

COMUNICACIONES ORALES

XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Santander, 9-12 de Mayo de 2012

PREMIO FSEEP A LA MEJOR COMUNICACIÓN (INVESTIGACIÓN CLÍNICA).

O1/d2-001

BUENA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON rhGH DE PACIENTES CON HIPOCRECIMIENTO POSTNATAL ASOCIADO A MUTACIÓN EN HETEROLOGOSIS DE IGFALS.E. Gallego Gómez¹, J. Sánchez Del Pozo¹, J. Cruz Rojo¹, A. Gómez Núñez², R. Gracia Bouthelier³, A. Campos Barros⁴.⁽¹⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid⁽²⁾ INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), IdiPAZ, UAM, Hosp. Univ. La Paz. Madrid⁽³⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hosp. Univ. La Paz. Madrid⁽⁴⁾ INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), IdiPAZ, UAM, Hosp. Univ. La Paz; Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades Raras (CIBERER) Madrid.**Introducción:**

Estudios recientes han revelado que mutaciones de IGFALS (16p13.3) representan el defecto molecular más frecuente en pacientes con déficit primario de IGF-I, sugiriendo asimismo, que la haploinsuficiencia de ALS puede representar un factor etiológico en el hipocrecimiento postnatal asociado a déficit moderado de IGFI.

Objetivo:

Investigar si los pacientes con mutaciones en heterocigosis de IGFALS pueden beneficiarse del tratamiento con rhGH.

Sujetos de estudio:

Se presenta el caso de 3 hermanos (2M+1V), que presentan la mutación p.R493H de IGFALS en hete-

rocigosis, con déficit del crecimiento postnatal asociado a niveles disminuidos de IGF-I cuyos datos clínicos se resumen en la tabla adjunta.

Conclusiones:

El tratamiento con rhGH aumenta los niveles circulantes de IGF-I y ALS e incrementa la velocidad de crecimiento en los pacientes estudiados que presentan la mutación p.R493H de IGFALS. Estos datos iniciales sugieren que el tratamiento con rhGH puede compensar la haploinsuficiencia de ALS en pacientes con mutaciones de IGFALS en heterocigosis e hipocrecimiento postnatal.

	CASO 1	CASO 2	CASO 3
Sexo	M	V	M
Edad gestacional	37 sem	40 sem	37 sem
PRN (g) (DE)	1680 (-2,78)	3000 (-0,95)	1900 (-2,28)
Talla nac. (cm) (DE)	41 (-3,98)	48 (-1,47)	43 (-2,92)
Edad (a) y talla (DE) 1ª consulta	3,8 -3,15	7,2 -3,17	1,3 -3,23
trat. con rhGH (*)	desde 8a	desde 10a 5m	desde 4a
Edad cron. (últ. rev.)	13a 10m	11a 3m	8a 1m
Edad ósea	14a	10a	7a
Talla (cm) (DE) (últ. rev.)	149,9 (-1,55)	128,3 (-2,73)	123,5 (-1,0)
IGF-I (ng/ml) (DE) (pre-tratamiento.)	56,7 (-1,97)	57,1 (-2,51)	38,7 (-2,90)
IGF-I (ng/ml) (DE) (en tratamiento)	610 (+0,88)	190 (-0,77)	209 (+0,74)
ALS (mU/ml) (pretrat.) (% controles)	ND	1140 (59%)	ND
ALS (mU/ml) (en tratamiento) (% controles)	2219 (120%)	1534 (79,4%)	1833 (99%)
Vel. crec. (en trat.) (cm/año)	5,21	8,17	7,36
Mutación IGFALS	p.R493H	p.R493H	p.R493H
Pico secreción GH (ng/ml)	5,7 / 7,1	17,8 / 9,65	ND
Test gener. IGF-I (***) (ng/ml) (DE)	ND	basal: 57,1 (-2,5) post: 109 (-1,0)	ND

(*): 0,03 mg/kg/d; (**): 0,03 mg/kg/d rhGH x 5 días, realizado antes del tratamiento.

Crecimiento

O1/d2-002

LA DESNUTRICIÓN IN UTERO PROGRAMA LA EXPRESIÓN DE GENES LIPOGÉNICOS EN LA SEGUNDA GENERACIÓN FILIAL: PAPEL POTENCIAL DE LOS MECANISMOS EPIGENÉTICOS.D. Martínez Pérez⁽¹⁾, S. Ribo Gene⁽¹⁾, C. Daviaud⁽²⁾, V. W. Bloks⁽³⁾, T. Pentinat Pelegrin⁽¹⁾, J. Cebria Romeo⁽¹⁾, R. Diaz Naderi⁽⁴⁾, T. Plosch⁽³⁾, J. Tost⁽²⁾, M. Ramon krauel⁽⁴⁾, J. C. Jimenez-Chillaron⁽¹⁾.

