de tratamiento con Bx n=16; dos dosis n=82 y > 2 dosis n=9). Tiempo transcurrido entre última dosis de Bx y el parto: < 7 días n=47; 7-15 días n=16 y > 15 días n=44. Cuantificación de 17OHP en sangre total a las 48-72 horas de vida por fluoroinmunoensayo DELFIA. El estudio estadístico fue realizado previa tipificación de los niveles de 17OHP según edad gestacional.

#### *Resultados:*

1.- Influencia del tratamiento. Mediana del nivel de 17OHP (nmol/L) en el grupo tratado 18.30 (RIC: 11-38) y en el grupo no tratado 10.30 (RIC: 7.41 – 14.5) y no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. 2.- Influencia del número de dosis de Bx. Mediana del nivel de 17OHP (nmol/L) en el grupo tratado una dosis 35.35 (RIC: 14.1-54.3); tratado dos dosis 16.7 (RIC: 11-30.7) y tratado > 2 dosis 14.4 (RIC: 10.4-36.2) y a pesar de existir una

tendencia a la disminución a mayor número de dosis no se encontraron diferencias significativas entre dichos grupos. 3.- Influencia del tiempo entre última dosis de Bx y el parto. Mediana del nivel de 17OHP (nmol/L) en el grupo tratado < 7 días antes del parto: 23.9 (RIC: 15.8-43.7); 7-15 antes del parto: 15.4 (RIC: 8.25-51.65) y > 15 días: 15.1 (RIC: 10.5-25.15) y no se encontraron diferencias entre los grupos.

#### Conclusión:

Los niveles de 17OHP en la prueba del talón del RN son independientes del tratamiento prenatal con corticoides y por lo tanto no interfieren en los resultados del cribado neonatal del D21OH.

#### O1/d2-008 Hipotálamo-Hipofísis

#### LA SECUENCIACIÓN MASIVA MEJORA SIGNIFICATIVAMENTE EL DIAGNÓSTICO DE LA DEFICIENCIA COMBINADA DE HORMONAS HIPOFISARIAS Y DISPLASIA SEPTO-ÓPTICA Y SUGIERE UNA PROBABLE ETIOLOGÍA OLIGOGÉNICA

F.J. Rodríguez Contreras<sup>1</sup>, C. Polo Vaquero<sup>1</sup>, E. Vallenés<sup>2</sup>, V.E. F. Montano<sup>1</sup>, A. del Pozo<sup>2</sup>, K. Ibáñez Garikano<sup>1</sup>, J.C. Silla<sup>1</sup>, J. Guerrero-Fernández<sup>3</sup>, L. Salamanca Fresno<sup>3</sup>, AC. Barreda Bonis<sup>3</sup>, N. Itza Martín<sup>3</sup>, B. Lecumberri Santamaría<sup>4</sup>, E. Özsü<sup>5</sup>, G. Yesiltepe<sup>6</sup>, V. López González<sup>7</sup>, I. González Casado<sup>3</sup>, KE. Heath<sup>2</sup>, A. Campos Barros<sup>2</sup>,

<sup>(1)</sup> INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), IdiPAZ, Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>(2)</sup> INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz y CIBER de Enfermedades raras (CIBERER U753), ISCIII. Madrid <sup>(3)</sup> Serv. Endocrinología Pediátrica, Hosp. Univ. La Paz. Madrid <sup>(4)</sup> Serv. Endocrinología y Nutrición, Hosp. Univ. La Paz. Madrid <sup>(5)</sup> Samsun Obstetrics and Children Hospital. Samsun (Turquía), <sup>(6)</sup> Zeynep Kamil Gynecologic and Pediatric Training and Research Hospital. Estambul (Turquía), <sup>(7)</sup> Hosp. Virgen de la Arrixaca. Murcia.

#### Introducción:

El déficit combinado de hormonas hipofisarias (DCHH) tiene una muy baja tasa de confirmación de la alteración genética causal mediante técnicas clásicas de secuenciación de los genes tradicionalmente implicados (POU1F1, PROP1, LHX3, LHX4). En los últimos años han surgido estudios que sugieren un solapamiento de los genes implicados en DCHH, displasia septo-óptica (DSO) e hipogonadismo hipogonadotropo congénito (HHC) aislado, así como la posibilidad de una etiología poligénica de estas entidades.

#### Objetivos:

Evaluar la utilidad de las técnicas de secuenciación masiva (NGS) en la caracterización genética de pa-

cientes con DCHH y DSO. Explorar la posibilidad de una etiología poligénica de estas entidades, así como el solapamiento con genes clásicamente asociados a HHC.

