

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 Puig¹, G Carreras-Badosa², S Xargay-Torrent², F Díaz-Roldán², J Redondo³, J Bassols², L. Ibáñez⁴, A. Lopez-Bermejo².

⁽¹⁾EUSES - Escuela Universitaria de Salud y del Deporte, Universidad de Girona. ⁽²⁾Pediatria, Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona ⁽³⁾Ginecología y Obstetricia, Hospital Dr. Josep Trueta, Girona ⁽⁴⁾Endocrinología Pediátrica, 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 Puig¹, G Carreras-Badosa², S Xargay-Torrent², F Díaz-Roldán², A Janot³, J Bassols², L. Ibáñez⁴, A. Lopez-Bermejo².

⁽¹⁾EUSES - Escuela Universitaria de Salud y del Deporte, Universidad de Girona. ⁽²⁾Pediatria, Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona ⁽³⁾Ginecología y Obstetricia, Hospital Dr. Josep Trueta, Girona ⁽⁴⁾Endocrinología Pediátrica, 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

del gen DLK1 en 217 tríos (madre, padre y recién nacidos; 651 muestras, todos ellos sanos) mediante PCR. Se cuantificó el perfil metabólico [péptido C y lípidos] en las madres en ayunas en el segundo trimestre de gestación. Al parto, se pesaron las placas y los recién nacidos (todos de peso adecuado) y se midió la longitud y el perímetro cefálico. Finalmente, se recogieron datos ecográficos fetales durante el embarazo y datos de peso y longitud de los recién nacidos durante el primer año de vida.

Resultados:

El alelo T del polimorfismo rs1802710 de origen paterno (n=43, vs n=63 para el alelo C y 111 heterocigotos), se asoció con un incremento mayor de la longitud del fémur fetal ($p=0.025$), mayor longitud ($p=0.031$) y perímetro cefálico ($p=0.007$) al nacimiento y mayor incremento de peso al mes 4 ($p=0.014$), 6 ($p=0.001$) y 12 ($p=0.023$) de vida del lactante. Las madres, a su vez, presentaron mayor concentración de péptido C en sangre durante el embarazo ($p=0.03$). Las asociaciones con los parámetros pre y postnatales se mantuvieron significativas tras corregir por variables de confusión.

Conclusiones:

La regulación del DLK1 fetal mediante variantes polimórficas puede ser un mecanismo por el cual el padre influye en el crecimiento fetal y postnatal así como en el metabolismo materno durante la gestación.

O2/d2-011

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN PACIENTES PEQUEÑOS PARA SU EDAD GESTACIONAL

C. Jimenez Alcantara¹, B. Martin Tejedor², E. Godoy Molina², I. Leiva Gea², M.J Martinez Aedo², J.P López Siguero².

⁽¹⁾Hospital Quirón Málaga ⁽²⁾ Hospital Materno Infantil, Málaga.

Introducción:

Los estudios de tratamiento con GH en pacientes pequeños para su edad gestacional (PEG) según los criterios de la European Medicines Agency (EMA) muestran que esta terapia es segura y eficaz. La experiencia a largo plazo en estos pacientes es aún limitada, lo que justifica la presentación de este trabajo.

Objetivo, sujetos y métodos:

Analizar la eficacia y la seguridad del tratamiento en 89 pacientes PEG (39% varones) tratados con GH según los criterios de inclusión de la EMA, desde 2004 a 2015, a través de un estudio longitudinal unicéntrico con seguimiento clínico habitual.

Resultados:

Se obtuvieron las variables auxológicas y metabólicas expuestas en la tabla I.

La eficacia valorada como la ganancia de talla al 7º año de tratamiento (n=26) es estadísticamente significativa (+1,86, $p<0.005$). Mientras que no hay diferencia entre la ganancia de talla del 6º al 7º año. En el 7º año, 24/26 pacientes han iniciado la pubertad. Durante el periodo estudiado, los efectos adversos observados (10) fueron: pubertad precoz / adelantada (n=6), alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono (n= 3; 1 diabetes y 2 intolerancia a los hidratos de carbono) y aceleración de la edad ósea (1). En los casos de pubertad precoz se instauró tratamiento con análogos de GnRH, continuando el tratamiento con GH. En el resto de efectos adversos, se suspendió el tratamiento con GH, así como en 3 casos de falta de eficacia y 2 con falta de adherencia al tratamiento (total suspensiones = 9).