(¹) *Fundació Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona;* (²) *Centre National de Génotypage, Evry, France;* (³) *Department of Pediatrics, University.*

Introducción:

El retraso del crecimiento intrauterino (CIR)-bajo peso al nacer aumenta el riesgo de padecer diabetes de tipo 2 varias décadas más tarde. Además, existen evidencias que demuestran que la programación fetal de la diabetes tiene un efecto transgeneracional y puede manifestarse incluso en la siguiente generación filial, F2.

Previamente, hemos desarrollado un modelo murino de retraso del crecimiento intrauterino mediante desnutrición de la hembra gestante. Los ratones expuestos a desnutrición *in utero* (CIR-F1) y desarrollan intolerancia a la glucosa y alteraciones del metabolismo lipídico hepático cuando alcanzan la edad adulta. Posteriormente, demostramos que la intolerancia a la glucosa se hereda en la siguiente generación filial, F2, a través de la línea paterna, potencialmente mediante mecanismos epigenéticos.

Material y métodos/Objetivos:

Nuestro objetivo es explorar si la desnutrición *in utero* en la primera generación filial programa, permanentemente, la expresión de genes lipogénicos en la segunda generación filial (CIR-F2), mediante mecanismos epigenéticos.

Para ello, analizamos la expresión (PCR cuantitativa a tiempo real) y la metilación del DNA de la región promotora (Piro-Secuenciación) de genes que regulan la lipogénesis hepática.

Resultados:

Demostramos que la expresión de genes lipogénicos (*Fasn*, *Acc1*, *Acc2* y *Scd1*) disminuyó de manera significativa en hígados de ratones adultos CIR-F2 (Tabla 1). Esta reducción se explica, en parte, por un descenso, también significativo, de los factores de transcripción *Srebf1* y *Lxra* (Tabla 1). Este efecto es específico, pues la expresión de genes que regulan la oxidación de ácidos grasos no cambió (*Cpt1a*, *Cpt1c*, *Cpt2*).

Aquí hipotetizamos que la expresión *Srebf1-Lxra* en ratones CIR-F2 está regulada, en parte, por modificaciones del patrón de metilación de DNA. La metilación de los promotores de *Fasn* y *Srebf1* es normal en ratones CIR-F2 (Tabla 2). Sin embargo, la metilación del promotor de *Lxra* está significativamente alterada. Notablemente, esta marca epigenética está presente en las muestras de esperma de sus progenitores, CIR-F1.

Conclusión:

Este estudio apoya la hipótesis de que la nutrición

prenatal puede inducir cambios epigenéticos en las células de la línea germinal masculina, que se pueden heredar en la siguiente generación y explicar, en parte, los efectos transgeneracionales inducidos por factores ambientales.

	Expresión génica, hígado	Expresión génica, hígado
	Control	CIR-F2
Fasn	1 +/- 0.20	0.4 +/- 0.12*
Acc1	1 +/- 0.19	0.6 +/- 0.10*
Acc2	1 +/- 0.20	0.6 +/- 0.11
Scd1	1 +/- 0.11	0.4 +/- 0.08*
Srebf1	1 +/- 0.25	0.3 +/- 0.04*
Lxra	1 +/- 0.07	0.7 +/- 0.05*

Tabla 1. Expresión génica. *P<0.05.

	Metilación del DNA (%) Hígado	Metilación del DNA (%) Hígado	Metilación del DNA (%) Esperma	Metilación del DNA (%) Esperma
	Control	CIR-F2	Control	CIR-F1
Fasn	3.2 +/- 0.30	3.0 +/- 0.13	n.d.	n.d.
Srebf1	5.6 +/- 0.30	5.4 +/- 0.35	n.d.	n.d.
Lxra	9.1 +/- 0.47	7.2 +/- 0.29*	6.1 +/- 0.54	4.8 +/- 0.27*

Tabla 2. Metilación de DNA. *P< 0.05. n.d. No determinado.

O1/d2-003

SÍNDROME METABÓLICO Y DISFUNCIÓN ENDOCELULAR EN UNA POBLACIÓN NACIDA PEQUEÑA PARA LA EDAD GESTACIONAL: INFLUENCIA DEL CRECIMIENTO ESPONTÁNEO Y DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO.

A. De Arriba Muñoz (¹), M. Domínguez Cajal (¹), J.I. Labarta Aizpún (²), J.I. Perales Martínez (¹), E. Mayayo Dehesa (²), Á. Ferrández Longás (³)

(¹) *Hospital de Barbastro, Pediatría,* (²) *Hospital Universitario Infantil Miguel Servet, Unidad Endocrinología Pediátrica,* (³) *Fundación Andrea Prader, Zaragoza.*

Introducción:

La incidencia de recién nacidos PEG ha aumentado en los últimos años. Nacer PEG se asocia con síndrome metabólico (SM) y enfermedad cardiovascular de adulto.

