

## 36 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Sevilla, 14-16 de Mayo de 2014



Proceedings of the Spanish Pediatric Endocrinology Congress 2014

**Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones**



MIEMBRO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA (A.E.P.)

## JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

### Presidente

Luis Antonio Castaño González

### Secretaría general

María J. Chueca Guindulain

### Tesorera

Ana Gómez Gila

### Vocales

Alfonso Lechuga Sancho

Purificación Ros Pérez

Diego de Sotto Esteban

## 36 CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

### COMITÉ ORGANIZADOR

#### Presidente

Luis F. López-Canti Morales

#### Vicepresidenta

Ana Lucía Gómez Gila

#### Vocales

Marta Carmona Ruiz

Rafael Espino Aguilar

Eugenio Fernández Hernández

Emilio García García

Javier Gentil González

### COMITÉ CIENTÍFICO

#### Presidente

Luis Antonio Castaño González

#### Vocales

María Chueca Guindulain

Ana Lucía Gómez Gila

Alfonso Lechuga Sancho

Luis F. López-Canti Morales

Purificación Ros Pérez

Diego de Sotto Esteban

## COMITÉ EDITORIAL

### Directora

Laura Audí Parera

### Directores asociados

Lidia Castro-Feijóo

Alfonso Lechuga Sancho

Leandro Soriano Guillén

Revista Española  
Endocrinología Pediátrica.

Texto íntegro de  
acceso libre en:

[www.seep.es/revista](http://www.seep.es/revista)



Sociedad  
Española de  
Endocrinología  
Pediátrica

- Depósito legal: B-00000-2014
- ISSN 2013-7788 Endocrinología pediátrica (Internet)
- ISSN 2014-3826 Endocrinología pediátrica (Ed. impresa)

**PULSO  
ediciones**

Rambla del Cellar, 117-119  
08172 Sant Cugat del Vallès · Barcelona  
Telf.: +34 935 896 264  
Fax: +34 935 895 077  
Calle Cronos, 24 - bloque 1, bajo E14  
28037 Madrid  
Telf.: +34 913 205 827  
Fax: +34 917 418 122

Impreso en España.  
Esta publicación se imprime en papel  
no ácido, norma ISO 9706.

**Secretaría editorial**  
[seep@seep.es](mailto:seep@seep.es)

**Normas de publicación:**  
[www.seep.es](http://www.seep.es)

© 2014 SEEP

Reservados todos los derechos mundiales. El contenido de esta obra no puede reproducirse, almacenarse en un sistema de recuperación o transmitirse en forma alguna por medio de cualquier procedimiento, sea éste mecánico, electrónico, de fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el previo permiso por escrito del editor.





Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones  
 Proceedings of Spanish Pediatric  
 Endocrinology Congress 2014  
 Revista Española de Endocrinología Pediátrica  
 Volumen 5  
 Suplemento Congreso SEEP  
 Mayo 2014  
 Sevilla

# 36 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Sevilla, 14-16 de Mayo de 2014

## CONFERENCIAS

- Type 1 Diabetes Mellitus in Children: A 30-Year Perspective ..... 7  
*Joseph I. Wolfsdorf*
- La tentación de jugar con la talla de los niños ..... 9  
*M. Pombo, L. Castro-Feijóo, P. Cabanas, J. Barreiro*

## MESA REDONDA. TUMORES HIPOFISARIOS

- Tumores hipofisarios funcionantes en la edad pediátrica ..... 17  
*Alfonso Leal Cerro*
- Abordaje neuroquirúrgico de las lesiones selares del niño ..... 19  
*J. Márquez Rivas, M. Rivero Garvia, M.J. Mayorga Buiza, G. Pancucci, E. Cárdenas.*

## MESA REDONDA. AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LA LEPTINA

- Uso terapéutico de la leptina recombinante humana ..... 27  
*D. Araújo-Vilar, C. Guillín-Amarelle, S. Sánchez-Iglesias, A. Castro, F. F. Casanueva*
- Nuevas funciones neuroendocrinas de la leptina ..... 43  
*Jesús Argente, Julie A. Chowen*

## ENCUENTRO CON EL EXPERTO

- Etiopatogenia del hipospadias ..... 53  
*Laura Audí, Mónica Fernández-Cancio*
- Secuelas endocrinológicas del niño con cáncer: seguimiento ..... 69  
*M. Chueca, S. Berrade, M. Oyarzábal*
- Inhibidores de la aromataasa en la edad pediátrica ..... 79  
*Itxaso Rica, Gema Grau, Amaia Rodríguez y Amaia Vela*
- Manejo del paciente con Síndrome de Klinefelter ..... 85  
*Juan P. López-Siguero*

## COMUNICACIONES

- Comunicaciones orales ..... 91
- Pósters premiados ..... 113
- Pósters exposición oral ..... 119
- Pósters ..... 127

- ÍNDICE DE AUTORES ..... 255





Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones  
 Proceedings of Spanish Pediatric  
 Endocrinology Congress 2014  
 Revista Española de Endocrinología Pediátrica  
 Volumen 5  
 Suplemento Congreso SEEP  
 Mayo 2014  
 Sevilla

## 36 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Sevilla, 14-16 de Mayo de 2014

Pág.	Sesión	Fecha	Nº Sesión	Nº Orden
	<b>Conferencia</b>			
7	Extraordinaria	15-mayo-14	2	
9	Clausura	16-mayo-14	3	
	<b>Mesa Redonda. Tumores hipofisarios</b>			
Ausente	Conociendo las bases celulares y moleculares de la patología tumoral hipofisaria: Retos y valor práctico.	15-mayo-14	1	
17	Tumores hipofisarios funcionantes en la edad pediátrica.	15-mayo-14	1	
19	Abordaje neuroquirúrgico de los tumores selares en el niño.	15-mayo-14	1	
	<b>Mesa Redonda. Avances en el conocimiento de la leptina</b>			
Ausente	Programación nutricional de la leptina: Influencia de los genes y los estilos de vida.	16-mayo-14	2	
27	Uso terapéutico de la leptina recombinante humana.	16-mayo-14	2	
43	Nuevas funciones neuroendocrinas de la leptina.	16-mayo-14	2	
	<b>Encuentro con el Experto</b>		1	
53	Etiopatogenia del hipospadias.	15-mayo-14		
69	Secuelas endocrinológicas del niño con cáncer: seguimiento.	15-mayo-14	1	
79	Inhibidores de la aromataasa en la edad pediátrica.	16-mayo-14	2	
85	Manejo del paciente con Síndrome de Klinefelter.	16-mayo-14	2	
	<b>Comunicaciones Orales</b>			
91	Premios FSEEP	15-mayo-14	1	1-8
96	Crecimiento, metabolismo y nutrición	15-mayo-14	2	9-16
102	Diabetes, tiroides	16-mayo-14	3	17-24
107	Suprarrenales, gónadas, hipotálamo-hipófisis, genética, displasias óseas	16-mayo-14	4	25-32
	<b>Pósters Exposición Oral</b>			
113	Seleccionados para premios FSEEP	15-mayo-14	1	1-8
119	Minipósters	15-mayo-14	1	9-20
	<b>Pósters Exposición en Sala</b>			
127	Crecimiento	15/16-mayo-14	1	21-56
149	Diabetes	15/16-mayo-14	1	57-98
173	Metabolismo y Nutrición	15/16-mayo-14	1	99-140
198	Tiroides	15/16-mayo-14	1	141-160
210	Paratiroides	15/16-mayo-14	1	161-164
212	Hipotálamo-Hipófisis	15/16-mayo-14	1	165-184
225	Gónadas	15/16-mayo-14	1	185-200
234	Suprarrenales	15/16-mayo-14	1	201-213
242	Genética	15/16-mayo-14	1	214-223
248	Displasias óseas	15/16-mayo-14	1	224-228
251	Miscelánea	15/16-mayo-14	1	229-232



# Type 1 Diabetes Mellitus in Children: A 30-Year Perspective

Joseph I. Wolfsdorf

*Division of Endocrinology, Boston Children's Hospital*

*Department of Pediatrics, Harvard Medical School, Boston, MA, USA*

## *Abstract*

Diabetes mellitus is the most common endocrinopathy and one of the most common chronic diseases of childhood. The incidence of type 1 diabetes (T1D) varies widely among geographic regions; the highest rates occur in Finland and the lowest in areas of China and Venezuela. Secular increases in the incidence of pediatric T1D during the mid-late 20<sup>th</sup> century have been documented in North America and Western Europe at rates higher than can be explained by genetic shifts. The incidence of childhood diabetes is increasing worldwide at a rate of approximately 3% per year, with increases documented in six continents. There has also been an alarming trend towards younger age of onset, and diabetes is no longer uncommon in toddlers and preschool aged children.

Before the discovery of self-blood glucose monitoring and measurement of glycosylated hemoglobin (HbA1c) in the late 1970's, children were typically treated with 1 or 2 daily injections, and metabolic monitoring was performed by crude measurements of glucosuria and ketonuria. The primary goals of treatment were to promote normal growth and development, prevent symptoms of hyperglycemia, and avoid severe hypoglycemia. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) and the Stockholm Diabetes Intervention Study ended the longstanding debate about whether the microvascular complications of diabetes are caused by hyperglycemia and can be prevented or ameliorated. These clinical trials and the long-term follow-up observations of the DCCT cohort unequivocally demonstrated

the importance of lowering glycemia and HbA1c values to reduce the risk of development and progression of retinopathy, nephropathy, neuropathy, and macrovascular disease. Reduction of HbA1c to ~7% (about 1% above the upper limit of normal) is associated with fewer long-term micro- and macrovascular complications. The aim of modern diabetes management is to achieve specific glycemic targets by means of more physiologic and flexible insulin regimens combined with frequent self-blood glucose monitoring. Technological advances, including the development of a variety of insulin analogs, insulin pumps, rapid and accurate glucose meters and continuous glucose sensors, have drastically altered how patients manage their diabetes. However, to achieve and maintain current treatment goals is expensive, requires extensive ongoing diabetes self-management training and education provided by a diabetes team (physician, nurse educator, dietitian, mental health/behavioral specialist), encouragement and support. Despite advances in treatment only a minority of children and adolescents are meeting treatment goals. Nonetheless, observational studies of large cohorts have shown significant improvements in glycemic control as compared with the pre-DCCT era, reduced frequency of severe hypoglycemia, and a decline in rates of retinopathy and early signs of nephropathy.

While we await the ability to replace beta cells and cure T1D, encouraging progress in the development of closed-loop insulin delivery systems suggests that an "artificial pancreas" is likely to become commercially available within the next few years.



# La tentación de jugar con la talla de los niños

M. Pombo, L. Castro-Feijóo, P. Cabanas, J. Barreiro

*Unidad de Endocrinología Pediátrica y Crecimiento, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. España.*

## Resumen

La terminología utilizada para denominar y clasificar los problemas de retraso de crecimiento es variada. Actualmente se prefiere clasificar la talla baja en talla baja patológica, en los casos en que se conoce la etiopatogenia que ha ocasionado el hipocrecimiento y talla baja idiopática (TBI) para aquellos en los que se desconoce la etiología. La definición de TBI constituye un diagnóstico de exclusión. Los avances en el conocimiento de los trastornos de crecimiento y el desarrollo de nuevas metodologías diagnósticas, especialmente de la medicina molecular, permitirá que un porcentaje de estos pacientes puedan ser reclasificados en otros diagnósticos.

En los últimos años la investigación y la posibilidad de poder disponer de hormona de crecimiento en cantidades ilimitadas ha permitido la aparición de nuevas indicaciones para el uso de la hormona de crecimiento, algunas discutibles, e incluso el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas. La toma de decisiones relacionadas con el tratamiento de la talla baja se acompaña de toda una serie de elementos de inseguridad derivados de la incertidumbre en relación con las consecuencias originadas por la talla baja, los objetivos terapéuticos apropiados y las relaciones riesgo/beneficio y coste/beneficio, entre otros.

**Palabras clave:** Diagnóstico de la talla baja. Talla baja idiopática. Tratamiento de la talla baja. Hormona de crecimiento.

## Abstract

The terminology used to describe and classify the problems of growth delay is varied. Currently, short stature is classified into pathological short stature and idiopathic short stature (ISS), when the etiology is unknown. The definition of ISS is a diagnosis of

exclusion. Thanks to the advances and development of new diagnosis methods, especially those in molecular medicine, a percentage of the patients would be reclassified into other diagnoses.

In the last years, the availability of growth hormone in unlimited quantities enabled new growth hormone indications, which some of them are questionable. Moreover, new therapeutic targets have been investigated. The decision making related to the therapeutic management of short stature is accompanied by multiple factors of insecurity. Those arise from the uncertain consequences of short stature, appropriate therapeutic goals and relationship between risk and benefit and cost and benefit, among others.

**Key Words:** Diagnosis of short stature. Idiopathic short stature. Treatment of short stature. Growth hormone.

## Causas de talla baja: clasificación y consideraciones actuales

La terminología utilizada para denominar y clasificar los problemas de retraso de crecimiento es variada. Tradicionalmente, en la práctica clínica, se ha clasificado en dos tipos, las variantes normales (talla baja familiar (TBF) y retraso constitucional del crecimiento (RCCD)) y las patológicas. Actualmente, sin embargo, se prefiere clasificar la talla baja en talla baja patológica en los casos en que se conoce la etiopatogenia que ha ocasionado el hipocrecimiento y talla baja idiopática (TBI) para los casos en que se desconoce la etiología y en donde estarían incluidas las denominadas variantes de la normalidad<sup>(1,2)</sup>.

La definición de TBI refleja el desconocimiento que existe sobre las causas que están tras el problema

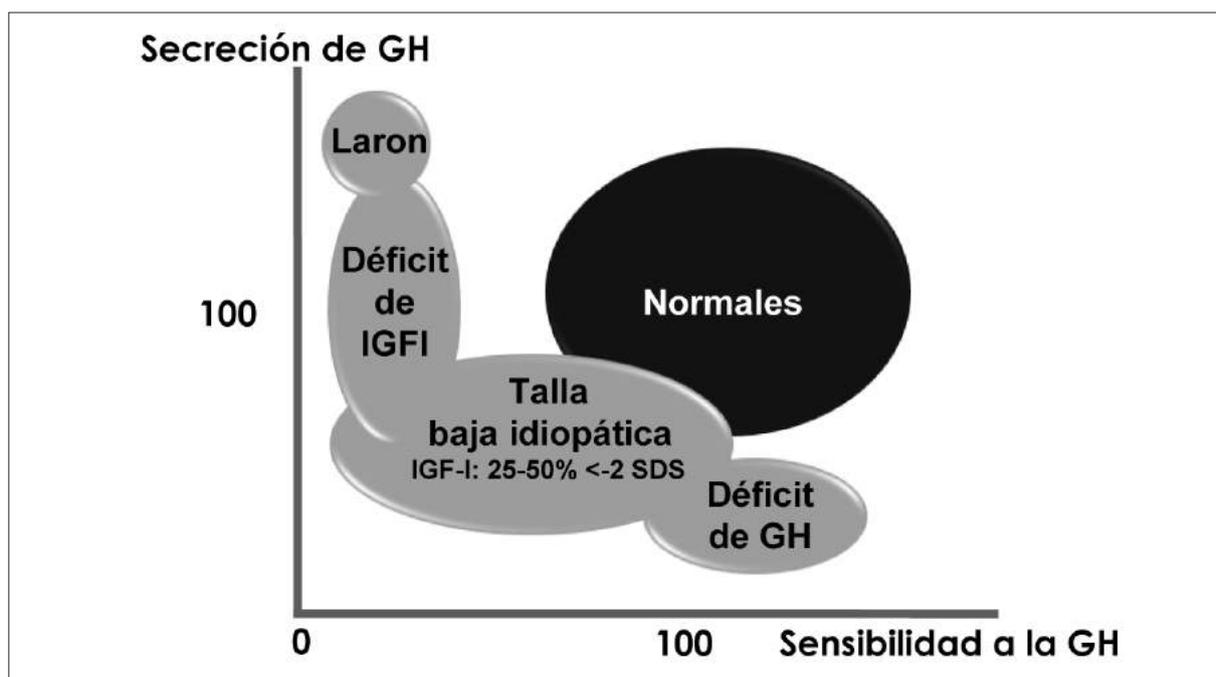


Figura 1. Diferentes grados de sensibilidad a la hormona de crecimiento, dependiendo de las posibles situaciones en las que se encuentre tipificado el niño y a los niveles de producción de GH. Modificado de <sup>(6)</sup>.

de crecimiento en muchos de los casos de talla baja que hasta hace poco se etiquetaban como variantes de la normalidad, constituyendo, por tanto, un diagnóstico de exclusión, en el que posiblemente se están incluyendo entidades etiológicamente distintas pero, por ahora, inseparables ante la falta de marcadores diagnósticos fiables <sup>(3)</sup>. Sólo el tiempo, con los avances en el conocimiento de los trastornos de crecimiento y el desarrollo de la metodología diagnóstica, especialmente de la medicina molecular, permitirá que un porcentaje de estos pacientes puedan ser reclasificados en base a la etiología en otros diagnósticos. Sin ningún género de dudas, en este grupo de TBI estamos englobando, por lo tanto, toda una serie de entidades que nuestros conocimientos actuales o nuestros medios de diagnóstico no nos hace posible identificarlas, como pueden ser situaciones de insuficiencia somatotrófica leve, discondreostosis y otras displasias óseas <sup>(4)</sup>, síndrome de Noonan, etc. Indudablemente la evolución de los pacientes, ante una posible actuación terapéutica con hormona de crecimiento (GH), puede verse comprometida por el proceso de fondo no identificado, que condicionaría la respuesta al tratamiento. Se ha encontrado que en un elevado número de pacientes con TBI, del orden del 25 al 50%, tendrían unos niveles de IGFI inferiores a -2DS (Figura 1) <sup>(5)</sup>.

Si bien, la definición de TBI es desde el punto de vista científico la más coherente, en la práctica clínica se continúa utilizando los términos de TBF y RCCD debido a que nos permite abordar en una forma práctica en la consulta la TBI y, sobre todo, porque facilita la orientación al paciente y su familia <sup>(5)</sup>.

En algunos casos se observa la coincidencia de los dos patrones de crecimiento, el de TBF y RCCD. El diagnóstico de TBF se realiza por exclusión y la garantía diagnóstica la proporciona únicamente la propia evolución. No se puede catalogar a un paciente como portador de la misma sólo por cumplir con los criterios de talla baja y tener algún antecedente familiar positivo si no ha sido sometido a la oportuna evaluación. Los antecedentes familiares demostrarán la existencia, en efecto, de una talla baja materna y/o paterna o de otros miembros. Es importante resaltar que no siempre que los padres sean bajos va a tratarse de una TBF, ya que la presencia de este dato no excluye al niño/a de poder padecer además otras causas de retraso de crecimiento tratables. Debemos considerar que un paciente presenta talla baja familiar cuando cumple con los siguientes criterios diagnósticos: peso y longitud normales al nacimiento, talla por debajo de -2 SDS para edad, sexo y población de referencia, antecedentes familiares de talla baja, proporciones corporales normales, velocidad de crecimiento normal, pubertad normal, edad ósea concordante, pronóstico de talla adulta semejante a talla diana, talla final baja y ausencia de enfermedad orgánica, endocrina, nutricional o carencia afectiva <sup>(2,5)</sup>. El dato de la talla diana resultará menos fiable cuando la diferencia de talla entre ambos padres es dispar y se basa en que la talla de ninguno de ellos se haya visto condicionada por ningún factor negativo <sup>(6)</sup>. El RCCD, sin embargo, se ha descrito como un enlentecimiento en el ritmo de maduración. Desde el punto de vista de la herencia su comportamiento es autosómico dominante, por lo que está ampliamente difundido en la población, pudiendo

encontrarse hasta en un 50% de las familias uno o dos sujetos afectados; además, en los niños existirá el antecedente en uno o ambos padres en un porcentaje que, según los distintos autores, oscila de un 60 hasta un 80%. El diagnóstico de retraso constitucional no puede establecerse de entrada, en una primera consulta, sino más bien de forma evolutiva considerando el ritmo de crecimiento y la evolución del desarrollo madurativo, especialmente el sexual y la maduración ósea. La clínica del retraso constitucional viene marcada por una longitud y peso neonatales normales, con una velocidad de crecimiento adecuada durante un periodo de tiempo variable, seguida de una desaceleración. A partir de los 7-8 años puede darse ya una ralentización del crecimiento, con una ganancia anual que, con frecuencia, no supera los 3 cm/año. El estirón y el desarrollo, propios del periodo puberal, se retrasan 2-4 años con respecto a lo habitual, debutando con un retraso similar al de la edad ósea. La presentación de la pubertad se corresponde mejor con la edad ósea que con la edad cronológica. Una vez que se inicia la pubertad, la progresión de los caracteres sexuales y del crecimiento lineal sigue un ritmo normal. En relación a la talla final, hay divergencia de opiniones. Algunos autores señalan que sería normal; sin embargo otros indican que no siempre es así, ya que de un 10 a un 20% quedarían por debajo de los límites normales, lo que hace pensar en alguna circunstancia que no les permite desarrollar su potencial genético.

Junto con las circunstancias anteriores, como causa de alteración del crecimiento, se encuentran las situaciones cuya etiopatogenia resulta posible identificar luego de una exhaustiva evaluación clínica. El análisis de las proporciones corporales permite efectuar una subclasificación que facilita la orientación diagnóstica, distinguiendo aquellos niños con talla baja y proporciones armónicas de los segmentos corporales de los que presentan talla baja con proporciones corporales disarmónicas.

Dentro del hipocrecimiento armónico, se reconocen formas de origen prenatal y postnatal y en varias de estas situaciones, en estos últimos años, se han hecho progresos tanto en las áreas del diagnóstico como del tratamiento. Dentro del primer grupo tenemos las cromosomopatías, de las que la mayoría suelen cursar con retraso de crecimiento, entre las que cabe destacar el síndrome de Turner que es una indicación de tratamiento con hormona de crecimiento. Están también los niños pequeños para edad gestacional, en los que si no se evidencia una recuperación del crecimiento a los 4 años de edad, está indicado el tratamiento con hormona de crecimiento, si bien, después de la experiencia acumulada hasta el presente, es digno de destacar que la respuesta al tratamiento es muy variable. Por último tenemos los síndromes dismórficos, un

grupo dentro del cual merece la pena hacer una mención especial al síndrome de Noonan y al de Prader-Willi. El primero se caracteriza por un fenotipo peculiar, aunque muy variable, que en algunos pacientes recuerda al síndrome de Turner, pero con cariotipo normal, y en el que recientemente se han encontrado alteraciones genéticas en la vía de señalización RAS-MAPK (con mayor frecuencia en los genes *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1* y, con menor, en *KRAS*, *BRAF*, *MEK1*, *NRAS* y *SHOC2*)<sup>(7)</sup>. Hay que señalar que, de momento, el diagnóstico molecular representa una estrategia costosa y laboriosa. En los EE.UU. constituye una indicación admitida de tratamiento con GH. El segundo constituye también una situación admitida de tratamiento con hormona de crecimiento, aunque frente a los posibles beneficios de tal actuación se pueden contraponer toda una serie de argumentos en contra, como son el trastorno que representa administrar una inyección diaria, el limitado valor de la talla ganada por parte de pacientes con trastornos del aprendizaje, el elevado coste del tratamiento y el hecho de que con ello no tratemos el más importante trastorno del cuadro, que es la hiperfagia<sup>(8)</sup>. Para abordar mejor este último problema, en la actualidad, se encuentran en marcha ensayos con oxitocina y análogos.