#### Métodos:

Caracterización genética de una cohorte de 82 pacientes remitidos con los diagnósticos de DCHH o DSO mediante el panel de NGS, HIPOPIT.V1, incluyendo 50 genes implicados en DCHH, DSO y HHC, y otros 23 genes implicados en vías de señalización asociadas a dichas entidades, sin descripción patológica aún en humanos. La determinación de patogenicidad de las variantes detectadas se ha realizado inicialmente mediante bases de datos públicas y herramientas bioinformáticas de predicción in silico.

#### Resultados:

Se ha completado el análisis de 26 pacientes. En 11 de ellos (42%) se han identificado variantes posiblemente patogénicas (Tabla). 7 pacientes presentan alteraciones relevantes en más de un gen (27%), siendo algunos de ellos genes clásicamente implicados en HHC (FGFR1, FGF8, PROKR2). Destaca la detección de variantes relevantes en CHD7, implicado como base molecular del síndrome de CHARGE, en 3/11 pacientes con mutaciones relevantes, así como en varios genes implicados en holoprosencefalía (CDON, GLI2, ZIC2, PTCH1, EYA4).

Paciente	Sexo	Diagnóstico remitido	Gen	Mutación	Frecuencia alelica*
1	Mujer	DSO	<b>CHD7</b>	NM_017780.3:c.8416C>G (p.Leu2806Val)	htz 0,088 %
2	Mujer	DCHH	<b>CHD7</b>	NM_017780.3:c.1375C>T (p.Arg459Cys)	htz 0,025 %
3	Mujer	DCHH	<b>GLI2</b>	NM_005270.4:c.2575del (p.Ser859Profs*53)	htz No descrita
			<b>EYA4</b>	NM_004100.4:c.838C>A (p.Gln280Lys)	htz 0,0075 %
4	Hombre	DSO	<b>PROKR2</b>	NM_144773.2:c.548T>C (p.Leu183Pro)	htz No descrita
			<b>FGFR1</b>	NM_001174067.1:c.2557C>T (p.Arg853Cys)	htz 0,021 %
			<b>PTCH1</b>	NM_000264.3:c.3220A>G (p.Ile1074Val)	htz 0,0015 %
6	Mujer	DCHH	<b>CHD7</b>	NM_017780.3:c.3949C>T (p.Arg1317Cys)	htz 0,0045 %
			<b>CDON</b>	NM_001243597.1:c.2462G>A (p.Arg821His)	htz 0,043 %
7	Mujer	DCHH	<b>PROKR2</b>	NM_144773.2:c.254G>T (p.Arg55Leu)	htz 0,045 %
			<b>FGFR1</b>	NM_023110.2:c.128T>G (p.Phe43Cys)	htz No descrita
8	Hombre	DCHH	<b>SEMA3A</b>	NM_006080.2:c.458A>G (p.Asn153Ser)	htz 0,33 %
			<b>CDON</b>	NM_001243597.1:c.2623A>G (p.Ser875Gly)	htz 1,61 %
			<b>FGF8</b>	NM_033163.3:c.327C>T (p.Gly109Gly) Afectación de splicing	htz No descrita
10	Hombre	DCHH	<b>OTX2</b>	NM_021228.3:c.94C>A (p.Pro32Thr)	htz No descrita
			<b>OTP</b>	NM_023109.2:c.877C>T (p.Leu293Phe)	htz No descrita
11	Hombre	DSO	<b>ZIC2</b>	NM_007129.3:c.1397_1411del (p.Ala466_Ala470del)	htz 0,066 %
			<b>SEMA3A</b>	NM_006080.2:c.1302_1303delinsCA (p.Val435Leu)	htz 2,04 %

DCHH: Déficit combinado de hormonas hipofisarias. DSO: Displasia septo-óptica. Htz: Heterozigosis. Hmz: Homozigosis.

(\*): Frecuencia alelica del alelo menor en la población de referencia según Exome Aggregation Consortium (ExAC)

#### Conclusiones:

Nuestros resultados han permitido identificar posibles determinantes genéticos de la enfermedad en el 42% de los casos analizados. Asimismo, indican que es probable la etiología poligénica en una proporción considerable (27%) de pacientes

afectos de DCHH o DSO. El espectro de genes posiblemente implicados en estas patologías debería expandirse más allá de los genes clásicamente asociados a las mismas. Ante esta realidad, las técnicas de secuenciación masiva se muestran como una buena herramienta para el estudio y diagnóstico de estos pacientes.

