

### Resultados:

El tratamiento con 3-AT inhibió la actividad de CAT un 70% ( $P<0.01$ ), duplicó los niveles de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en los adipocitos y disminuyó la expresión génica y proteica de PPAR-γ ( $P<0.05$ ). Este fenómeno fue acompañado de una disminución de la lipólisis, así como una menor expresión génica de las lipasas HSL, ATGL y de la proteína transportadora de ácidos grasos FABP4 ( $P<0.05$ ). En cuanto a la captación de glucosa, esta se encontró inhibida en las células tratadas con 3-AT, junto a menor expresión génica de GLUT4 y menores niveles proteicos de GLUT-4 y adiponectina ( $P<0.05$ ). Finalmente, se observó un estado pro-inflamatorio indicado por mayores niveles proteicos de phospho-NFκB-p65 así como por un aumento significativo en los niveles de mRNA y proteína de TNF-α e IL-6 ( $P<0.05$ ).

### Conclusión:

El aumento de los niveles de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como consecuencia de la inhibición de CAT con 3-AT conduce a un estado pro-inflamatorio que sucede junto a una alteración del metabolismo glucídico y lipídico en adipocitos diferenciados.

### O4/d3-023

#### LA PRÁCTICA VIGOROSA DE ACTIVIDAD FÍSICA SE PERFILA COMO UNA HERRAMIENTA ÚTIL EN LA PREVENCIÓN DE LA OBESIDAD Y ALTERACIONES METABÓLICAS ASOCIADAS

*M. Gil Campos<sup>1</sup>, FJ Llorente Cantarero<sup>2</sup>, J Olza Meneses<sup>3</sup>, R Leis Trabazo<sup>4</sup>, G Bueno Lozano<sup>5</sup>, CM Aguilera García<sup>3</sup>, R Cañete Estrada<sup>6</sup>, A. Gil Hernández<sup>3</sup>, LA Moreno Aznar<sup>7</sup>.*

<sup>(1)</sup> Unidad de Metabolismo e Investigación Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. IMIBIC. CIBEROBN. Córdoba <sup>(2)</sup> IMIBIC, Córdoba <sup>(3)</sup> Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II. Instituto de Nutrición y Tecnología de alimentos. Universidad de Granada. Granada <sup>(4)</sup> Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela <sup>(5)</sup> Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Universidad de Zaragoza. Zaragoza <sup>(6)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. IMIBIC. Córdoba <sup>(7)</sup> Escuela Universitaria de Ciencias de la Salud. Universidad de Zaragoza. Zaragoza.

### Introducción:

Estudios epidemiológicos han observado que las personas con sobrepeso y obesidad no siempre muestran elevada frecuencia de enfermedades cardiovasculares. Por otra parte, cada vez hay mayor consenso sobre la influencia de la actividad física (AF) en la prevención de la obesidad y del riesgo de alteraciones metabólicas asociadas.

### Material y métodos / Objetivos:

El objetivo fue determinar la relación entre la práctica de AF y un estado metabólico saludable. Para ello, se seleccionaron 611 niños prepúberes procedentes de Córdoba, Santiago de Compostela y Zaragoza. A cada participante se le realizó un exhaustivo test sobre hábitos de vida y encuestas nutricionales, así como un estudio de composición corporal por bioimpedanciometría y un análisis en plasma de marcadores metabólicos (perfil lipídico, glucosa e insulina, entre otros) y hormonales. El nivel de AF se midió mediante accelerometría. Se clasificaron en un grupo a aquéllos que cumplían criterios de riesgo metabólico (MUO), y en otro grupo a aquéllos sin parámetros de riesgo (MHO), independientemente del índice de masa corporal. Esta clasificación se hizo atendiendo a criterios de clasificación para síndrome metabólico. A su vez, se clasificaron también según el IMC en normopeso, sobrepeso u obesos siguiendo los criterios establecidos por Cole y colaboradores.

### Resultados:

Los niños obesos sumaron más minutos de actividades sedentarias comparados con los niños con sobrepeso ( $P<0.001$ ) y normopeso ( $P=0.003$ ); practicaban menor AF ligera comparados con los normopeso ( $P=0.045$ ) y menor AF moderada comparada con el grupo de sobrepeso ( $P=0.023$ ) y normopeso ( $P=0.010$ ). Además, en los obesos, el subgrupo MHO mostró más minutos de actividad intensa que el grupo MUO ( $P=0.009$ ).