Dentro de las situaciones de origen postnatal tenemos los hipocrecimientos de origen psicosocial, el hipocrecimiento de origen nutricional, el gran grupo de los hipocrecimientos debidos a enfermedades crónicas, la yatrogenia y un grupo que merece una consideración especial, como son las enfermedades endocrinológicas y, dentro de este apartado, los trastornos debidos a las alteraciones en la producción y acción de la GH, un conjunto de patología, este último, en el que se han realizado considerables avances, a la vez que, a pesar de las múltiples investigaciones, persisten aspectos muy controvertidos. El eje somatotropo es el principal responsable del crecimiento y cualquier alteración en su funcionamiento puede repercutir en el crecimiento. El trastorno puede ser hipofisario (primario), suprahipofisario (secundario) o bien por resistencia periférica a la GH o a los IGFs (periférico). En el primer caso es insuficiente tanto la secreción espontánea como la inducida por fármacos; en los suprahipofisarios la liberación espontánea de GH es anormal, pero la respuesta puede ser normal tras estímulo con GHRH (déficit de GHRH) o cuando se utilizan otros estímulos farmacológicos. En los trastornos periféricos la producción de GH es normal o incluso elevada, pudiendo existir una resistencia periférica por alteración del receptor de GH (síndrome de Laron), alteraciones postreceptor (señalización intracelular anómala) o una resistencia periférica a IGF1. Dentro de las causas condicionantes de deficiencia de GH, un grupo en el que se han producido avances significativos recientemente es el de los defectos hereditarios<sup>(9,10)</sup>. El número de

	Tipo de Déficit de GH			
	Aislado (DAGH)		Déficit hormonal múltiple (DHM)	
	n	%	n	%
<i>Nro de pacientes estudiados</i>	371	100	318	100
<i>Sin mutación</i>	329	88,7	259	81,4
<i>Con mutación</i>	42	11,3	59	18,6
<i>GH1</i>	24	6,5	1 <sup>1</sup>	0,3
<i>GHRHR</i>	15	4,0	0	0
<i>GLI2</i>	0	0	3	0,9
<i>HESX1</i>	0	0	5	1,6
<i>LHX3</i>	0	0	3	0,9
<i>LHX4</i>	0	0	0	0
<i>POU1F1</i>	0	0	2	0,6
<i>PROPI</i>	3	0,8	45	14,2
<i>SHH</i>	0	0	0	0
<i>SOX3</i>	0	0	0	0

**Otros genes inculcados más recientemente: *GLI2, OTX2, SOX2* y genes implicados en el S. de Kallmann**

<sup>1</sup> Un caso de un paciente con deficiencia primaria de ADH e histiocitosis

Figura 2. Porcentaje de pacientes en los que, de acuerdo al estudio Génesis (datos del 2011), se encontraron alteraciones moleculares como causa de la deficiencia de GH. Más recientemente se han añadido nuevos genes al listado de los implicados<sup>(11)</sup>.

genes implicados se ha ido incrementado progresivamente (Figura 2)<sup>(11)</sup>. Dentro del grupo debido a las alteraciones en el mecanismo de acción de la GH, destaca el síndrome de Laron o síndrome de insensibilidad a la GH, que es debido a un defecto molecular en el receptor de GH que conduce a una incapacidad para sintetizar el factor de crecimiento IGF1. El hipocrecimiento es severo y el fenotipo recuerda los casos de déficit de GH clásico. Los niveles de GH son normales o elevados y los de IGF1 e IGF1R3 marcadamente disminuidos. Se han descrito hasta el presente unas 70 mutaciones, una de ellas por primera vez por nuestro grupo<sup>(12)</sup>. También se han descrito recientemente cuadros clínicos de insensibilidad total o parcial a la GH ocasionados por alteraciones postreceptor a nivel de *STAT5b*, alteraciones en el gen *IGFALS* que condiciona una deficiencia de ALS con retraso de crecimiento, al-

teraciones en el gen *IGF1* y en el gen *IGF1R*<sup>(13)</sup> (Figura 3).

Dentro del hipocrecimiento disarmónico tenemos las displasias esqueléticas. Se clasifican en osteodisplasias (se asocian a alteraciones primarias en la consistencia e integridad del hueso) y en condrodisplasias (anomalías primarias del hueso y del cartílago). Actualmente se diferencian más de 400 formas clínicas por el fenotipo, las características radiológicas y la forma de herencia. La nomenclatura internacional de las enfermedades óseas constitucionales, en su última revisión, propone una clasificación que incorpora datos del diagnóstico molecular<sup>(14)</sup>. En algunos casos se valora el tratamiento quirúrgico para la elongación de miembros, el cual debe ser realizado por un equipo con experiencia. Dentro del grupo de las displasias óseas, específicamente

Tabla 1. Sistema de puntuación para el despistaje de pacientes con sospecha de alteración en el gen SHOX<sup>(13)</sup>

	Criterio	Puntuación
Relación de envergadura de brazo/talla	<96,5	2
Relación de altura en sedestación/talla	<55,5	2
Índice de masa corporal	<percentil 50	4
Cúbito valgo	Sí	2
Antebrazo corto	Sí	3
Antebrazo arqueado	Sí	3
Aspecto de hipertrofia muscular	Sí	3
Luxación del cúbito ( a la altura del codo)	Sí	5
<b>TOTAL</b>		24
	> 4 puntos: sensibilidad 71. Valor predictivo 11%	
	> 7 puntos: sensibilidad 61. Valor predictivo 19%	

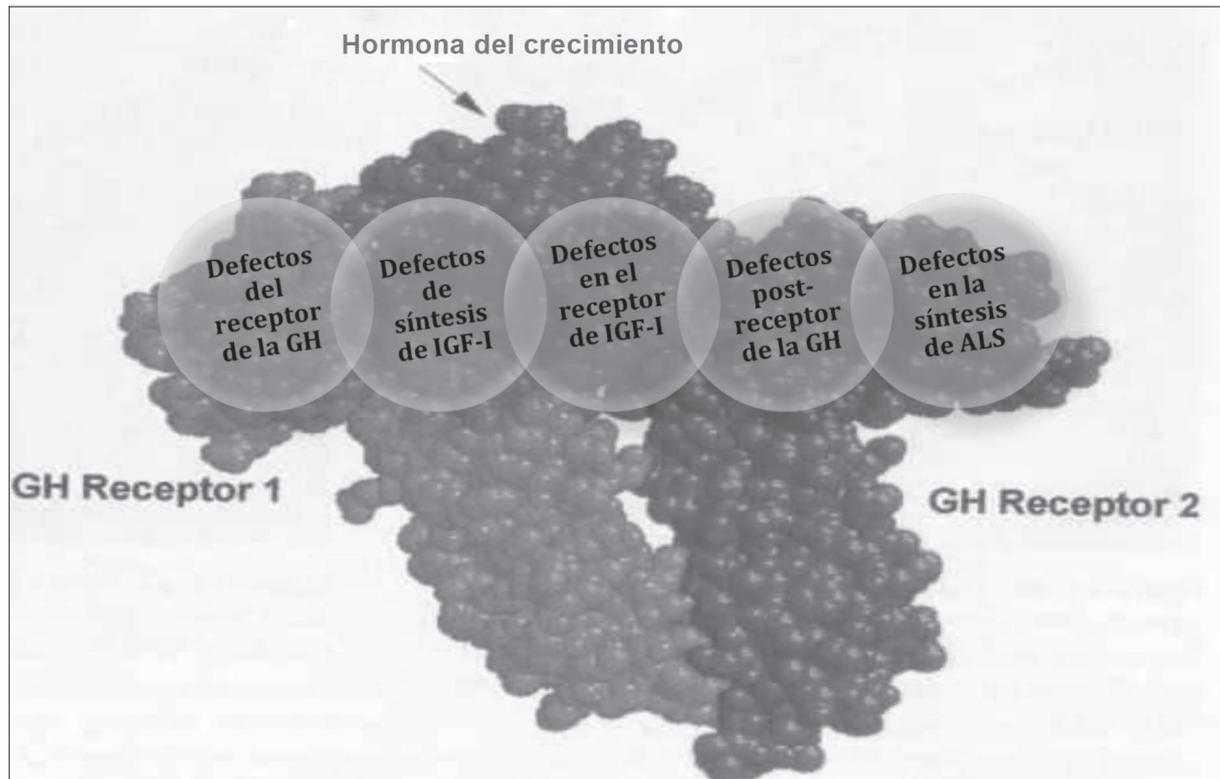


Figura 3. Los distintos defectos que explican la insensibilidad a la GH.

en la discondrosteosis de Leri-Weill, está indicado el tratamiento con hormona de crecimiento. Este cuadro se debe a la pérdida de funcionalidad del gen *SHOX* en heterocigosis debido a deleciones o mutaciones. De todas formas, mutaciones idénticas pueden dar lugar a cuadros de expresividad muy variable, que van desde el cuadro típico del síndrome a TBI. Para poder explicar esta divergencia se cree en la participación de genes modificadores, la existencia de interacciones epigenéticas y efectos estocásticos. Las alteraciones del gen *SHOX* se encontrarían explicando la TBI, según los diferentes estudios, con una frecuencia que oscila entre el 2 y el 17%. Se dispone de un sistema de puntuación diseñado por Rappold y Blum y basado en criterios antropométricos y clínicos que ayuda a la selección de pacientes con clínica menos clara que la típica del síndrome de Leri-Weill (Tabla 1) <sup>(15)</sup>. Mutaciones en homocigosis del gen del receptor B del péptido natriurético (NPR-B) condicionarían la displasia acromesomélica tipo Maroteaux y, recientemente, se ha señalado que mutaciones en heterocigosis de dicho gen podrían encontrarse en un 6% de los pacientes catalogados de TBI <sup>(16)</sup>. Dentro de las displasias óseas, la situación de presentación más frecuente es la acondroplasia, para la que está en marcha actualmente un ensayo en fase 2 con una versión estabilizada del péptido natriurético tipo C desarrollada por los laboratorios BioMarin, con el fin de corregir la alteración del fenotipo presente en estos pacientes.

#### ORIENTACION TERAPÉUTICA: controversias.

La posibilidad de poder disponer de hormona de crecimiento en cantidades ilimitadas, representó un antes y un después, sobre todo porque abrió la puerta a nuevas indicaciones, unas indiscutibles, otras discutibles y algunas, por último, que se sitúan en los límites de la endocosmetología, un término con lo que se quiere decir, del modo menos peyorativo posible, que se trata de su empleo en situaciones de no enfermedad, con fines exclusivamente cosméticos. Con los criterios de diagnóstico actuales (dos pruebas de liberación de GH, en las que el pico de respuesta obtenido debe situarse por debajo de los 10 ng/ml y que, con los ensayos actuales, equivale a 7,4 ng/ml) <sup>(17)</sup>, cuando se reevalúan los pacientes diagnosticados de deficiencia de GH aislada al llegar a la adolescencia, se encuentra que unas tres cuartas partes de ellos responden con valores normales <sup>(18)</sup>. Esto implica que se están sobrediagnosticando un elevado número de casos. Añádase que a la falta de consistencia de las pruebas, el profesional tiene tendencia a olvidar el potencial genético, a no considerar relevantes la velocidad de crecimiento y la edad ósea y a realizar las pruebas en la prepubertad sin primación <sup>(19)</sup>. Aparte de lo señalado estaría la inclinación del médico a soslayar informar sobre la respuesta real al tratamiento, las posibles presiones de la familia y las actividades relacionadas con la promoción del fármaco <sup>(19)</sup>. De la mano de las consideraciones an-

teriores, inevitablemente, llegamos a la conclusión de que en la actualidad se están tratando un número nada despreciable de niños que entran dentro de la categoría de TBI, una indicación no admitida por la EMA y, por lo tanto, no autorizada por el Ministerio de Sanidad y Consumo (Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios).

## INCERTIDUMBRES

La toma de decisiones relacionadas con el tratamiento de la talla baja no dependiente de un déficit de hormona de crecimiento se acompañan de toda una serie de elementos de inseguridad derivados de la incertidumbre en relación con las consecuencias originadas por la talla baja, los objetivos terapéuticos apropiados y las relaciones riesgo/beneficio y coste/beneficio. Todavía no disponemos de estudios que nos demuestren con seguridad que los factores psicológicos deban considerarse objetivos determinantes para establecer el tratamiento. Si se decide instaurar tratamiento, ¿debe ser el objetivo conseguir una talla que se sitúe dentro del rango estadísticamente normal (165 a 167 cm en el hombre y 152 a 155 cm en la mujer), una altura equivalente a la de los otros miembros de la familia o la altura más alta posible? <sup>(6)</sup>. Tales objetivos, detrás de los que se halla un beneficio psicológico incierto, pueden obligar a más tiempo de tratamiento y al empleo de dosis de hormona de crecimiento más elevadas (la dosis recomendada para la TBI es la de 0,3-0,37 mg/kg/semana), con diferentes costes y diferentes consecuencias. En los niños con TBI, una indicación de tratamiento autorizada hasta el presente en 8 países, se consiguen unas respuestas altamente variables (de 3,5 a 7,5 cm mediante pautas con una media de duración 4-7 años), con un perfil de seguridad similar al observado para otras indicaciones, aunque se necesitan más estudios para identificar y medir los posibles riesgos a largo plazo <sup>(5)</sup>. El riesgo de un aumento de la frecuencia de cáncer ligado al tratamiento de los problemas de crecimiento con fármacos capaces de producir altos niveles de IGFI, pasarán décadas antes de que se conozca.

En un trabajo todavía reciente que constituye el primer metanálisis, hasta el presente, que ha evaluado sólo ensayos controlados aleatorios y no aleatorios llevados a cabo hasta el logro de talla adulta en TBI, han puesto de manifiesto que con el tratamiento se logra una mejoría de talla de 4 cm, que la respuesta es muy variable y que se hace necesario diseñar estudios de más calidad para determinar la eficacia, la dosis ideal y la seguridad a largo plazo <sup>(20)</sup>.

## CONCLUSIONES

1. Dentro de la clasificación de las diferentes causas que pueden condicionar un retraso de cre-

cimiento, la TBI se configura como una entidad con nuevas perspectivas.

2. El síndrome de Noonan es un cuadro de una gran variabilidad fenotípica y genotípica.
3. En el síndrome de Prader-Willi se requiere una actuación multidisciplinaria y, en la actualidad, hay en marcha ensayos con oxitocina y análogos con el objetivo de actuar sobre los trastornos de la alimentación.
4. En los niños pequeños para edad gestacional, después de la experiencia acumulada hasta el presente, es digno de destacar que la respuesta al tratamiento con GH es muy variable.
5. El número de genes implicados en la deficiencia de GH se ha incrementado de forma significativa en los últimos años.
6. Las alteraciones del gen *SHOX* constituyen la causa más frecuente de TBI.
7. Para el tratamiento de la acondroplasia se encuentra en marcha en este momento un ensayo en fase 2 con una versión estabilizada del péptido natriurético tipo C.
8. Recientemente se ha señalado que mutaciones en heterocigosis del gen del receptor B del péptido natriurético (NPR-B) podrían encontrarse en un 6% de los pacientes catalogados de TBI.
9. Con los criterios de diagnóstico actuales (dos pruebas de liberación de GH, en las que el pico de respuesta obtenido debe situarse por debajo de los 10 ng/ml y que, con los ensayos actuales, equivale a 7,4 ng/ml), cuando se reevalúan los pacientes diagnosticados de deficiencia de GH aislada al llegar a la adolescencia, se encuentra que en unas tres cuartas partes de los casos responden con valores normales.
10. El tratamiento con GH en la TBI proporciona respuestas variables y no se conocen los posibles riesgos a largo plazo. La endocosmetología se presenta como un área generadora de grandes controversias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Castro Feijóo L, Barreiro J, Cabanas P, Pombo M. Talla baja idiopática. *En: Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Pombo M (ed.). Madrid, McGraw-Hill. *Interamericana*, 2009: 180-188.
2. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL *et al*. Consensus statement on the

- diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: A summary of the growth hormone research society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4210-4217.
3. Carrascosa A, Ferrández A, Gracia R, López Sigurero JP, Pombo M, Yturriaga R. Talla baja idiopática. Revisión y puesta al día. *An Pediatr* 2011;75:204.e1-204.e11.
  4. Flechtner I, Lambot K, Teissier R, Colmenares AC, Baujat G, Beltrand J *et al.* Unexpected High Frequency of Skeletal Dysplasia in Idiopathic Short Stature and Small for Gestational Age Patients. *Eur J Endocrinol* 2014, doi:10.1530/EJE-13-0864.
  5. Savage MO, Burren CP, Rosenfeld RG. The continuum of growth hormone-IGF-I axis defects causing short stature: diagnostic and therapeutic challenges. *Clin Endocr* 2010;72:721-728.
  6. Allen DB, Cuttler L. Short stature in childhood – Challenges and choices. *N Engl J Med* 2013;368:1220-1228.
  7. Heredia C, Barros F, Barreiro J, Castro-Feijóo L, Cabanas P, Pombo M. Rasopatías. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013;4:68-86.
  8. Bridges N. What is the value of growth hormone therapy in Prader Willi syndrome? *Arch Dis Child* 2013 Oct 25. doi: 10.1136/archdischild-2013-303760.
  9. Castro-Feijóo L, Quinteiro C, Cabanas P, Heredia C, Jaramillo C, Barreiro J, Pombo M. Alteraciones moleculares en El eje GH-IGF1. *En: Impacto de La Medicina Molecular el conocimiento de la patología endocrinológica del niño.* Barcelona, *J & C Ediciones Médicas*, 2010:11-30.
  10. McCabe MJ, Gaston-Massuet C, Tziaferi V, Gregory LC, Alatzoglou KS, Signore M *et al.* Novel FGF8 mutations associated with recessive holoprosencephaly, craneofacial defects, and hypothalamo-pituitary dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1709-1718.
  11. Estudio Génesis. Laboratorios Lilly, 2011.
  12. Quinteiro C, Castro-Feijóo L, Loidi L, Barreiro J, de La Fuente M, Domínguez F, Pombo M. Novel mutation involving the translation initiation codon of the growth hormone receptor gene (GHR) in a patient with Laron syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:1041-1045.
  13. Wit JM, Duyvenvoorde HA van, Scheltinga SA, Bruin S de, Hafkenscheid L, Kant SG *et al.* Genetic analysis of short children with apparent growth hormone insensitivity. *Horm Res Paediatr* 2012;77:320-333.
  14. Bueno M, Bueno G, Bueno AL. Displasias esqueléticas. *En: Tratado de Endocrinología Pediátrica.* Pombo M (ed.). Madrid, McGraw-Hill. *Interamericana*, 2009:222-238.
  15. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley GA *et al.* Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007;44:306-313.
  16. Vasques GA, Amano N, Jung A, Funari MFA, Quedas EPS, Arnhold IJP *et al.* Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B gene (NPR2) as a cause of idiopathic short stature. *Horm Res* 2013;80(suppl 1):34.
  17. Granada ML, Moreno F, Audi L. Problemática de las determinaciones hormonales del eje GH-IGF (hormona de crecimiento-factor de crecimiento insulinoide tipo I). *Rev Esp Endocr Pediatr* 2013;4:15-27.
  18. Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, Jouret B, Rochiccioli P. Growth hormone (GH) retesting and auxological data of 131 GH-deficient patients after completion of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:349-351.
  19. Rosenbloom AL. Pediatric endo-cosmetology and the evolution of growth diagnosis and treatment. *J Pediatr* 2011;158:187-193.
  20. Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *BMJ* 2011;342:c7157 doi:10.1136/bmj.c7157.
- Conflicto de intereses:* Los autores declaran haber recibido honorarios por conferencias, participación en congresos-seminarios y asesorías por parte de los laboratorios farmacéuticos que disponen de hormona de crecimiento en España.



## TUMORES HIPOFISARIOS

# Tumores hipofisarios funcionantes en la edad pediátrica.

Alfonso Leal Cerro

*Investigador Responsable del Laboratorio de Endocrinología y Nutrición experimental. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/Consejo Superior de Investigaciones Científicas/Universidad de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.*

## Resumen de la ponencia

Los tumores hipofisarios representan aproximadamente el 30 % de los tumores cerebrales en la edad adulta <sup>(1,2)</sup>. En la edad pediátrica y en la adolescencia, sin embargo, son muy poco frecuentes representando aproximadamente el 3% de los tumores supratentoriales y del 3 al 6% de los tumores cerebrales intervenidos <sup>(3)</sup>. Más del 75 % de los adenomas hipofisarios que se diagnostican en pacientes en edad pediátrica o en edad inferior a los 21 años son hormonalmente activos. Estos tumores hipofisarios denominados funcionantes, se caracterizan por una secreción excesiva de hormonas hipofisarias que da lugar a un síndrome clínico cuya repercusión clínica compromete la calidad y las expectativas de vida de los pacientes. El prolactinoma es el tumor hipofisario más frecuente (50-60%), después le siguen los adenomas de células corticotropas (10-15%) y los adenomas de células somatotropas (5-10%), siendo excepcionales el tirotrópoma y los adenomas hipofisarios secretores de gonadotropinas. Además de los tumores funcionantes, están los denominados adenomas no funcionantes (30%) porque no producen ningún síndrome clínico relacionado con hipersecreción hormonal, y los síntomas están relacionados con el efecto masa debido al tamaño tumoral <sup>(4)</sup>. Los adenomas hipofisarios son tumores en su mayoría de aparición esporádica y benignos, y parecen tener un origen monoclonal. Los mecanismos moleculares subyacentes de la tumorigénesis no están bien establecidos, aunque la patogenia de los adenomas hipofisarios se caracteriza por una combinación de proliferación celular y de una secreción hormonal descontrolada. Aunque la mayoría de los adenomas hipofisarios son de aparición esporádica, existen formas familiares ligados a mutaciones del gen AIP (Aryl hydrocarbon receptor interacting protein) y al gen MEN1 que determinan una predis-

posición familiar al desarrollo de estos tumores <sup>(5,6)</sup>. En la actualidad se sugiere que aproximadamente el 5% de los pacientes con adenomas hipofisarios de aparición esporádica tienen bases hereditarias que justifican esta condición. Mutaciones idénticas del gen AIP se han demostrado en estos adenomas de aparición aislada. A estos pacientes se les ha catalogado como formas familiares de aparición aislada (FIPA) <sup>(7,8)</sup>.

El diagnóstico de los adenomas hipofisarios funcionantes en la edad infanto-juvenil se realiza de una parte por la presencia de los síntomas típicos relacionados con el exceso hormonal, por la demostración de la secreción excesiva o inapropiada de la hormona y, finalmente, por la objetivación de una masa selar. Excepto en el caso del prolactinoma, en el que los síntomas relacionados con la acción antigonadotropa de la PRL o la galactorrea no aparecen hasta después de iniciada la pubertad, en la mayoría de los casos el diagnóstico se hace por las secuelas del efecto masa derivado del tamaño tumoral. En los tumores productores de ACTH o GH los síntomas en la edad infantil son típicos, tanto para la enfermedad de Cushing como para el gigantismo o acromegalia. En el caso de la enfermedad de Cushing y debido al pequeño tamaño de los adenomas corticotropos, es bastante compleja la identificación del adenoma por lo que hay que recurrir a exploraciones especiales que precisan de un personal experto (test de CRH o desmopresina y CSSP).

Desde el punto de vista del tratamiento, la cirugía representa la primera línea de tratamiento, tanto para la enfermedad de Cushing como para los adenomas secretores de GH. La utilización de inhibidores de la esteroidogénesis suprarrenal o la utilización de pasireotide, un análogo específico del receptor de somatostatina tipo 5, en la enfermedad

---

de Cushing o de la utilización de análogos de somatostatina (octreótida, lanreótida o pasireotide) o de antagonistas del receptor de GH (pegvisomant) en el gigantismo/acromegalia, sólo estaría indicada tras el fracaso de la cirugía para curar la enfermedad o como tratamiento temporal previo a la misma. Otra alternativa como la radioterapia es una opción de tratamiento de segunda línea, una vez demostrada la ineficacia de la cirugía y se utiliza bajo cobertura de tratamiento farmacológico, hasta conseguir el control de la enfermedad.

En el caso de los prolactinomas, microadenomas y/o macroadenomas sin compromiso visual o efecto masa de otras estructuras, el tratamiento de primera línea son los agonistas de dopamina (cabergolina). La cirugía quedaría como tratamiento para aquellos casos donde, por el tamaño, hay necesidad de hacer una cirugía descompresiva o en aquellos casos donde se demuestra resistencia a los agonistas de dopamina. La radioterapia es una opción para casos en los que tras cirugía persisten restos del tumor con necesidad de dosis altas de cabergolina.

Un capítulo importante en el tratamiento de los adenomas hipofisarios en la edad pediátrica es el control y tratamiento de sus secuelas, sobre todo los aspectos relacionados con la talla en los pacientes con enfermedad de Cushing y el tratamiento sustitutivo cuando exista hipopituitarismo.

## Bibliografía

1. Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd RV, Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E, *et al.* Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas. *Neurosurgery* 2006; 59(2): 341-353.
2. Raverot G, Jouanneau E, Trouillas J. Clinicopathological classification and molecular markers of pituitary tumours for personalized therapeutic strategies. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: R121 - R132.
3. Webb C, Prayson RA. Pediatric pituitary adenomas. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132(1): 77-80.
4. Steele CA, MacFarlane IA, Blair J, Cuthbertson DJ, Didi M, Mallucci C, *et al.* Pituitary adenomas in childhood, adolescence and young adulthood: presentation, management, endocrine and metabolic outcomes. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 515-522.
5. Georgitsi M, de Menis E, Cannavo S, Makinen MJ, Tuppurainen K, Pauletto, P *et al.* Aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene mutation analysis in children and adolescents with sporadic pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69(4): 621-627.
6. Cuny T, Pertuit M, Sahnoun-Fathallah A, Daly G, Occhi MF, Odou A, *et al.* Genetic Analysis in Young Patients with Sporadic Pituitary Macroadenomas: Besides AIP Don't Forget MEN1 Genetic Analysis. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 533-541.
7. Chahal HS1, Chapple JP, Frohman LA, Grossman AB, Korbonits M. Clinical, Genetic and Molecular Characterization of Patients with Familial Isolated Pituitary Adenomas (FIPA). *Trends Endocrinol Metab.* 2010; 21: 419-427.
8. Tichomirowa MA, Barlier A, Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ronchi C, Yaneva, M, *et al.* High prevalence of AIP gene mutations following focused screening in young patients with sporadic pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 509-515.

## TUMORES HIPOFISARIOS

# Abordaje neuroquirúrgico de las lesiones selares del niño

Javier Márquez Rivas<sup>(1)</sup>, Mónica Rivero Garvia<sup>(2)</sup>, María Jose Mayorga Buiza<sup>(3)</sup>, Giovanni Pancucci<sup>(2)</sup> Eugenio Cárdenas<sup>(4)</sup>.

