

## COMUNICACIONES ORALES

## 39 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Málaga, 10 - 12 de mayo de 2017

10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2017.Apr.399

## PREMIOS FSEEP

O1/d2-001 *Crecimiento***CRECIMIENTO PUBERAL DE ACUERDO CON LA EDAD DE INICIO DEL BROTE DE CRECIMIENTO PUBERAL EN 743 MUJERES Y 710 VARONES. "ESTUDIO LONGITUDINAL DE CRECIMIENTO EN POBLACIÓN SANA Y NO OBESA 1995-2017"**

A. Carrascosa Lezcano, M. Fernández-Cancio, D. Yeste Fernández, M. Gussinyé Canadell, M. Clemente León, A. Moreno Galdó

Servicio Endocrinología Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

*Antecedentes:*

En nuestro Estudio Longitudinal de Crecimiento 1978-2000, propusimos cinco patrones de crecimiento puberal diferentes, uno para cada intervalo de un año, según la edad en la que cada sujeto inicia su brote de crecimiento puberal: maduradores muy precoces, precoces, intermedios, tardíos y muy tardíos, y demostramos claramente que cada uno de estos cinco grupos tenían un patrón de crecimiento puberal diferente del de los otros.

Sin embargo, el número de sujetos incluidos en cada grupo fue muy limitado, particularmente en los grupos extremos, por lo que era necesario diseñar otro estudio que pudiese incluir un número mayor de sujetos para dar mayor robustez científica a los datos presentados ([www.estudiosdecrecimiento.es](http://www.estudiosdecrecimiento.es)).

*Objetivo:*

Obtener en ambos sexos patrones de referencia de crecimiento puberal para cada uno de los cinco grupos maduradores puberales que incluyan datos

de al menos cien sujetos sanos no obesos ni malnutridos en cada uno de los cinco grupos.

*Sujetos y Métodos:*

Estudio longitudinal prospectivo valorando talla (cm) y velocidad de crecimiento (cm/a) (VC) en 743 mujeres y 710 varones en intervalos de 6-12 meses desde nacimiento a talla adulta: 12.818 evaluaciones en mujeres y 13.033 en varones.

Tabla 1. Crecimiento puberal en mujeres y varones.

## MUJERES

Grupo madurador puberal	Número de sujetos	Edad al inicio del brote de crecimiento puberal (años)	Talla al inicio del brote de crecimiento puberal (cm)	Pico máximo de velocidad de crecimiento puberal (cm)	Ganancia puberal total de talla (cm)	Talla adulta (cm)
Muy temprana	119	8 a 9	129,8 ± 4,2	8,5 ± 0,9	34,6 ± 2,4	164,4 ± 4,9
Temprana	157	9 a 10	134,9 ± 4,3	8,2 ± 0,8	29,5 ± 2,5	164,5 ± 5,3
Intermedia	238	10 a 11	138,4 ± 5,0	7,9 ± 0,7	26,4 ± 2,4	164,8 ± 5,6
Tardía	127	11 a 12	142,8 ± 5,2	7,3 ± 0,8	22,0 ± 2,4	164,9 ± 6,3
Muy tardía	102	12 a 13	145,8 ± 4,7	6,8 ± 0,8	19,0 ± 2,2	164,8 ± 4,8
Toda la muestra	743	8 a 13	-	6,4 ± 1,4	26,6 ± 5,4	164,7 ± 5,7

## VARONES

Grupo madurador puberal	Número de sujetos	Edad al inicio del brote de crecimiento puberal (años)	Talla al inicio del brote de crecimiento puberal (cm)	Pico máximo de velocidad de crecimiento puberal (cm)	Ganancia puberal total de talla (cm)	Talla adulta (cm)
Muy temprano	110	10 a 11	143,3 ± 6,0	9,2 ± 1,0	34,6 ± 2,3	177,9 ± 6,3
Temprano	139	11 a 12	147,0 ± 5,6	9,2 ± 1,0	31,0 ± 2,5	178,0 ± 6,4
Intermedio	225	12 a 13	149,7 ± 5,3	8,8 ± 0,9	27,8 ± 2,0	177,5 ± 5,7
Tardío	133	13 a 14	153,4 ± 5,8	8,3 ± 0,8	24,1 ± 2,2	177,5 ± 6,2
Muy tardío	103	14 a 15	156,3 ± 5,5	7,4 ± 0,5	21,2 ± 1,3	177,9 ± 5,4
Toda la muestra	710	10 a 15	-	8,9 ± 1,8	27,8 ± 4,7	177,7 ± 5,9

Para cada sujeto se construyeron sus curvas de talla y VC calculándose los correspondientes valores para cada año de edad desde el nacimiento hasta talla adulta mediante el programa auxológico Auxo-log ([www.estudiosdecrecimiento.es](http://www.estudiosdecrecimiento.es)).