### Conclusiones:

Reducir el tiempo de sedentarismo y complementar con práctica de AF moderada y ligera pueden ser herramientas útiles en el control del desarrollo de la obesidad y específicamente en el mantenimiento de un estado metabólico saludable.

10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2016.Apr.352

### Genética

### O4/d3-024

#### APORTACIONES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO GENOTÍPICO MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE NOONAN

*A. Carcavilla Urquí<sup>1</sup>, J. Cruz Rojo<sup>2</sup>, J. Sánchez del Pozo<sup>2</sup>, M. Chueca Guindulain<sup>3</sup>, A. Pérez Aytés<sup>4</sup>, T. Vendrell Bayona<sup>5</sup>, B. Ezquieta Zubicaray<sup>6</sup>.*

<sup>(1)</sup> Hospital Virgen de la Salud, Toledo. <sup>(2)</sup> Hospital Doce de Octubre. Madrid. <sup>(3)</sup> Hospital Virgen del Camino. Navarra. <sup>(4)</sup> Hospital La Fe. Valencia. <sup>(5)</sup> Hospital Vall D'Hebrón. Barcelona. <sup>(6)</sup> Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Madrid.

### Introducción:

La aplicación de técnicas de secuenciación masiva

(NGS) en el diagnóstico del síndrome de Noonan y otras RASopatías ha obtenido una tasa de resultados positivos decepcionante probablemente atribuible a la escasa depuración clínica de las series estudiadas. En la actualidad desconocemos la causa de la variabilidad clínica de estos síndromes, así como de la inconsistencia de algunas de las correlaciones entre genotipo y fenotipo.

#### Objetivos:

Estudiar mediante NGS la presencia de alteraciones en genes de la vía RAS-MAPK en pacientes bien documentados clínicamente para:

- Completar la caracterización genotípica de pacientes negativos
- Conocer si las alteraciones en otros genes de la vía RAS-MAPK contribuyen a una expresividad variable de la enfermedad.

#### Pacientes y métodos:

Partiendo de una base de datos de 580 pacientes sometidos previamente a estudio monogénico estratificado se seleccionaron 7 pacientes, 5 negativos en el estudio y 2 positivos (uno con expresividad extrema, otro con una variante indel no descrita). Se estudió mediante NGS un panel de 13 genes asociados a RASopatías (PTPN11, RAF1, HRAS, KRAS, BRAF, SOS1, NRAS, CBL, SHOC2, MAP2K1, MAP2K2, SPRED1, RIT1).

#### Resultados:

Las características clínicas y moleculares de los 7 pacientes se resumen en tabla adjunta. El estudio identificó mutación causal en dos de los 5 pacientes negativos (MAP2K2 y RIT1, no analizados previamente), y detectó una variante presumiblemente no patogénica en RIT1 en otro. Las alteraciones previamente identificadas en los dos pacientes positivos fueron también detectadas mediante NGS, y no se identificaron variantes adicionales. No se encontraron mutaciones en los exones no cubiertos en el análisis monogénico.

#### Conclusiones:

El estudio genotípico mediante NGS ha permitido identificar la mutación causal en dos de los 5 pacientes con estudio previo negativo. Una de las dos variantes detectadas en RIT1 es probablemente un polimorfismo. El presente estudio ha descartado variantes adicionales en otros genes de la vía RAS-MAPK que expliquen la variabilidad fenotípica y ha confirmado una buena cobertura en el estudio monogénico dirigido a regiones recurrentes en estos pacientes. Debe ampliarse el estudio con más

pacientes bien documentados clínicamente e incluir, sin olvidar minimizar la incertidumbre, nuevos genes al panel.

#### O4/d3-025

### DEFECTOS TIROIDEOS Y NEUROLOGICOS COMPATIBLES CON SINDROME DE ALLAN-HERNDON-DUDLEY SIN MUTACION EN MCT8: DESCRIPCION DEL FENOTIPO "MCT8-LIKE".