<sup>1</sup> Jefe de Servicio de Neurocirugía, <sup>2</sup> Unidad de Neurocirugía Infantil, <sup>3</sup> Servicio de Anestesiología Pediátrica, <sup>4</sup> Servicio de Neurocirugía. Servicio de Neurocirugía, Unidad de Neurocirugía Pediátrica y Servicio de Anestesiología Infantil. Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío. Sevilla

## Introducción

Las lesiones selares de los niños no son tan infrecuentes como podría pensarse en un primer momento. Consideramos que aproximadamente un 6 y un 12% de los tumores cerebrales pediátricos asientan en el área selar y paraselar<sup>1</sup>.

Lo que si varía sustancialmente con el adulto es el espectro de lesiones del área selar, con predominancia de tumores que son anecdóticos en el adulto como los tumores germinales y los gliomas de la vía óptica, o de presentación histológica y clínica diferente como los craneofaringiomas. La patología congénita, como los quistes aracnoideos o los encefalocelos son exclusivos del niño.

Otros como los meningiomas y los adenomas hipofisarios, aunque es posible encontrarlos en la edad pediátrica son excepcionales en los niños. En concreto el adenoma hipofisario no supone más allá del 0.1 por millón de niños.

Además, es interesante considerar, con el aumento del tratamiento neuroendoscópico de la hidrocefalia pediátrica y del sustancial cambio en la capacidad microquirúrgica para la resección de lesiones, la aparición de lesiones en el área infundibular e hipotalámico.

## Clasificación de las principales lesiones selares del niño de interés neuroquirúrgico

Como hemos comentado, desde el punto de vista quirúrgico las lesiones del área selar del niño se diferencian sustancialmente de las del adulto.

Desde nuestro punto de vista, las lesiones que he-

mos tratado en los últimos años pueden resumirse en el listado que incluimos más adelante y que se basa en nuestra experiencia en el tratamiento de más de 450 lesiones expansivas pediátricas en nuestra unidad en los últimos 15 años y ofrece una visión de aquellas lesiones en las que el tratamiento quirúrgico tiene un papel, bien resectivo, diagnóstico o yatrogénico.

Esta es una clasificación operativa, y orienta a aquellos cuadros en las que el neurocirujano puede ofrecer tratamiento, diagnóstico, o desgraciadamente. complicaciones.

## Tumores y lesiones tumorales

- Craneofaringiomas
- Lesiones de la vía óptica
- Tumores hipofisarios
- Tumores germinales
  - » Germinomas
  - » Tumores del seno endodérmico
  - » Teratomas
- Histiocitosis
- Dermoides selares y del III ventrículo
- Metastásicos

## Patología inflamatoria

- Hipofisitis
- Infundibulitis

## Quistes aracnoideos selares y supraselares

## Patología yatrogénica

Lesiones infundibulares secundarias a ventriculostomía

## Encefaloceles esfenoidales

### Área selar del niño. Diferencias.

La principal diferencia entre el área selar pediátrica y la del adulto, con las salvedades de que va cambiando desde el recién nacido al adulto es la configuración del desarrollo de los senos paranasales y el tamaño de las fosas nasales, tabique y cornetes que va aconteciendo con la edad. Esto determina profundamente el abordaje de muchas lesiones, completamente diferente con el adulto sobre todo en edades más tempranas en las que los abordajes trans-esfenoidales se vuelven extremadamente complejos <sup>2</sup>.

Es importante conocer esta situación para preparar, en caso necesario la tecnología necesaria o para decidir la mejor vía de abordaje.

Otra diferencia muy importante es el relativo pequeño tamaño del área selar con respecto al adulto, y su proximidad relativa mayor con las estructuras del sistema ventricular y vía óptica lo que tiene relación con la presentación clínica más frecuente en el niño como es la hidrocefalia secundaria y la extensión de las lesiones al tercer ventrículo.

### Clinica de presentación de las lesiones selares del niño de interés neuroquirúrgico

La mayor parte de las lesiones que tienen interés neuroquirúrgico se presentan de forma también diferente de lo que hacen en el adulto.

Por una parte la afectación visual, aunque presente en muchos casos, es difícil de identificar en el niño hasta situaciones muy avanzadas, y en algunos casos el defecto visual es casi completo en el momento del diagnóstico. Esto genera situaciones de emergencia no justificadas por una teórica rápida pérdida de visión que debe medirse con cautela. Estos pacientes se benefician de un estudio detallado y una planificación cuidadosa siendo los resultados mucho peores cuando se abordan sin la adecuada valoración.

La afectación endocrina hipofisaria tampoco es frecuente como presentación inicial, salvo los raros casos de adenomas funcionantes<sup>3</sup>. Sin embargo, la afectación hipotalámica, fundamentalmente con retraso de crecimiento y pubertad precoz es más frecuente sobre todo en grandes craneofaringiomas con compresión hipotalámica y gliomas de la vía óptica con extensión hipotalámico-quiasmática.

Consideradas en su conjunto, la afectación pituitaria e hipotalámica alcanza hasta el 66% de los pacientes<sup>4</sup>.

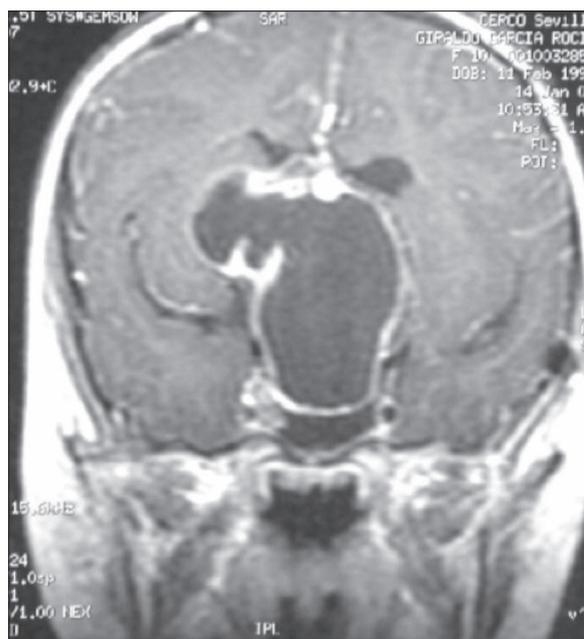


Figura 1. Craneofaringioma con gran extensión supraselar.

La alteración hidroelectrolítica, con severas hiponatremias y síndromes diencefálicos, una forma de presentación relativamente frecuente hace años, con el control pediátrico generalizado en nuestro medio se ha vuelto anecdótica y propia de pacientes y familias provenientes de otros sistemas sanitarios o fuera de control sanitario.

También a diferencia del adulto, en la que es excepcional, la presentación como un síndrome de hipertensión intracraneal es relativamente frecuente. En este síndrome podemos identificar dos causas diferentes.

En primer lugar la propia expansión tumoral, sobre todo en grandes lesiones quísticas supraselares, craneofaringiomas y quistes aracnoideos supraselares (Fig 1) El efecto masa de estas lesiones puede ser muy significativo.

Adicionalmente, algunas de estas lesiones, por la cercanía anatómica con los espacios licuorales ventriculares, pueden condicionar hidrocefalias obstructivas uni o biventriculares que producen una clínica rápidamente progresiva.

### Consideraciones básicas y peroperatorias en el tratamiento quirúrgico de los niños con lesión selar.

El abordaje quirúrgico de las lesiones del área selar pediátrica es excepcionalmente compleja para el neurocirujano. Las razones son diversas.

En primer lugar, desde el punto de vista anatómico, el área selar se encuentra profundamente si-

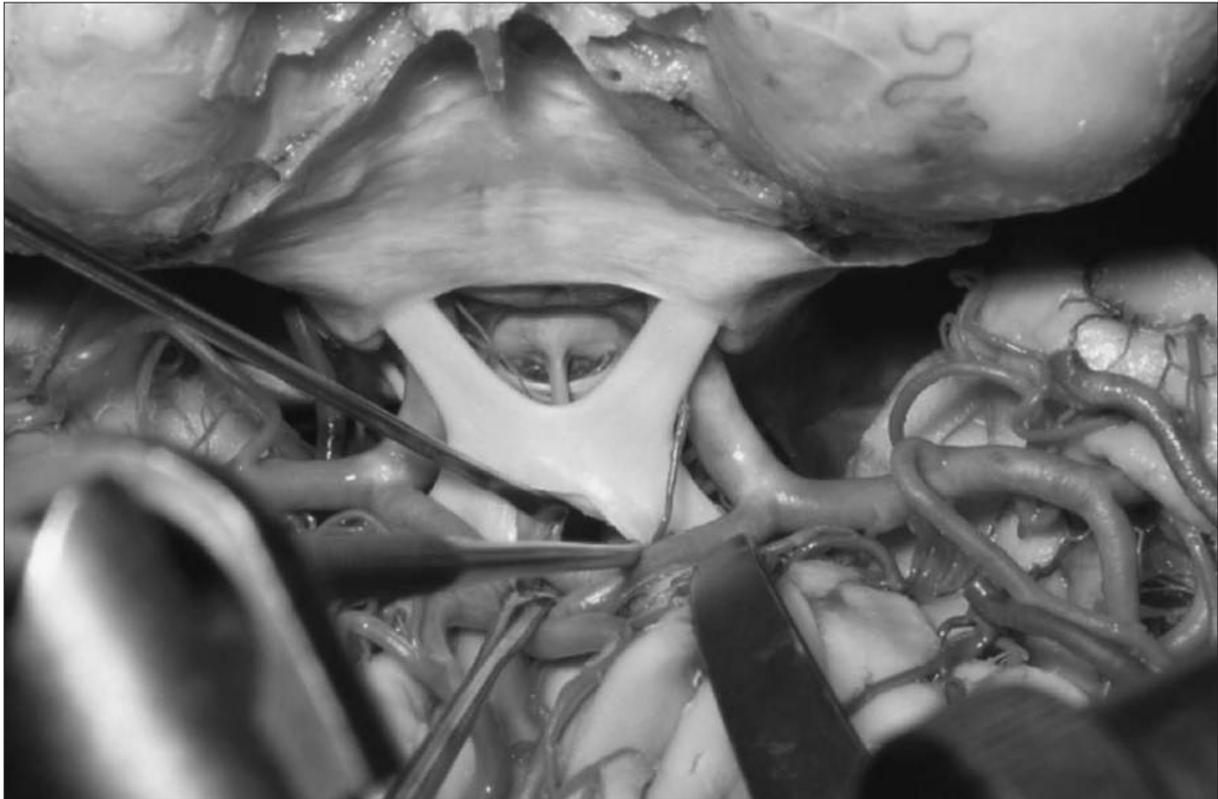


Figura 2. Anatomía relevante de la región selar.

tuada aproximadamente en el centro del cráneo del niño, independientemente de la vía de abordaje que sea necesaria, con estrechos corredores quirúrgicos disponibles y rodeados de estructuras extremadamente elocuentes: .El polígono de Willis con su estructura de vasos perforantes, el tallo y el hipotálamo, la vía óptica posterior y el quiasma (Fig. 2).

Estas complejas estructuras hacen que el éxito del procedimiento requiera afinar y reducir al máximo cualquier elemento que pueda alterar esta delicada situación. La hipertensión intracraneal debe corregirse, si es posible o formar parte de las primeras actuaciones en el quirófano, drenando cavidades quísticas, y sistemas ventriculares dilatados.

Desde el punto de vista metabólico es muy importante disponer de datos analíticos en tiempo real. No son infrecuentes cambios en las concentraciones iónicas en sangre de sodio y potasio, que ocurren en pocas horas y que pueden condicionar edema cerebral local, por lo que una evaluación preanestésica en las horas antes a la intervención es crítica, junto con la corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas, si las hay previamente a la intervención, siempre que sea posible<sup>5</sup>.

En el postoperatorio, estos pacientes pueden desarrollar también alteraciones hidroelectrolíticas, cambios en el nivel de conciencia y complicaciones

relacionadas como convulsiones, por lo que deben manejarse siempre en centros con experiencia en el manejo de estos niños<sup>6</sup>.

Desde el punto de vista técnico, también es gigantesco el cambio que hemos experimentado en el manejo de estos pacientes.

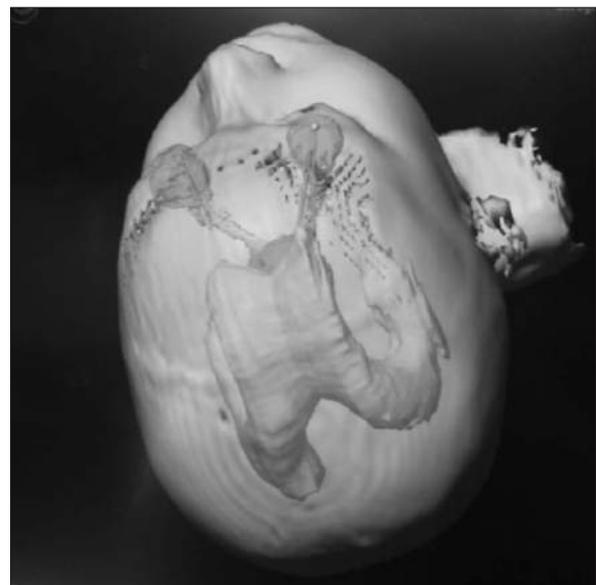


Figura 3. Planificación para neuronavegación de un paciente con craneofaringioma y dilatación ventricular.

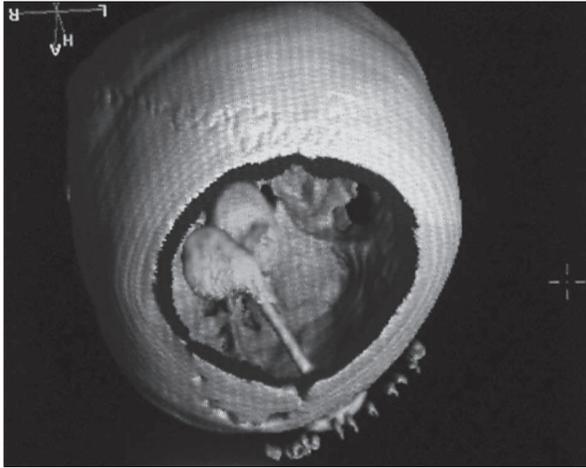


Figura 4. Reconstrucción 3D. Tratamiento intraquístico.

Por una parte, las técnicas quirúrgicas se han hecho menos extensas en cuanto a la realización de craneotomías, aprovechando el creciente papel de las técnicas microquirúrgicas y sobre todo endoscópicas asistidas e intraventriculares<sup>7</sup>.

Por otra parte, los estudios de resonancia magnética y nuestra capacidad para la navegación basada en la imagen ha mejorado también la precisión en los abordajes a estas lesiones con posibilidad de error de solo algunos milímetros (Fig. 3).

Finalmente nuevos catéteres y sistemas nos permiten tratamientos locales imposibles hace pocos años y que comentamos brevemente después.

#### Lesiones específicas.

Una revisión sistemática de cada una de las lesiones consideradas escapa al objetivo de este artículo. Sin embargo, si es interesante considerar que aspectos han evolucionado en el tratamiento de estos niños con respecto al pasado desde el punto de vista quirúrgico.

#### Craneofaringiomas

La lesión selar y supraselar extraaxial más frecuente del niño es el craneofaringioma. El tratamiento estándar de los craneofaringiomas pediátricos es objeto de controversia casi desde el inicio de su historia. La resección subtotal + radioterapia, el *gold standard* del adulto, no ha presentado la misma tasa de éxito en los niños, por lo que algunos grupos han propugnado un tratamiento quirúrgico más radical, incluyendo la hipofisectomía como una medida de control local que evitara los efectos de la radiación<sup>8</sup>.

Sin embargo, el daño hipotalámico asociado, con obesidades mórbidas de difícil control y alteraciones hidroelectrolíticas a veces muy severas tampoco han hecho que este planteamiento sea completamente reconocido por todos los autores<sup>9</sup>.

Desde el punto de vista quirúrgico, nuestros abordajes se han ido reduciendo, desde los grandes abordajes fronto-orbitarios a los mínimamente invasivos supraciliares.

Los tratamientos locales intraquísticos comenzaron hace ya más de 15 años con la infusión de bleomicina con resultados alentadores. Recientemente, la introducción de otros agentes como el interferón alfa 2 tras el implante de un catéter intraquístico conectado a un reservorio subcutáneo, ha proporcionado controles locales de la enfermedad incluso en grandes lesiones y de forma prolongada a lo largo del tiempo (Fig. 4).

En casos de lesiones no quísticas recidivadas otros tratamientos locales son posibles y la carmustina, inicialmente aprobada para el control de glioblastomas, nos ha permitido tratar de forma satisfactoria un pequeño número de pacientes con craneofaringiomas de este tipo evitando los efectos de la radiación en el niño (Fig. 5).

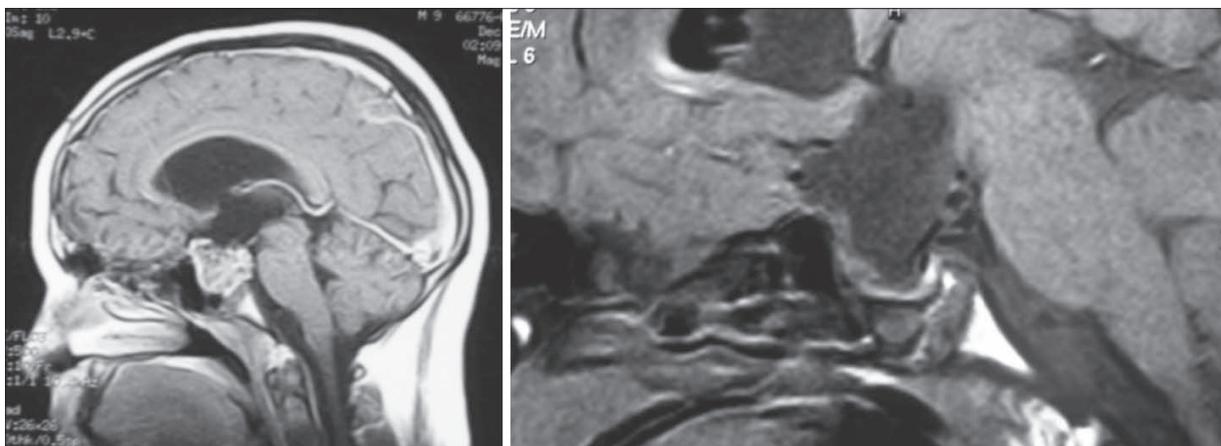


Figura 5. Craneofaringioma sólido recidivado. Resección completa y tratamiento con *wafers* de carmustina.

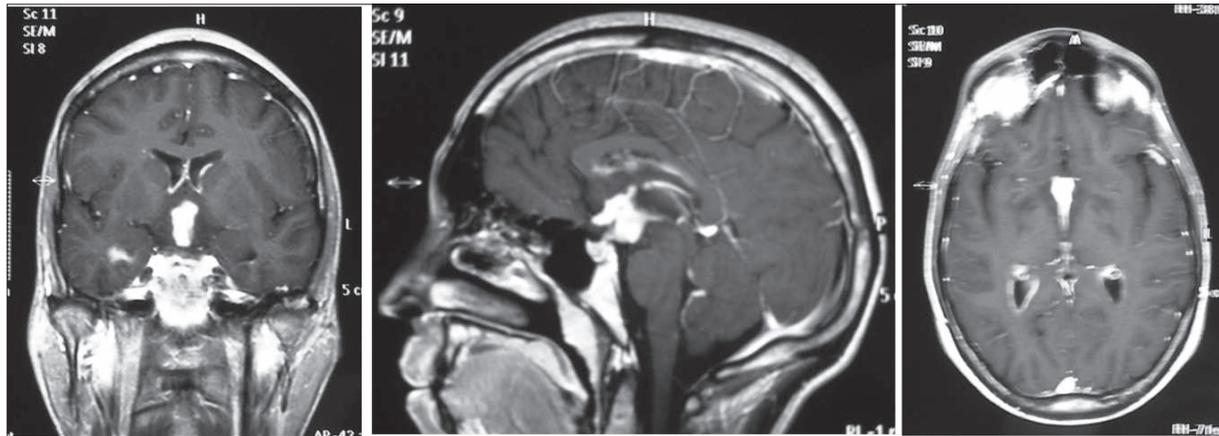


Figura 6. Diabetes insípida "idiopática" durante 4 años. Progresión de la clínica con insuficiencia hipofisaria global y aparición de captaciones infundibulares, hipofisarias y meníngeas. La biopsia mostró infiltración por germinoma.

### Lesiones germinales

La invasión del tallo hipofisario o de la vía óptica por un germinoma o alguna variantes de este tipo de lesiones, no es excepcional en el niño. En ocasiones su expresión en sangre y LCR es evidente, e incluso puede que el tratamiento quirúrgico no sea necesario. También en muchos casos la expresión biológica de estas lesiones es escasa y entonces la exploración quirúrgica para la obtención del tejido es fundamental.

En algunos casos, una diabetes insípida "idiopática" puede anteceder a la presentación, incluso años después, de una lesión germinal que invade el tallo y la neurohipófisis. Aunque no exista en el momento del estudio o en siguientes revisiones expresión radiológica, esta debe buscarse activamente durante años si es necesario antes de descartar completamente esta afectación. (Fig. 6). La aparición de captaciones nos debe hacer reconsiderar el caso y repetir el proceso diagnóstico y la obtención de tejido para biopsia.

Nuestra consideración más relevante para el manejo de estas lesiones es la importancia de un diagnóstico intra-operatorio anatómico-patológico. Para ello, disponer de un neuropatólogo experto que oriente en el momento de la intervención es fundamental. En estos casos el material para estudio obligatoriamente debe ser escaso y debe dirigirse la toma de biopsia contra la zona de lesión más evidente.

La combinación con la navegación y las técnicas de asistencia endoscópica permite afinar al máximo la zona de estudio.

### Gliomas de la vía óptica y del área hipotálamo-quiasmática.

El tratamiento de estas lesiones ha sido durante años la quimioterapia con radioterapia asociada

o no, basada fundamentalmente en la imagen de resonancia magnética<sup>10</sup>. Sin embargo, en muchos casos el control de la enfermedad es pobre y las complicaciones de la malignización de una lesión glial radiada deben tenerse en cuenta<sup>11</sup>.

Por ello, el tratamiento de estas lesiones está siendo objeto de revisión, con una creciente corriente de neurocirujanos que consideramos que la reducción quirúrgica de la lesiones expansivas es segura, puede mejorar o mantener la capacidad visual en algunos casos y es bien tolerada por lo niños<sup>12</sup>.

Desde el punto de vista pronóstico y de evolución clínica la histología es también clave ya que las lesiones pilocíticas, las más frecuentes, suelen tener un curso muy indolente sin casi afectación endocrinológica o hipotalámica. Las lesiones de tipo pilomixóide, se presentan de forma mucho más agresiva y se acompañan con mucha más frecuencia de afectación hipotalámica progresiva (Fig. 7)<sup>13</sup>.

### Adenomas hipofisarios

Excepcionales en niños, como hemos comentado, no deben descartarse del todo, sobre todo en niños más mayores y adolescentes. Su manejo es similar al del adulto y dado que en la mayor parte de los casos se presentan en niños mayores pueden abordarse por vías clásicas trans-esfenoidales<sup>14</sup>.

### Lesiones inflamatorias

Debemos estar alerta a algunos casos de lesiones inflamatorias como la infundibulitis e hipofisitis que pueden presentarse como lesiones expansivas. Al igual que en las lesiones germinales, disponer de un patólogo experto en el momento de la remisión del material es clave, ya que estas lesiones infiltran el tejido hipotalámico o infundibular o hipofisario normal y su resección no está indicada.

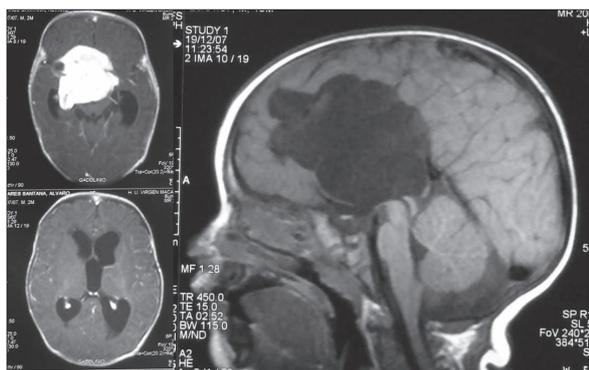


Figura 7. Extensa lesión de la vía óptica con severa afectación hipotalámica. Astrocitoma pilomyxoides.



Figura 8. Quiste supraselar. Presentación clínica como retraso de crecimiento.

### Quistes aracnoideos selares y supraselares

Estas lesiones, casi exclusivamente de presentación en el niño se asocian sobre todo a alteraciones del crecimiento. Su tratamiento, en los casos sintomáticos, es la fenestración endoscópica (Fig. 8). Habitualmente este tratamiento resuelve la compresión neural en la mayor parte de los casos. Sin embargo, en el postoperatorio no es infrecuente que aparezcan complicaciones en el manejo de líquidos y electrolitos que suelen recuperarse de forma completa<sup>15</sup>.

### Lesiones yatrógenas

El daño hipotálamo, quiasmático o hipofisario secundario a nuestra mayor implicación en el tratamiento de las lesiones del niño es previsible que

pueda aumentar en los próximos años. Estas complicaciones deben tenerse siempre en cuenta en pacientes intervenidos por lesiones de esta área, sobre todo si desarrollan cambios electrolíticos bruscos, diabetes insípida, o alteraciones de la ingesta<sup>16</sup>.