*Resultados:*

La Tabla 1 recoge los datos de crecimiento puberal en mujeres y en varones. En cada sexo, existen diferencias con significación estadística ( $p < 0,01$ ) para todos los parámetros evaluados entre los cinco grupos maduradores puberales, excepto para la talla adulta que es similar.

*Conclusiones:*

Estos datos confirman las diferencias en el patrón de crecimiento puberal según la edad de inicio del

brote de crecimiento puberal y han de servir para realizar una correcta valoración del crecimiento puberal en poblaciones sanas, en poblaciones con patología y en la valoración de las respuestas terapéuticas.

*Adenda:*

Más información en: [www.millennialsgrowth.com](http://www.millennialsgrowth.com). Estudio Longitudinal de Crecimiento en población sana y no obesa 1995-2017 (en preparación)

## 01/d2-002 Metabolismo y Nutrición

### EFICACIA, SEGURIDAD Y EFECTOS METABÓLICOS DE LA RESTRICCIÓN DE HIDRATOS DE CARBONO EN LA DIETA PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD EN ADOLESCENTES

R. González Leal, J. Argente, G.Á. Martos-Moreno

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Universidad Autónoma de Madrid. CIBEROBN. Instituto de Salud Carlos III. Madrid

*Objetivo:*

Evaluar el efecto metabólico y sobre la composición corporal de la R-HC en la dieta de adolescentes obesos tras 6 meses.

*Pacientes y métodos:*

Se reclutaron 111 adolescentes caucásicos ( $14,50 \pm 1,76$  años; 64% niñas), obesos ( $+4,58 \pm 1,84$  IMC-SDS) no sindrómicos. Se registraron peso, IMC, composición corporal (bioimpedanciometría Tanita® BC-420MA), glucemia, insulinemia (índice HOMA), perfil lipídico (cocientes LDL/HDL y triglicéridos/HDL), uricemia y 25-OH-Vitamina D. Se compararon (ambas 1500 kcal/día): dieta R-HC (HC=10% de aporte calórico diario 4 meses; 30% posteriormente; n=55) vs. dieta N-HC (sin restricción de HC [52%], n=56), a los 3 (3M) y 6 meses (6M) de seguimiento.

*Resultados:*

Ambos grupos eran comparables en sexo, edad, IMC, composición corporal y parámetros metabólicos. Ambos grupos redujeron su IMC-SDS a los 3 y 6M, más intensamente en R-HC ya desde 3M. La reducción de grasa corporal fue paralela a la del IMC en ambos grupos, mientras que la masa muscular estimada y el contenido de agua corporal se redujeron significativamente sólo en R-HC a 3 y 6M. Se observó un incremento transitorio de la uricemia a los 3M en el grupo R-HC ( $p < 0,05$ ), posteriormente corregido, y una mejoría del índice HOMA sólo en el grupo R-HC a partir de 3M. No se observaron diferencias significativas en la evolución de los parámetros del perfil lipídico, pero sí un incremento paralelo en ambos grupos de los niveles de 25-OH-vitaminaD a los 3 y 6M, sin diferencias en proteínas totales ni ferritina (Tabla).

	DIETA R-HC	DIETA N-HC	SIGNIFICACIÓN
<b>IMC (SDS)</b>			
R a 3M	$-1,23 \pm 0,87$	$-0,84 \pm 0,65$	$p < 0,01$
R a 6M	$-1,74 \pm 1,03$	$-1,03 \pm 0,95$	$p < 0,001$
<b>MASA GRASA (Kg)</b>			
R a 3M	$-7,22 \pm 4,44$	$-4,51 \pm 3,41$	$p < 0,001$
R a 6M	$-10,03 \pm 5,77$	$-5,00 \pm 4,38$	$p < 0,001$
<b>MASA MUSCULAR (Kg)</b>			
R a 3M	$-2,29 \pm 7,32$	$-0,36 \pm 7,08$	$p < 0,05$
R a 6M	$-3,57 \pm 10,21$	$+0,42 \pm 6,05$	$p < 0,001$
<b>AGUA CORPORAL (Kg)</b>			
R a 3M	$-1,03 \pm 2,41$	$-1,01 \pm 4,30$	NS
R a 6M	$-1,20 \pm 2,92$	$-0,30 \pm 1,52$	$p < 0,01$
<b>HOMA</b>			
R a 3M	$-1,22 \pm 1,82$	$-0,28 \pm 2,22$	$p < 0,05$
R a 6M	$-0,99 \pm 1,94$	$-0,51 \pm 2,06$	NS
<b>ÚRICO</b>			
R a 3M	$+0,19 \pm 0,92$	$-0,18 \pm 0,53$	$p < 0,05$
R a 6M	$-0,22 \pm 0,83$	$-0,23 \pm 0,78$	NS

