

O4/d3-033

VALORES BAJOS DE CORTISOLEMIA EN PACIENTES CON HIPOGLUCEMIA POR HIPERINSULINISMO: UN PARAMETRO HORMONAL UNICO NO PERMITE EL DIAGNÓSTICO

M. Clemente León, A. Campos Martorell, A. Vargas Pieck, D. Yeste Fernández, M. Gussinye Canadell, A. Carrascosa Lezcano

Hospital Materno-Infantil Vall D'Hebrón. Barcelona

Introducción:

el estudio etiológico de la hipoglucemia incluye el análisis hormonal de cortisol e insulina. En pacientes con hiperinsulinismo congénito se ha descrito supresión de la repuesta hipotálamo-hipofisaria a la hipoglucemia.

Objetivo:

evaluar niveles de cortisol en hipoglucemia en pacientes con diagnóstico de hipoglucemia hiperinsulinémica.

Pacientes y métodos:

estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados de hipoglucemia por hiperinsulinismo en base a los siguientes criterios: 1) requerimientos de hidratos de carbono >15 mg/Kg/minuto para normoglucemia; 2) ácidos grasos libres plasmáticos (AGL) <1500 mcmol/L y/o insulina no suprimida (glucosa (mg/dl)/insulina (mIU/mL) <3) en hipoglucemia; 3) respuesta a glucagón.

Criterios de exclusión:

1) tratamiento corticoideo en el momento de la hipoglucemia; 2) no determinación de cortisol en hipoglucemia.

Recogida de parámetros bioquímicos (cortisol, insulina, AGL, betahidroxibutirato) en hipoglucemia (glucemia plasmática <45 mg/dL).

25 (11 niñas) de los 47 pacientes con diagnóstico de hipoglucemia hiperinsulinémica en los últimos 30 años cumplieron criterios para entrar en el estudio. Edad al diagnóstico 2.3 meses (0,3-11).

Diagnóstico:

4 hiperinsulinismo transitorio (1 Wiedemann-Becwith).

Estudio genético de pacientes con hiperinsulinismo permanente: n=21 (10 alteración gen ABCC8, 1 mutación HNF4A, 1 mutación GLUD1, 1 síndrome de Kabuki, 4 ABCC8, KCNJ11, GCK y GLUD1 negativos, 3 pendiente, 1 no estudio).

Resultados:

Parámetros bioquímicos en hipoglucemia:
-Cortisol: 7.97 ± 8.05 mcg/dL (30-1). Insulina 15 ± 12 mIU/L (48-2).

-Ácidos grasos libres: 274 ± 226 mcmol/L (640-95).

-Betahidroxibutirato 145.9 mcmol/L ± 197 (490-10).

18 pacientes (70%) presentaron cortisol <15 mcg/dL y 9 pacientes cortisol <5 mcg/dL, ninguno presentó inestabilidad hemodinámica.

Tratamiento:

-7/18 con cortisol <15 mcg/dL recibieron tratamiento con hidrocortisona sin persistiendo las hipoglucemias.

-22/25 pacientes recibieron tratamiento con diazóxido. 8/22 no respondieron (todos ellos mutación en ABCC8)

Conclusiones:

los valores bajos de cortisol en hipoglucemia no descartan el diagnóstico de hiperinsulinismo congénito. En estos casos puede estar indicado el tratamiento corticoideo hasta el diagnóstico etiológico definitivo.

10.3266/RevEspEndocrinolPediater.pre2015.Apr.301

Misceláneas

O4/d3-034

HIPERINSULINISMO CONGÉNITO CON ESTUDIO GENÉTICO NEGATIVO

L. Salamanca Fresno¹, A. Gómez Núñez², J. Ramírez Fernández³, F.J. Rodríguez Contreras¹, I. González Casado¹, A. Campos Barros²

⁽¹⁾Hospital Universitario La Paz. Servicio de Endocrinología Pediátrica. ⁽²⁾INGEMM, IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz y CIBER de Enfermedades Raras (U753), ISCIII, Madrid. ⁽³⁾Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid

Introducción:

El hiperinsulinismo congénito (HI) es la causa más común de hipoglucemia persistente en la infancia. Las mutaciones en ABCC8 y KCNJ11 suponen las formas más frecuentes y severas, sin embargo hasta en un 40-50% de los pacientes no se identifica mutación, sugiriendo heterogeneidad genética adicional.