Como hemos comentado anteriormente, la resección quirúrgica y disección de un craneofaringioma del tejido hipotalámico, es un reto técnico impresionante para el neurocirujano<sup>17</sup>. Por ello, siempre que es posible, nosotros planteamos como primera opción medidas de control local de la enfermedad (interferón alfa 2) en este momento, planteando la resección como una segunda opción en casos de fracaso del tratamiento.

En las lesiones inflamatorias y germinales, la reducción de afectación yatrógena se relaciona directamente con la capacidad del neuropatólogo para identificar en el material de biopsia inicial evitando resecciones de tejido infiltrante con el tejido normal.

Especial consideración merece la lesión hipotalámica e hipofisaria que se relaciona con las técnicas de fenestración del suelo del tercer ventrículo para el tratamiento de la hidrocefalia obstructiva<sup>18</sup>.

El lugar de la fenestración endoscópica es una área no elocuente situada por delante de los tubérculos mamilares y por detrás del infundíbulo hipofisario con los hipotálamos anteriores lateralmente<sup>19</sup> (Fig. 9).

Una inadecuada selección de la zona del estoma o la necesidad de maniobras de exploración o de control de la hemostasia alrededor del estoma pueden lesionar anteriormente el infundíbulo, generando una lesión del tallo más o menos extensa o lateralmente al hipotálamo.

Estos niños se presentan con lesiones agudas en el post-operatorio relativamente fáciles de diagnósticas y habitualmente reversibles. Sin embargo, algunos pacientes presentan signos de insuficiencia hipofisaria a medio y largo plazo por lo que un alto índice de sospecha es necesario.

### Resumen y conclusiones

Las lesiones del área selar del niño presentan sustanciales diferencias en cuanto a su incidencia, clínica y tratamiento que las que se presentan en el adulto.

Las mejoras en nuestra capacidad para la resección quirúrgica viene determinada por un enorme avance en los sistemas microquirúrgicos y endoscópicos, la posibilidad de planificación preoperatoria, simulación y navegación y un mejor manejo pe-

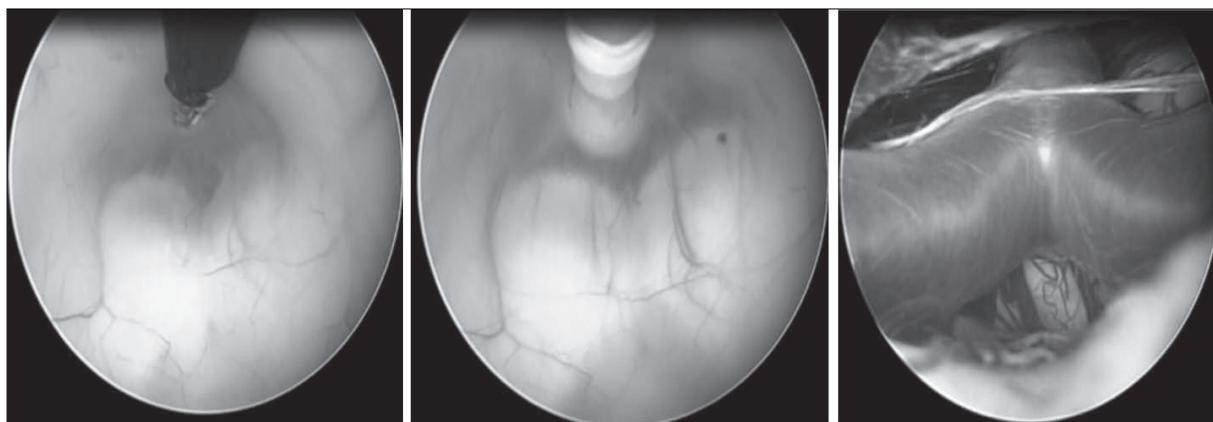


Figura 9. Tercero-cisterno ventriculostomía endoscópica premamilar retroinfundibular.

roperatorio con diagnósticos más precoces, mejor situación clínica en el momento de la intervención y soporte peroperatorio.

Es básico disponer de medios técnicos adecuados, neuropatólogos expertos y soporte pediátrico y endocrinológico infantil y anestésico altamente especializado para asegurar un tratamiento quirúrgico óptimo en la mayor parte de los casos.

Nuestra mayor capacidad quirúrgica y la posibilidad de tratar otras patologías, como la hidrocefalia, mediante un número creciente de intervenciones sobre el tercer ventrículo puede hacer aumentar el número de lesiones yatrógenas infundibulares e hipotalámicas.

## Bibliografía

- Schroeder JW1, Vezina LG. Pediatric sellar and suprasellar lesions. *Pediatr Radiol*. 2011 Mar;41(3):287-98; quiz 404-5. doi: 10.1007/s00247-010-1968-0. Epub 2011 Jan 26.
- Banu MA1, Guerrero-Maldonado A, McCrea HJ, Garcia-Navarro V, Souweidane MM, Anand VK, Heier L, Schwartz TH, Greenfield JP. Impact of skull base development on endonasal endoscopic surgical corridors. *J Neurosurg Pediatr*. 2014 Feb;13(2):155-69.
- García-García E1, González-Aguilera B2, Gros N2, Romero-Lluch A2, Jiménez-Varo I2, Martínez-Ortega AJ2, Aliaga-Verdugo A2. Endocrine diagnosis and treatment of sellar lesions in pediatric age. *Endocrinol Nutr*. 2014 Mar 10.
- Taylor M1, Couto-Silva AC, Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C, Zerah M, Valteau-Couanet D, Doz F, Chalumeau M, Brauner R. Hypothalamic-pituitary lesions in pediatric patients: endocrine symptoms often precede neuro-ophthalmic presenting symptoms. *J Pediatr*. 2012 Nov;161(5):855-63.
- Meier PM1, Guzman R, Erb TO. Endoscopic pediatric neurosurgery: implications for anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2014 Apr 12. doi: 10.1111/pan.12405. [Epub ahead of print]
- Massimi L1, Rigante M, D'Angelo L, Pateroster G, Leonardi P, Paludetti G, Di Rocco C. Quality of postoperative course in children: endoscopic endonasal surgery versus sublabial microsurgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011 Apr;153(4):843-9.
- El Shafei HI. Anterolateral mini fronto-orbitozygomatic craniotomy via an eyebrow incision in pediatrics: technical notes and evaluation. *Pediatr Neurosurg*. 2011;47(4):248-53.
- Ali ZS1, Bailey RL, Daniels LB, Vakhshori V, Lewis DJ, Hossain AT, Sitterley KY, Lee JY, Storm PB, Heuer GG, Stein SC. Comparative effectiveness of treatment options for pediatric craniopharyngiomas. *J Neurosurg Pediatr*. 2014 Feb;13(2):178-88.
- Ozyurt J1, Thiel CM2, Lorenzen A3, Gebhardt U4, Calaminus G5, Warmuth-Metz M6, Müller HL4. Neuropsychological outcome in patients with childhood craniopharyngioma and hypothalamic involvement. *J Pediatr*. 2014 Apr;164(4):876-881
- Cardellicchio S1, Bacci G2, Farina S1, Genitori L3, Massimino M4, de Martino M1, Caputo R2, Sardi I1. Low-dose cisplatin-etoposide regimen for patients with optic pathway glioma: a report of four cases and literature review. *Neuropediatrics*. 2014 Feb;45(1):42-9.
- Raikar SS1, Halloran DR, Elliot M, McHugh M, Patel S, Gauvain KM. Outcomes of Pediatric Low-grade Gliomas Treated With Radiation

- Therapy: A Single-institution Study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Apr 5.
12. Goodden J1, Pizer B, Pettorini B, Williams D, Blair J, Didi M, Thorp N, Mallucci C. The role of surgery in optic pathway/hypothalamic gliomas in children. *J Neurosurg Pediatr*. 2014
  13. Bhargava D1, Sinha P, Chumas P, Al-Tamimi Y, Shivane A, Chakrabarty A, Surash S, Novegno F, Crimmins D, Tyagi AK. Occurrence and distribution of pilomyxoid astrocytoma. *Br J Neurosurg*. 2013 Aug;27(4):413-8.
  14. Jagannathan J1, Dumont AS, Jane JA Jr, Laws ER Jr. Pediatric sellar tumors: diagnostic procedures and management. *Neurosurg Focus*. 2005 Jun 15;18(6A):E6.
  15. Giannetti AV1, Fraga SM, Silva MC, Gurgel-Giannetti J. Endoscopic treatment of interhemispheric arachnoid cysts. *Pediatr Neurosurg*. 2012;48(3):157-62.
  16. Rosenfeld A1, Arrington D2, Miller J3, Olson M4, Giesecking A5, Ettl M5, Harel B6, Schembri A7, Kaplan A8. A review of childhood and adolescent craniopharyngiomas with particular attention to hypothalamic obesity. *Pediatr Neurol*. 2014 Jan;50(1):4-10.
  17. Müller HL. Consequences of craniopharyngioma surgery in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1981-91.
  18. Melot A1, Curey-Lévêque S, Derrey S, Gérardin E, Borden A, Fréger P, Proust F. Endoscopic 3rd ventriculocisternostomy: procedural complications and long-term dysfunctions? *Neurochirurgie*. 2013 Aug-Oct;59(4-5):165-70.
  19. Horsburgh A1, Matys T, Kirillos RW, Massoud TF. Tuber cinereum proximity to critical major arteries: a morphometric imaging analysis relevant to endoscopic third ventriculostomy. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 May;155(5):891-900.

## AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LA LEPTINA

## Uso terapéutico de la leptina recombinante humana.

David Araújo-Vilar <sup>(1,2)</sup>, Cristina Guillín-Amarelle <sup>(1,2)</sup>, Sofía Sánchez-Iglesias <sup>(2)</sup>, Ana Castro <sup>(1)</sup>, Felipe F. Casanueva <sup>(1)</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Endocrinología e Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. <sup>2</sup> UETeM-Patología Molecular, Departamento de Medicina-CIMUS-IDIS. Universidade de Santiago de Compostela.

### Resumen

La leptina recombinante humana ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la obesidad por deficiencia congénita de leptina, en la lipodistrofia generalizada genética o adquirida, y en la amenorrea hipotalámica. De todas estas patologías, esta hormona sólo ha sido autorizada muy recientemente por la FDA para el tratamiento de dos formas infrecuentes de lipodistrofia, la congénita generalizada (síndrome de Berardinelli-Seip) y la adquirida generalizada (síndrome de Lawrence). En ellas la leptina mejora de forma ostensible y a largo plazo la hipertrigliceridemia, la diabetes mellitus y la esteatosis hepática. Existen evidencias en seres humanos de que la leptina también podría mejorar la resistencia a la insulina y/o la dislipemia en la lipodistrofia parcial familiar, la lipodistrofia asociada al tratamiento con anti-retrovirales en el SIDA y en el síndrome de Rabson-Mendenhall. Su uso en la diabetes mellitus tipo 1 podría plantearse como adyuvante a la insulina pero la experiencia en humanos es muy pequeña. Su utilidad en el tratamiento de la obesidad común y la diabetes mellitus tipo 2 es prácticamente nula, al menos en monoterapia.

Más allá de sus efectos sobre el control del apetito, es probable que la leptina recombinante humana ejerza sus efectos en aquellas situaciones con una marcada deficiencia de esta hormona en relación con una reducción del depósito ectópico de lípidos, fundamentalmente en hígado y músculo, lo que disminuye la resistencia a la insulina. Sin embargo, en situaciones de normo- o hiperleptinemia, la resistencia o tolerancia a esta hormona podría limitar sus efectos.

**Palabras clave:** Leptina, metionil-leptina, lipodistrofia, obesidad, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus, esteatosis hepática, resistencia a la insulina, dislipemia.

### Abstract

Recombinant human leptin has been shown to be effective in the treatment of obesity due to congenital leptin deficiency, in genetic or acquired generalized lipodystrophy, and in hypothalamic amenorrhea. Of all these conditions, only very recently FDA has approved methionyl-leptin use for treating two rare forms of lipodystrophy, congenital generalized lipodystrophy (Berardinelli-Seip syndrome) and generalized acquired lipodystrophy (Lawrence syndrome). In them, leptin ostensibly improves, for a long-term, hypertriglyceridemia, diabetes mellitus and hepatic steatosis. There is evidence in humans that leptin may also improve insulin resistance and/or dyslipidaemia in familial partial lipodystrophy, lipodystrophy associated with antiretroviral therapy in AIDS and the Rabson-Mendenhall syndrome. Its use in type 1 diabetes mellitus could be raised as an adjunct to insulin but human experience is very small. Its usefulness in treating common obesity or type 2 diabetes mellitus is very limited, at least in monotherapy.

Beyond its effects on appetite control, it is likely that the human recombinant leptin to exert its effects in situations with a marked deficiency of the hormone in conjunction with reduced ectopic deposition of lipids, mainly in liver and muscle, which would decrease insulin resistance. However, in situations of normo- or hyperleptinemia, resistance or tolerance to this hormone could limit its effects.

**Keywords:** Leptin, methionyl-leptin, lipodystrophy, obesity, hypertriglyceridemia, diabetes mellitus, hepatic steatosis, insulin resistance, dyslipidemia.

### Introducción

Desde que en 1994 Jeffrey Friedman *et al.* <sup>(1)</sup> en la Universidad Rockefeller de New York descubren la

leptina tiene lugar un giro copernicano en la visión que la comunidad científica tiene sobre las funciones del tejido adiposo. De ser simplemente un depósito de energía en forma de lípidos neutros la grasa pasa a convertirse en un órgano endocrino con numerosas funciones no solamente limitadas al metabolismo intermediario sino también a la regulación del apetito, la modulación del eje hipotálamo-hipofisogonadal y a la regulación del sistema inmune. Pero además de este cambio de concepto fisiológico en las funciones del tejido adiposo, se abrieron nuevas expectativas en el abordaje terapéutico de la obesidad en la medida que el descubrimiento de esta nueva hormona se asoció a la obesidad mórbida que presentaban los ratones *ob/ob* <sup>(1)</sup>. Desafortunadamente, estas expectativas se vieron rápidamente truncadas cuando se comprobó que el tratamiento con leptina en la obesidad común no resultaba eficaz ya que estos pacientes son hiperleptinémicos y que en este trastorno existe una situación de resistencia o tolerancia a esta hormona <sup>(2)</sup>.

Han pasado 20 años desde el descubrimiento seminal de Friedman y cada vez es mayor el conocimiento que se tiene de las funciones de esta nueva hormona <sup>(3)</sup>, pero además se han planteado nuevos usos terapéuticos de la misma, algunos ya consolidados y otros en ciernes, si bien es cierto que el colectivo de beneficiarios de estos nuevos tratamientos es reducido puesto que se trata de patologías con muy baja prevalencia, como es el caso del déficit congénito de leptina <sup>(4)</sup> o las formas infrecuentes de lipodistrofias generalizadas <sup>(5)</sup>. No obstante, la posibilidad de utilizar la leptina recombinante humana en el tratamiento de las complicaciones metabólicas de la lipodistrofia asociada al tratamiento del SIDA, su uso en el tratamiento de la amenorrea hipotalámica o, incluso, su posible utilidad en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1, la depresión o la enfermedad de Alzheimer (EA) amplía el espectro de posibles beneficiarios del tratamiento con esta hormona.

La leptina (del griego leptos-, delgado) es una hormona peptídica de 167 aminoácidos codificada por el gen LEP (7q31.3) que se sintetiza y secreta mayoritariamente por el tejido adiposo, aunque también por otros tejidos como la placenta, el estómago, la glándula mamaria, los testículos, los ovarios, el endometrio, el hipotálamo o la hipófisis entre otros <sup>(6)</sup>. Los niveles circulantes de leptina son directamente proporcionales a la cantidad de grasa corporal <sup>(2)</sup> y fluctúan con los cambios agudos en la ingesta <sup>(7)</sup>. Las mujeres suelen tener concentraciones de leptina mayores que los hombres, especialmente debido a que ellas presentan mayores cantidades de grasa subcutánea <sup>(8)</sup>.

La leptina indica primariamente al sistema nervioso central y a otros tejidos el status de las reservas

energéticas del organismo en forma de grasa, de manera que se puedan producir los cambios apropiados en el consumo de alimentos, el gasto energético y la partición de nutrientes para mantener el balance energético del organismo <sup>(9)</sup>. Este sistema, por lo demás, es particularmente sensible a la privación energética <sup>(3)</sup>.

Esta hormona ejerce sus acciones en el sistema nervioso central (SNC), fundamentalmente en el hipotálamo, pero también en los tejidos periféricos.

La leptina ejerce sus efectos a través de su unión a receptores específicos (ObRs) que se localizan en el SNC y en otros tejidos periféricos <sup>(10-12)</sup>. Las llamadas isoformas cortas (ObRa y ObRc) son las responsables del transporte de la leptina a través de la barrera hemato-encefálica (BHE) <sup>(13)</sup>, mientras que la isoforma larga (ObRb) es la responsable de las acciones de la hormona. Aunque ObRb se expresa en todo el SNC, es especialmente abundante en el hipotálamo, donde regula la homeostasis energética (reducción del apetito y aumento del gasto energético) y ejerce sus funciones neuroendocrinas <sup>(13,14-17)</sup>.

A través de su receptor, la leptina actúa sobre ciertas neuronas hipotalámicas, particularmente neuronas del núcleo arcuato productoras de proopiomelanocortina (POMC) y las relacionadas con la proteína agouti (AgRP). Las neuronas POMC son anorexigénicas. La rotura proteolítica de la POMC da lugar a alfa-MSH que estimula los receptores de la melanocortina 3 y 4 (MC3R, MC4R), que son muy importantes en la homeostasis energética. Por el contrario, las neuronas AgRP son orexigénicas e inhiben la actividad de las neuronas POMC mediante la liberación del ácido gamma-amino-butiárico y secretan los neuropéptidos orexigénicos AgRP e Y (NPY), los cuales antagonizan MC3R y MC4R. La leptina inhibe la expresión de AgRP y NPY, reduce la excitabilidad de las neuronas AgRP, así como la liberación del ácido gamma-amino-butiárico por las mismas <sup>(3)</sup>. Por otra parte, también en el hipotálamo, la leptina actúa sobre neuronas que directa o indirectamente regulan el nivel de otras hormonas circulantes (hormonas tiroideas, GH, hormonas sexuales) <sup>(13, 14, 18, 19)</sup>.

A nivel periférico, la leptina actúa sobre múltiples tejidos que incluyen los islotes pancreáticos, el tejido adiposo, el músculo esquelético, el hígado y las células del sistema inmune <sup>(20-22)</sup>. En los islotes pancreáticos, la leptina inhibe la secreción de insulina <sup>(22)</sup>. En el hígado y el tejido adiposo, la leptina inhibe la lipogénesis y estimula la lipólisis <sup>(20,21)</sup>. Además, esta hormona de forma directa promueve la oxidación de ácidos grasos en adipocitos y miocitos y disminuye el nivel de lípidos en los hepatocitos <sup>(23)</sup>.

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS DE LA LEPTINA RECOMBINANTE HUMANA

La base del tratamiento con leptina procede de estudios en ratones transgénicos obesos en los que la administración de leptina revirtió las complicaciones metabólicas.

A día de hoy en la Unión Europea la leptina recombinante humana no está autorizada por la Agencia Europea del Medicamento, de manera que sólo se puede prescribir, previa autorización de la Agencia Española del Medicamento, como uso compasivo para el tratamiento de formas infrecuentes de lipodistrofia. En cambio, desde el mes de marzo de 2013 ya ha sido autorizada por el Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare para el tratamiento de formas infrecuentes de lipodistrofia (Shionogi™, Shionogi & Co., Ltd) y desde febrero de 2014, la FDA ([www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressan-nouncements/ucm387060.htm](http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressan-nouncements/ucm387060.htm)) la ha autorizado para el tratamiento de las formas genéticas o adquiridas de lipodistrofia generalizada, comercializada con el nombre de Myalept™ (AstraZeneca).

Dicho lo cual, en el momento presente disponemos de un cuerpo de evidencia científica de la posible utilidad terapéutica de esta hormona en diferentes patologías, si bien, en la mayoría de los casos, sus efectos beneficiosos se basan en estudios abiertos no aleatorizados ni doble ciego, lo que resta validez a los resultados.

La indicación del tratamiento con leptina varía dependiendo de las patologías, aunque en la mayoría de los casos su objetivo es corregir los trastornos metabólicos asociados a las mismas, como la resistencia a la insulina y la dislipemia, o la esteatosis hepática.

De las diferentes patologías en los que se ha demostrado útil la leptina, podemos dividir las en aquellas asociadas a una situación de hipoleptinemia (absoluta o relativa) y aquellas otras que cursan con niveles de leptina normal o incrementados.

### 1. Patologías asociadas a hipoleptinemia

1.1. Déficit congénito de leptina: los pacientes con mutaciones en homocigosis en el gen LEP presentan obesidad mórbida, hiperfagia, hiperinsulinemia, dislipemia, así como trastornos en la fertilidad y en el sistema inmune. Estos pacientes presentan una secreción inadecuada de GnRH que da lugar a un hipogonadismo hipogonadotropo y, en muchos de ellos, a una incapacidad para alcanzar la pubertad, incluyendo la ausencia de estirón, de los caracteres sexuales secundarios y de la menarquia<sup>(24)</sup>. Llamativamente, estos pacientes, a pesar de la obesidad mórbida, no tienen alteraciones metabólicas muy

graves. La administración de leptina recombinante humana en estos pacientes mejoró la sensibilidad a la insulina y redujo el apetito, el peso corporal y los niveles de colesterol y triglicéridos, restaurando la función del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas<sup>(8, 25-29)</sup>.

1.2. Síndromes lipodistróficos: las lipodistrofias son un grupo heterogéneo de trastornos genéticos o adquiridos caracterizados por una pérdida total o parcial de grasa (lipoatrofia), que puede asociarse a la acumulación de tejido adiposo (lipohipertrofia) en diferentes regiones corporales<sup>(30)</sup>. Con las excepciones de la lipodistrofia asociada al tratamiento con fármacos anti-retrovirales en el SIDA, el resto de las lipodistrofias son muy raras. Llamativamente, los pacientes con lipodistrofia presentan resistencia a la insulina, hiperglucemia, dislipemia y esteatosis hepática<sup>(30)</sup>. La gravedad de estas complicaciones metabólicas se correlaciona con la magnitud de la pérdida de grasa.

1.2.1. Síndromes lipodistróficos infrecuentes: en el caso de los síndromes lipodistróficos infrecuentes, los resultados del tratamiento con leptina recombinante humana se basan en ensayos clínicos abiertos dado el reducido número de pacientes que padecen estos trastornos. En estos casos debemos diferenciar las formas generalizadas de lipodistrofia (síndrome de Berardinelli-Seip, síndromes progeroides atípicos, síndrome de Lawrence (lipodistrofia generalizada adquirida)) de las formas de lipodistrofia parcial<sup>(5)</sup>. En los primeros, la hipoleptinemia es casi absoluta (< 3 ng/ml en hombres y <4 ng/ml en mujeres), mientras que en las formas parciales la hipoleptinemia es menos severa<sup>(31)</sup>, y los resultados están condicionados por esta situación.

El tratamiento con metionil-leptina o metreleptina está dirigido a corregir las complicaciones metabólicas y hepáticas, sin que se pretenda mejorar la ausencia o reducción del tejido adiposo. Hasta la fecha se han tratado a más de 150 pacientes<sup>(32-34)</sup> con estas formas raras de lipodistrofias siendo los resultados mejores en las formas generalizadas.

Tanto en el síndrome de Berardinelli-Seip como en el síndrome de Lawrence el tratamiento con leptina recombinante humana mejora en pocos meses (a veces en semanas) el perfil lipídico, el control metabólico, la ingesta calórica, los niveles de transaminasas, el volumen hepático y su contenido en lípidos y el contenido lipídico intramiocelular<sup>(32,33,35-39)</sup>. Esto supone que en no pocas ocasiones los pacientes puedan suprimir los fármacos que estaban tomando para la diabetes y/o la dislipemia o reducir sus dosis<sup>(38)</sup>. Los beneficios del tratamiento con leptina en estos pacientes se han mantenido más de 8 años<sup>(33)</sup>.

Más allá de los beneficios metabólicos, el tratamiento con leptina en estos pacientes ha mejorado el daño glomerular y tuvo efectos inmunomoduladores<sup>(3)</sup>.

Aunque no es objetivo de este tratamiento, cuando éste se inicia de forma precoz se podrían evitar el desarrollo de complicaciones metabólicas y/o hepáticas graves, mejorar la acantosis nigricans o evitar su aparición, y, en algunos casos, se ha objetivado una mejoría del fenotipo acromegaloide en los pacientes con el síndrome de Berardinelli-Seip<sup>(40)</sup>.

En el caso de las mujeres también se ha observado la restitución de las menstruaciones, en general ausentes o con oligomenorrea en relación con cuadros de ovario poliquístico asociados a la situación de extrema resistencia a la insulina<sup>(3)</sup>.

Este tratamiento se ha probado en adultos y en niños, pareciendo recomendable iniciarlo cuanto antes, aunque no está autorizado en menores de 12 meses. Si bien los efectos beneficiosos perduran en el tiempo, se han comunicado resultados no tan favorables en niños después de 28 meses de tratamiento, asociándolos a la aparición de anticuerpos neutralizantes de anti-leptina<sup>(41)</sup>. No obstante, en nuestra experiencia (manuscrito en preparación) el tratamiento en 6 niños menores de 10 años está resultando eficaz a lo largo del tiempo (media 2 años).