Objetivo:

Evaluar la presencia de factores predictivos de SM y enfermedad cardiovascular en una población nacida PEG y su relación con el crecimiento espontáneo y el tratamiento con rhGH.

Material y métodos:

Estudio transversal en 269 pacientes: 181 niños PEG (95PEG con rhGH y 86PEG con *catch-up* espontáneo) y una población control (n=88) nacidos adecuados a la edad gestacional. Se clasifican en prepuberales y puberales según estadios de Tanner. Parámetros analizados: auxología perinatal y en la exploración, TA, ecografía carotídea (índice íntima-

media) y marcadores analíticos de SM (metabolismo lipídico e hidrocarbonado). En grupo PEG con rhGH estudio longitudinal del metabolismo hidrocarbonado (n=89). Estudio estadístico mediante SPSS v15.0. Significación p<0.05.

Resultados:

(Tablas 1 y 2): En grupo prepuberl, los PEG con *catch-up* espontáneo presentan valores de TAsistólica, TAdiastólica, índice íntima-media carotideo, insulina, insulina/glucosa e índice HOMA superiores de forma estadísticamente significativa respecto a los PEG con rhGH y al grupo control. En grupo puberal resultados similares (salvo para TAdiastólica), añadiéndose un SDS peso y SDS IMC significativamente superior en los PEG con *catch-up* espontáneo respecto a los PEG con rhGH y al grupo control (Tabla 1). El índice íntima-media carotideo se correlaciona de forma negativa con peso y longitud al nacimiento y positiva con edad, peso, IMC, TAsistólica, TAdiastólica, triglicéridos, LDL-colesterol, insulina e índice HOMA. No se han encontrado alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en estudio longitudinal analítico (Tabla 2).

Conclusiones:

1. Los niños PEG con *catch-up* espontáneo muestran menor sensibilidad a la insulina, determinada por relación insulina/glucosa e índice HOMA, que la población PEG tratada con rhGH.
2. Los niños PEG con *catch-up* espontáneo muestran ya desde la infancia signos ecográficos de disfunción endotelial, indicativos de mayor riesgo cardiovascular, que persiste en la pubertad.
3. Los niños PEG con rhGH no presentan signos ecográficos de disfunción endotelial en relación a la población control.
4. En los niños PEG sin *catch-up* espontáneo, el tratamiento con rhGH no produce alteraciones en ninguno de los parámetros estudiados evaluadores de SM.

Tabla 1. Datos de exploración física, TA sistólica, TA diastólica, índice íntima-media carotídea y metabolismo hidrocarbonado.

EDAD	GRUPO	PREPUBERAL			PUBERAL		
		N	MEDIA	p	N	MEDIA	p
SDS PESO	PEG CON rhGH	54	7.37±2.01	***	41	13.02±1.44	n.s.
	PEG CON CATCH-UP	55	5.75±1.95		31	13.03±1.49	
	CONTROLES	58	5.57±2.01		30	12.87±1.43	
SDS IMC	PEG CON rhGH	54	-1.46±0.39	n.s.	41	-0.95±0.83	***
	PEG CON CATCH-UP	55	-0.9±1.05		31	0.6±1.44	
	CONTROLES	58	-0.13±0.94		30	-0.33±0.82	
TA SIST	PEG CON rhGH	54	93.5±9.04	***	41	106.4±10.98	***
	PEG CON CATCH-UP	55	101.0±10.44		31	112.5±9.24	
	CONTROLES	58	100.2±11.35		30	101.4±12.07	
TA DIAST	PEG CON rhGH	54	54.5±7.21	***	41	61.8±7.06	n.s.
	PEG CON CATCH-UP	55	59.7±8.69		31	62.1±8.31	
	CONTROLES	58	57.6±8.31		30	58.1±9.54	
INDICE ÍNTIMA-MEDIA	PEG CON rhGH	54	0.34±0.05	***	41	0.34±0.05	***
	PEG CON CATCH-UP	55	0.41±0.09		31	0.42±0.09	
	CONTROLES	58	0.32±0.05		30	0.34±0.05	
INSULINA	PEG CON rhGH	54	6.26±4.9	**	41	9.34±5.91	**
	PEG CON CATCH-UP	55	8.56±5.02		31	12.85±5.47	
	CONTROLES	58	5.75±2.01		30	12.87±1.43	
INSULINA/GLUCOSA	PEG CON rhGH	54	0.07±0.06	**	41	0.10±0.06	*
	PEG CON CATCH-UP	55	0.11±0.06		31	0.15±0.06	
	CONTROLES	58	0.06±0.07		30	0.10±0.06	
ÍNDICE HOMA	PEG CON rhGH	54	1.3±1.02	*	41	1.99±1.42	*
	PEG CON CATCH-UP	55	1.75±1.07		31	2.71±1.20	
	CONTROLES	58	1.14±1.33		30	1.88±2.00	

n.s. No significativo. * p<0.05. ** p<0.01. *** p<0.001

Tabla II. Estudio longitudinal analítico del metabolismo hidrocarbonado.