Conclusiones:

Este estudio confirma la ganancia de talla progresiva hasta el 6º año de tratamiento, con estabilidad posterior. Se han observado efectos adversos del tratamiento en 10/89 pacientes, siendo el más frecuente el adelanto de la edad de la pubertad. Se suspendió el tratamiento en 9/89 casos. Estos hechos requieren una especial valoración en estudios prospectivos a talla adulta. En el caso de este estudio, aún debemos continuar el seguimiento para analizar la evolución de estos pacientes hasta talla adulta.

VARIABLES	N	Media	Desviación típica
Dosis de GH (mg/kg/día)	83	0.035	0,0032
Longitud recién nacido (SDS)	86	-2.72	-1.11
Peso recién nacido (SDS)	88	-2.17	-1.13
Edad inicio tratamiento GH (años)	89	5.89	1.58
Talla diana (SDS)	87	-1.11	0.74
Talla al inicio GH (SDS)	88	-3.12	0.67
Talla 1º año GH (SDS)	88	-2.52	0.70
Talla 2º año GH (SDS)	83	-2.12	0.71
Talla 3º año GH (SDS)	77	-1.83	0.75
Talla 4º año GH (SDS)	69	-1.78	0.73
Talla 5º año GH (SDS)	62	-1.46	0.82
Talla 6º año GH (SDS)	41	-1.26	0.76
Talla 7º año GH (SDS)	26	-1.26	0.80
Edad pubertad niños (años)	25	11.16	1.24
Edad pubertad niñas (años)	24	10.3	1.18
Talla pubertad en niños (SDS)	25	-1.42	0.58
Talla pubertad en niñas (SDS)	24	-1.34	0.90
Talla adulta (SDS)	8	-1.82	1.047

O2/d2-012

ESTUDIO DE LA CALIDAD DE VIDA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON TALLA BAJA: ¿LA PERCIBEN IGUAL HIJOS Y PADRES?

M. López Úbeda, A. de Arriba Muñoz, M. Ferrer Lozano, C. Vera Saez-Benito, EM. Peralta Rufas, JI. Labarta Aizpún.

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción:

La talla baja (TB) puede repercutir negativamente

en la calidad de vida. El objetivo del estudio fue evaluar el estado de salud percibido en niños con TB a nivel de pacientes y de padres.

Material y métodos:

Estudio transversal de 100 niños (4-18 años) con TB en un hospital terciario: 37 con rhGH y 63 sin tratamiento. Cuestionario: European Quality of Life in Short StatureYouth (QoLISSY) para evaluar 6 dimensiones de la calidad de vida (física, social, emocional, afrontamiento, creencias y experiencia del tratamiento) en niños con TB desde la perspectiva de los pacientes (edad > 8 años, n=73) y de los padres (en todos los casos).

Resultados:

La edad media de los pacientes fue de $10,30 \pm 3,03$ años con una talla media de $-2,18 \pm 0,43$ SDS (69% mujeres). Pacientes en tratamiento: edad = $10,84 \pm 3,10$ años, talla SDS = $-2,12 \pm 0,47$, duración = $18,74 \pm 20,36$ meses, talla genética (TG) SDS = $-1,29 \pm 0,74$, persistiendo la talla baja en el momento del cuestionario. Pacientes sin tratamiento: edad = $9,99 \pm 2,97$ años, talla SDS = $-2,22 \pm 0,42$, TG SDS = $-0,97 \pm 0,85$. No se encontraron diferencias significativas en las distintas dimensiones en función del tratamiento, sexo o edad, si bien a mayor edad presentaban peores puntuaciones (ns), ni relación con la severidad de la TB o TG. Los padres muestran una menor puntuación en comparación con los niños en todas las áreas y en el total ($p < 0,05$) indicativa de una mayor creencia de afectación psicológica por la TB. En la dimensión relacionada con el tratamiento los pacientes muestran una menor puntuación que los padres ($p < 0,05$) (Tabla 1).

Tabla 1.