En el caso de la lipodistrofia parcial los resultados no son tan esperanzadores. Aunque el tratamiento con metreleptina se ha utilizado tanto en las formas genéticas como en las adquiridas (síndrome de Barraquer-Simons), hasta lo que conocemos, no se ha hecho un estudio particular con esta última variante.

La lipodistrofia parcial familiar (LDPF) es un trastorno muy infrecuente, generalmente autosómico dominante, que se inicia en la mujeres en la pubertad (y en los hombres a partir de los 40 años)<sup>(42)</sup> en el que la pérdida de grasa se circunscribe a las extremidades y nalgas, habiendo una acumulación de grasa en cara, sota-barba, axilas y parte superior de la espalda. Estos pacientes suelen desarrollar complicaciones metabólicas, lipídicas y hepáticas, con un aumento del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular<sup>(5)</sup>. No obstante, la variabilidad fenotípica es muy grande. Estos pacientes suelen presentar una hipoleptinemia moderada ( $>5$  ng/ml)<sup>(34)</sup>, y aunque el tratamiento con leptina resulta eficaz en la mejoría de la hipertrigliceridemia, no restablecen la homeostasis metabólica, lo que cuestiona su potencial antidiabético.

Las formas más severas son las asociadas a mutaciones en el gen LMNA (tipo 2)<sup>(5)</sup>. Los estudios realizados en estas pacientes muestran unos efectos

menos llamativos. En parte se considera que los mejores resultados están condicionados por el hecho de carecer de leptina, cosa que no sucede en estos casos, y por la severidad de las complicaciones, que es menor en las formas de LDPF. En un intento de identificar a los posibles buenos respondedores, Simha *et al.*<sup>(34)</sup> estudiaron a pacientes con LDPF tipo 2, separando a los que tenían una leptinemia francamente reducida de los que mostraron una hipoleptinemia moderada. Los resultados no permitieron deducir que la selección de los paciente con LDPF con hipoleptinemia severa condujera a mejores resultados. Con todo, parece necesario ampliar los estudios para poder concluir con certeza la necesidad del tratamiento y los supuestos beneficios. En todo caso, parece que el tratamiento con leptina en estos pacientes mejora la resistencia a la insulina, aunque no modifica los niveles de glucemia ni de hemoglobina A1c, y en todos ellos tiene un efecto beneficioso sobre la hipertrigliceridemia, dato importante ya que en ocasiones es imposible controlarlos con la medicación clásica. Esta limitación del tratamiento con leptina en el contexto de la lipodistrofia asociada con niveles moderadamente bajos de leptina plasmática resalta la necesidad de desarrollar mejores aproximaciones terapéuticas que incluyan la terapia combinada para tratar las complicaciones metabólicas en estos pacientes<sup>(3)</sup>.

Un caso aparte es el tipo 3 de LDPF, debido a mutaciones en el gen PPARG<sup>(5)</sup>. Solo disponemos de un estudio referido a un paciente en el que el tratamiento con leptina recombinante humana mejoró de forma significativa el control metabólico, lipídico y la esteatosis hepática<sup>(43)</sup>. La razón de esta diferencia de respuesta, con las cautelas de haber sido estudiado un sólo caso, parece residir en el mecanismo responsable de la lipodistrofia. Las mutaciones en PPARG, por un mecanismo de haploinsuficiencia, alteran la adipogénesis, y por consiguiente condicionan la secreción de leptina. Algo diferente de lo que ocurre en la LDPF tipo 2, en donde no se conoce exactamente el mecanismo responsable de la pérdida selectiva de tejido adiposo<sup>(44)</sup>.

A pesar de los excelentes resultados alcanzados en el tratamiento de las formas infrecuentes de lipodistrofia generalizada, existen limitaciones importantes a la hora de dar validez a estos resultados. Todos estos estudios fueron abiertos y no controlados, pero el escaso número de pacientes y la ausencia de criterios diagnósticos claros suponen serios obstáculos a la hora de plantear ensayos doble-ciego, aleatorizados y cruzados<sup>(45)</sup>.

**1.2.2. Lipodistrofia asociada al tratamiento anti-retroviral en el SIDA.** El tratamiento con fármacos anti-retrovirales de gran actividad aunque ha permitido convertir esta infección en un trastorno crónico, ha provocado la aparición de una serie de complica-

ciones como la lipoatrofia/lipohipertrofia asociada a resistencia a la insulina y dislipemia aterógena lo que supone un mayor el riesgo de enfermedad cardiovascular en estos pacientes, aunque no se han asociado con acantosis *nigricans*. Este tipo de lipodistrofia es la más frecuente de todas <sup>(46)</sup>, estimándose que afecta al 15-36% de los pacientes <sup>(47)</sup>. Dependiendo del tipo de combinación de fármacos puede predominar la lipoatrofia (en cara, nalgas y extremidades), la lipohipertrofia (grasa visceral, en tronco y giba de búfalo), o formas mixtas. El impacto psico-social de esta lipodistrofia va desde el disconfort somático a la baja auto-estima, estigmatización y depresión <sup>(48)</sup>.

Los mecanismos fisiopatológicos que conducen a este tipo de lipodistrofia aun no se conocen con exactitud, aunque se ha sugerido que los inhibidores de la proteasa interfieren con la acción del PPARgamma llevado a una alteración de los procesos metabólicos normales en el adipocitos <sup>(49)</sup>. Los análogos de los nucleósidos se cree que actúan alterando la función mitocondrial.

El tratamiento con leptina recombinante humana en estos pacientes produce una reducción de la grasa visceral, una mejoría significativa en la sensibilidad a la insulina, una reducción en los niveles basales de insulina y glucosa <sup>(50, 51)</sup>, una disminución de las concentraciones de colesterol LDL y no-HDL y un incremento en el colesterol HDL <sup>(51)</sup>. Los beneficios del tratamiento con leptina fueron sostenidos a lo largo del tiempo. Los estudios realizados demuestran que la capacidad de la leptina para mejorar la sensibilidad a la insulina es comparable o incluso mejor que otras medicaciones como la metformina o las glitazonas <sup>(52, 53)</sup>.

El tratamiento con leptina recombinante humana de esos pacientes se ha hecho en individuos con niveles de leptina bajos, pero no tan reducidos como en las formas generalizadas. Si bien en el caso de las formas infrecuentes es comprensible que los estudios fueran abiertos y que el número de pacientes enrolados fuera reducido, este tipo de lipodistrofia afecta a cientos de miles de individuos en el mundo, por lo que no se entiende que los ensayos clínicos llevados a cabo sean con tamaños muestrales relativamente pequeños. Resulta necesario plantearse ensayos clínicos extensos y bien controlados para determinar de forma definitiva los posibles efectos beneficiosos de este tratamiento en estos pacientes, si bien con los nuevos antirretrovirales estas complicaciones son menos frecuentes. También será necesario establecer si los niveles de leptina son condicionantes de la respuesta al tratamiento.

**1.3. Amenorrea hipotalámica:** este trastorno se caracteriza por el cese de las menstruaciones con ciclos anovulatorios e hipoleptinemia moderada/

severa, y está causado por una reducción de la ingesta de alimentos o por una deficiencia energética crónica secundaria al ejercicio extenuante <sup>(3)</sup>. El déficit de ingesta conduce a un descenso en la secreción y a una alteración en la pulsatilidad de las gonadotrofinas, anulando la función reproductora <sup>(54)</sup>. En ratones con privación energética aguda, la administración de leptina normaliza los niveles de LH y el ciclo estro en las hembras, y los niveles de testosterona en los machos <sup>(55)</sup>. A la luz de estos resultados en modelos animales, se ha comprobado que la administración de leptina recombinante humana a mujeres delgadas afectadas por amenorrea hipotalámica por ejercicio extremo condujo a la recuperación de las menstruaciones y la fertilidad, la corrección de la disfunción hipotálamo-hipofisaria y a la mejoría de los marcadores de formación de hueso <sup>(56, 57)</sup>.

Se cree que los efectos de la leptina sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas se producen mediante un mecanismo indirecto dado que las neuronas productoras de GnRH no expresan receptores ObRb <sup>(58)</sup>. Así se ha propuesto que la leptina media la función reproductora, activando neuronas que proyectan señales aferentes sobre las neuronas GnRH del área preóptica y otras regiones hipotalámicas <sup>(59)</sup>.

**1.4. Diabetes mellitus tipo 1:** muchos pacientes con diabetes mellitus tipo 1 tienen niveles bajos de leptina <sup>(60)</sup> relacionados con la reducción del tejido adiposo y una menor asimilación y almacenamiento de los sustratos energéticos en una ambiente insulínopéxico <sup>(61)</sup>. En estudios en modelos animales de diabetes mellitus tipo 1, la administración central de leptina restableció la euglucemia <sup>(62)</sup>. Estos efectos se alcanzaron a través de mecanismos mediados por el SNC parecidos a los de la insulina e independientes de la sensibilización a esta hormona <sup>(3)</sup>. Se cree que la leptina podría actuar activando una vía de señalización intracelular que se solapa con la de la insulina, además de su efecto supresor sobre la secreción de glucagón <sup>(63, 64)</sup>.

La terapia con leptina en seres humanos con diabetes tipo 1 asociada a concentraciones bajas de leptina podría presentar ventajas sobre la monoterapia con insulina <sup>(3)</sup>. La deficiencia de insulina en la diabetes tipo 1 conduce a un incremento de la lipólisis en el tejido adiposo elevando las concentraciones de ácidos grasos libres y la cetonemia. Estos productos metabólicos podrían reducir la capacidad de los adipocitos para secretar leptina, que señala un déficit de energía. En vista de los efectos beneficiosos observados en modelos animales de diabetes tipo 1, se ha sugerido que la terapia con leptina podría ser un adyuvante útil para restablecer la glucemia en esta enfermedad <sup>(65)</sup>. De hecho, el tratamiento durante un año con leptina en dos pacientes diabéticos tipo 1 con lipodistrofia

generalizada adquirida mejoró el control metabólico y lipídico <sup>(66)</sup>.

Los principales efectos beneficiosos de la leptina en estos pacientes incluirían su acción hipoglucemiante más lenta, útil para prevenir hipoglucemias, una acción anti-esteatósica y anti-lipotóxica en los tejidos periféricos, su efecto supresor sobre el glucagón y su efecto restaurador de la secreción de insulina por su acción anti-lipotóxica <sup>(65)</sup>. No obstante, se necesitarán mayores ensayos clínicos que determinen la seguridad y eficacia de este tratamiento en estos enfermos.

## 2. Patologías asociadas a leptinemia normal o hiperleptinemia

2.1. Obesidad común: probablemente una de las mayores expectativas del descubrimiento del papel de la leptina en la obesidad fue la posibilidad de utilizar esta hormona para tratar a pacientes con obesidad común. En contraste con los pacientes con mutaciones en el gen LEP, los individuos con obesidad común presentan concentraciones elevadas de leptina plasmática y no responden al tratamiento con leptina recombinante en términos de efectos anorexígenos, reducción del peso corporal y control glucémico, debido a la resistencia a la leptina <sup>(18)</sup>.

La existencia de resistencia o tolerancia a la leptina puede obedecer a diferentes mecanismos. Así, recientemente se ha sugerido que el estrés del retículo endoplasmático (RE) podría jugar un papel en la aparición de resistencia a la leptina. Tanto ratones como humanos con diabetes u obesidad presentan niveles de estrés del RE altos en hígado, tejido adiposo y células beta pancreáticas <sup>(67)</sup>, sugiriendo que la capacidad del RE está directamente relacionada con la sensibilidad a la leptina <sup>(68)</sup>. Algunos estudios han evidenciado que la reducción de la función del RE en ratones genera estrés del RE bloqueando la acción de la leptina con un aumento significativo de la obesidad en estos animales <sup>(69)</sup>. Algunos estudios han sugerido que el estrés del RE inhibe la fosforilación de STAT3 proporcionando un mecanismo potencial por el cual el incremento del estrés del ER antagoniza la señalización de la leptina mediada por STAT3. Además, estudios *in vitro* demostraron que la inducción de la fosforilación de STAT3 por la leptina se satura por encima de los 50 ng/ml <sup>(70)</sup>. Estos niveles son más altos que el supuesto umbral para la saturación del sistema de transporte por la BHE de la leptina, lo que explicaría la ausencia de efectos clínicos con dosis altas de leptina en la obesidad común.

Los estudios en ratones han proporcionado información relevante para comprender los efectos de la leptina sobre el metabolismo hidrocarbonado

en la obesidad humana. Así, la infusión crónica de leptina en ratones C57BL/6J sometidos a dieta hipercalórica no mejoró la respuesta glucémica a la insulina, aun cuando se objetivó una moderada reducción de peso <sup>(71)</sup>. Por otra parte, una moderada hiperleptinemia conseguida mediante terapia génica mejoró la tolerancia a la glucosa en ratones que tenían hasta 4 veces más leptina que los controles <sup>(72)</sup>. Por tanto, las concentraciones de leptina sérica podrían ser un factor importante en la restauración del metabolismo hidrocarbonado anormal en modelos de obesidad inducida por la dieta.

Los estudios realizados en humanos <sup>(18)</sup> indican que la administración diaria de leptina recombinante sólo indujo pérdidas muy moderadas de peso. Sólo dosis farmacológicas de leptina produjeron pérdidas mantenidas de peso corporal, pero relativamente moderadas (7,1 kg después de 24 semanas de tratamiento), sin que se objetivara mejoría en el metabolismo de la glucosa. La administración de 60 mg de leptina recombinante pegilada <sup>(73)</sup> durante 8 semanas no llevó a pérdidas significativas de peso, a pesar de alcanzar concentraciones plasmáticas de leptina de hasta 3.000 ng/ml. Recientemente, un estudio ha demostrado que el tratamiento durante 14 días con leptina recombinante no modificó la sensibilidad a la insulina cuantificada mediante *clamp* euglucémico hiperinsulinémico <sup>(74)</sup>. Estos resultados ilustran que el tratamiento con leptina tampoco resulta eficaz en el control de las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad común.

Para intentar solventar esta situación se han planteado abordajes distintos. Uno de ellos es utilizar la leptina como mantenedora de la pérdida de peso una vez que éste se ha alcanzado mediante otros abordajes terapéuticos. La racionalidad de este abordaje es el hecho de que el organismo tiende a disminuir la leptinemia cuando se pierde peso en un intento de restablecer el peso previo <sup>(75)</sup>. Así, algunos estudios han mostrado que el reemplazamiento de leptina a dosis fisiológicas después de la reducción de peso ayuda al sostenimiento de las pérdidas, a la reducción del gasto energético y a la reversión de la actividad de los centros del SNC involucrados en el control regulador, emocional y cognitivo del consumo de alimentos <sup>(3)</sup>.

El otro abordaje es la asociación de la leptina con otros fármacos, de manera que se consigan efectos aditivos o sinérgicos. Es el caso de la asociación de leptina con pramlintida, un análogo de la amilina, que consiguió reducciones del 12% del peso corporal en sujetos obesos resistentes a la leptina <sup>(76)</sup>. No obstante, este abordaje fue suspendido por el propio laboratorio farmacéutico debido a la aparición de anticuerpos neutralizantes anti-leptina.

**2.2. Síndromes de resistencia a la insulina grave:** las mutaciones en el gen que codifica para el receptor de la insulina originan formas graves de resistencia a esta hormona (síndrome de Rabson-Mendenhall). Estos pacientes presentan inicialmente un hiperinsulinismo grave, y, a medida que fracasa la célula beta, desarrollan diabetes mellitus franca, con las correspondientes complicaciones vasculares, ocasionando una mortalidad precoz en la infancia tardía o en los primeros años de la edad adulta. En su forma más severa, el síndrome de Donohue o leprechaunismo, la muerte ocurre en los primeros dos años de vida. Dado que el tratamiento con dosis altas de insulina tiene escasa eficacia, la estrategia reside en "saltarse" el receptor de la insulina. El tratamiento con leptina recombinante humana en estos pacientes está basado en la observación de que las rutas de señalización intracelular de insulina y leptina se solapan a nivel de PI3K. Por tanto, el tratamiento con leptina en estos niños aumentaría la señalización post-receptor a este nivel.

En un estudio reciente, Rebeca Brown *et al.* <sup>(77)</sup> estudiaron la respuesta al tratamiento con metreleptina durante al menos 2 años en 5 niños con síndrome de Rabson-Mendenhall. Aunque no se consiguió un control metabólico óptimo, si se observó una reducción de la hemoglobina A1c (de 11,4 a 9,7%) que debería reducir sustancialmente el riesgo de padecer las complicaciones microvasculares de la diabetes. Se cree que este efecto parcialmente beneficioso de la leptina en este tipo de patología está fundamentalmente relacionado con la reducción de la ingesta, aunque no se pueden descartar otros mecanismos que no pudieron ser estudiados en este trabajo.

**2.3. Diabetes mellitus tipo 2:** los mecanismos patogénicos de la diabetes mellitus tipo 2 son la resistencia a la insulina y un déficit secretor de insulina. La racionalidad de utilizar leptina recombinante humana en esta enfermedad se basa en los efectos sensibilizadores a la insulina de esta hormona. A pesar de que diversos estudios han demostrado que la leptina mejora la resistencia a la insulina, el control glucémico, y la dislipemia en ratones con diabetes tipo 2 <sup>(78)</sup>, los resultados de dos ensayos clínicos mostraron que el tratamiento con leptina fue ineficaz para mejorar la resistencia a la insulina en individuos obesos diabéticos <sup>(70, 74)</sup>. Los resultados de estos ensayos pusieron de manifiesto la existencia de resistencia a la acción de la leptina en estos pacientes. Dado que un número importante de diabéticos tipo 2 son obesos, será importante evaluar los efectos antidiabéticos de la leptina en aquellos sujetos que muestran niveles normales o bajos de leptinemia. La identificación de los mecanismos moleculares de la resistencia a la leptina será de crucial importancia en el tratamiento tanto de la obesidad como de la diabetes tipo 2. Por ejemplo, como se ha comentado anteriormente, la

combinación de leptina con sensibilizadores a la leptina podrían ser una forma razonablemente factible de superar la resistencia a la leptina. Basándose en experimentos con animales se ha sugerido que la amilina sería uno de estos sensibilizadores <sup>(3)</sup>. La amilina podría actuar con la leptina para inducir una reducción del peso. En un ensayo clínico en fase II, la combinación de leptina y pramlintida produjo una pérdida de peso significativa <sup>(76)</sup>. Este efecto se acompañó por una tendencia a la mejoría de parámetros metabólicos como el colesterol total, LDL, glucemia e insulinemia y resistencia a la insulina. No obstante, la resistencia a la leptina podría afectar selectivamente a las rutas de señalización relacionadas con el apetito y la reducción de peso, pero jugar un papel menor en la capacidad de la leptina para mejorar la glucemia <sup>(79)</sup>. Se necesitan futuros ensayos para esclarecer las acciones antidiabéticas de la leptina en diabéticos tipo 2 no obesos con normo o hipoleptinemia.

**2.4. Esteatosis hepática:** la esteatosis no alcohólica (ENA) se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico. Su prevalencia se cifra en el 6-35 % en la población general <sup>(3)</sup>, en íntima relación con la mayor incidencia de obesidad y diabetes tipo 2. El espectro histológico de la misma va desde la simple esteatosis hepática, a la esteatohepatitis no alcohólica, y finalmente a la cirrosis.

El tratamiento con leptina recombinante humana mejora la esteatosis hepática asociada a los síndromes lipodistróficos. Esto se evidencia por la reducción o normalización de las transaminasas, la reducción del volumen hepático y por la disminución del contenido en lípidos de los hepatocitos .

No obstante, es necesario destacar que, en condiciones normales, la leptina suprime la producción hepática de glucosa y la lipogénesis *de novo*, mientras que induce la oxidación de ácidos grasos en los hepatocitos. Por otra parte, la hiperleptinemia juega un papel en la patogénesis de la ENA, actuando como una citokina pro-inflamatoria y profibrogénica <sup>(80)</sup>. No obstante, los datos sobre el potencial pro-cirrótico de la leptina en seres humanos no están bien establecidos <sup>(81)</sup>. Con todo, hasta la fecha no se ha realizado ningún estudio sobre el papel de la leptina recombinante humana en pacientes con ENA y niveles normales o altos de leptinemia; y la administración de metreleptina a pacientes con ENA y lipodistrofia durante 6,6 meses resultó en una mejoría de la esteatosis hepática, pero no de la fibrosis <sup>(82)</sup>.

#### **Posibles futuras indicaciones de la leptina recombinante humana.**

La leptina es una hormona de acciones pleiotrópicas. Su acción sobre el SNC no se limita únicamente

a sus efectos anorexígenos sobre el hipotálamo <sup>(83)</sup>. Estudios en ratones *ob/ob* y *db/db* muestran que éstos tienen un menor peso cerebral, una menor densidad neuronal, una disminución del volumen cortical y del contenido de DNA cerebral, una alteración de la mielinización y un patrón inmaduro de la expresión de proteínas sinápticas y gliales comparados con los ratones silvestres. El tratamiento con leptina de ratones *ob/ob* incrementó el peso del cerebro y el contenido de ADN, normalizó la expresión de los marcadores sinápticos y gliales y promovió la migración de neuronas al cortex <sup>(84)</sup>. Estos estudios dan muestra de la importancia de la leptina en el desarrollo precoz de las neuronas.

En seres humanos, Matochik *et al* <sup>(85)</sup> encontraron que el tratamiento con leptina en adultos con déficit congénito de esta hormona resultó en un incremento de la sustancia gris en el giro cingulado anterior, el lóbulo parietal inferior y el cerebelo. Estos cambios se mantuvieron durante los tres años de administración de leptina y desaparecieron al retirarla <sup>(86)</sup>. Estos pacientes también presentaron peores habilidades neurocognitivas que mejoraron con el tratamiento con leptina.

En relación con la EA, la inyección de leptina en ratones adultos ha mostrado un incremento en la neurogénesis en el giro dentado, llevando a la integración de neuronas en el hipocampo <sup>(87)</sup>, así como a un aumento de la memoria y el aprendizaje <sup>(84)</sup>. Los efectos de la leptina sobre la plasticidad del hipocampo están mediados a través de la ruta MAPK/ERK y la activación sináptica de receptores N-metil-D-aspartato que contienen NR2A. Todos estos estudios sustentan el papel de la leptina en los procesos de aprendizaje y memoria que están alterados en el envejecimiento y la EA <sup>(84)</sup>.

Por otra parte, existen evidencias del vínculo ente los niveles circulantes de leptina con la EA. En un primer estudio realizado en 2001 se mostró que los pacientes con EA tenían leptinemias más bajas <sup>(88)</sup>. Este estudio fue posteriormente corroborado por otros <sup>(89,90)</sup>. Esta enfermedad se caracteriza por una alteración progresiva de las funciones cognitivas y la acumulación de depósitos extracelulares de amiloide beta (A $\beta$ ) en forma de placas proteináceas, junto con cambios neurofibrilares que proceden de la hiperfosforilación de Tau que forma filamentos, los cuales alteran la función de los microtúbulos conduciendo a la rotura dendrítica, a la pérdida de sinapsis y al depósito en el soma de ovillos fibrilares <sup>(84)</sup>. Se ha demostrado que la leptina regula directamente, tanto *in vivo* como *in vitro*, los niveles de A $\beta$  <sup>(91)</sup>. Además, la leptina reduce la acumulación de Tau fosforilada en células SH-SY5Y y en neuronas primarias <sup>(84)</sup>. La capacidad de la leptina para reducir tanto la acumulación de A $\beta$  como de Tau fosforilada implican que debe existir una diana

anterior a estas cascadas patológicas. Así, se ha demostrado que AMPK podría ser dicha diana <sup>(92)</sup>. Estos estudios muestran que la leptina tiene potencial para modular la patogénesis de la EA. Estudios recientes constataron que el tratamiento con leptina en ratones transgénicos CRND8 para la EA tuvo efectos beneficiosos sobre la patología de la EA <sup>(84)</sup>. Así, los animales tratados mostraron niveles de A $\beta$  reducidos tanto en cerebro como en suero, una reducción del tamaño de las placas y de la fosforilación de Tau. Las mejoras cognitivas observadas estarían reflejadas una menor carga de amiloide en el hipocampo de estos ratones.

Estos resultados en animales apuntan a que el tratamiento con leptina en pacientes con EA con niveles de leptina reducidos podría ser beneficiosa <sup>(93)</sup>.

Nuestro grupo está tratando en la actualidad con metreleptina a una niña con una mutación en BSL2 heterocigota compuesta. Esta niña presenta una mutación que ocasiona un cuadro neurodegenerativo letal <sup>(94)</sup>. De los otros casos estudiados con la misma mutación todos ellos iniciaron el proceso neurodegenerativo antes de los 4 años. En esta niña, que presentó desde temprana edad un retraso psicomotriz obvio, se inició el tratamiento con metreleptina a los dos años y medio. En la actualidad, con 4 años y 9 meses está estabilizada sin que se hayan evidenciado retrocesos (aunque no avance) neurológico. Obviamente no podemos asegurar si su fenotipo neurológico actual es consecuencia del tratamiento con leptina o si es simplemente consecuencia de la variabilidad fenotípica.