	N	PREPUBERAL		p	N	PUBERAL		p
		MEDIA Sin rhGH	MEDIA (2.34 años rhGH)			MEDIA Sin rhGH	MEDIA (4.65 años rhGH)	
GLUCOSA	49	80.93±8.44	83.16±9.23	n.s.	40	83.57±8.48	84.45±8.50	n.s.
INSULINA	49	5.59±6.43	6.22±4.95	n.s.	40	8.74±8.53	9.46±5.94	n.s.
INSULINA/GLUCOSA	49	0.06±0.07	0.07±0.06	n.s.	40	0.10±0.09	0.11±0.06	n.s.
HOMA	49	1.14±1.33	1.31±1.04	n.s.	40	1.88±2.00	2.01±1.43	n.s.

n.s. No significativo.

O1/d2-004

DESARROLLO NEUROCOGNITIVO DE NIÑOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG) POR CRECIMIENTO INTRAUTERINO RESTRINGIDO (CIR).

B. Puga González ⁽¹⁾, A. Ferrández Longás ⁽¹⁾, A. de Arriba Muñoz ⁽²⁾, A. Romo Montejó ⁽³⁾, J. I. Labarta Aizpun ⁽³⁾, E. Mayayo Dehesa ⁽³⁾.

⁽¹⁾ Centro Andrea Prader, Zaragoza, ⁽²⁾ Hospital Obispo Polanco, Servicio de Pediatría, Teruel, ⁽³⁾ Hospital Infantil Universitario "Miguel Servet", Secciones de Endocrinología Pediátrica y Neonatología, Zaragoza.

Introducción:

El CIR supone *per se* un riesgo para el desarrollo neurocognitivo del recién nacido PEG. Un 28% de estos niños presenta un CI de ≤ 2 DS. Para comprobarlo hemos estudiado 233 casos, entre 1 y 18 años de edad, controlados desde el año 2000 hasta hoy día.

Objetivo:

Análisis genético de los elementos reguladores *enhancer* localizados en el flanco 5' de *SHOX* en pacientes con DLW y TBI sin defecto molecular conocido.

Metodología:

Se aplicaron anualmente los tests de Brunet-Lézine (hasta los 2 años); McCarthy (3-6 años); WISC (7 a 15 años) y WAIS (de 16 a 18 años), por la misma psicóloga, comparando los resultados con los de un estudio longitudinal y expresando las diferencias en Desviaciones Estándar (SDS).

Resultados:

Grupo *Catch-up* +, n 80: de los 9 subgrupos analizados en la 1ª visita el de 2,2+2,2 años (n=5) mostró un CI de 0,1±0,8 DS que pasó a -1,0±0,5 DS a los 10,4±2,1 años. Un subgrupo de 23 pasó de -0,3±1,1 DS a los 4,9±3,0 años a -0,6±1,1 DS a los 10,2±2,8 años. En 15 niños el CI pasó de -0,1±1,0 DS a los 4,2±2,8 años a -0,4±1,0 DS a los 10,5±2,7 años. Todos mostraron un discreto empeoramiento del CI a partir de los 9-10 años.

Grupo *Catch-up* -, n 153: La Tabla muestra valores que son inferiores a los del grupo *Catch-up* + a

edades similares, llegando el CI de -0,9 a -2,6 DS posteriormente.

Es remarcable que todos, de ambos grupos, presentan déficit de atención.

Efecto de la GH sobre la evolución del CI (63 GH+, 116 GH-). Comparando el CI en 63 casos *Catch-up* – GH+ con 116 *Catch-up* – GH-, comprobamos que la GH no evita el deterioro del CI tras varios años de observación. Ni la edad de inicio con GH, ni la intensidad del retraso influyen en el deterioro del CI.

Conclusión:

El CIR afecta negativa y progresivamente al CI en casi 1/3 de los nacidos PEG. La administración de GH no evita este progresivo deterioro. La prevención del CIR nos parece la medida más importante para evitar esta situación.

O1/d2-005

IDENTIFICACIÓN DE UN NUEVO ENHANCER DEL GEN SHOX MEDIANTE LA CARACTERIZACIÓN DE UNA DELECCIÓN FRECUENTE EN PAR1 EN PACIENTES CON DLW Y TBI.