Edad 8-18años	n	Niños	padres	p
		media±sds	media±sds	
Esfera Física	73	79,16±27,08	75,00±33,33	0,10
Esfera Social	73	78,12±23,44	75,00±34,38	0,09
Esfera emocional	73	74,78±20,43	68,27±22,72	0,07
Afrontamiento	73	53,89±21,77	52,66±19,40	0,71
Creencias	73	81,25±34,38	68,75±50	0,00
Tratamiento	27	46,39±18,69	57,87±21,70	0,04
Total	73	68,58±14,61	63,25±17,24	0,04

Conclusiones:

Los padres perciben la TB como una peor calidad de vida en comparación con sus hijos; sin embargo, los niños viven más negativamente que los padres el tratamiento con rhGH. Esto indicaría la necesidad de no sobrevalorar la problemática de la TB

planteada por los padres, ya que dicha sensación no se correlaciona con la percibida por el paciente, y de evaluar la sensación de bienestar del niño que recibe tratamiento con rhGH.

O2/d2-013

ETIOLOGÍA Y EVOLUCIÓN DE LA TALLA BAJA GRAVE (<3 DS) EN UNA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA INFANTIL

L. Gómez Recio, EN. Rodilla Rojo, C. Sánchez-Villares Lorenzo, A. Ramajo Polo, P. Prieto Matos, MM. Martín Alonso.

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Servicio de Pediatría. Salamanca.

Introducción:

la talla baja (TB) es uno de los motivos de consulta más frecuente en endocrinología pediátrica. Sin embargo, la TB inferior a -3 desviaciones estándar (DE) no es tan frecuente y resulta más complicado conocer su etiología.

Objetivos:

conocer la etiología, características y evolución de una población con TB inferior a -3DE.

Material y métodos:

se recogen todos los niños seguidos en consulta de endocrinología infantil con una TB inferior a -3DE durante el periodo 2009-2015. Los diagnósticos se realizan según la "Classification of Paediatric Endocrine Diagnoses" (Hormone Research 2007) y la clasificación de displasias óseas (Am J Med Genet 2015). Se realiza un estudio descriptivo y estadístico mediante el programa SPSS (significación estadística $p < 0,05$).

Resultados:

se obtienen 134 niños con talla inferior a -3DE, con una edad en el primer momento de tener una talla inferior a -3DS de $5,9 \pm 4,6$ años, el 49,3% son varones. La talla inicial es de $-3,5 \pm 0,6$ DS (mínimo -5,6DE). En el momento de realizar el estudio, con un seguimiento medio de $2,7 \pm 2,5$ años, la talla había aumentado ($p < 0,001$) hasta $-2,9 \pm 0,9$ DS.

El diagnóstico más frecuente es la TB idiopática (23,1%), seguido de síndromes (22,4%), pequeños para su edad gestacional (17,9%), alteraciones en el eje de GH (15,7%), displasias óseas (14,2%) y secundarias a enfermedades en otros órganos (6,7%).

Los síndromes más frecuentes fueron Down (20%), Noonan (16,7%) y Turner (10%). El 33,3% de los PEG se consideraron recuperadores. En las alteraciones de la GH se describieron déficit de GH (DGH) idiopático el 71,4%, y DGH orgánico el 19,1%. Se des-

cribieron 2 pacientes con déficit primario grave de IGF1. El 42,1% de las displasias óseas presentaban alteración en la región SHOX/PAR1 y el 36,9% estaban catalogadas como TB dismórfica no filiada. El 34,3% de la muestra recibió tratamiento específico (84,8% con GHR), presentando un mayor incremento de talla que no tratados ($1,3 \pm 1,1$ DS vs $0,5 \pm 0,6$ DS; $p < 0,001$).

Conclusiones:

la TB inferior a -3DS presenta una etiología muy diversa. Es necesario un correcto diagnóstico ya que determinadas entidades pueden ser tratadas produciendo un incremento significativo de la talla.

10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2016.Apr.349

Displasias óseas

O3/d3-014

IDENTIFICACIÓN DEL DEFECTO MOLECULAR EN PACIENTES CON TALLA BAJA Y ALTERACIONES ESQUELÉTICAS LEVES MEDIANTE LA SECUENCIACIÓN MASIVA DE GENES IMPLICADOS EN DISPLASIAS ESQUELÉTICAS

L. Sentchordi Montaño¹, C. Bezanilla López², M. Aza Carmona³, E. Vallespín⁴, A. del Pozo⁴, K. Ibáñez Garijo⁴, S. Benito Sanz⁵, P. Ros Pérez⁶, KE. Heath³.