**TABLA:** Variación cuantitativa (delta) de los parámetros estudiados y nivel de significación de la comparación entre grupos en los periodos de seguimiento desde reclutamiento (R) a 3 meses (3M) y a 6 meses (6M) en el seguimiento de adolescentes obesos sometidos a dieta con restricción de hidratos de carbono (R-HC) vs. dieta sin restricción de hidratos de carbono (N-HC). Los datos están expresados en media  $\pm$  SD.

*Conclusiones:*

1. La R-HC en la dieta de adolescentes obesos determina tras 6M una reducción de grasa corporal y una mejoría de la resistencia insulínica más intensas que la N-HC. 2) La depleción de glucógeno muscular tras R-HC podría subyacer a la disminución de agua y masa muscular estimada, exacerbando la reducción de IMC en R-HC.

## 01/d2-003 Misceláneas

### SITUACIÓN ACTUAL DE PACIENTES ADULTAS AFECTAS DE SÍNDROME DE TURNER EN ESPAÑA

E. Godoy Molina, L. Galán Bueno, MC. López Castillo, I. Leiva Gea, MJ. Martínez Aedo, JP. López Siguero

Hospital Materno Infantil Málaga

*Introducción/Objetivos:*

El Síndrome de Turner (ST) es una condición médica de presentación clínica heterogénea. En pediatría, el endocrinólogo infantil coordina su seguimiento; siendo importante asegurar que éste siga siendo adecuado tras la transición a adultos. Nuestro objetivo es conocer la situación clínica actual, seguimiento tras alta de endocrinología infantil y la situación laboral y educativa de pacientes con ST en España.

*Material/Métodos:*

Realización de un cuestionario a través de e-mail o vía telefónica a mujeres  $>16$  años con ST a nivel nacional con colaboración de asociaciones y 2 centros hospitalarios de tercer nivel. El cuestionario consta de 5 apartados: datos demográficos, clínicos, situación laboral/educativa, situación de salud actual y seguimiento médico en el último año.

*Resultados:*

Se incluyeron 85 mujeres recibiendo 55 cuestionarios. Edad media  $30,6 \pm 9,9$  años ( $6,98 \pm 5,3$  años al diagnóstico). La tabla anexa recoge: datos demográficos, cariotipo, datos clínicos, tratamiento y seguimiento médico actual. Un 74.5% recibieron trata-

Comunidad Autónoma	Total	%	Domicilio	Total	%	Población general
Andalucía	17/55	30.9%	Familiar	38/55	69.1%	36.4% *
Extremadura	10/55	18.2%	Pareja	6/55	10.9%	42% *
Aragón	7/55	12.7%	Sola	6/55	6.9%	8.7%
Otras	21/55	38.2%	Otras	5/55	9.1%	12.9%
Cariotipo	Total	%	Nivel formación	Total	%	
Desconoce	21/55	38.2%	Primaria - Secundaria	10/55	20%	29.3%
Conoce	34/55	61.8%	Bachillerato - Módulo	23/55	41.8%	23.2% *
Mosaicismo	14/34	41.1%	Universidad	21/55	38.2%	47.5%
Tratamiento GH	Total	%	Media Talla cm	Media peso kg	Media IMC	
Tratados	41/55	74.5%	149±6.9	58.21±17	25.33±7.8	
No tratados	13/55	25.4%	152±7	56.24±9.8	25.15±4.5	
Situación clínica	Total	%	Seguimiento médico	Total	%	
Hipogonadismo	46/55	83.6%	Atención primaria	47/55	85.5%	
Sobrepeso/Obesidad	25/55	45.5%	Cardiología	25/55	45.5%	
Hipotiroidismo	22/55	40%	Endocrinología	40/55	72.7%	
Problemas audición	20/55	36.4%	Odontología	37/55	67.3%	
Problemas de visión	19/55	34.5%	Ginecología	23/55	41.8%	
Depresión/ansiedad	15/55	27.3%	ORL	22/55	40%	
Osteoporosis/Osteopenia	12/55	21.8%	Oftalmología	15/55	27.3%	
Alt. Cardiovascular	11/55	20%	Salud mental	11/55	20%	
Hiperlipemia	6/55	10.9%	Reumatología	4/55	7.3%	