S. Benito Sanz ⁽¹⁾, J.L. Royo ⁽²⁾, E. Barroso ⁽¹⁾, A.C. Barreda Bonis ⁽³⁾, P. Li ⁽⁴⁾, I. González Casado ⁽³⁾, R. Gracia ⁽³⁾, J.R. Lupski ⁽⁴⁾, Á. Campos Barros ⁽¹⁾, J. L. Gómez Skarmeta ⁽²⁾, K. E. Heath ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Instituto de Genética Médica y Molecular, Hospital Universitario La Paz y CIBERER, ISCIII, Madrid, ⁽²⁾ CABD, Sevilla, ⁽³⁾ Servicio de Endocrinología Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid, ⁽⁴⁾ Dept. of Molecular & Human, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, EE.UU.

Introducción:

El gen *SHOX* está localizado en la región pseudoautosómica 1 (PAR1) y codifica un factor de transcripción implicado en el crecimiento humano. Se han identificado en sus flancos 3' y 5', un total de seis elementos reguladores de la transcripción de *SHOX*, tipo *enhancer*. Deleciones de *SHOX* o de sus elementos *enhancer*, duplicaciones de *SHOX* o mutaciones puntuales, pequeñas inserciones o deleciones en *SHOX* se han observado en ~60% de los casos con discondrosteosis de Leri-Weill (DLW) y en ~2-5% de los casos con talla baja idiopática (TBI).

Objetivo:

Identificar y caracterizar el defecto molecular de aquellos casos con DLW o TBI sin defecto molecular conocido.

Metodología y pacientes:

La cohorte a estudio está formada por casos nuevos y reevaluados, consta de 132 índices con DLW y

576 con TBI, todos ellos sin mutaciones en *SHOX*. Se analizaron alteraciones en PAR1 mediante MLPA. Las alteraciones se caracterizaron mediante un MLPA de diseño propio, *array-CGH* y secuenciación del punto de ruptura. Posteriormente, se buscaron las regiones evolutivamente conservadas (ECR) en la secuencia delecionada y se analizó su función mediante el ensayo *Chromosome Conformation Capture* (3C) en alas de pollo y ensayo de luciferasa en células osteogénicas humanas (U2OS).

Resultados:

Hemos identificado una deleción de pequeño tamaño en el flanco 3' de *SHOX* en un total de 34 índices (22 DLW y 12 TBI). Esta deleción es idéntica en todos ellos, presentando los mismos puntos de ruptura y un tamaño exacto de 47543pb. El ensayo 3C nos reveló la interacción física entre uno de los ECRs, ECR1, y el promotor de *SHOX*. Estos resultados se confirmaron mediante el ensayo de luciferasa en células osteogénicas, lo que demuestra que la región ECR1 presenta actividad *enhancer* del gen *SHOX*.

Conclusiones:

1. Se ha observado la primera deleción frecuente de PAR1 de 47543pb en pacientes con DLW y TBI. 2. Se ha identificado un nuevo *enhancer* de la transcripción de *SHOX*, localizado en la región delecionada en el flanco 3' de *SHOX*. 3. Nosotros proponemos que la pérdida de dicho *enhancer* podría explicar el mecanismo patogénico de la DLW y TBI en estos pacientes.

O1/d2-006

AMPLIACIÓN DEL ESPECTRO MUTACIONAL EN LA DISPLASIA ACROMESOMÉLICA TIPO MAROTEAUX.

L. Castro Feijóo ⁽¹⁾, D. Torrecilla Cillero ⁽²⁾, J. Barreiro Conde ⁽¹⁾, E. Guillén Navarro ⁽³⁾, H. Journal ⁽⁴⁾, E. Wake-ling ⁽⁵⁾, B. Jiménez Mosquera ⁽²⁾, P. Cabanas Rodríguez ⁽¹⁾, C. Heredia Ramírez ⁽¹⁾, R. Leis Trabazo ⁽¹⁾, M. Pombo Arias ⁽¹⁾, L. Loidi Fernández de Troconiz ⁽²⁾.

⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia, Hospital Clínico Universitario y Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España, ⁽²⁾ Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Santiago de Compostela, España, ⁽³⁾ Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España, ⁽⁴⁾ Centre Hospitalier Bretagne Atlantique, Vannes, Francia, ⁽⁵⁾ North West London Hospitals NHS Trust, Harrow, Reino Unido.

La displasia acromesomélica tipo Maroteaux (OMIM 602875) es una enfermedad autosómica recesiva rara (1/1.000.000). Se caracteriza por una extrema talla baja desproporcionada. La alte-

ración en el crecimiento comienza postnatalmente, pudiendo ser ya evidente al año de edad. Esta displasia ósea está causada por mutaciones en el gen del receptor B del péptido natriurético (**NPR2**) **identificado en el año 2004. Hasta la fecha se han descrito un total de 21 mutaciones diferentes encontradas en 21 familias.**

Objetivo:

Confirmación genética del diagnóstico clínico de displasia acromesomélica tipo Maroteaux (DAM) e identificación de las mutaciones causales en el gen *NPR2*.