Sujetos de estudio y métodos:

Se presentan 4 casos de HI no relacionados. La presentación fue neonatal inmediata en los casos 1, 3 y 4, y más tardía en el caso 2 (ver tabla). Se analizan las características clínicas, fenotípicas, terapéuticas y evolutivas.

Estudios moleculares: Análisis mutacional de las secuencias codificantes de ABCC8, KCNJ11 y GLUD1 mediante HRM y secuenciación; análisis por MLPA de deleciones/duplicaciones en ABCC8.

Resultados:

Las principales características se resumen en la tabla 1. Tan sólo los pacientes 1 y 4 presentaron datos de macrosomía. Los 4 casos comparten una adecuada respuesta glucémica al tratamiento con

diazóxido, que se retiró de forma progresiva en 3 y 4, no así en el 1, que precisó dosis crecientes, motivo por el que se realizó estudio 18FPET/TC que descartó HI monofocal. Los pacientes 1, 3 y 4 presentaron episodios repetidos de hipoglucemia sintomática (crisis) en contexto de enfermedad intercurrente, precisando 2 de ellos (3 y 4) tratamiento anticonvulsivo, aunque sólo el paciente 3 asocia datos de retraso psicomotor.

Estudios moleculares: No se identificaron mutaciones en las secuencias codificantes de ABCC8, KCNJ11 o GLUD1. Los pacientes 1 y 4 presentan la variante rara c.-49G>C en heterocigosis, localizada en el flanco 5UTR del transcrito de ABCC8. La misma presenta una frecuencia alélica (FA) de 0,08% en población de referencia y de 3,5% en nuestra cohorte de pacientes con HI (n=43), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p<0,001).

Conclusiones:

Es característico del HI congénito su elevada heterogeneidad clínica y genética. Si bien la buena respuesta al diazóxido es consistente con ausencia de canalopatías, hay formas dominantes descritas como respondedoras. Es necesario investigar la patogenicidad de la variante c.-49G>C de ABCC8, en mayor profundidad, por su elevada FA en la cohorte en estudio. En nuestra casuística estos pacientes parecen asociar mayor comorbilidad neurológica que los casos con mutación confirmada.

	INICIO	6 MESES	12 MESES
IMC (Kg/m ²)	28,22 ± 3,32	27,26 ± 3,32	27,35 ± 3,44
IMC (DE)	+ 2,2 ± 0,94	+ 1,88 ± 1,01	+ 1,81 ± 0,94
HOMA	4,2 [2,8-5,5]	4,27 ± 2,20	3,5 [2,3-4,6]
I/G (120')	1,38 ± 0,84	0,92 ± 0,58	0,88 ± 0,65
Colesterol Total (mg/dL)	168,65 ± 28,11	160,65 ± 30,44	166,67 ± 31,74
HDL (mg/dL)	47,75 ± 9,16	48,60 ± 9,63	48,94 ± 10,68
LDL (mg/dL)	103,80 ± 23,28	95,37 ± 24,95	102,56 ± 25,04
Triglicéridos (mg/dL)	110,45 ± 55,85	90,66 ± 46,29	108,12 ± 67,30
Cumplimiento dieta/ejercicio		41%	46,9%
Cumplimiento Metformina		85,5%	85,7%
Efectos adversos Metformina Gastrointestinales/Neurológicos		3,2%/0%	8,5% + 2,1%

10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2015.Apr.304

Tiroides

O4/d3-035

¿CUÁL ES LA EDAD ÓPTIMA PARA LA REALIZACIÓN DE LA TIROIDECTOMÍA PROFILÁCTICA EN PORTADORES DEL PROTOONCOGEN RET EN EL SÍNDROME MEN2A?