\* p &lt; 0.05

miento con GH sin diferencias significativas en talla adulta (p0.53), peso (p0.78) o IMC (p0.46) frente a no tratadas. El 78.2% tiene un nivel formativo medio-alto. Un 45.5% estudia, 36.4% trabaja, 5.5% está jubilada/invalidez y 16.4% se encuentra desempleada. Patología más prevalente: hipogonadismo (83.6%), seguida de sobrepeso/obesidad (45.5%), hipotiroidismo (40%), problemas de audición (36.4%) o visuales (34.5%). Un 27.3% refiere problemas de ansiedad/depresión. Un 18.1% de pacientes con hipotiroidismo refiere no tomar tratamiento sustitutivo. El 20% refiere alguna alteración cardiovascular predominando aorta bicúspide (7.3%) y coartación de aorta (9.1%). No encontramos asociación significativa (p:0.67) entre grado de formación y situación clínica. El 85.5% ha acudido al médico de atención primaria en el último año y el 92.7% se encuentra en seguimiento por un especialista médico principalmente endocrinología (72.7%).

#### Conclusiones:

El seguimiento en nuestra muestra es heterogéneo: la mayoría es seguida por endocrinología; pero existen casos con seguimiento exclusivo por atención primaria o sin seguimiento. La patología más prevalente es el hipogonadismo seguida de sobrepeso e hipotiroidismo; cabe destacar frecuencia elevada de problemas de audición o visuales. No encontramos diferencias significativas en talla adulta, IMC o peso entre pacientes tratadas con GH y no tratadas; probablemente por mayor talla inicial en no tratadas.

#### O1/d2-004 Metabolismo y Nutrición

#### EFFECTO DE LA METFORMINA SOBRE LOS CAMBIOS METABÓLICOS Y EPIGENÉTICOS EN TEJIDO ADIPOSO DE LA DESCENDENCIA EN UN MODELO DE SOBRENUTRICIÓN GESTACIONAL

S Xargay Torrent, G Carreras Badosa<sup>1</sup>, J Tibau<sup>2</sup>, Q Pallissera<sup>2</sup>, A Prats Puig<sup>3</sup>, E Platero Gutierrez<sup>4</sup>, E. Lizarraga Mollinedo<sup>1</sup>, L. Ibañez<sup>5</sup>, J. Bassols<sup>1</sup>, A. Lopez Bermejo<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDI-BGI). Girona. <sup>(2)</sup>Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentaries (IRTA). Monells. <sup>(3)</sup>Escola Universitària de la Salut i l'Esport (EUSES). Girona. <sup>(4)</sup>Hospital Dr. Josep Trueta. Girona. <sup>(5)</sup>Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

#### Introducción:

La programación metabólica de la descendencia tras sobrenutrición materna durante la gestación parece estar causada por cambios epigenéticos. Sin embargo, se desconoce si dichos cambios afectan también al tejido adiposo y no existen estudios de reversibilidad farmacológica en etapas tempranas de la vida. En este contexto, nuestros objetivos fueron: (1) estudiar los efectos de la sobrenutrición materna en la programación metabólica del tejido adiposo; y (2) testar la reversibilidad de dichos cambios con metformina.

#### Materiales y métodos:

Se utilizaron lechones hembras y machos nacidos de cerdas de producción comercial con dieta estándar durante la gestación (lechones control, C; n=16), o dieta hipercalórica (lechones con sobrenutrición gestacional, S; n=16). La mitad de los lechones de cada grupo se trataron con metformina o placebo y se sacrificaron al destete. Al sacrificio, se registró el peso y se analizaron marcadores metabólicos en suero: glucosa, insulina, fructosamina, proteína C reactiva (PCR), lípidos y adiponectina. Se estudió la hipertrofia del tejido adiposo (tamaño de los adipocitos), inflamación (expresión génica de TNF $\alpha$ , IL6 y CCL2) y metilación de genes de adipogénesis (NDN y DLK1).

#### Resultados:

Los lechones S presentaron un perfil metabólico desfavorable (mayor peso, mayores niveles de fructosamina y PCR, y menor HOMA-B y adiponectina) y un fenotipo inflamatorio (mayor expresión en tejido adiposo de CCL2 e hipertrofia de los adipocitos -mayor área, perímetro y diámetro- (todos p<0.05 a p<0.001). Además en tejido adiposo de los lechones S, se observó una disminución de la metilación de los genes de adipogénesis DLK1 y NDN (p<0.05).

El tratamiento con metformina atenuó las alteraciones metabólicas del tejido adiposo en lechones S, disminuyó la hipertrofia del tejido adiposo (área, perímetro y diámetro de los adipocitos) y aumentó la metilación de NDN (todos p<0.05).