*N. Lacámarra Ormaechea<sup>1</sup>, Mónica Martín Belinchón<sup>2</sup>, Concepción Miranda Herrero<sup>3</sup>, Belén Roldán Martín<sup>4</sup>, Gema Iglesias Escalera<sup>5</sup>, Gustavo Lorenzo Sanz<sup>4</sup>, Paloma Cabanas Rodríguez<sup>6</sup>, Carmen Gómez Lado<sup>6</sup>, María Palomares Bralo<sup>1</sup>, Raquel Martínez de Mena<sup>7</sup>, Beatriz Morte Molina<sup>8</sup>, Juan Bernal Carrasco<sup>2</sup>, José Carlos Moreno<sup>1</sup>,*

<sup>(1)</sup>INGEMM; Hospital Universitario La Paz, Madrid <sup>(2)</sup> CIBERER, IIB, Madrid <sup>(3)</sup> HU Gregorio Marañón, Madrid <sup>(4)</sup> HU Ramón y Cajal, Madrid <sup>(5)</sup> HU Puerta de Hierro, Majadahonda <sup>(6)</sup> HU Santiago de Compostela <sup>(7)</sup> Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB) <sup>(8)</sup> CIBERER; Madrid.

Los pacientes con síndrome Allan-Herndon-Dudley (SAHD) presentan graves alteraciones neurológicas como retraso psicomotor, hipotonía o epilepsia causadas por mutaciones en el gen MCT8, principal transportador de hormonas tiroideas al cerebro. El perfil tiroideo típico es T3 y T3 reversa (rT3) elevadas, T4L normal/baja y TSH levemente elevada. Sin embargo, existen pacientes con fenotipo compatible con defectos MCT8 que no presentan mutaciones.

#### Objetivo:

Caracterizar clínica y genéticamente pacientes con fenotipo hormonal y neurológico tipo "MCT8-like".

#### Métodos:

Perfil tiroideo de pacientes, incluyendo rT3 por radioinmunoensayo. PCR y Secuenciación Sanger de genes candidatos alternativos a MCT8 que codifican otros transportadores intracelulares de hormonas tiroideas o bien factores relacionados funcionalmente con MCT8: OATP1C1, MCT10, LAT1, LAT2, PTTG1IP, THRA y DIO3. Análisis de dosis génica mediante array-CGH de alta densidad en 18 genes implicados en el metabolismo hormonal tiroideo.

#### Resultados:

Identificamos 12 pacientes (9 varones) con fenotipo "MCT8-like". Todos presentan retraso psicomotor, hipotonía axial y/o patrón de hipomielinización en RM cerebral o crisis epilépticas. La T3 total/libre está siempre elevada ( $5.2 \pm 0.7 \text{ pg/ml}$ ;  $N < 4.2$ ); la T4L es normal en 11/12 pacientes ( $1.01 \pm 0.1 \text{ ng/dl}$ ) y disminuida en uno; la TSH levemente incrementada en 5/12 y normal 7/12 ( $3.5 \pm 1.7 \text{ mU/L}$ ). La

Tabla 1: Datos clínicos y moleculares de los pacientes analizados

Motivo de estudio	Resultado estudio estratificado	Datos clínicos	Variantes identificadas por NGS en regiones exónicas	Otras variantes (intrónicas, reguladoras...) por NGS (Nº)
Pendiente caracterización	Negativo	SN clásico con EP	p.Ala57Gly en RIT1*	15
Pendiente caracterización	Negativo	SN clásico con MCH	p.Arg212Trp en MAP2K2*	16
Pendiente caracterización	Negativo	SN clásico con EP	p.Gly132Asp en MAP2K2*	12
Pendiente caracterización	Negativo	SN clásico familiar	Negativo	17
Pendiente caracterización	Negativo	SN clásico con MCH	Negativo	14
Expresión clínica extrema	p.Met269Arg en SOS1*	Recién nacido muerto	p.Met269Arg en SOS1**	21
Cambio no descrito	p.Asp430del en SOS1*	SN talla normal	p.Asp430del en SOS1***	15

SN: Síndrome de Noonan. EP: Extensión pulmonar. MCH: Microneoplasia hipertrofica. \*Variante considerada patogénica (descrita en pacientes, incluida en HGMD).

\*\*Variante presumiblemente patogénica (descrita en ~1000 genomas), frecuencia 1-500', considerada "tolerated", "Mutation Taster" "disease causing".

\*\*\*Variante posiblemente patogénica (no descrita en ~1000 genomas), "Mutation Taster" "disease causing".

rT3 es mayoritariamente normal (8/10) (24.8±6.7) y sólo disminuida o aumentada en dos pacientes. No se encontraron mutaciones en genes alternativos a MCT8. En un paciente, existe una delección heterocigota de 4.6 Mb en el brazo largo del cromosoma 2 (2q24.1-24.3). Este intervalo contiene 20 genes, destacando PSMD14, TBR1, KCNH7 o DPPG4, relacionados previamente con retraso psicomotor e hipotonía, y SLC4A10, un transportador de sodio-bicarbonato que, al igual que MCT8, se expresa en plexos coroideos y cuya delección experimental altera la localización celular de otros transportadores.