E. González Ruiz de León¹, MC. Rivas Mercado², M. Sanz Fernández¹, J. Menárguez Palanca¹, MD. Rodríguez Arnao¹, A. Rodríguez Sánchez¹

(¹) Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. (²) Hospital Universitario de Móstoles. Madrid

Introducción:

El MEN 2 A es un síndrome caracterizado por car-

cinoma medular de tiroides (CMT) (100% de los pacientes) asociado a feocromocitoma (50%) y tumores paratiroides (20%).

El CMT es la forma más frecuente de presentación del MEN2A en la infancia. La calcitonina basal elevada es un marcador tardío de CMT. Se recomienda realizar análisis genético del protooncogen RET a los familiares de primer grado de un caso índice, pues detecta el 100% de portadores (herencia autosómica dominante), permitiendo un tratamiento precoz que ha logrado disminuir la morbi-mortalidad de esta enfermedad.

En los últimos años la clasificación del riesgo de desarrollar CMT precoz según la mutación existente ha guiado la edad recomendada de cirugía profiláctica, aunque el momento óptimo continúa ofreciendo dudas.

Pacientes y métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo. Se presentan 16 pacientes pediátricos (10 meses - 16 años y 5 meses de edad) diagnosticados de MEN2A. Se recoge historia clínica, árbol genealógico, exploración física, función tiroidea, calcitonina, PTH, catecolaminas urinarias, ecografía cervical y gammagrafía.

Se realizó a todos tiroidectomía total, asociándose linfadenectomía cervical bilateral en los metastáticos. Tras la cirugía se determinó calcio sérico y PTH y se inició tratamiento sustitutivo con levotiroxina, calcio y calcitriol. El seguimiento semestral incluía exploración física y las determinaciones analíticas y anualmente catecolaminas urinarias.

Resultados:

En el momento del diagnóstico todos los pacientes estaban asintomáticos, excepto uno en el que el diagnóstico fue clínico (bocio nodular).

Las pruebas más relevantes, la genética y anatomía patológica se resumen en la tabla adjunta. Las restantes determinaciones fueron normales durante la valoración y el seguimiento de todos los pacientes.

Nº	Codón portador de mutación	Ecografía tiroidea	Calcitonina Preoperatoria (ng/L)	Edad cirugía (años y meses)	Anatomía patológica
1	C634	N	32	14 a 7m	Ca. medular tiroides (3mm) lóbulo derecho
2	C634	N	32,4	16 a 5m	Ca medular tiroides (4x4mm) lóbulo derecho
3	C634	Nódulo 2cm en LSI	2400	11 a	Ca medular multicéntrico. Infiltración linfática
4	C634	N	19,1	7 a 5m	Microcarcinoma medular tiroides
5	C634	N	13,3	9 a 7m	Hiperplasia células C
6	C634	N	14	8 a 3m	Hiperplasia células C con micronódulos patológicos
7	C634	N	<10,5	4 a 5m	Hiperplasia células C
8	C634	N	<9	5 a 3m	Normal
9	C634	N	<8,1	3 a 6m	Hiperplasia células C bilateral
10	C634	N	<7,7	9 a 3m	Hiperplasia células C
11	C634	N	<7,7	4 a 6m	Hiperplasia atípica células C bilateral
12	C634	N	19	3 a 1m	Hiperplasia bilat atípica células C. Lobulo izquierdo nódulo (2 mm)
13	C618	N	30,4	2 a 9m	Hiperplasia células C
14	C789	N	5,5	5 a 1m	Hiperplasia células C
15	C634	N	2,8	8 a 9m	Hiperplasia células C atípica
16	C630	N	2,1	11 a 2m	Hiperplasia células C multifocal

Tabla 1. Características de los pacientes y evolución.

N: normal. LSI: Lóbulo superior izquierdo