#### Conclusiones:

La sobrenutrición materna durante la gestación induce cambios metabólicos y epigenéticos en el tejido adiposo de la descendencia. La metformina puede contribuir a la prevención de las alteraciones metabólicas asociadas a la sobrenutrición materna durante la gestación.

## O1/d2-005 Tiroides

### APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO MOLECULAR DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO CON GLÁNDULA EN SITUACIÓN EUTÓPICA MEDIANTE TÉCNICAS DE SECUENCIACIÓN MASIVA (NGS)

D. Fernández Yeste<sup>1</sup>, M. Fernández Cancio<sup>2</sup>, N. Jaimes Fajardo<sup>3</sup>, N. Camats Tarruella<sup>4</sup>, M. Clemente León<sup>5</sup>, A. Campos Martorell<sup>6</sup>, A. Carrascosa Lezcano<sup>5</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Materno infantil Vall d'Hebron. Barcelona/U. Endocrinología Pediátrica. <sup>(2)</sup>Laboratorio Investigación Endocrinología Pediátrica. CIBERER Enfermedades Raras. Institut Recerca Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>(3)</sup>U. Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno infantil Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>(4)</sup>Laboratorio Investigación Endocrinología Pediátrica. CIBERER Enfermedades Raras. Institut Recerca Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>(5)</sup>U. Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno infantil Vall d'Hebron. Barcelona

#### Introducción:

El origen del hipotiroidismo congénito con glándula en situación eutópica (HCGE) es complejo y muy heterogéneo. Los estados de resistencia a la acción de TSH y los defectos en genes que participan en la regulación y/o síntesis de las hormonas tiroideas son las causas más frecuentes en ausencia de déficit ambiental de yodo y de procesos autoinmunes maternos.

#### Objetivo:

Identificar y caracterizar la base molecular de los pacientes diagnosticados de HCGE en el cribado neonatal mediante técnicas de secuenciación masiva (NGS).

#### Pacientes y métodos:

Se han estudiado 80 pacientes diagnosticados de HCGE confirmado por estudio gammagráfico y/o ecográfico. El panel NGS diseñado incluye los siguientes genes: TSHR, SLC5A5, TPO, DUOX2, DUOX2, TG, IYD, SLC26A4 y PAX8.

#### Resultados:

En 61 pacientes se han encontrado 80 variantes potencialmente patogénicas: 29 variantes (36,2%) en el gen TG, 14 (17,5%) en TPO, 11 (13,8%) en DUOX2, 8 (10%) en PAX8, 3 (3,7%) en IYD, 7 (8,8%) en SLC26A4, 7 (8,8%) en TSHR y 1 (1,2%) en SLC5A5. En 7 pacientes se han encontrado variantes no patogénicas y 12 pacientes no presentan ninguna variante. En 36 pacientes se identifican variantes en un solo gen: 19 son heterocigotos con un solo alelo mutado, 1 es homocigoto y 16 son heterocigotos compuestos. Finalmente, 25 pacientes presentan variantes en más de un gen: 11 son heterocigotos con un alelo mutado en más de un gen y 14 presentan dos o más alelos mutados en un gen y uno o más alelos mutados en otros genes. Se han tenido en cuenta aquellas variantes cuya frecuencia es <1% en la población control.

#### Conclusiones:

La puesta en marcha de este programa de diagnóstico molecular nos ha permitido identificar el origen monogénico u oligogénico en un 38,7% de pacientes con HCGE. Las causas más prevalentes son los defectos de TG, TPO y DUOX2. El potencial patogénico de las variantes identificadas en heterocigosis monogénica (23,8%) u oligogénica (13,8%) se establecerá mediante el diseño específico de estudios funcionales.

## O1/d2-006 Hipotálamo-Hipófisis

### DIAGNÓSTICO MOLECULAR DEL HIPOFISITISMO CONGÉNITO MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA DIRIGIDA

FJ Rodríguez Contreras<sup>1</sup>, N. Lobato Vidal<sup>1</sup>, C. Polo Vaqueiro<sup>1</sup>, A. Del Pozo<sup>2</sup>, K. Ibáñez-Garikano<sup>1</sup>, J.C. Silla<sup>1</sup>, V. E. F. Montano<sup>(1)</sup>, L. Salamanca Fresno<sup>(3)</sup>, J. Guerrero Fernández<sup>(3)</sup>, A.C. Barreda Bonis<sup>(3)</sup>, N. Itza Martín<sup>(3)</sup>, C. Mora Palma<sup>(3)</sup>, J. Sánchez del Pozo<sup>(4)</sup>, E. Özsü<sup>(5)</sup>, A. González Vergaz<sup>(6)</sup>, J. Ramírez Fernández<sup>(7)</sup>, A. Calañas Continente<sup>(8)</sup>, M. Marbán Calzón<sup>(9)</sup>, P.D. Lapunzina<sup>(1,2)</sup>, E. Vallespín<sup>(1,2)</sup>, I. González Casado<sup>(3)</sup>, K.E. Heath<sup>(1,2)</sup>, A. Campos Barros<sup>(1,2)</sup>.