Pacientes y Métodos:

Se estudiaron 19 individuos pertenecientes a 4 familias no relacionadas entre sí, cinco de ellos con sospecha clínica y radiológica de DAM. Se amplificó por PCR los 19 exones y las regiones intrónicas flanqueantes del gen *NPR2* para su posterior secuenciación.

Resultados:

En todos los casos se confirmó genéticamente la DAM: Se encontraron 5 mutaciones diferentes en el gen *NPR2*, todas ellas descritas por primera vez en este trabajo. Los pacientes de las familias 1, 2 y 4 son homocigotos y el paciente de la familia 3 es heterocigoto compuesto de dos mutaciones (tabla). Se confirmó, a su vez, que los padres de los pacientes eran portadores heterocigotos de las mutaciones y se pudo establecer el estado de portador en algunos de los familiares.

Conclusiones:

- En todos los casos se confirmó el diagnóstico de DAM y ninguna de las mutaciones encontradas en *NPR2* había sido descrita anteriormente.
- La confirmación genética de DAM y la identificación de las mutaciones responsables es imprescindible para dar un adecuado asesoramiento genético y realizar un eventual diagnóstico prenatal.
- Estos resultados amplían de forma notable el espectro de mutaciones en el gen *NPR2* ya que representan cerca del 20% del total conocido.

F	ED	Fenotipo DAM	Mutación cDNA	Mutación proteína
1	34a	+	[c.494del] + [c.494del]	p.Arg165LeufsX80
1	35a	+	[c.494del] + [c.494del]	p.Arg165LeufsX80
2	6a 3m	+	[c.1330del] + [c.1330del]	p.Asp444ThrfsX33
3	1a3m	+	[c.245T>C] + [c.2118C>A]	p.Leu82Pro + p.Asp706Glu
4	18a	+	[c.2548_2551del] + [c.2548_2551del]	p.Glu850LeufsX32

**O1/d2-007
PUNTOS DE CORTE DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) PARA LA DELGADEZ, SOBREPESO Y OBESIDAD.**

C. Fernández Ramos⁽¹⁾, I. Rica Etxebarria⁽³⁾, H. Lorenzo Garrido⁽²⁾, K. Vrotsou⁽⁴⁾, U. Aresti Goiriena⁽⁵⁾, E. Sánchez González⁽²⁾.

⁽²⁾ Servicio Pediatría, Hospital Universitario Basurto, Bilbao, ⁽³⁾ Endocrinología Infantil, Hospital Universitario Cruces, Vizcaya, ⁽⁴⁾ Unidad Investigación Hospital Universitario Basurto y Fundación Faustino Orbeagozo, Bilbao, ⁽⁵⁾ Unidad Investigación Hospital Universitario Cruces y Fundación Faustino Orbeagozo, Bilbao.

Introducción:

No existe unanimidad en los valores del IMC que representan obesidad o delgadez en la infancia. TJ Cole estableció unos estándares infantiles internacionales en base a los valores aceptados para las diferentes categorías en el adulto.

Objetivos:

Establecer el percentil que en nuestra población representa el punto de corte para delgadez grado 1 y 2, sobrepeso y obesidad según los criterios establecidos por TJ Cole.

Comparar los valores del IMC del Estudio Transversal de crecimiento de Bilbao y los publicados por TJ Cole (BMJ 2000 y 2007).

Metodología:

Datos de talla y peso del Estudio Transversal Bilbao 2000-2001(n:6.443 sujetos) para la elaboración de los percentiles de IMC por el método LMS. Obtención de los percentiles y posteriormente de valores de IMC en todas las edades que corresponden a un IMC de 17,18.5, 25 y 30 a los 18 años, comparando estos valores con los publicados por TJ Cole para estos mismos puntos de corte. Software LMSchartmaker Pro versión 2.54.

Resultados:

La tabla contiene los percentiles del Estudio Transversal Bilbao.

Los valores de IMC para obesidad en varones son más elevados desde los 8 años hasta los 17 años en la población de Bilbao. En el caso de las mujeres estos valores son más elevados a lo largo de toda la infancia para sobrepeso y para obesidad haciéndose similares a partir de los 12 años. Para delgadez 1 y 2 los valores son superponibles en ambos estudios en los dos sexos

Conclusiones:

Por ser los datos representativos de una población española proponemos sean utilizados como puntos de corte en los estudios epidemiológicos nacionales.

