

	Tiempo desde el diagnóstico tumoral al déficit (años ± DE)	Tiempo desde intervención hasta desarrollo del déficit (años ± DE)		
		CIRUGÍA (N=20; 60,6%)	RADIOTERAPIA (N=15; 45,5%)	QUIMIOTERAPIA (N=14; 42,4%)
DÉFICIT GH (N=16; 48,5%)	2,63±3,27	(N=7) 1,25±1,41	(N=4) 1,04±1,28	(N=3) 3,06±4,21
DÉFICIT TSH (N=12; 36,4%)	0,13±0,30	(n=6) 0,16±0,37	(N=0)	(N=0)
DÉFICIT ACTH (N=12; 36,4%)	0,14±0,29	(n=7) 0,17±0,34	(N=0)	(N=0)
DI (N=14; 42,4%)	0,10±0,17	(n=8) 0,08±0,20	(N=0)	(N=0)
SIADH (N=4; 12,5%)	2,00±3,92	(n=3) 0,00±0,00	(n=1) 6,93	(N=0)
SPS (N=6; 18,2%)	0,05±0,03	(N=6) 0,01±0,02	(N=0)	(n=1) 0,01
DÉFICIT GnRH (N=6; 18,2%)	1,72±1,82	(n=3) 1,28±1,96	(n=3) 2,04±1,35	(N=1) 0,74
Recurrencia (N=14; 42,4%)	1,01±1,21	(n=13) 0,68±0,83	(N=4) 1,32±1,52	(n=4) 1,25±1,55
2º tumor (N=2; 6,1%)	6,56±6,97		(n=2) 11,47±0,00	(N=2) 6,54±0,00
Muerte (N=9; 27,3%)	1,91±2,36	(n=7) 1,16±0,78	(n=4) 2,98±2,92	(n=5) 2,96±2,72

Tabla 1: Relación e intervalo de tiempo (años) entre el diagnóstico tumoral, las distintas modalidades de tratamiento y la aparición de déficits hormonales, recurrencia tumoral, segundos tumores y muerte. Abreviaturas: n (número de pacientes), DE (desviación estándar), 2º (segundo tumor), GH (hormona de crecimiento), TSH (tiroxina), ACTH (corticotropina), GnRH (gonadotropinas: FSH/LH), DI (diabetes insípida), SIADH (secreción inadecuada de hormona antidiurética), SPS (síndrome piedad de sal)

Tras la cirugía las alteraciones de la hormona antidiurética se produjeron inmediatamente tras la intervención, seguida de los déficits de TSH ($0,16\pm 0,37$ años) y ACTH ($0,17\pm 0,34$ años), de GH ($1,25\pm 1,41$ años) y de gonadotropinas ($1,28\pm 1,96$ años). Los que recibieron radioterapia presentaron déficit de GH a los $1,04\pm 1,28$ años y déficit de gonadotropinas a los $2,04\pm 1,35$ años tras la irradiación. Tras la administración de quimioterapia el déficit de gonadotropinas se produjo a los $0,74$ años y el de GH a los $3,06\pm 4,21$ años (tabla 1).

El 42,4% presentaron recurrencia, a expensas de craneofaringiomas y germinomas y con mayor riesgo tras cirugía. Se produjo de forma más precoz tras cirugía ($0,68\pm 0,83$ años) seguido de quimioterapia ($1,25\pm 1,55$ años) y de radioterapia ($1,32\pm 1,52$ años).

El craneofaringioma fue el tumor con peor talla al diagnóstico con $-0,77\pm 0,86$ DE ($p=0,024$) y en este tipo de tumores se observó una ganancia de peso respecto al peso registrado antes del diagnóstico de $1,27$ DE ($p=0,030$).

Conclusiones

Las alteraciones endocrinológicas son frecuentes en los tumores diencefálicos y tras su tratamiento, e incluso 24,2% ya las presentaban previamente. En cuanto a las manifestaciones clínicas al diagnóstico las más frecuentes son las alteraciones visuales y cefalea, y la endocrinopatía puede ser el único signo guía para el diagnóstico de los tumores diencefálicos. El tipo histológico, la localización y la modalidad de tratamiento determinan el riesgo para desarrollar estas complicaciones. Las deficiencias hormonales más prevalentes fueron la de GH y diabetes insípida.