Estudios recientes en ratones han sugerido que la leptina podría tener un efecto sobre el metabolismo óseo. Por una parte se ha observado que los ratones *ob/ob* tienen una mayor masa ósea <sup>(96)</sup>. No obstante, parece que esta acción de la leptina varía en función de las regiones anatómicas, siendo mayor la densidad mineral y el volumen de hueso trabecular en la región lumbar que en el fémur en estos ratones. Ya que los huesos apendiculares constituyen el 80% del volumen óseo total, los ratones *ob/ob* tiene menos masa ósea que los ratones silvestres delgados. El tratamiento con leptina incrementa el contenido mineral y la densidad ósea de estos ratones. Los mecanismos por los que la leptina ejercería estos efectos se relacionan con la activación del tono simpático y por la regulación de ciertos neuropeptidos hipotalámicos como el NPY <sup>(95)</sup>.

Hasta la fecha no está claro si los datos derivados de estudios en roedores pueden ser extrapolados a los seres humanos. Los individuos con déficit congénito de leptina tiene menor masa y densidad ósea <sup>(97)</sup>, sin embargo, otros autores no han encontrado una relación entre contenido mineral y densidad ósea cuantificada por DEXA y los niveles de

leptina en niños y adolescentes sanos <sup>(98)</sup>, como tampoco se ha encontrado una correlación entre los niveles de leptina y la masa ósea en mujeres postmenopáusicas sanas <sup>(99)</sup>.

Sin embargo, estudios de intervención si sugieren que el tratamiento con leptina puede jugar algún papel en la recuperación de la masa ósea. Los pacientes con déficit congénito de leptina aumentan su maduración esquelética tras el tratamiento con leptina recombinante <sup>(28)</sup>, y las mujeres con amenorrea hipotalámica muestran un incremento significativo de los marcadores de formación de hueso después del tratamiento con esta hormona <sup>(56)</sup>. No obstante, queda por dilucidar si estos cambios deben ser atribuidos a la acción directa de la leptina o están mediados por el restablecimiento de los niveles de estradiol y/o IGF-1.

### MECANISMOS DE ACCION

Dependiendo del tipo de patología, los efectos beneficiosos de la leptina recombinante son mas o menos claros. En el caso del déficit congénito de esta hormona por mutaciones en el gen *LEP* parece obvio que la restitución de la hormona debe conducir a una corrección de los trastornos. Sin embargo, en los otros tipos de patologías el mecanismo de acción no es tan claro. En las formas generalizadas infrecuentes de lipodistrofia uno de los mecanismos de acción sería la supresión del apetito y por tanto la reducción de la ingesta. En nuestra experiencia, una restricción drástica del aporte calórico tiene un efecto muy beneficioso en el control de las complicaciones metabólicas. Sin embargo, la reducción del apetito no se observa en todos los pacientes tratados con leptina, y si se manifiesta, el efecto no perdura en el tiempo. Por otra parte, la normalización de la hiperglucemia y la hiperinsulinemia en ratones *ob/ob* tratados con leptina, incluso antes de la reducción de peso, sugiere que los efectos de la leptina son, al menos en parte, independientes de la pérdida de peso <sup>(3)</sup>.

La leptina podría regular la homeostasis de la glucosa independientemente de sus efectos sobre la adiposidad, en parte a través del SNC o directamente regulando la fisiología de las células beta del páncreas y de los tejidos periféricos sensibles a la insulina <sup>(3)</sup>. Por otra parte, estudios relativamente recientes han demostrado que la leptina es un poderoso supresor de la secreción de glucagón <sup>(63)</sup>, bien directamente actuando sobre las células alfa o a través de la vía hipotalámica, pudiendo afectar al control de la glucemia.

Se sabe, además, que parte de las acciones de la leptina en los tejidos periféricos están mediados por AMPK, un sensor celular de energía, que contribuye a la oxidación de los ácidos grasos y al consumo de glucosa <sup>(3, 100)</sup>. La capacidad de la leptina para

estimular la oxidación de los ácidos grasos en el músculo esquelético, que juega un papel clave en la fisiopatología de la resistencia a la insulina <sup>(101)</sup>, podría prevenir la lipotoxicidad y la resistencia a la insulina subsecuente. También se sabe que la leptina activa la kinasa ribosomal S6, un sustrato fisiológico de la kinasa mTOR <sup>(102)</sup>; y la ruta de señalización intracelular PI3K/Akt/mTOR juega un papel crucial en la patogénesis de la resistencia a la insulina <sup>(3)</sup>. Existen evidencias *in vitro* e *in vivo* que apoyan la hipótesis de que las redes de señalización de leptina e insulina podrían solaparse a varios niveles. La infusión intravenosa de leptina en ratones ejerce diversos efectos sobre los procesos regulados por la insulina, incluyendo el incremento del *turnover* de glucosa incrementando el consumo de glucosa en el músculo esquelético y en la grasa parda, y disminuyendo el contenido de glucógeno hepático <sup>(3)</sup>. La administración *in vivo* de leptina estimula los efectos inhibidores de la insulina sobre la producción hepática de glucosa, mientras que antagoniza el efecto de la insulina sobre la glucocinasa y la fosfoenol piruvato carboxikinasa <sup>(3)</sup>. En células HepG2, la leptina disminuye la fosforilación de IRS-1 (el primer sustrato sobre el que actúa el receptor de la insulina) estimulada por insulina y aumenta la actividad de PI3K asociada a IRS-1 <sup>(3)</sup>. Éstas y otras observaciones sugieren interacciones complejas entre las rutas de señalización de la leptina y la insulina, y, aunque los detalles de las mismas aun permanecen poco claros, si apuntan a que la leptina podría contribuir a alguna de las alteraciones que están involucradas en el desarrollo de la resistencia a la insulina <sup>(3)</sup>.

Los efectos sobre la regulación del ciclo menstrual se ponen en relación con las acciones de la leptina sobre la secreción de GnRH, en el caso de la amenorrea hipotalámica. En el caso de la oligomenorrea asociada a la lipodistrofia, la restitución de las menstruaciones se ha relacionado por la reducción de la hiperinsulinemia y la mejora de la resistencia a la insulina <sup>(103)</sup>.

En cuanto a los efectos sobre la esteatosis hepática, debemos tener en cuenta que la leptina es una hormona lipo-reguladora que controla la homeostasis lipídica en tejidos no-adiposos particularmente durante periodos de sobreingesta <sup>(7)</sup>. Así, se ha sugerido que la leptina regula la homeostasis intracelular de ácidos grasos protegiendo a los tejidos, y al hígado en particular, de la lipotoxicidad. La leptina activa la AMPK, frena la lipogénesis y promueve la oxidación de ácidos grasos mediante la inactivación de la acetil CoA carboxilasa <sup>(104)</sup>.

### METIONIL-LEPTINA RECOMBINANTE HUMANA: POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

La metionil-leptina recombinante humana es un polipéptido que difiere de la leptina humana nativa en

la adicción de un residuo metionina en su extremo amino-terminal.

La metionil-leptina se presenta como un polvo liofilizado que es necesario reconstituir con agua bidestilada o agua bacteriostática (agua estéril que contiene 0,9% de alcohol benzílico). Es preferible usar agua bacteriostática ya que permite reutilizar el vial durante al menos tres días. El agua bacteriostática no se puede utilizar en niños menores de 2 años por el riesgo de desarrollar el síndrome de jadeo (depresión del SNC, respiración jadeante y acidosis metabólica).

La metionil-leptina se puede administrar a niños mayores de 12 meses. La administración es por vía subcutánea, habitualmente una inyección al día, aunque se puede dividir la dosis en dos. La leptina se puede administrar a cualquier hora del día, aunque es aconsejable mantener el horario.

En pacientes con lipodistrofia generalizada (genética o adquirida), la dosis de inicio es de 0,06 mg/kg de peso en los individuos menores de 40 kg que se puede incrementar o reducir en función de la respuesta y la pérdida de peso. La dosis máxima recomendada es 0,13 mg/kg peso. En personas de más de 40 kg de peso la dosis de inicio es de 2,5 mg qd en hombres y 5 mg qd en mujeres, pudiéndose incrementar hasta un máximo de 10 mg al día.

En niños de menos de 40 kg generalmente se inicia administrando el 50% de la dosis durante el primer mes, pasando al 100% de la dosis el segundo mes y, si fuera necesario, aumentado al 200% de la dosis calculada el tercer mes. En todo caso es necesario titular la dosis en función de la pérdida de peso y apetito, sobre todo en niños, en los que es necesario garantizar el adecuado aporte nutricional.

## EFFECTOS ADVERSOS

La mayoría de los efectos adversos reportados son dependientes de la dosis y se han observado principalmente con dosis farmacológicas (20-80 mg/día), y consisten en náuseas (que suelen ceder en menos de una semana), irritación e hinchazón en la zona de inyección. Aunque se ha informado de un empeoramiento de la proteinuria en un paciente lipodistrófico con glomerulonefritis membrano-proliferativa, no parece que la leptina esté relacionada con él <sup>(103)</sup>.

El efecto adverso más serio es el riesgo de desarrollar linfoma de células T <sup>(34)</sup>. Hasta la fecha se ha descrito 3 casos, todos ellos en pacientes con lipodistrofia generalizada adquirida (Síndrome de Lawrence), dos de los cuales presentaban trastornos autoinmunes asociados y linfadenopatías antes del inicio del tratamiento. Es impor-

tante destacar que dada la naturaleza abierta de estos estudios no se ha podido establecer o refutar una relación causal del tratamiento con leptina y el desarrollo de linfomas. De hecho, este tipo de neoplasias podrían esperarse dada la naturaleza autoinmune del síndrome de Lawrence. Un 25% de los casos con este tipo de lipodistrofia están asociados a otras enfermedades autoinmunes como la dermatomiositis juvenil, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Sjögren. Si el desarrollo de este tipo de linfoma es consecuencia de la propia enfermedad de base o está exacerbado por el tratamiento con leptina es algo que debe ser estudiado. En todo caso se debe ser precavido a la hora de indicar el tratamiento con metionil-leptina en estos pacientes, fundamentalmente si presentan linfadenopatías, ya que la leptina ejerce un papel clave en la función inmune. En individuos normales, la leptina participa en el balance entre el número de linfocitos T *helper* 1 (Th1) y linfocitos T reguladores (Treg), que permite suprimir la respuesta inmune y autoinmune <sup>(105)</sup>. Por una parte, la leptina contribuye a la protección frente a enfermedades infecciosas y, por otra, a la pérdida de tolerancia y autoinmunidad. La hipoleptinemia conduce a una respuesta alterada de Th1 y a la inducción de Treg, reduciendo la inmunocompetencia y la autoinmunidad e incrementando la susceptibilidad a infecciones <sup>(106)</sup>. Por el contrario, la hiperleptinemia se asocia con una baja proporción de linfocitos Treg, con una expansión de Th1 y con la hipersecreción de citocinas proinflamatorias, lo cual aumenta el riesgo de desarrollo de respuestas inmunoinflamatorias y autoinmunes en individuos predispuestos <sup>(3)</sup>. Por tanto, dado el efecto inmunomodulador de la leptina recombinante humana serán necesarios ensayos clínicos más grandes, aleatorizados, cruzados y controlados con placebo para garantizar la seguridad, al menos en este tipo de pacientes.

Entre las desventajas potenciales de la leptina están el incremento de la función del sistema inmune y la generación de anticuerpos neutralizantes contra la leptina exógena <sup>(39)</sup>. Así, se ha publicado que la leptina acelera la diabetes autoinmune en un modelo murino de diabetes tipo 1 <sup>(107)</sup>. Se desconoce si la hiperleptinemia podría ocasionar efectos similares en la obesidad común. También se ha propuesto que la leptina podría ocasionar hipertensión arterial, daño endotelial, agregación plaquetaria con propensión a la trombosis, inflamación y angiogénesis así como empeoramiento de las complicaciones de la diabetes <sup>(76)</sup>, aunque ninguno de estos trastornos se ha observado en pacientes lipodistróficos y con otras patologías tratados durante años con leptina recombinante humana.

La supresión de la secreción de glucagón por parte de la leptina podría situar a los pacientes con dia-

betes tipo 1 en un mayor riesgo de hipoglucemia por la anulación de la respuesta contrarreguladora<sup>(76)</sup>.

Otros efectos adversos potenciales incluyen los trastornos del sueño, pubertad precoz, embarazos no deseados, aunque de nuevo no se han visto en la clínica, mientras que el potencial efecto teratogénico en humanos no ha sido estudiado.

En la mayoría de los casos se ha objetivado una pérdida de peso en los primeros meses de tratamiento que se estabilizó posteriormente. En pacientes con lipodistrofias generalizadas esta pérdida se produjo a expensas de la masa libre de grasa, y probablemente esté relacionada con la reducción de la hepatomegalia (y en nuestra experiencia con una reducción de los depósitos lipídicos musculares). En los casos de lipodistrofia parcial familiar la pérdida de peso se produjo a expensas de la masa grasa.

## CONCLUSIONES

El tratamiento con leptina recombinante humana está reservado a día de hoy a pacientes con formas infrecuentes de lipodistrofias generalizadas, habiendo sido ya autorizado por la FDA y por Japón. Es de esperar que en los próximos meses la Agencia Europea del Medicamento autorice su uso. En Europa, no obstante, se pueden seguir tratando a estos pacientes mediante la fórmula del uso compasivo previa autorización por las autoridades sanitarias correspondientes. El uso de esta hormona en estas raras enfermedades ha demostrado ser eficaz en el control de las complicaciones metabólicas, lipídicas y hepáticas. Otras indicaciones como el déficit congénito de leptina o el síndrome de Rabson-Mendenhall también están sujetas al uso compasivo pero no existen programas de pacientes seleccionados como es el caso de las lipodistrofias raras. Es de esperar que se amplíen los ensayos clínicos en pacientes con lipodistrofia parcial familiar, con lipodistrofia asociada al SIDA o en la amenorrea hipotalámica para establecer de forma científica sus indicaciones reales.

Parece plausible que se inicien ensayos clínicos que exploren los posibles efectos beneficiosos en la enfermedad de Alzheimer o la diabetes tipo 1. En el caso de la obesidad común o la diabetes mellitus tipo 2 parece razonable deducir que su posible uso deberá ir asociado a otros fármacos, aprovechando efectos aditivos o sinérgicos.

## REFERENCIAS

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the

mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425–432.

2. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriaucunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JC. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996;334:292–295.
3. Moon HS, Dalamaga M, Kim SY, Polyzos SA, Hamnvik OP, Magkos F, Paruthi J, Mantzoros CS. Leptin's role in lipodystrophic and nonlipodystrophic insulin-resistant and diabetic individuals. *Endocr Rev*. 2013 ;34:377-412.
4. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997;387:903–908.
5. Guillin-Amarelle C, Sánchez-Iglesias S, Araújo-Vilar D. Síndromes lipodistróficos infrecuentes. *Med Clin (Barc.)*, 2014, en prensa.
6. Leibel RL. Molecular physiology of weight regulation in mice and humans. *Int J Obes*. 2008;32:S98 –S108.
7. Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med*. 2002;53: 319–336.
8. Leshan RL, Björnholm M, Münzberg H, Myers MG Jr. Leptin receptor signaling and action in the central nervous system. *Obesity* 2006; 14:208S–212S..
9. de Luis DA, Perez Castrillón JL, Dueñas A. Leptin and obesity. *Minerva Medica* 2009;100:229 –236.
10. Chan JL, Mantzoros CS. Role of leptin in energy-deprivation states: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhoea and anorexia nervosa. *Lancet* 2005;366:74 – 85.
11. Blüher S, Mantzoros CS. Leptin in humans: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89:991S– 997S.
12. Müller TD, Föcker M, Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B, Hebebrand J. Leptin-mediated neuroendocrine alterations in anorexia nervosa: somatic and behavioral implications. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am*. 2009; 18: 117–129.

13. Walker CD, Naef L, d'Asti E, Long H, Xu Z, Moreau A, Azeddine B. Perinatal maternal fat intake affects metabolism and hippocampal function in the offspring: a potential role for leptin. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1144:189–202.
14. Zhang Y, Scarpace PJ. The role of leptin in leptin resistance and obesity. *Physiol Behav.* 2006;88:249–256
15. Cohen MM Jr. Role of leptin in regulating appetite, neuroendocrine function, and bone remodeling. *Am J Med Genet A.* 2006; 140:515–524.
16. Frühbeck G. Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochem J.* 2006; 393:7–20.
17. Lappas M, Yee K, Permezel M, Rice GE. Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. *J Endocrinol.* 2005;186: 457– 465.
18. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, Lubina JA, Patane J, Self B, Hunt P, McCamish M. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 1999; 282:1568–1575.
19. Coya R, Martul P, Algorta J, Aniel-Quiroga MA, Busturia MA, Señaris R. Progesterone and human placental lactogen inhibit leptin secretion on cultured trophoblast cells from human placentas at term. *Gynecol Endocrinol.* 2005; 21:27–32.
20. Mencarelli A, Distrutti E, Renga B, D'Amore C, Cipriani S, Palladino G, Donini A, Ricci P, Fiorucci S. Probiotics modulate intestinal expression of nuclear receptor and provide counter-regulatory signals to inflammation-driven adipose tissue activation. *PLoS One* 2011; 6:e229 – e278.
21. Lee Y, Yu X, Gonzales F, Mangelsdorf DJ, Wang MY, Richardson C, Witters LA, Unger RH. PPAR-gamma is necessary for the lipopenic action of hyperleptinemia on white adipose and liver tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:11848–11853.
22. Seufert J. Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes* 2004;53 Suppl 1:S152–S158.
23. Gallardo N, Bonzón-Kulichenko E, Fernández-Agulló T, Moltó E, Gómez-Alonso S, Blanco P, Carrascosa JM, Ros M, Andrés A. Tissue-specific effects of central leptin on the expression of genes involved in lipid metabolism in liver and white adipose tissue. *Endocrinology* 2007;148:5604–5610.
24. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 1998;18:213–5.
25. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, O'Rahilly S. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med.* 1999;341:879 – 884.
26. Gibson WT, Farooqi IS, Moreau M, DePaoli AM, Lawrence E, O'Rahilly S, Trussell RA. Congenital leptin deficiency due to homozygosity for the Delta133G mutation: report of another case and evaluation of response to four years of leptin therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:4821– 4826.
27. Paz-Filho G, Mastronardi C, Delibasi T, Wong ML, Licinio J. Congenital leptin deficiency: diagnosis and effects of leptin replacement therapy. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2010; 54:690 – 697.
28. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, Sanna V, Jebb SA, Perna F, Fontana S, Lechler RI, DePaoli AM, O'Rahilly S. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002;110(8):1093–103.
29. Licinio J, Caglayan S, Ozata M, Yildiz BO, de Miranda PB, O'Kirwan F, Whitby R, Liang L, Cohen P, Bhasin S, Krauss RM, Veldhuis JD, Wagner AJ, DePaoli AM, McCann SM, Wong ML. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:4531–6.
30. Garg A. Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:3313–25.
31. Haque WA, Shimomura I, Matsuzawa Y, Garg A. Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrophies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:2395.
32. Oral EA, Chan JL. Rationale for leptin-replacement therapy for severe lipodystrophy. *Endocr Pract.* 2010; 16:324–333.

33. Chong AY, Lupsa BC, Cochran EK, Gorden P. Efficacy of leptin therapy in the different forms of human lipodystrophy. *Diabetologia* 2010;53:27–35.
34. Simha V, Subramanyam L, Szczepaniak L, Quittner C, Adams-Huet B, Snell P, Garg A. Comparison of efficacy and safety of leptin replacement therapy in moderately and severely hypoleptinemic patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan variety. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 785–792.
35. Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, Premkumar A, Snell P, Wagner AJ, DePaoli AM, Reitman ML, Taylor SI, Gorden P, Garg A. Leptin replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med*. 2002;346:570–578.
36. Petersen KF, Oral EA, Dufour S, Befroy D, Ariyan C, Yu C, Cline GW, DePaoli AM, Taylor SI, Gorden P, Shulman GI. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest*. 2002;109:1345–1350.
37. Ebihara K, Masuzaki H, Nakao K. Long-term leptin replacement therapy for lipoatrophic diabetes. *N Engl J Med*. 2004;351:615–616.
38. Javor ED, Cochran EK, Musso C, Young JR, DePaoli AM, Gorden P. Long-term efficacy of leptin replacement in patients with generalized lipodystrophy. *Diabetes* 2005;54: 1994–2002.
39. Ebihara K, Kusakabe T, Hirata M, Masuzaki H, Miyanaga F, Kobayashi N, Tanaka T, Chusho H, Miyazawa T, Hayashi T, Hosoda K, Ogawa Y, DePaoli AM, Fukushima M, Nakao K. Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:532–541.
40. Eberting CLD, Javor E, Gorden P, Turner ML, Cowen EW. Insulin resistance, acanthosis nigricans, and hypertriglyceridemia. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:341–4.
41. Beltrand J, Lahlou N, Le Charpentier T, Sebag G, Leka S, Polak M, Tubiana-Rufi N, Lacombe D, de Kerdanet M, Huet F, Robert JJ, Chevenne D, Gressens P, Lévy-Marchal C. Resistance to leptin-replacement therapy in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy: an immunological origin. *European Journal of Endocrinology* 2010; 162: 1083–1091
42. Araújo-Vilar D, Loidi L, Domínguez F, Cabezas-Cerrato J. Phenotypic gender differences in subjects with familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) due to a nuclear lamin A/C R482W mutation. *Horm Metab Res*. 2003;35:29–35.
43. Guettier JM, Park JY, Cochran EK, Poitou C, Basdevant A, Meier M, Clément K, Magré J, Gorden P. Leptin therapy for partial lipodystrophy linked to a PPAR- $\gamma$  mutation. *Clinical Endocrinology* 2008; 68: 547–554.
44. Araújo-Vilar D, Giovanna Lattanzi, Blanca González-Méndez, Ana Teresa Costa-Freitas, Daniel Prieto, Marta Columbaro, Elisabetta Mattioli, Berta Victoria, Noelia Martínez-Sánchez, Alia Ramazanova, Máximo Fraga, Andrés Beiras, Jerónimo Forteza, Lourdes Domínguez-Gerpe, Carlos Calvo, Joaquín Lado-Abeal. Site-dependent differences in both prelamina A and adipogenic genes in subcutaneous adipose tissue of patients with type 2 familial partial lipodystrophy. *J Medical Genetics* 2009, 46: 40–8.
45. Mantzoros CS. W(h)ither metreleptin for lipodystrophy and the metabolic syndrome? *Endocr Pract*. 2010;29: 1–18.
46. Leow MK, Addy CL, Mantzoros CS. Human immunodeficiency virus/highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome: clinical presentation, patho-physiology, and therapeutic strategies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1961–1976.
47. Jacobson DL, Knox T, Spiegelman D, Skinner S, Gorbach S, Wanke C. Prevalence of, evolution of, and risk factors for fat atrophy and fat deposition in a cohort of HIV-infected men and women. *Clin Infect Dis*. 2005;40: 1837–1845.
48. Magkos F, Mantzoros CS. Body fat redistribution and metabolic abnormalities in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: novel insights into patho-physiology and emerging opportunities for treatment. *Metab Clin Exp*. 2011;60:749–753.
49. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med*. 2005; 352:448–462.
50. Lee JH, Chan JL, Sourlas E, Raptopoulos V, Mantzoros CS. Recombinant methionyl human leptin therapy in replacement doses improves insulin resistance and metabolic profile in patients with lipoatrophy and metabolic syndrome induced by the highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2605–2611.