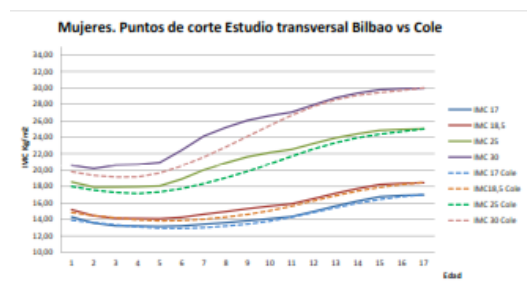
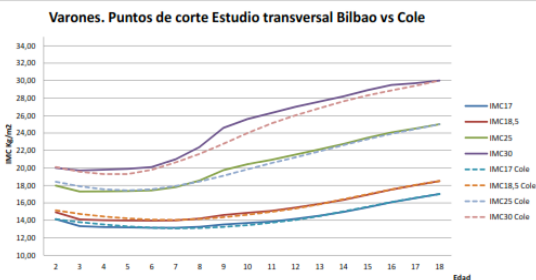
El período de estudio en el caso de Bilbao es más reciente por lo que los valores más elevados

en la época prepuberal pueden ser debidos al adelanto en los parámetros del rebote adiposo.

La tabla contiene los percentiles del Estudio Transversal Bilbao

	Delgadez 2 (IMC 17)	Delgadez 1 (IMC 18,5)	Sobrepeso (IMC 25)	Obesidad (IMC 30)
Varones	P 0,4	P 4	P 79	P 97,5
Mujeres	P 1,6	P 10	P 89	P 99

Representación gráfica de esos percentiles junto con los publicados por TJ Cole.



O1/d2-008 CURVAS DE PERÍMETRO CINTURA DE LA POBLACIÓN INFANTIL. ESTUDIO TRANSVERSAL BILBAO

C. Fernández Ramos ⁽¹⁾, I. Rica Etxebarria ⁽³⁾, H. Lorenzo Garrido ⁽²⁾, K. Vrotsou ⁽⁴⁾, U. Aresti Goiriena ⁽⁵⁾, E. Sánchez González ⁽²⁾

⁽²⁾ Servicio Pediatría, Hospital Universitario Basurto, ⁽³⁾ Endocrinología Infantil, Hospital Universitario Cruces, ⁽⁴⁾ Unidad Investigación Hospital Universitario Basurto y Fundación Faustino Orbeagozo, ⁽⁵⁾ Unidad Investigación Hospital Universitario Cruces y Fundación Faustino Orbeagozo

Introducción:

La utilidad del perímetro de cintura (PC) como predictor de riesgo metabólico ha sido probada ampliamente en adultos y en niños. Existen pocos trabajos con valores de referencia para este parámetro; la mayoría de ellos son antiguos y corresponden a población no española.

Objetivo:

Elaborar tablas y curvas de perímetro cintura en población general infantil para su empleo en la práctica clínica en la evaluación del estado nutricional. Comparar con los datos de otras poblaciones.

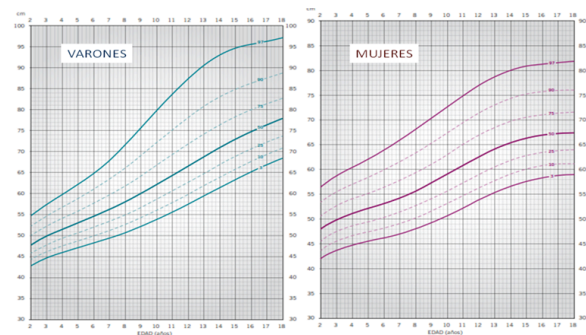
Establecer en una muestra representativa de la población el porcentaje en riesgo para los puntos de corte establecidos en el adulto por la *International Diabetes Federation* (IDF).

Metodología:

Medida del perímetro de cintura (cinta métrica inextensible en plano horizontal al suelo a nivel del punto medio entre el borde superior cresta iliaca y borde inferior última costilla al final de la espiración no forzada, sujeto en bipedestación sin ropa). Muestra 5.019 sujetos de 2 a 18 años pertenecientes al Estudio Transversal de Bilbao 2000-2001. Aplicación del método LMS para la construcción de las curvas percentiladas. Datos de otras poblaciones: estudio americano (Fdez JR, 1977, 1987), británico (McCarthy, 1988). Software LM Schartmaker Pro versión 2.54.

Resultados:

En las gráficas se representan las curvas percentiladas del perímetro de cintura para varones y mujeres de 2 a 18 años.



Los valores son inferiores a la población americana (nuestro P90 corresponde a su P75), similar a la británica pese a la diferencia generacional.

El 5 % de los varones y mujeres de 18 años de nuestra muestra tienen respectivamente un perímetro cintura > 94 cm o > 80 cm (criterio IDF), no sobrepasando este límite en ninguna edad inferior. Por lo tanto es el P95 para cada edad y sexo el que podría establecerse como percentil de riesgo.

Conclusiones:

Proponemos utilizar estos percentiles para establecer el punto de corte del perímetro de cintura que puede conllevar riesgo metabólico en la población española.