<sup>(1)</sup> INGEMM, IdiPAZ, H. Universitario La Paz. Madrid;

<sup>(2)</sup> INGEMM, IdiPAZ, H. Universitario La Paz. Madrid y CIBERER (U753), ISCIII, Madrid. <sup>(3)</sup> Endocrinología Pediátrica, H. Universitario La Paz. Madrid, <sup>(4)</sup> Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, <sup>(5)</sup> Samsun Obstetrics and Children Hospital. Samsun, Turquía, <sup>(6)</sup> Hospital Severo Ochoa. Leganés, Madrid, <sup>(7)</sup> Hospital Príncipe de Asturias; Alcalá de Henares, Madrid, <sup>(8)</sup> Hospital Reina Sofía. Córdoba, <sup>(9)</sup> Hospital La Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real.

#### Introducción:

El diagnóstico molecular mediante técnicas tradicionales del espectro clínico del hipopituitarismo congénito (HIPC), incluyendo deficiencia aislada de GH (DAGH), deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (DCHH), displasia septo-óptica (DSO) e hipogonadismo hipogonadotropo congénito (HHC), presenta una muy baja tasa de éxito diagnóstico debido al elevado número de genes implicados, la heterogeneidad clínica y genética y un patrón de herencia oligogénica en numerosos casos.

#### Objetivos:

1. Evaluar la utilidad de técnicas de secuenciación masiva dirigida para identificar los determinantes genéticos del HIPC en pacientes con DCHH, DSO o DAGH con anomalías hipofisarias.
2. Explorar la frecuencia de etiología digénica/oligogénica en estas entidades, así como el solapamiento con genes implicados en HHC y holoprosencefalia (HPE).

#### Métodos:

Sujetos: 117 pacientes diagnosticados de DCHH, DSO o DAGH. Análisis mediante el panel de NGS



HIPOPIT.V1, que incluye 50 genes implicados en DCHH/DSO/HHC/HPE y 23 genes candidatos implicados en vías de señalización asociadas, sin descripción patológica conocida en humanos. La anotación y predicción de patogenicidad de variantes se ha realizado mediante bases de datos y herramientas bioinformáticas públicas y de pago.

#### Resultados:

Hemos completado el análisis de 78 pacientes (59 con DCHH, 17 con DSO, 2 con DAGH). En 12 de ellos (15,4%) hemos identificado las variantes patogénicas causales (9 con DCHH y 2 con DSO), mientras que en otros 23 (29,5%) hemos detectado variantes posiblemente patogénicas. 21 pacientes (26,9%) presentan variantes relevantes en varios genes, muchos clásicamente implicados en HHC (FGFR1, FGF8, PROKR2, SEMA3A, GNRH1, CHD7, LEPR) y en HPE (GLI2, ZIC2, CDON, PTCH1, EYA4). Destaca la frecuencia de detección de variantes relevantes en GLI2, tradicionalmente implicado como base molecular de la HPE tipo 9.

#### Conclusiones:

Nuestros resultados han permitido identificar posibles determinantes genéticos de la enfermedad en el 44,9% de los casos analizados. Asimismo, sugieren una probable etiología oligogénica en el 26,9% de pacientes afectados de DCHH/DSO/DAGH y confirman un amplio solapamiento genético entre las distintas patologías del espectro clínico del HIPC. La aplicación de técnicas de secuenciación masiva dirigida mejora significativamente el diagnóstico del HIPC y confirma una elevada incidencia de etiología oligogénica.

#### O1/d2-007 Diabétes

##### ESTUDIO COMPARATIVO DE MICROBIOTA INTES-TINAL EN PACIENTES CON DM TIPO1, MODY2 Y CONTROLES SANOS Y SU RELACIÓN CON NIVE-LES DE GLUCEMIA Y PERMEABILIDAD INTES-TINAL

B M Martín Tejedor<sup>1</sup>, I Leiva Gea<sup>2</sup>, L Sánchez-Alcoholado<sup>2</sup>, I Moreno-Indias, JP López-Siguero<sup>1</sup>, MI Queipo Ortuño<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Materno-Infantil (Hospital Regional Uni-versitario, Málaga). <sup>(2)</sup>Instituto de investigación bio-médica de Málaga (IBIMA)

#### Introducción:

La relación entre microbiota intestinal y DM1 ha sido demostrada tanto en modelos animales como huma-nos, pero el papel que juega aún es desconocido. También se ha observado un aumento de permeabi-lidad intestinal en DM1 relacionada con la microbiota. Hasta el momento la microbiota en MODY2 no ha sido analizada, siendo el objetivo de este estudio comparar la microbiota entre DM1, MODY2 y sanos, y relacionar-la con niveles de glucemia y permeabilidad intestinal.