51. Mulligan K, Khatami H, Schwarz JM, Sakkas GK, DePaoli AM, Tai VW, Wen MJ, Lee GA, Grunfeld C, Schambelan M. The effects of recombinant human leptin on visceral fat, dyslipidemia, and insulin resistance in patients with human immunodeficiency virus-associated lipoatrophy and hypoleptinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1137–1144.
52. Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N, Davis B, Sax P, Grinspoon S. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284:472– 477.
53. Hadigan C, Yawetz S, Thomas A, Havers F, Sax PE, Grinspoon S. Metabolic effects of rosiglitazone in HIV lipodystrophy: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2004;140:786–794.
54. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996;382(6588):250–2.
55. Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity* 2006;14(Suppl 5):242S– 249S.
56. Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM, Karalis A, Mantzoros CS. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med.* 2004;351:987–997.
57. Sienkiewicz E, Magkos F, Aronis KN, Brinkoetter M, Chamberland JP, Chou S, Arampatzis KM, Gao C, Koniaris A, Mantzoros CS. Long-term metreleptin treatment increases bone mineral density and content at the lumbar spine of lean hypoleptinemic women. *Metabolism.* 2011;60:1211–1221.
58. Finn PD, Cunningham MJ, Pau KY, Spies HG, Clifton DK, Steiner RA. The stimulatory effect of leptin on the neuroendocrine reproductive axis of the monkey. *Endocrinology* 1998;139:4652–62.
59. Hill JW, Elmquist JK, Elias CF. Hypothalamic pathways linking energy balance and reproduction. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;294:E827–32.
60. Kiess W, Anil M, Blum WF, Englaro P, Juul A, Atanasio A, Dötsch J, Rascher W. Serum leptin levels in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus in relation to metabolic control and body mass index. *Eur J Endocrinol.* 1998;138:501–509.
61. Havel PJ, Uriu-Hare JY, Liu T, Stanhope KL, Stern JS, Keen CL, Ahrén B. Marked and rapid decreases of circulating leptin in streptozotocin diabetic rats: reversal by insulin. *Am J Physiol.* 1998;274:1482– 1491.
62. Hidaka S, Yoshimatsu H, Kondou S, Tsuruta Y, Oka K, Noguchi H, Okamoto K, Sakino H, Teshima Y, Okeda T, Sakata T. Chronic central leptin infusion restores hyperglycemia independent of food intake and insulin level in streptozotocin-induced diabetic rats. *FASEB J.* 2002;16:509–518.
63. Wang MY, Chen L, Clark GO, Lee Y, Stevens RD, Ilkayeva OR, Wenner BR, Bain JR, Charron MJ, Newgard CB, Unger RH. Leptin therapy in insulin-deficient type I diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:4813– 4819.
64. Fujikawa T, Chuang JC, Sakata I, Ramadori G, Coppari R. Leptin therapy improves insulin-deficient type 1 diabetes by CNS-dependent mechanisms in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:17391–17396.
65. Oral EA. Leptin for type 1 diabetes: coming onto stage to be (or not?). *Pediatr Diabetes* 2011;13:68–73
66. Park JY, Chong AY, Cochran EK, Kleiner DE, Haller MJ, Schatz DA, Gorden P. Type 1 diabetes associated with acquired generalized lipodystrophy and insulin resistance: the effect of long-term leptin therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93: 26–31.
67. Ren D, Li M, Duan C, Rui L. Identification of SH2-B as a key regulator of leptin sensitivity, energy balance, and body weight in mice. *Cell Metab.* 2005; 2:95–104.
68. Zhang X, Zhang G, Zhang H, Karin M, Bai H, Cai D. Hypothalamic IKK $\beta$ /NF- $\beta$ B and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. *Cell.* 2008; 135: 61–73.
69. Ozcan L, Ergin AS, Lu A, Chung J, Sarkar S, Nie D, Myers MG Jr, Ozcan U. Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance. *Cell Metab.* 2009; 9: 35–51.
70. Moon HS, Matarese G, Brennan AM, Chamberland JP, Liu X, Fiorenza CG, Mylvaganam GH, Abanni L, Carbone F, Williams CJ, De Paoli AM, Schneider BE, Mantzoros CS. Efficacy of metreleptin in obese patients with type 2 diabetes: cellular and molecular pathways underlying leptin tolerance. *Diabetes* 2011;60: 1647–1656.

71. Harris RB, Mitchell TD, Hebert S. Leptin-induced changes in body composition in high fat-fed mice. *Exp Biol Med* 2003; 228:24–32.
72. Buettner R, Newgard CB, Rhodes CJ, O'Doherty RM. Correction of diet-induced hyperglycemia, hyperinsulinemia, and skeletal muscle insulin resistance by moderate hyperleptinemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000; 278:563–569.
73. Hukshorn CJ, Saris WH, Westerterp-Plantenga MS, Farid AR, Smith FJ, Campfield LA. Weekly subcutaneous pegylated recombinant native human leptin (PEG-OB) administration in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85: 4003–4009.
74. Mittendorfer B, Horowitz JF, DePaoli AM, McCamish MA, Patterson BW, Klein S. Recombinant human leptin treatment does not improve insulin action in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 2011;60:1474–1477.
75. Rosenbaum M, Goldsmith R, Bloomfield D, Magnano A, Weimer L, Heymsfield S, Gallagher D, Mayer L, Murphy E, Leibel RL. Low dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight. *J Clin Invest*. 2005; 115:3579–3586.
76. Ravussin E, Smith SR, Mitchell JA, Shringarpure R, Shan K, Maier H, Koda JE, Weyer C. Enhanced weight loss with pramlintide/metreleptin: an integrated neurohormonal approach to obesity pharmacotherapy. *Obesity* 2009;17: 1736–1743.
77. Brown RJ, Cochran E, Gorden P. Metreleptin Improves Blood Glucose in Patients With Insulin Receptor Mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98: E1749–E1756.
78. Kusakabe T, Tanioka H, Ebihara K, Hirata M, Miyamoto L, Miyanaga F, Hige H, Aotani D, Fujisawa T, Masuzaki H, Hosoda K, Nakao K. Beneficial effects of leptin on glycaemic and lipid control in a mouse model of type 2 diabetes with increased adiposity induced by streptozotocin and a high-fat diet. *Diabetologia* 2009;52: 675–683
79. Bates SH, Stearns WH, Dundon TA, Schubert M, Tso AW, Wang Y, Banks AS, Lavery HJ, Haq AK, Maratos-Flier E, Neel BG, Schwartz MW, Myers MG Jr. STAT3 signalling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction. *Nature* 2003;421:856–859.
80. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The potential adverse role of leptin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: a hypothesis based on critical review of the literature. *J Clin Gastroenterol*. 2011; 45:50.
81. Chitturi S, Farrell G, Frost L, Kriketos A, Lin R, Fung C, Liddle C, Samarasinghe D, George J. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? *Hepatology* 2002; 36:403–409.
82. Javor ED, Ghany MG, Cochran EK, Oral EA, DePaoli AM, Premkumar A, Kleiner DE, Gorden P. Leptin reverses nonalcoholic steatohepatitis in patients with severe lipodystrophy. *Hepatology* 2005; 41: 753–760.
83. Bouret SG. Neurodevelopmental actions of leptin. *Brain Res*. 2010; 1350:2–9.
84. Johnston JM, J Greco SJ, Hamzelou A, Ashford JW, Tezapsidis N. Repositioning leptin as a therapy for Alzheimer's disease. *Therapy* 2011; 8: 481–490.
85. Matochik JA, London ED, Yildiz BO, Ozata M, Caglayan S, DePaoli AM, Wong ML, Licinio J. Effect of leptin replacement on brain structure in genetically leptin-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2851–4.
86. Paz-Filho G, Wong ML, Licinio J. The procognitive effects of leptin in the brain and their clinical implications. *Int. J. Clin. Pract.* 2010; 64:1808–1812.
87. Garza JC, Guo M, Zhang W, Lu XY. Leptin increases adult hippocampal neurogenesis *in vivo* and *in vitro*. *J. Biol. Chem.* 2008; 283:18238–18247.
88. Power DA, Noel J, Collins R, O'Neill D. Circulating leptin levels and weight loss in Alzheimer's disease patients. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2001; 12:167–170.
89. Holden KF, Lindquist K, Tylavsky FA, Rosano C, Harris TB, Yaffe K; Health ABC study. Serum leptin level and cognition in the elderly: findings from the Health ABC study. *Neurobiol. Aging*. 2009; 30: 1483–1489.
90. Lieb W, Beiser AS, Vasan RS, Tan ZS, Au R, Harris TB, Roubenoff R, Auerbach S, DeCarli C, Wolf PA, Seshadri S. Association of plasma leptin levels with incident Alzheimer disease and MRI measures of brain aging. *JAMA* 2009; 302:2565–2572.
91. Fewlass DC, Noboa K, Pi-Sunyer FX, Johnston JM, Yan SD, Tezapsidis N. Obesity-related

- leptin regulates Alzheimer's A $\beta$ . *FASEB J.* 2004; 18:1870–1878.
92. Greco SJ, Sarkar S, Johnston JM, Tezapsidis N. Leptin regulates tau phosphorylation and amyloid through AMPK in neuronal cells. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2009; 380:98–104.
  93. Tezapsidis N, Johnston JM, Smith MA, Ashford JW, Casadesus G, Robakis NK, Wolozin B, Perry G, Zhu X, Greco SJ, Sarkar S. Leptin: a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2009; 16:731–740.
  94. Guillén-Navarro E, Sánchez-Iglesias S, Domingo-Jiménez R, Victoria B, Ruiz-Riquelme A, Rábano A, Loidi L, Beiras A, González-Méndez B, Ramos A, López-González V, Ballesta-Martínez MJ, Garrido-Pumar M, Aguiar P, Ruibal A, Requena JR, Araújo-Vilar D. A new seipin-associated neurodegenerative syndrome. *J Med Genet.* 2013; 50: 401-9.
  95. Dardeno TA, Chou SH, Moon HS, Chamberland JP, Fiorenza CG, Mantzoros CS. Leptin in human physiology and therapeutics. *Front Neuroendocrinol.* 2010 ; 31: 377–393.
  96. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, Shen J, Vinson C, Rueger JM, Karsenty G. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100:197–207.
  97. Hamrick MW. Leptin and Bone: A Consensus Emerging? *BoneKey-Osteovision* 2007;4:99–107
  98. Hoemmich JN, Clark PA, Mantzoros CS, Gurgol CM, Weltman A, Rogol AD. Relationship of leptin to bone mineralization in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 599–604.
  99. Jurimae J, Jurimae T, Leppik A, Kums T. The influence of ghrelin, adiponectin, and leptin on bone mineral density in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2008; 26: 618–23.
  100. Suzuki A, Okamoto S, Lee S, Saito K, Shiuchi T, Minokoshi Y. Leptin stimulates fatty acid oxidation and peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene expression in mouse C2C12 myoblasts by changing the subcellular localization of the  $\alpha$ 2 form of AMP-activated protein kinase. *Mol Cell Biol.* 2007;27:4317– 4327.
  101. Saha AK, Xu XJ, Balon TW, Brandon A, Kraegen EW, Ruderman NB. Insulin resistance due to nutrient excess: Is it a consequence of AMPK downregulation? *Cell Cycle.* 2011;10: 3447–3451.
  102. Kohan AB, Talukdar I, Walsh CM, Salati LM. A role for AMPK in the inhibition of glucose-6-phosphate dehydrogenase by polyunsaturated fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 388:117–121.
  103. Vatiec C, Gautier JF, Vigouroux C. Therapeutic use of recombinant methionyl human leptin. *Biochimie* 2012; 94: 2116e2125.
  104. Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Müller C, Carling D, Kahn BB. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 2002; 415:339 –343.
  105. Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol.* 2005;15;174:3137–3142.
  106. Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 3686 –3695.
  107. Matarese G, Sanna V, Lechler RI, Sarvetnick N, Fontana S, Zappacosta S, La Cava A. Leptin accelerates autoimmune diabetes in female NOD mice. *Diabetes.* 2002; 51:1356 –1361.
- Financiación:* Este trabajo ha sido parcialmente financiado por la Consellería de Industria de la Xunta de Galicia (10PXIB208013PR) y por la Asociación de Familiares y Afectados de Lipodistrofia (AELIP).
- Conflicto de intereses:* El autor ha recibido honorarios de Bristol-Myers-Squibb en concepto de asesoría científica.

## AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LA LEPTINA

## Nuevas funciones neuroendocrinas de la leptina

Jesús Argente<sup>1,2,3</sup>, Julie A. Chowen<sup>1,3</sup><sup>1</sup>Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Servicios de Pediatría y Endocrinología. Instituto de Investigación La Princesa. Madrid<sup>2</sup>Universidad Autónoma de Madrid. Departamento de Pediatría.<sup>3</sup>CIBER de fisiopatología de la obesidad y nutrición (CIBERobn). Instituto de Salud Carlos III. Madrid*Resumen*

Desde su descubrimiento en 1994, la leptina ha generado más de 25.000 artículos científicos. Los mecanismos que analizan la función de la leptina en el control del apetito y la saciedad, han sido objeto de la mayor parte de esta investigación. No obstante, en los últimos años se ha demostrado que esta hormona forma parte de numerosas funciones fisiológicas que incluyen el desarrollo cerebral, la reproducción, respuestas inmunes, cáncer, metabolismo óseo, conocimiento y memoria. De forma sucinta se revisan los avances efectuados en la comprensión de las funciones de la leptina

*Palabras clave:* Metabolismo, conocimiento, memoria, reproducción, hueso, astrocito.

*Summary*

Since its discovery in 1994 leptin has been the subject of over 25,000 peer reviewed scientific articles. The mechanisms underlying the role of leptin in the control of appetite and satiety have been the subject of the majority of this investigation. However, in recent years this hormone has been shown to be involved in numerous other physiological functions including brain development, reproduction, immune responses, cancer, bone metabolism, cognition and memory. Here we briefly review the advances made in understanding the functions of leptin.

*Key words:* Metabolism, cognition, memory, reproduction, bone, astrocyte.

**Descubrimiento de la leptina**

Durante muchos años se sospechó que los adipocitos participaban activamente en el control de la homeostasis energética, con una señal hipotética de un "adipostato" para indicar la cantidad de energía almacenada en las reservas tisulares.

En 1994, con el descubrimiento del gen mutante responsable de la obesidad en el ratón ob/ob por Zhang *et al.* <sup>(1)</sup>, esta teoría comenzó a ganar terreno. Esta nueva hormona, denominada leptina, del griego *leptos* (delgado), ha sido el foco de una extraordinaria investigación desde entonces. En el ser humano, el gen de la leptina se localiza en el cromosoma 7, con una secuencia de aminoácidos que muestra una homología de aproximadamente el 84% y una región 3'-no traducida que muestra una homología en torno al 30% con la secuencia del ratón <sup>(2)</sup>. Aunque se expresa ampliamente en el tejido adiposo, la leptina también se produce a niveles bajos en otros tejidos <sup>(1,2)</sup>.

La importancia de este descubrimiento es evidente por la inmediata plétora de publicaciones sobre las funciones fisiológicas de esta proteína, con nuevas funciones y mecanismos de la leptina que aún se continúan describiendo. El año siguiente a su descubrimiento, se demostró que el producto del gen ob tenía efectos reductores de peso y se postuló como una señal periférica importante de la adiposidad para el control central del metabolismo <sup>(3-5)</sup>. Se comprobó que la proteína recombinante reducía la ingesta y el peso corporal en el ratón ob/ob <sup>(4,6)</sup>, así como en el ratón en ayunas <sup>(7)</sup>.

Se demostró que la leptina circulaba en suero, con una expresión incrementada en animales obesos, reduciendo sus niveles el ayuno e incrementándolos la ingesta <sup>(8,9)</sup>. Se demostró que la expresión de este gen se incrementaba en tejido adiposo y que sus niveles séricos en el ser humano obeso estaban elevados <sup>(10,11)</sup>.

Desde su descubrimiento, se han efectuado avances relevantes en nuestra comprensión del control metabólico, incluyendo los mecanismos diversos de acción de la leptina sobre los circuitos del con-

trol metabólico; sin embargo, es en la actualidad cuando es perfectamente nítido que la leptina está relacionada con múltiples procesos, al margen de la estimulación de la saciedad.

### El receptor de leptina y su distribución en el cerebro

La clonación del primer receptor de leptina (OB-R) se efectuó en el ratón por Tartaglia *et al.* <sup>(12)</sup>. En la actualidad, se conocen al menos seis isoformas de este receptor (OB-Ra, Rb, Rc, Rd, Re y Rf) en el ratón <sup>(13)</sup>. Las mutaciones de este gen generan el fenotipo obeso del ratón db/db y ratas obesas <sup>(13-16)</sup> y se ha demostrado que son la causa de la obesidad en un número limitado de seres humanos con obesidad extrema <sup>(17)</sup>.

Se ha demostrado que el receptor de la leptina se expresa en casi todos los tejidos <sup>(12)</sup>, aunque la mayoría de estos transcritos corresponden a formas intracelulares pequeñas del receptor <sup>(18)</sup>. Niveles elevados de su forma larga se expresan en el hipotálamo, tanto en roedores como en humanos <sup>(19-21)</sup>. Además del hipotálamo, se observa expresión de dicho receptor en hipocampo, tálamo, tronco cerebral, cerebelo, tracto olfatorio, sustancia *nigra* y córtex piriforme <sup>(21-24)</sup>. Esta amplia distribución sugiere que la leptina tiene numerosos efectos sobre el sistema nervioso central.

En el hipotálamo, la forma larga de este receptor se detecta en los núcleos arcuato, ventromedial, paraventricular y dorsomedial <sup>(23)</sup>, áreas fuertemente asociadas con el control del apetito y del metabolismo. El hipocampo también muestra niveles elevados de expresión del receptor de leptina <sup>(24)</sup>, donde esta hormona se ha demostrado es capaz de modular la transmisión sináptica <sup>(25)</sup>. Este receptor también se expresa activamente en el núcleo premamilar ventral, pudiendo estar involucrado en procesos reproductivos <sup>(24, 26, 27)</sup>. En el tronco cerebral, los receptores funcionales de leptina se han demostrado en el núcleo dorsal del rafe, parabraquial lateral, núcleo de Edinger-Westphal y núcleo del tracto solitario (NTS) <sup>(28)</sup>.

### Efectos metabólicos centrales de la leptina

Muchos de los efectos metabólicos de la leptina son atribuibles a sus acciones en el hipotálamo a través de la activación de la forma larga de su receptor, Ob-Rb y la activación de las vías de señalización intracelular JAK/STAT. La leptina también afecta el balance energético en el hipotálamo mediante defosforilación e inhibición de AMP cíclico <sup>(29)</sup>. En el núcleo arcuato, los efectos de la leptina sobre las neuronas NPY/AgRP y POMC han sido ampliamente estudiados <sup>(30,31)</sup>. La leptina estimula las neuronas de POMC e inhibe las neuronas orexi-

genicas de NPY/AgRP <sup>(30,31)</sup>, con efectos directos sobre las poblaciones neuronales que han demostrado expresar el receptor de esta hormona <sup>(32,33)</sup>. La leptina también estimula el gasto energético por activación de la expresión del receptor de leptina expresando el factor esteroideogénico 1 (SF-1) y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en el núcleo VMH y orexinas y hormona concentradora de melatonina (MCH) en el LH <sup>(34-36)</sup>.

Los efectos de la leptina sobre el metabolismo no se limitan a modificaciones en la producción o secreción de neuropéptidos. En efecto, esta hormona también induce rápidas modificaciones en la conectividad sináptica de poblaciones neuronales relacionadas con el control metabólico <sup>(37)</sup>. Es posible que parte de estos cambios en la conectividad sináptica afecten a modificaciones rápidas en la morfología de los astrocitos <sup>(38)</sup>. De hecho, la mayoría de los estudios relacionados con los efectos de la leptina sobre el cerebro se han focalizado sobre las respuestas neuronales a esta hormona. No obstante, los astrocitos también expresan receptores de leptina y la obesidad induce receptores funcionales de leptina en los astrocitos hipotalámicos <sup>(39,40)</sup>, sugiriendo que son fisiológicamente relevantes. La leptina también modifica la capacidad de los astrocitos para captar glutamato y glucosa <sup>(41)</sup>, lo que altera el ambiente sináptico y metabólico de las neuronas (Figura 1). La microglía expresa formas diferentes del receptor de leptina <sup>(42)</sup>, encontrándose estas células posiblemente involucradas en la producción de citoquinas inducidas por leptina.

### Efectos del desarrollo y modificaciones estructurales en el cerebro

Existen evidencias sólidas que indican que la leptina desempeña una función relevante en el desarrollo del cerebro. En roedores existe una fuente de leptina durante las dos primeras semanas de vida <sup>(43)</sup>, coincidiendo con el desarrollo de los circuitos hipotalámicos involucrados en el control metabólico <sup>(44,45)</sup>. En este momento postnatal temprano, se considera que la leptina tiene un efecto escaso sobre la ingesta <sup>(46,47)</sup>, actuando preferentemente como un factor trófico <sup>(44,45)</sup>. La leptina también influye en el desarrollo cortical y del hipocampo, encontrándose afectadas tanto las neuronas como las células de la glía <sup>(48,49)</sup>.

Aunque algunos efectos del desarrollo de la leptina parecen tener una ventana crítica de respuesta óptima, otros pueden ser efectos con respuesta incluso en el adulto. Por ejemplo, se ha demostrado que la leptina induce modificaciones estructurales en la materia gris de los pacientes adultos con deficiencia de leptina <sup>(50)</sup>. Estos cambios son anatómicamente específicos, siendo el cerebelo una de las áreas más afectadas. Junto a ello, el tratamiento

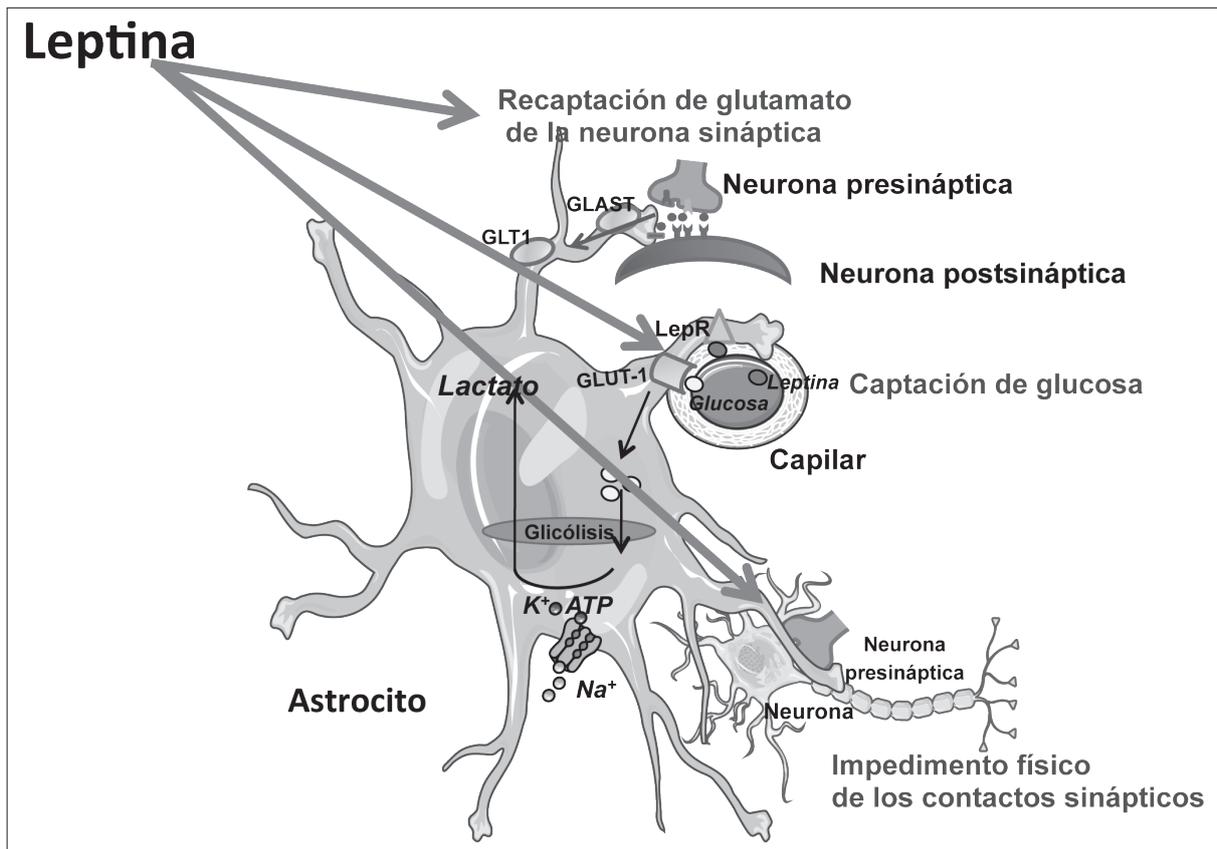


Figura 1. Representación esquemática de las diferentes funciones de la leptina sobre los astrocitos, incluyendo la recaptación de glutamato, el transporte de glucosa y los cambios morfológicos asociados con modificaciones en los contactos sinápticos en las neuronas próximas.

con leptina en un paciente deficitario de ésta, provocó cambios estructurales en amígdala, córtex orbitofrontal y en área de sustancia *nigra*/ventral <sup>(51)</sup>. Por tanto, el tratamiento con leptina en sujetos deficientes de leptina puede tener efectos beneficiosos en otras funciones que las propias relacionadas con el control del peso y el apetito.

### Leptina y control neuroendocrino de la reproducción

La evidencia directa de que la leptina estaba involucrada en la reproducción se obtuvo de estudios en ratones con carencia de esta hormona (*ob/ob*) al demostrar que eran infértiles y que esta situación podía modificarse mediante tratamiento con leptina <sup>(52)</sup>. Los seres humanos deficientes en leptina debido a mutaciones de su gen en homocigosis, presentan hipogonadismo hipogonadotropo. El tratamiento a largo plazo con leptina recombinante restaura la secreción gonadotrofinica pulsátil nocturna en estos pacientes <sup>(53)</sup>. Los seres humanos con deficiencia del receptor de leptina muestran diferentes grados de hipogonadismo hipogonadotropo <sup>(17)</sup>. En pacientes con amenorrea hipotalámica debida a delgadez extrema, el tratamiento con leptina recombinante ha sido capaz de restaurar la pulsatilidad de la secreción gonadotrofinica <sup>(54)</sup>.