O2/d2d3-018 Crecimiento

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y GENÉTICA DE DELECCIONES EN UNA NUEVA REGIÓN DE PAR1 EN PACIENTES CON DISCONDROSTEOSIS DE LÉRI-WEILL Y TALLA BAJA

Modamio Høybjør, S.¹; Benito Sanz, S.²; Skuplik, I.³; Díaz González, F.⁴; Barreda Bonis, A.C.⁵; Lucas Castro, E.⁶; Nevado, J.⁷; Proyecto Crecemos, C.C.⁸; Cobb, J.³; González Casado, I.⁵; Heath, K.E.⁹.

¹INGEMM, IdiPAZ y Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE) – ERN BOND, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ²INGEMM, IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII, Madrid, España; ³University of Calgary, Calgary, Canadá; ⁴INGEMM, IdiPAZ y UMDE–ERN BOND, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ⁵Servicio de Endocrinología Infantil y UMDE–ERN BOND, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ⁶INGEMM, IdiPAZ y UMDE–ERN BOND, Hospital Universitario la Paz, Madrid, España; ⁷INGEMM, IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz; CIBERER, ISCIII, Madrid, España; ⁸Hospitales nacionales, España, España; ⁹INGEMM, IdiPAZ y UMDE–ERN BOND, Hospital Universitario La Paz; CIBERER, ISCIII, Madrid, España.

Introducción

El gen *SHOX* está localizado en la región pseudoautosómica 1 (PAR1) de los cromosomas sexuales. Se identifican alteraciones en heterocigosis en *SHOX* o sus regiones reguladoras (enhancers) en el ~70% de pacientes con discondrosteosis de Léri-Weill (DLW) y el 2,5% de pacientes con talla baja idiopática. Por otra parte, las variantes bialélicas en *SHOX* causan una displasia más severa, la displasia mesomélica de Langer (DML). Hasta ahora se conocen ocho enhancers de *SHOX*, tanto en el flanco 5' como 3', implicados en su correcta expresión. Sin embargo, recientemente se ha postulado que hay una nueva región reguladora en PAR1, 3' de estos enhancers.

Objetivo

Caracterización clínica y genética de pacientes con deleciones en la nueva región de PAR1.

Cohorte

Un total de 15 pacientes de 13 familias (14 niños, 1 adulto) remitidos al Proyecto Crecemos (*SHOX*, Eli Lilly), presentan deleciones en la nueva región de PAR1, 14 en heterocigosis y 1 en heterocigosis compuesta. Se detectaron deleciones en 6 progenitores.

Materiales y métodos

Las deleciones de la nueva región fueron inicialmente identificadas en el diagnóstico de rutina mediante MLPA. La delimitación de su tamaño se realizó me-

diante MLPA de diseño propio, arrays, PCR y secuenciación Sanger. Se llevó a cabo un análisis de los datos clínicos, antropométricos y genéticos de los pacientes. Al mismo tiempo, y en colaboración con el Dr. John Cobb (University of Calgary), estamos buscando y caracterizando enhancers de *SHOX* en dicha región mediante modelos transgénicos en ratón.

Resultados

De las 12 diferentes deleciones identificadas, el tamaño máximo acotado varía entre 2,3 y 743,3 Kb. Los estudios familiares demuestran que una de las deleciones es de novo, mientras que seis son heredadas. Uno de los pacientes tiene dos deleciones de diferente tamaño en esta región. Esta niña presenta una talla normal con 9 años (-0.3 DE), pero con un acortamiento severo de los miembros inferiores por aplasia del cúbito y peroné e incurvación de los radios y tibias. En los 13 niños con deleciones en heterocigosis, la media de la talla (DE) es de -2,87 (rango -1,78 a -4,31). Un total de 8/11 presentan talla baja desproporcionada: 6/11 con braza/talla (B/T) < 0.965 y 4/11 con talla sentado/talla (TS/T) > 0,55. Una niña presenta características indicativas de la deformidad de Madelung (DM), y 6 pacientes presentan características secundarias de haploinsuficiencia de *SHOX*. De los 7 adultos (6 progenitores, 1 probando), la media de la talla (DE) es -1.85 (rango -0,8 a -3,35) y uno tiene DM.