#### *Conclusiones:*

Existen pacientes clínicamente compatibles con SAHD que no presentan mutaciones en MCT8. La determinación de rT3 podría ser un marcador sérico útil de este grupo homogéneo de pacientes. Describimos una delección de 20 genes contiguos en la región 2q24.1-24.3 que asocia un fenotipo neurológico y hormonal "MCT8-like" cuyo impacto y mecanismos patogénicos en el metabolismo de hormonas tiroideas necesita ser investigado.

10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2016.Apr.353

#### **Suprarrenales**

##### **O4/d3-026**

##### **EXPERIENCIA DEL CRIBADO NEONATAL DEL DEFICIT DE 21 HIDROXILASA (21OH) EN UN CENTRO DE REFERENCIA**

*Y. González Irazabal, R. González Tarancón, M. López Úbeda, A. de Arriba Muñoz, M. Ferrer Lozano, JI. Labarta Aizpún.*

*Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza*

La realización del cribado neonatal del D21OH es un tema controvertido a pesar de que las sociedades científicas lo recomiendan. El objetivo es evaluar la experiencia del programa en nuestro centro de referencia (2003-2015) y analizar la influencia de factores condicionantes.

#### *Material y Métodos.*

Cuantificación de los niveles de 17OH progesterona (17OHP) en sangre total recogida en papel de filtro a las 48-72 horas de vida por fluoroinmunoensayo DELFIA. 137595 RN estudiados. Estratificación de los valores de 17OHP por EG y peso según las guías clínicas. Estudio mediante tests estadísticos no paramétricos.

#### *Resultados.*

Se han diagnosticado 8 casos de D21OH clásica (3 mujeres con virilización presente y 5 varones asintomáticos), 3 de D21OH no clásica y 1 de déficit clásico de 3 $\beta$ HD. Incidencia D21OH clásica: 1:17199 RN vivos. Diagnóstico genético confirmativo en

todos y no se ha detectado ningún falso negativo. Los valores de 17OHP son independientes del sexo y varían significativamente con el peso y la edad gestacional (EG), siendo mayor la influencia de la EG. Se observan diferencias significativas entre RN pequeños para la edad gestacional (PEG) y no PEG pero estas diferencias desaparecen si la estratificación se hace por EG. El estado de enfermedad del RN y la prematuridad se asocian con una elevación de los niveles de 17OHP. El porcentaje de falsos positivos (FP) previo a la optimización fue de 5.6% (>37 semanas) y 18.9% (< 37 semanas) y tras la optimización de los puntos de corte para EG descendió al 1%. La edad a la extracción de la muestra (<48 horas, 48-72 horas, >72 horas) no ha mostrado influencia significativa en los niveles de 17OHP una vez ajustado a la EG, excepto en los RN a término. Se han definido nuevos puntos de corte (percentil 99) en función de la EG (Tabla 1) y la frecuencia actual de FP es del 0.8% y de derivación al pediatra de 0.16%.

#### *Conclusiones.*

El cribado neonatal del D21OH está justificado siempre y cuando esté integrado en un programa de cribado de enfermedades endocrino-metabólicas ya instaurado y vaya acompañado de una optimización constante del mismo.

<b>EG (semanas)</b>	<b>Percentil 99 17OHP (nmol/L)</b>
<31	165,0
31-33	99,0
33-35	53,2
35-36	47,2
36-37	30,9
>37	16,6

10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2016.Apr.354

#### **Gónadas**

##### **O4/d3-027**

##### **DISGENESIA GONADAL COMPLETA 46,XY CON ESTUDIO MOLECULAR POSITIVO: DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y HORMONAL**

*A. Rodríguez Estevez, I Martínez de LaPiscina, G Pérez-Nanclares, I Esteva de Antonio, M. Alonso Blanco, I Costa Alcocer.*

*(1) Hospital Universitario de Cruces. Sección de Endocrinología Pediátrica. Barakaldo (2) Hospital Universitario de Cruces. Grupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes, Instituto de Investigación en Salud BioCruces. UPV/EHU, CIBERER, CIBERDEM. Barakaldo (3) HRU de Málaga (Málaga) (4) Hospital Ramón y Cajal (Madrid) (5) Hospital de Manises (Valencia)*

#### *Introducción:*

La Disgenesia Gonadal Completa (DGC) 46,XY se