10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2016.Apr.348

### Crecimiento

#### O2/d2-009

#### ALELO C PARA EL POLIMORFISMO rs9373409 DEL GEN PLAGL1 DE ORIGEN PATERNO COMO REGULADOR DEL CRECIMIENTO FETAL Y DEL METABOLISMO MATERNO

*A. Prats Puig<sup>1</sup>, G Carreras-Badosa<sup>2</sup>, S Xargay-Torrent<sup>2</sup>, F Díaz-Roldán<sup>2</sup>, J Redondo<sup>3</sup>, J Bassols<sup>2</sup>, L Ibáñez<sup>4</sup>, A. Lopez-Bermejo<sup>2</sup>.*

<sup>(1)</sup>EUSES - Escuela Universitaria de Salud y del Deporte, Universidad de Girona. <sup>(2)</sup>Pediatria, Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona <sup>(3)</sup>Ginecología y Obstetricia, Hospital Dr. Josep Trueta, Girona <sup>(4)</sup>Endocrinología Pediatrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

#### Introducción:

La impronta genética resulta en la expresión monoalélica de los genes dependiendo del origen parental. Estos genes son críticos para el desarrollo placentario y el crecimiento fetal. Normalmente, los genes expresados del padre favorecen el crecimiento fetal mientras que los maternos lo reprimen. El gen imprintado PLAGL1 es de expresión monoalélica paterna y se sabe que su expresión en placenta puede influir en el crecimiento fetal, la diabetes neonatal transitoria y en desórdenes de crecimiento postnatales. No existen estudios que analicen la transmisión parental del gen PLAGL1 en relación al crecimiento fetal.

#### Objetivos:

Estudiar la transmisión parental del polimorfismo rs9373409 para el gen PLAGL1 y su efecto sobre el crecimiento fetal y el metabolismo materno durante la gestación.

#### Materiales y métodos:

Se genotipó en sangre el polimorfismo rs9373409 para el gen PLAGL1 en 217 tríos (madre, padre y recién nacidos; 651 muestras, todos ellos sanos) mediante PCR. Se cuantificó el perfil metabólico [HOMA-IR, IGF-I y lípidos] en las madres en ayunas en el segundo trimestre de gestación. Al parto, se pesaron las placas y en los recién nacidos (todos de peso adecuado) se midió la longitud y el perímetro cefálico y, al mes de vida, se cuantificó mediante ecografía la grasa abdominal.

#### Resultados:

Los recién nacidos que recibieron del padre el alelo C del polimorfismo rs9373409 del gen PLAGL1 (n=95, vs 58 para el alelo T y 64 heterocigotos) presentaron un mayor peso ( $p=0.017$ ), longitud ( $p=0.050$ ) y perímetro cefálico ( $p=0.033$ ) al nacimiento y una mayor cantidad de grasa abdominal ( $p=0.015$ ) al mes de vida. Sus madres presentaron un perfil metabólico menos favorable, con mayor resistencia a la insulina ( $p=0.023$ ) y mayores concentraciones de IGF-I circulante ( $p=0.003$ ). Las asociaciones con el peso ( $p=0.034$ ), perímetro craneal ( $p=0.047$ ), tejido adiposo ( $p=0.029$ ), HOMA-IR ( $p=0.041$ ) e IGF-I ( $p=0.004$ ) se mantuvieron significativas en análisis multivariantes.

#### Conclusiones:

El alelo C del polimorfismo rs9373409 del gen PLAGL1 que el feto recibe y expresa del padre podría influir negativamente en el metabolismo materno para promover un mayor crecimiento del feto.

#### O2/d2-010

#### ALELO T PARA EL POLIMORFISMO rs1802710 DEL GEN DLK1 DE ORIGEN PATERNO COMO REGULADOR DEL CRECIMIENTO PRE Y POSTNATAL

*A. Prats Puig<sup>1</sup>, G Carreras-Badosa<sup>2</sup>, S Xargay-Torrent<sup>2</sup>, F Díaz-Roldán<sup>2</sup>, A Janot<sup>3</sup>, J Bassols<sup>2</sup>, L. Ibáñez<sup>4</sup>, A. Lopez-Bermejo<sup>2</sup>.*

<sup>(1)</sup>EUSES - Escuela Universitaria de Salud y del Deporte, Universidad de Girona. <sup>(2)</sup>Pediatria, Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona <sup>(3)</sup>Ginecología y Obstetricia, Hospital Dr. Josep Trueta, Girona <sup>(4)</sup>Endocrinología Pediatrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

#### Introducción:

DLK1 o PREF-1 es un gen imprintado altamente expresado en tejidos embrionarios y placenta. Recientemente se ha implicado en la regulación del crecimiento pre- y postnatal, la expansibilidad del tejido adiposo y el desarrollo de diabetes. Un estudio en niños obesos ha demostrado que el polimorfismo rs1802710 se asocia con la obesidad infantil y que la transmisión alélica indica la existencia de una sobredominancia polar. No existen estudios que analicen la transmisión parental del gen DLK1 en relación al crecimiento fetal.

#### Objetivos:

Estudiar la transmisión parental del polimorfismo rs1802710 del gen DLK1 y su efecto sobre el crecimiento pre y postnatal y el metabolismo materno durante la gestación.

#### Materiales y métodos:

Se genotipó en sangre el polimorfismo rs1802710