⁽¹⁾ Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. ⁽²⁾ Hospital Universitario Fundación Alcorcón ⁽³⁾ Instituto Genética Médica y Molecular (INGEMM). Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE). IdiPaz. Hospital Universitario La Paz, Madrid. CIBERER. ISCIII. ⁽⁴⁾ Instituto Genética Médica y Molecular (INGEMM), CIBERER ⁽⁵⁾ Instituto Genética Médica y Molecular (INGEMM). Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE). IdiPaz. Hospital Universitario La Paz, Madrid. CIBERER. ISCIII. ⁽⁶⁾ Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.

Introducción:

Los pacientes con talla baja suponen un reto diagnóstico para el pediatra endocrinólogo. La sospecha clínica de una displasia esquelética leve es difícil dada su variabilidad clínico-radiológica, la escasa expresividad en los primeros años de la vida de algunas de ellas y el desconocimiento de las mismas. La NGS es una herramienta útil en el estudio de las displasias esqueléticas al permitir analizar en un solo estudio muchos genes implicados en enfermedades de escasa prevalencia.

Hipótesis:

Las displasias esqueléticas leves están presentes en la población pediátrica con talla baja y alteraciones esqueléticas menores en proporción mayor a la esperada.

Objetivo:

Buscar mutaciones en genes implicados en displasias esqueléticas mediante secuenciación masiva en un grupo de pacientes con talla baja <-2DE, rasgos dismórficos y/o alteraciones esqueléticas leves en quienes se han descartado causas sistémicas, endocrinológicas, sindrómicas y genéticas conocidas.

Pacientes y métodos:

Se ha realizado el panel de displasias en una primera serie de 10 pacientes procedentes de consultas de endocrinología infantil. Tras revisar la información clínica (antecedentes personales y familiares, antropometría, fenotipo) y radiológica no se sospechó una displasia esquelética conocida. Se realizó un panel de secuenciación masiva de displasias esqueléticas (SKELETALSEQ.V4, 327 genes). El análisis bioinformático se realizó con el programa VariantCaller (Illumina) y algoritmos propios. Se confirmaron variantes encontradas en el probando y sus familiares mediante secuenciación Sanger.

Resultados:

Se han encontrado tres variantes patogénicas (SRCAP, PHEX, IHH) en tres pacientes y tres variantes de significado incierto en 2 pacientes. No se observado ninguna variante de interés en los restantes 5 pacientes (ver tabla).

Paciente, talla, rasgos	Mutaciones encontradas	Displasia esquelética
Niña 7 años, talla -4 DE, dismorfia, huesos largos finos	SRCP c.115G>T(p.[Ala39Ser])	Síndrome de Floating-Harbor
Niña 11 años, talla -2.2 DE, genu valgo	PHEX c.1180C>T(p.[Gln394*])	Raquítismo hipofosfátemico lig. X
Niño 8 años, talla -4 DE, braquidactilia	IHH c.1202T>C(p.[Phe401Ser])	Braquidactilia A1
Niña 7 años, talla -3 DE, acortamiento miembros inferiores	COL10A1 c.1801T>A(p.[Tyr601Asn]) COL9A2 c.919G>A(p.[Gly307Ser])	Variantes de significado incierto
Niña 14 años, acortamiento extremidades	MMP9 c. 2003G>A(p.[Arg668Gln])	Variante de significado incierto
Niña 14 años, talla -3.5 DE, genu valgo, braquidactilia	Sin variantes encontradas	
Niña 7 años, talla -3.5 DE, alteraciones epifisarias	Sin variantes encontradas	
Niño 13 años, talla -2.5 DE, ensanchamiento metafisario	Sin variantes encontradas	
Niña 4 años -3 DE, facies triangular, hipotelorismo, huesos largos finos	Sin variantes encontradas	
Niña 4 años, talla -4 DE, huesos largos finos, falanges en cono	Sin variantes encontradas	

Conclusiones:

1. Aunque la cohorte analizada es pequeña, el panel de displasias esqueléticas es útil en el diagnóstico de pacientes con talla baja, dismorfias y anomalías esqueléticas. Actualmente estamos analizando un grupo de pacientes más amplio. 2. El diagnóstico precoz de las displasias ofrece beneficios para el paciente y su familia.