#### Material y Métodos:

Se seleccionaron 15 pacientes con DM1, 15 con

MODY2 y 13 controles sanos, pareados por sexo, edad, raza, parto, lactancia y niveles de hemoglo-bina glicosilada en los diabéticos. Se analizó la mi-crobiota intestinal por pirosecuenciación masiva y la permeabilidad intestinal por la medición de zonulina.

#### Resultados:

Hemos encontrado diferencias en la microbiota de los tres grupos ( $p < 0.05$ ), con menor diversidad en DM1, que en MODY2 y menor en éstos que en sanos. En DM1 hay aumento de los géneros Bacteroides, Rumi-nococcus, Veillonella, Blautia y Streptococcus y una disminución de Faecalibacterium y Lachnospira, así como un ratio Firmicutes/Bacteroidetes disminuido. Mientras que en MODY2 hay un aumento de Prevotella con una disminución en Ruminococcus y Bac-teroides. La abundancia relativa de Blautia y el ratio Firmicutes/Bacteroidetes se correlacionaron posi-tivamente con HbA1c en DM1. En MODY2, la HbA1c se correlacionó negativamente con la abundancia de Ruminococcus. Además, la permeabilidad intes-tinal estaba aumentada en DM1 y MODY2, con corre-lación positiva entre la zonulina y la abundancia de Bacteroides y Veillonella y una correlación negativa con Faecalibacterium en DM1, así como una correla-ción positiva entre zonulina y Prevotella en MODY2.

#### Conclusiones:

Las diferencias encontradas en la microbiota intestinal de los tres grupos sugieren la existencia de un micro-bioma autoinmune, así como que la hiperglucemia modifica la microbiota. En MODY2 hay predominio de bacterias degradadoras de mucina y pérdida de bac-terias productoras de butirato. Mientras que DM1 pre-senta predominio de Bacteroidetes y un aumento en la proporción de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta distintos a butirato. Ambos grupos de diabéticos tienen la permeabilidad intestinal aumenta-da, lo que pone a MODY en el punto de mira.

#### O1/d2-008 Misceláneas

##### LA GRASA RENAL, UN NUEVO INDICADOR DE RIES-GO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS PREPUBERALES

J Bassols Casadevall<sup>1</sup>, JM Martínez Calcerrada<sup>2</sup>, F. Díaz Roldán<sup>1</sup>, S. Xargay Torrent<sup>1</sup>, A. Prats Puig<sup>3</sup>, G. Carreras Badosa<sup>1</sup>, E. Lizarraga Mollinedo<sup>1</sup>, L. Ibáñez<sup>4</sup> A. López Bermejo<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDI-BGI). <sup>(2)</sup>Instituto de Medicina Legal de Catalunya. Gi-rona. <sup>(3)</sup>Escola Universitària de la Salut i Esport (EU-SES). Girona. <sup>(4)</sup>Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

#### Introducción:

La asociación entre el aumento de grasa abdomi-nal y el riesgo cardiovascular (RCV) ha sido am-pliamente descrita; sin embargo se desconoce la distribución exacta de la grasa que mejor explica esta asociación.

**Objetivo:**

Estudiar la relación de diferentes depósitos de grasa (grasa renal, subcutánea y preperitoneal) con el grosor de la íntima-media carotídea (GIMc, un marcador de RCV) en niños prepuberales con distintos grados de obesidad con el fin de identificar potenciales marcadores, de fácil determinación, que puedan ser usados para prevenir el desarrollo y progresión de enfermedad cardiovascular en niños.

**Materiales y métodos:**

Estudio transversal en 702 niños asintomáticos prepuberales caucásicos de edad media 8.3 años (418 con peso normal, 142 con sobrepeso y 142 con obesidad). Se midió la grasa renal, subcutánea y preperitoneal y el GIMc mediante ecografía de alta resolución, así como diversos parámetros clínicos y metabólicos: índice de masa corporal, presión arterial sistólica, resistencia a la insulina (HOMA-IR), triglicéridos, adiponectina de alto peso molecular (APM) y proteína C reactiva.