Conclusiones

1) Hemos delimitado las extensiones de las deleciones en esta nueva región; 2) Postulamos la presencia de más de un enhancer en esta región; 3) Los datos obtenidos en los ratones transgénicos confirman dicha hipótesis; 4) Las deleciones en heterocigosis en esta región ocurren en pacientes con talla baja y DLW. Sin embargo, las deleciones bialélicas resultan en un fenotipo diferente al esperado, consistente en una talla normal con acortamiento mesomérico severo. Esta observación concuerda con otros casos descritos en la literatura, aunque la clínica es diferente a la de pacientes con DML con deleciones del gen *SHOX*; 6) Además de las deleciones, hemos observado ~40 duplicaciones en esta región, aunque, al igual que ocurre con las duplicaciones de *SHOX* y sus enhancers, no podemos confirmar su patogenicidad.

¹Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España; ²Corporació Sanitari Parc Tauli, Sabadell, España.

Introducción

El síndrome de Prader-Willi (SPW) está causado por la falta de expresión de genes de origen paterno en la región 15q11-q13, que puede producirse por deleción paterna (DEL, 65-75%), disomía uniparental materna (DUM, 20-30%) o defectos de impronta (DI, estimado 1-3%). El espectro clínico es muy variable y, aunque no existe una clara correlación entre genotipo y fenotipo, se han descrito diferencias entre los dos grupos más prevalentes (DEL y DUM).

Objetivos

Estudiar la relación entre los subtipos genéticos, el fenotipo metabólico (antropometría, composición corporal y variables analíticas), el grado de hiperfagia y la conducta en pacientes con SPW.

Material y métodos

Estudio transversal en 39 pacientes con diagnóstico genético de SPW (23 mujeres; 13.8 ± 4.9 años, rango de edad de 6 a 25 años). Se registraron IMC-DE, glucosa, insulina, HbA1c, triglicéridos, colesterol, AST y ALT. La determinación de la composición corporal se realizó por densitometría. Para valorar la hiperfagia se realizó un cuestionario específico para esta enfermedad (HQ-CT), y para la conducta se realizaron tres cuestionarios ampliamente usados en SPW: aberrant behavior checklist (ABC) que evalúa problemas conductuales, escala de respuesta social (SRS-2) y escala de conductas repetitivas (RBS). Las comparaciones entre variables en función del subtipo genético, ajustando por edad y sexo, se realizaron mediante regresión lineal múltiple. El efecto de la edad en la evolución de las variables en los tres subtipos genéticos se realizó mediante ANOVA de dos vías.

Resultados

Agrupamos los pacientes según el subtipo genético en nuestra cohorte: DEL n=18 (46%; 12 mujeres; 15.5±5.6 años; IMC-DE 1.7±1.4), DUM n=14 (36%; 5 mujeres; 12.6±4.3 años; IMC-DE 0.7±1.1), DI n=7 (18%; 6 mujeres; 11.6 ± 3 años; IMC-DE 1.8±1.5). No encontramos diferencias significativas en el fenotipo metabólico entre los subtipos genéticos. No observamos diferencias en el grado de hiperfagia ni en la puntuación total de las escalas SRS-2 y RBS entre los subgrupos. Encontramos diferencias en la puntuación de la subescala de letargia y aislamiento social de la escala ABC (DEL 5.1±3.8, DUM 5.1±4.8, DI 11.4±5.3; p<0.05) y en la subescala de motivación social de la escala SRS-2 (DEL 9.9±5.8, DUM 11.6±4.8, DI 15.9±4.1; p<0.05). Hallamos diferencias en la evolución de la puntuación de la subescala de hiperactividad (ABC) con la edad en función del genotipo (p<0,05), existiendo un mayor

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.748

O2/d2d3-019 Genética

ASOCIACIÓN ENTRE GENOTIPO Y FENOTIPO METABÓLICO Y CONDUCTUAL EN EL SÍNDROME DE PRADER-WILLI

Amat Bou, M.¹; Ibáñez Toda, L.¹; Corripio Collado, R.²; Via Virgili, E.¹; Lerin Martínez, C.¹; Ramon Krauel, M.¹.