O1/d2-009 LA OBESIDAD MODIFICA EL RITMO DE MADURACIÓN ESQUELÉTICA Y EL PATRÓN DE CRECIMIENTO DEL NIÑO CON MÍNIMA INFLUENCIA SOBRE SU TALLA DEFINITIVA

F.J. Caballero Mora, G. Ángel Martos Moreno, J. Pozo Román, J. Argente Oliver

Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Investigación La Princesa, Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid, CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Introducción:

La presencia de obesidad en el niño modifica su ritmo y patrón de crecimiento, pero el papel que desempeñan el sexo, la etnia, el momento de instauración e intensidad de la obesidad o la existencia de hiperinsulinemia permanecen insuficientemente caracterizados así como su eventual influencia sobre la talla adulta.

Objetivos:

Describir el patrón de crecimiento y evaluar la fiabilidad del método de predicción de talla adulta de Bailey&Pinneau, basado en la maduración esquelética (Greulich&Pyle) en pacientes afectados de obesidad en relación con su edad, sexo, etnia, desarrollo puberal y niveles de insulinemia.

Pacientes y métodos:

Estudio retrospectivo de 673 pacientes con IMC > +2 DE (3,9±1,4), edad: 10,7±3,2 años (0,5-17,5), 49% niñas, 51% niños; 51,3% prepúberes, 48,7% púberes. Etnia caucásica 77,3%, hispana 18,3% y resto <2%.

Variables:

Edad cronológica, sexo, etnia, estadio puberal, edad ósea (EO, Greulich&Pyle) y predicción de talla adulta (Bailey&Pinneau), talla, IMC, talla diana (talla medioparental ±6,5 cm niños/niñas, respectivamente) y talla adulta (crecimiento < 1cm/año; n=114).

Resultados:

Los niños obesos mostraron una aceleración de la maduración esquelética (0,76±1,19 años; p<0,001), correlacionada positivamente con el grado de obesidad y los niveles de insulinemia (ambas p<0,001) e influida por el sexo (femenino:1,0±1,2 vs. masculino:0,6±1,2; p<0,001); la pubertad (prepúberes:0,9±1,2 vs. púberes:0,6±1,12; p<0,01) y la etnia (hispana: 0,9±1,1 vs. caucásica:0,7±1,2; p<0,05).

La talla estandarizada (DE) al diagnóstico superaba a la talla diana (+0,94±1,09 vs. -0,43±0,97 DE; p<0,001), sobreestimando el método B&P la talla final prevista (+0,23±1,26 DE) frente a la talla final alcanzada por los pacientes con crecimiento completado (-0,35±1,02 DE; p<0,001); aunque ésta fue discretamente superior a la talla diana (-0,56±1,07 DE; p<0,001). Estos hallazgos

fueron más evidentes en los pacientes de sexo masculino y etnia hispana (p<0,001), si bien éstos no mostraban incremento de la talla definitiva respecto a su diana.

Conclusiones:

1) La obesidad determina una aceleración de la maduración esquelética del niño que conlleva un aumento transitorio del crecimiento con mínima influencia sobre la talla adulta. 2) Esta aceleración de la maduración esquelética determina una sobreestimación de la talla adulta por el método de Bailey&Pinneau.

Diabetes

O2d2-010

REGISTRO DE DM1 EN ARAGÓN: 20 AÑOS DE SEGUIMIENTO

S. Conde Barreiro ⁽¹⁾, M. Rodríguez Rigual ⁽¹⁾, G. Bueno Lozano ⁽²⁾, M. P. Rodrigo Val ⁽³⁾, M. L. Compés Dea ⁽³⁾, J. Soria Aznar ⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, ⁽²⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario, Zaragoza, ⁽³⁾ Sección de Información e Investigación Sanitaria, Dirección General de Salud Pública de Aragón, ⁽⁴⁾ Centro de Salud de Chantrea, Pamplona

Introducción:

El Registro de DM1 en Aragón recoge los nuevos casos diagnosticados desde 1991 y nos permite realizar el estudio epidemiológico de la enfermedad en nuestra Comunidad Autónoma.

Objetivos:

Conocer las características epidemiológicas de la DM1 en Aragón y su evolución a lo largo del tiempo.

Material y métodos:

Población de estudio: Población menor de 15 años aragonesa. **Criterios de inclusión:** Diagnóstico de DM1 con edad inferior a 15 años y residencia en Aragón los 6 meses previos al diagnóstico. **Fuentes de información:** Fuentes primarias y secundarias, utilizando el método captura-recaptura. **Recogida de los datos:** Encuesta anual, recogiendo casos desde el 1 de enero de 1991 hasta el 31 de diciembre de 2010. **Variables registradas:** Identificación, sexo, fecha de nacimiento y diagnóstico, lugar de residencia, antecedentes familiares, presencia de cetoacidosis y HbA1c al debut. Confidencialidad basada en la LOPD 15/1999. Análisis estadístico con el software SPSS 15.0.

Resultados:

En el periodo estudiado se han notificado 569 ca-