**Resultados:**

En los sujetos de estudio, el GIMc se asoció con todos los depósitos de grasa ( $p < 0.0001$ ). En niños con sobrepeso u obesidad, el GIMc se asoció específicamente con la grasa renal ( $r = 0.283$ ,  $p = 0.001$  y  $r = 0.271$ ,  $p = 0.001$ , respectivamente) lo cual fue confirmado en análisis multivariantes ajustando por parámetros antropométricos y metabólicos: la grasa renal, pero no otros depósitos de grasa, se relacionó independientemente con el GIMc en niños con sobrepeso u obesidad ( $\beta = 0.250$ ,  $p = 0.003$  y  $\beta = 0.254$ ,  $p = 0.002$ ) y explicó el 12.8% y 15.5% de su variabilidad, respectivamente. La grasa renal también fue el único depósito de grasa que se relacionó de manera independiente y negativa con la adiponectina de APM en niños con obesidad ( $\beta = -0.263$ ,  $p = 0.006$ ) y explicó el 22.8% de su variabilidad.

**Conclusiones:**

La grasa renal es el principal componente de distribución de grasa abdominal asociado con el GIMc, especialmente en niños con sobrepeso u obesidad, y representa así un biomarcador potencial para evaluar el riesgo cardiovascular en población pediátrica. El exceso de grasa renal podría causar daño vascular al regular negativamente la secreción de adiponectina.

**O1/d2-009 Misceláneas****CAMBIOS FÍSICOS Y ANALÍTICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS TRANSEXUALES BAJO TRATAMIENTO MÉDICO**

C Mora Palma, J. Guerrero Fernández, N. Itza Martín, AC. Barreda Bonis, A. Ortiz Villalobos, I. González Casado

Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Introducción:**

Debido a una mayor aceptación social y respaldo médico-legal, la incidencia de la transexualidad está aumentando en Pediatría, siendo crucial en el proceso de reasignación sexual la aplicación de un correcto tratamiento médico y el conocimiento/manejo de sus posibles consecuencias.

**Materiales y métodos:**

Se describen 43 pacientes transexuales (rango edad: 8,1-17,7 años), seguidos en los servicios de Endocrinología y Paidopsiquiatría de un hospital de tercer nivel en los últimos 2,7 años. El 49% son sujetos FtM, 49% MtF y un caso sexo neutro. De ellos, 31 pacientes (72%) reciben tratamiento: 15 pacientes (48%) Bloqueo puberal (BP) y Terapia Hormonal Cruzada (THC), 12 pacientes (39%) BP y 4 pacientes (13%) THC exclusivamente.

**Objetivo:**

Presentar la evolución de las características físicas y analíticas de pacientes pediátricos transexuales con BP y/o THC.

**Resultados:**

El BP fue iniciado entre los 10,8-16,1 años; encontrándose el 57% en Tanner V. Se emplean análogos de GnRH (mensual/trimestral). Se objetiva LH  $< 0,5$  mUI/ml y FSH  $2$  mUI/ml a los 3 meses, sin cambios en el hemograma ni en el perfil lipoproteico. El volumen testicular disminuyó en el 75% de MtF. La telarquia no avanza en los FtM en Tanner II-III. Cesan las erecciones en el 100% de MtF tras la primera dosis. La menstruación desaparece en los FtM tras una dosis del preparado mensual, con el trimestral transcurren dos ciclos menstruales.

	Voz	Vello corporal	Vello facial	Nuez	Piel	Acné	Composición corporal	Clítoris	Tamaño pene
<b>FtM</b> (testosterona) +/- Bloqueo Puberal	Aumento de la gravedad desde el tercer mes, modificación progresiva	Incremento del vello en brazos y piernas desde el tercer mes	Bigote escaso a los tres meses. Aumento significativo a partir de los 9 meses (aparición de vello en mentón y patillas)	Se comienza a visualizar a partir de los 9-12 meses	Piel más grasa desde el tercer y sexto mes	No severo. Aumento progresivo desde el tercer mes (en espalda y facial)	Aumento de la musculatura desde el 6º-9º mes (Relación con actividad anaeróbica)	Aumento progresivo desde el tercer mes (Relación con valores sanguíneos de testosterona)	-
<b>MtF</b> (estrógenos) + Bloqueo puberal	Si el paciente presenta voz grave no revierte ni se suaviza	Disminución del vello de brazos y piernas desde el tercer mes	Disminución del vello facial desde los 3-6 meses		Piel más suave desde el tercer mes	Ligera mejoría si existen antecedentes de acné	Aumento del diámetro de la cadera desde el 6 mes	-	No se modifica