La leptina estimula la secreción de la hormona estimulante de gonadotrofinas (GnRH) en el hipotálamo, pero estas neuronas carecen de receptores de leptina <sup>(55)</sup>. Las kisspeptinas estimulan la secreción de gonadotrofinas, la apertura vaginal en las ratas jóvenes e inducen ovulación <sup>(56)</sup>. Las neuronas de Kiss 1 expresan receptores de leptina <sup>(57)</sup>, habiéndose propuesto a la leptina como modulador de la pubertad a través de esta población neuronal; sin embargo, un estudio reciente <sup>(27)</sup> ha demostrado que la delección del receptor de leptina de las neuronas hipotalámicas de Kiss 1 no genera ningún efecto sobre el desarrollo puberal y la fertilidad. Por el contrario, tanto la pubertad como la fertilidad se bloqueaban por la delección de este receptor en el núcleo premamilar ventral. Una hipótesis plausible es que la leptina actúara a través de un complejo sistema que incluyera neuronas Kiss1, POMC y NPY/AgRP en el núcleo arcuato para modular la reproducción <sup>(58)</sup>.

### Leptina, aprendizaje y memoria

La leptina afecta al aprendizaje y la memoria a través de la modulación de la potenciación y depresión a largo plazo en el hipocampo <sup>(59)</sup>, posiblemente debido a sus efectos sobre la plasticidad sináptica en este área cerebral <sup>(59,60)</sup>. Parte de los

efectos de la leptina sobre la memoria, en particular sobre la memoria a largo plazo y en situaciones de enfermedad, podría estar mediado a través de la inducción de la proliferación de neuronas y neuroprotección<sup>(61)</sup>.

La señalización incrementada de leptina en el hipocampo se asocia con inhibición de la memoria relacionada con la alimentación, dando lugar a una disminución de la ingesta<sup>(62)</sup>. Sin embargo, la leptina mejora el aprendizaje espacial y la memoria<sup>(63,64)</sup>. Además, en estudios animales, se ha demostrado que la leptina también mejora la estructura cognitiva<sup>(63,64)</sup>. En un caso de un sujeto deficiente en leptina, el tratamiento con leptina se asoció con mejoría en las pruebas neurocognitivas<sup>(65)</sup>. Se ha sugerido que esta hormona mejora la memoria en situaciones patológicas, como la enfermedad de Alzheimer<sup>(61,66)</sup>. Los animales tratados con leptina muestran una disminución en los depósitos amiloides y en los niveles de tau fosforilado que se asocia con mejoras conductuales<sup>(66)</sup>. Aún debe demostrarse si al menos algunos de estos efectos son debidos a acciones de la leptina sobre la motivación en la ingesta y mejoría general.

### Leptina y conducta

Es conocido que el estatus nutricional influencia la conducta, siendo estos efectos mediados, al menos en parte, a través de cambios en los niveles circulantes de hormonas metabólicas. Cuando un individuo está malnutrido o en balance energético negativo, la apetencia por el alimento se incrementa<sup>(67)</sup>. La leptina reduce la conducta de búsqueda de compensación y reduce la búsqueda de alimento<sup>(68,69)</sup>.

La señalización de la leptina está directamente relacionada con las vías de recompensa, modulando las neuronas dopaminérgicas que se proyectan al núcleo *accumbens*, parte de los ganglios basales<sup>(70,71)</sup>.

Los pacientes deficitarios en leptina tienen diferentes preferencias y percepciones alimentarias comparado con los individuos normales<sup>(72-74)</sup>. Estos cambios en las preferencias alimentarias pueden normalizarse con el tratamiento con leptina<sup>(72-74)</sup>. Estas modificaciones en la percepción y preferencia de alimentos se añaden a una ingesta incrementada en pacientes con deficiencia de leptina.

También se ha sugerido que la leptina posee efectos antidepresivos. El estrés crónico puede inducir un déficit hedónico que se revierte mediante la administración de leptina, aunque el tratamiento con leptina se cree no afecta a la respuesta hedónica en las ratas no estresadas<sup>(75)</sup>. Algunos estudios han asociado acciones centrales de la leptina con obesidad asociada a depresión, sugiriendo que es

debido a alteración de la actividad de la leptina en el hipocampo<sup>(76)</sup>. Por tanto, el efecto de la leptina sobre la depresión puede depender no solamente del estado metabólico basal, incluyendo si existe resistencia a la insulina, sino también sobre otros parámetros endocrinos como el estrés.

### Leptina y el sistema inmune

La relación entre la obesidad y el sistema inmune conforma un área de investigación muy activa, siendo la leptina el foco primario de investigación. La leptina promueve acciones fagocíticas de macrófagos e incrementa la secreción de citoquinas proinflamatorias. Además, estimula la proliferación de monocitos y participa en la diferenciación, proliferación y activación de células *natural killer*. Asimismo, la leptina también modula la proliferación de linfocitos, pero en una célula de forma específica y en combinación con otros inmunoestimulantes.

Además, la leptina controla negativamente la proliferación de células Treg, las cuáles controlan la tolerancia inmune. Estas células no solamente responden a la leptina, sino que también la producen<sup>(77)</sup>. La relación entre la leptina, las células Treg, la disfunción inmune y las enfermedades autoinmunes, será sin duda un área de rápido desarrollo en el futuro inmediato.

### Leptina y hueso

La leptina actúa sobre el hueso de forma diferencial si lo hace vía central o vía periférica. En efecto, vía central, la leptina induce la formación de hueso cortical merced a la activación de la vía simpática  $\beta_1$  y/o del eje GH-IGF-I. Únicamente induce remodelación del hueso trabecular con pérdida en volumen gracias a la activación de la simpática  $\beta_2$  (78).

Por el contrario, periféricamente, la leptina interactúa con las células de la médula ósea estromal y los osteoblastos, incrementando la masa ósea en su conjunto<sup>(79)</sup>.

La leptina también estimula las células del estroma incrementando la expresión de osteoprotegerina y disminuyendo su ligando RANKL, generando una disminución de la osteoclastogénesis.

La hipoleptinemia podría incrementar el riesgo de fracturas. Todavía es una materia de debate si la administración de leptina en pacientes con lipofistrotrofia e hipoleptinemia pudiera tener un efecto sobre la prevención o tratamiento de las fracturas<sup>(80)</sup>.

### Otros efectos

Se ha sugerido que la leptina tiene efectos epilépticos, afectando directamente a los canales de calcio

y potasio<sup>(81)</sup>. También se ha sugerido que la leptina desempeña una función en los tumores cerebrales y en su grado de malignidad<sup>(82)</sup>. Además, esta hormona tiene actividad mitogénica en un número de tipos celulares<sup>(83-85)</sup>, con antagonistas específicos para el receptor de leptina que inhiben la proliferación de células cancerosas<sup>(86)</sup>. La inducción por la leptina de la migración e invasión de las células de glioma se efectúa a través de la estimulación de la matriz metaloproteínasa-13 (MMP-13)<sup>(87)</sup>. No obstante, aún se requiere mucha investigación para determinar la función precisa de esta hormona en el cáncer cerebral.

Se ha sugerido que la leptina enlentece el proceso de amiloidogénesis, lo que podría enlentece procesos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer<sup>(88,89)</sup> y mejorar la función cognitiva<sup>(90)</sup>.

### Consideraciones finales

El adipocito es un órgano endocrino que está en diálogo constante con el sistema nervioso central. La leptina es la adipoquina más relevante. Junto a la proteína ghrelina regulan el apetito y la saciedad.

Se ha demostrado que la leptina circula en plasma, que existe un dimorfismo sexual en la adolescencia y se ha clonado y caracterizado su gen, comprobándose la existencia de mutaciones en el mismo en el ser humano, cosegregando con un fenotipo de obesidad. Posteriormente se clonó su receptor, existiendo al menos seis isoformas del mismo. La forma larga del mismo, se expresa preferentemente en hipotálamo, indicando que la leptina posee efectos metabólicos centrales que no se limitan a la producción o secreción de neuropéptidos, sino también a generar cambios en la conectividad sináptica que afectan a la morfología de los astrocitos. Además, la leptina, modifica la capacidad de los astrocitos para captar glutamato y glucosa, alterando el ambiente sináptico y metabólico neuronal.

La leptina posee una función relevante en el desarrollo del cerebro, induciendo modificaciones estructurales de la materia gris en pacientes con deficiencia de leptina.

Además, la leptina participa en el control neuroendocrino de la reproducción, probablemente modulando un complejo sistema neuronal en el que se incluye Kiss1.

La participación de la leptina en la memoria, aprendizaje y conducta es hoy incuestionable, estando relacionada con las vías de recompensa a través de la modulación de las neuronas dopaminérgicas.

La importancia de la leptina en el sistema inmune es un área de gran investigación, conociéndose

que promueve acciones fagocíticas de macrófagos e incrementa la secreción de citoquinas proinflamatorias, estimulando la proliferación de monocitos y participando en la diferenciación, proliferación y activación de las células *natural killer*.

La leptina actúa sobre el hueso de forma diferencial en función de que ejerza sus acciones central (formación de hueso cortical) o periféricamente (incrementando la masa ósea en su conjunto).

La leptina podría intervenir en el cáncer cerebral, de forma aún no determinada, y en enlentecer procesos degenerativos como la enfermedad de Alzheimer.

En conclusión, el descubrimiento de la leptina ha generado el nacimiento de un nuevo sistema endocrino con amplias funciones neuroendocrinas, de neuroplasticidad y neuroprotección.

**Agradecimientos:** Los autores reciben financiación del Ministerio de Ciencia e Innovación (BFU2011-27492), Fondo de Investigación Sanitaria (PI1302195), Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III y Fundación de Endocrinología y Nutrición.

### Bibliografía

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-432.
2. Green ED, Maffei M, Braden VV, Proenca R, DeSilva U, Zhang Y, Chua SC Jr, Leibel RL, Weissenbach J, Friedman JM. The human obese (OB) gene: RNA expression pattern and mapping on the physical, cytogenetic, and genetic maps of chromosome 7. *Genome Res* 1995;5:5-12.
3. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995;269:543-546.
4. Pellemounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995;269:540-543.
5. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adi-

- posity and central neural networks. *Science* 1995;269:546–549.
6. Weigle DS, Bukowski TR, Foster DC, Holderman S, Kramer JM, Lasser G, Lofton-Day CE, Prunkard DE, Raymond C, Kuijper JL. Recombinant ob protein reduces feeding and body weight in the ob/ob mouse. *J Clin Invest* 1995;96:2065–2070.
  7. Rentsch J, Levens N, Chiesi M. Recombinant ob-gene product reduces food intake in fasted mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;214:131–136.
  8. Ogawa Y, Masuzaki H, Isse N, Okazaki T, Mori Y, Shigemoto M, Satoh N, Tamura N, Hosoda K, Yoshimasa Y, Jingami H, Kawada T, Nakao K. Molecular cloning of rat obese cDNA and augmented gene expression in genetically obese Zucker fatty (fa/fa) Rats. *J Clin Invest* 1995;96:1647–1652.
  9. Frederich RC, Löllmann B, Hamann A, Napolitano-Rosen A, Kahn BB, Lowell BB, Flier JS. Expression of ob mRNA and its encoded protein in rodents. Impact of nutrition and obesity. *J Clin Invest* 1995;96:1658–1663.
  10. Hamilton BS, Paglia D, Kwan AY, Deitel M. Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. *Nat Med* 1995;1:953–956.
  11. Lönnqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Med* 1995;1:950–953.
  12. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995;83:1263–1271.
  13. Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI, Friedman JM. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996;379:632–635.
  14. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, Lakey ND, Culpepper J, Moore KJ, Breitbart RE, Duyk GM, Tepper RI, Morgenstern JP. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1996;84:491–495.
  15. Chua SC Jr, Chung WK, Wu-Peng XS, Zhang Y, Liu SM, Tartaglia L, Leibel RL. Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB (leptin) receptor. *Science* 1996;271:994–996.
  16. Phillips MS, Liu Q, Hammond HA, Dugan V, Hey PJ, Caskey CJ, Hess JF. Leptin receptor missense mutation in the fatty Zucker rat. *Nat Genet* 1996;13:18–19.
  17. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM, Lank E, Bottomley B, Lopez-Fernandez J, Ferraz-Amaro I, Dattani MT, Ercan O, Myhre AG, Retterstol L, Stanhope R, Edge JA, McKenzie S, Lessan N, Ghodsi M, De Rosa V, Perna F, Fontana S, Barroso I, Undlien DE, O’Rahilly S. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med* 2007;356:237–247.
  18. Ghilardi N, Ziegler S, Wiestner A, Stoffel R, Heim MH, Skoda RC. Defective STAT signaling by the leptin receptor in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:6231–6235.
  19. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest* 1996;98:1101–1106.
  20. Burguera B, Couce ME, Long J, Lamsam J, Laakso K, Jensen MD, Parisi JE, Lloyd RV. The long form of the leptin receptor (OB-Rb) is widely expressed in the human brain. *Neuroendocrinology* 2000;71:187–195.
  21. Elmquist JK, Bjorbaek C, Ahima RS, Flier JS, Saper CB. Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. *J Comp Neurol* 1998;395:535–547.
  22. Figlewicz DP, Evans SB, Murphy J, Hoen M, Baskin DG. Expression of receptors for insulin and leptin in the ventral tegmental area/substantia nigra (VTA/SN) of the rat. *Brain Res* 2003;964:107–115.
  23. Mercer JG, Hoggard N, Williams LM, Lawrence CB, Hannah LT, Trayhurn P. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization. *FEBS Lett* 1996;387:113–116.
  24. Elmquist JK, Bjorbaek C, Ahima RS, Flier JS, Saper CB. Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. *J Comp Neurol* 1998;395:535–547.

25. Harvey J. Novel actions of leptin in the hippocampus. *Ann Med* 2003;35:197–206.
26. Leshan RL, Louis GW, Jo Y-H, Rhodes CJ, Munzberg H, Myers MG Jr. Direct innervations of GnRH neurons by metabolic- and sexual odorant-sensing leptin receptor neurons in the hypothalamic ventral premammillary nucleus. *J Neurosci* 2009;29:3138–3147.
27. Donato J Jr, Cravo RM, Frazão R, Gautron L, Scott MM, Lachey J, Castro IA, Margatho LO, Lee S, Lee C, Richardson JA, Friedman J, Chua S Jr, Coppari R, Zigman JM, Elmquist JK, Elias CF. Leptin's effect on puberty in mice is relayed by the ventral premammillary nucleus and does not require signaling in Kiss1 neurons. *J Clin Invest* 2011;121:355–368.
28. Scott MM, Lachey JL, Sternson SM, Lee CE, Elias CF, Friedman JM, Elmquist JK. Leptin targets in the mouse brain. *J Comp Neurol* 2009;514:518–532.
29. Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim YB, Lee A, Xue B, Mu J, Fofelle F, Ferre, P, Birnbaum MJ. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature* 2004;428:569–574.
30. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DF. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404:661–671.
31. Cowley MA, Smart JL, Runinstein M, Cerdán MG, Dian S, Horvath TL, Cone RD, Low MJ. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature* 2001;411:480–484.
32. Baskin DG, Breininger JF, Schwartz MW. Leptin receptor mRNA identifies a subpopulation of neuropeptide Y neurons activated by fasting in rat hypothalamus. *Diabetes* 1999;48:828–833.
33. Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA. Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology* 1997;138:4489–4492.
34. Dhillon H, Zigman JM, Ye C, Lee CE, McGovern RA, Tang V, Kenny CD, Christiansen LM, White RD, Edelstein EA, Coppari R, Balthasar N, Cowley MA, Chua S Jr, Elmquist JK, Lowell BB. Leptin directly activates SF1 neurons in the VMH, and this action by leptin is required for normal body-weight homeostasis. *Neuron* 2006;49:191–203.
35. Kublaoui BM, Holder JL Jr, Gemelli T, Zinn AR. Sim1 haploinsufficiency impairs melanocortin mediated anorexia and activation of paraventricular nucleus neurons. *Mol Endocrinol* 2006;20:2483–2492.
36. Rios M, Fan G, Fekete C, Kelly J, Bates B, Kuehn R, Lechan RM, Jaenisch R. Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. *Mol Endocrinol* 2001;15:1748–1757.
37. Pinto S, Roseberry AG, Liu H, Diano S, Shanabrough M, Cai X, Friedman JM, Horvath TL. Rapid rewiring of arcuate nucleus feeding circuits by leptin. *Science* 2004;304:110–115.
38. García-Cáceres C, Fuente-Martín E, Burgos-Ramos E, Granado M, Frago LM, Barrios V, Horvath T, Argente J, Chowen JA. Differential acute and chronic effects of leptin on hypothalamic astrocyte morphology and synaptic protein levels. *Endocrinology* 2011;152:1809–1818.
39. Hsueh H, He Y, Kastin AJ, Tu H, Markadakis EN, Rogers RC, Fossier PB, Pan W. Obesity induces functional astrocytic leptin receptors in hypothalamus. *Brain* 2009;132:889–902.
40. Pan W, Hsueh H, He Y, Sakharkar A, Cain C, Yu C, Kastin AJ. Astrocyte leptin receptor (ObR) and leptin transport in adult-onset obese mice. *Endocrinology* 2008;149:2798–806.
41. Fuente-Martín E, García-Cáceres C, Granado M, de Ceballos ML, Sánchez-Garrido MÁ, Sarman B, Liu ZW, Dietrich MO, Tena-Sempere M, Argente-Arizón P, Díaz F, Argente J, Horvath TL, Chowen JA. Leptin regulates glutamate and glucose transporters in hypothalamic astrocytes. *J Clin Invest*. 2012;122:3900–3913.
42. Tang CH, Lu DY, Yang RS, Tsai HY, Kao MC, Fu WM, Chen YF. Leptin-induced IL-6 production is mediated by leptin receptor, insulin receptor substrate-1, phosphatidylinositol 3-kinase, Akt, NF-kappaB, and p300 pathway in microglia. *J Immunol* 2007;179:1292–1302.
43. Ahima R, Prabakaran D, Flier J. Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest* 1998;101:1020–1027.
44. Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Formation of projection pathways from the arcuate nucleus of the hypothalamus to hypothalamic regions implicated in the neural control of feeding behavior in mice. *J Neurosci* 2004;24:2797–2805.

45. Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science* 2004;304:108–110.
46. Mistry A, Swick A, Romsos D. Leptin alters metabolic rates before acquisition of its anorectic effect in developing neonatal mice. *Am J Physiol* 1999;277:R742–R747.
47. Proulx K, Richard D, Walker CD. Leptin regulates appetite-related neuropeptides in the hypothalamus of developing rats without affecting food intake. *Endocrinology* 2002;143:4683–4692.
48. Udagawa J, Hashimoto R, Suzuki H, Hatta T, Sotomaru Y, Hioki K, Kagohashi Y, Nomura T, Minami Y, Otani H. The role of leptin in the development of the cerebral cortex in mouse embryos. *Endocrinology* 2006;147:647–658.
49. Walker CD, Long H, Williams S, Richard D. Long-lasting effects of elevated neonatal leptin on rat hippocampal function, synaptic proteins and NMDA receptor subunits. *J Neurosci Res* 2007;85:816–828.
50. London ED, Berman SM, Chakrapani S, Delibasi T, Monterosso J, Erol HK, Paz-Filho G, Wong ML, Licinio J. Short-term plasticity of gray matter associated with leptin deficiency and replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1212–1220.
51. Frank S, Heni M, Moss A, von Schnurbein J, Fritsche A, Häring HU, Farooqi S, Preissl H, Wabitsch M. Leptin therapy in a congenital leptin-deficient patient leads to acute and long-term changes in homeostatic, reward, and food-related brain areas. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1283–1287.
52. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Gen* 1996;12:318–320.
53. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, O'Rahilly S. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999;341:879–884.
54. Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM, Karalis A, Mantzoros CS. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2004;351:987–997.
55. Quennell JH, Mulligan AC, Tups A, Liu X, Phipps SJ, Kemp CJ, Herbison AE, Grattan DR, Anderson GH. Leptin indirectly regulates GnRH neuronal function. *Endocrinology* 2009;150:2805–2812.
56. Navarro VM, Fernandez-Fernandez R, Castellano JM, Roa J, Mayen A, Barreiro ML, Gaytan F, Aguilar E, Pinilla L, Dieguez C, Tena-Sempere M. Advanced vaginal opening and precocious activation of the reproductive axis by kiss-1 peptide, the endogenous ligand of gpr54. *J Physiol* 2004;561:379–386.
57. Smith JT, Acohido BV, Clifton DK, Steiner RA. Kiss-1 neurones are direct targets for leptin in the ob/ob mouse. *J Neuroendocrinol* 2006;18:298–303.
58. Fu L-Y, van den Pol AN. Kisspeptin directly excites anorexigenic proopiomelanocortin neurons but inhibits orexigenic neuropeptide Y cells by an indirect synaptic mechanism. *J Neurosci* 2010;30:10205–10219.
59. Li XL, Aou S, Oomura Y, Hori N, Fukunaga K, Hori T. Impairment of long-term potentiation in leptin receptor deficient rodents. *Neuroscience* 2002;113:607–615.
60. Shanley LJ, Irving AJ, Harvey J. Leptin enhances NMDA receptor function and modulates hippocampal synaptic plasticity. *J Neurosci* 2001;21:RC186.
61. Pérez-González R, Antequera D, Vargas T, Spuch C, Bolós M, Carro E. Leptin induces proliferation of neuronal progenitors and neuroprotection in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011;24:17–25.
62. Kanoski SE, Hayes MR, Greenwald HS, Fortin SM, Gianessi CA, Gilbert JR, Grill HJ. Hippocampal leptin signaling reduces food intake and modulates food-related memory processing. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:1859–1870.
63. Oomura Y, Hori N, Shiraishi T, Fukunaga K, Takeda H, Tsuji M, Matsumiya T, Ishibashi M, Aou S, Li XL, Kohno D, Uramura K, Sougawa H, Yada T, Wayner MJ, Sasaki K. Leptin facilitates learning and memory performance and enhances hippocampal CA1 long-term potentiation and CaMK II phosphorylation in rats. *Peptides* 2006;27:2738–2749.
64. Oomura Y, Aou S, Fukunaga K, Moriguchi S, Sasaki K. Prandial increases of leptin and orexin in the brain modulate spatial learning and memory. *Neurosci Behav Physiol* 2011;41:233–242.
65. Paz-Filho GJ, Babikian T, Asarnow R, Esposito K, Erol HK, Wong ML, Licinio J. Leptin repla-

- cement improves cognitive development. *PLoS ONE* 2008;3:e3098.
66. Greco SJ, Bryan KJ, Sarkar S, Zhu X, Smith MA, Ashford JW, Johnston JM, Tezapsidis N, Casadesus G. Leptin reduces pathology and improves memory in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010;19:1155-1167.
  67. Martos-Moreno GA, Chowen JA, Argente J. Metabolic signals in human puberty: effects of over and undernutrition. *Mol Cell Endocrinol* 2010;324:70-81.
  68. Figlewicz DP, Higgins MS, Ng-Evans SB, Havel PJ. Leptin reverses sucrose-conditioned place preference in food-restricted rats. *Physiol Behav* 2001;73:229-234.
  69. Fulton S, Woodside B, Shizgal P. Modulation of brain reward circuitry by leptin. *Science*. 2000;287:125-128.
  70. Pissios P, Maratos-Flier E. More than satiety: central serotonin signaling and glucose homeostasis. *Cell Metab* 2007;6:345-347.
  71. Hommel JD, Trinko R, Sears RM, Georgescu D, Liu ZW, Gao XB, Thurmon JJ, Marinelli M, DiLeone RJ. Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron* 2006;51:801-810.
  72. Farooqi IS, Bullmore E, Keogh J, Gillard J, O'Rahilly S, Fletcher PC. Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science* 2007;317:1355.
  73. Baicy K, London E, Monterosso J, Wong ML, Delibasi T, Sharma A, Licinio J. Leptin replacement alters brain response to food cues in genetically leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:18276-18279.
  74. Licinio J, Milane M, Thakur S, Whelan F, Yildiz BO, Delibasi T, de Miranda PB, Ozata M, Bolu E, Depaoli A, Wong ML. Effects of leptin on intake of specific micro- and macronutrients in a woman with leptin gene deficiency studied off and on leptin at stable body weight. *Appetite* 2007;49:594-599.
  75. Lu X-Y, Kim CS, Frazer A, Zhang W. Leptin: A potential novel antidepressant. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:1593-1598.
  76. Yamada N, Katsuura G, Ochi Y, Ebihara K, Kusakabe T, Hosoda K, Nakao K. Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity. *Endocrinology* 2011;152:2634-2643).
  77. Matarese G, Procaccini C, De Rosa V, Horvath TL, La Cava A. Regulatory T cells in obesity: the leptin connection. *Trends Mol Med*. 2010;16:247-256.
  78. Hamrick MW, Ferrari SL. Leptin and the sympathetic connection of fat to bone. *Osteoporosis Int* 2008; 19:905-912.
  79. Bartell MSM, Rayalam S, Ambati S, Gadamm DR, Hartzell DL, Hamrick M, *et al*. Central (ICV) leptin injection increases bone formation density, muscle mass, serum IGF-1 and the expression of osteogenic genes in leptin-deficient ob/ob mice. *J Bone Miner Res* 2011; 26:1710-1720
  80. Dalamaga M, Chou SH, Shields K, Papageorgiou P, Polyzos SA, Mantzoros CS. Leptin and the intersection of Neuroendocrinology and Metabolism: Current evidence and therapeutic perspectives. *Cell Metab* 2013;18:29-42
  81. Xu L, Rensing N, Yang XF, Zhang HX, Thio LL, Rothman SM, Weisenfeld AE, Wong M, Yamada KA. Leptin inhibits 4-aminopyridine- and pentylenetetrazole-induced seizures and AMPAR-mediated synaptic transmission in rodents. *J Clin Invest* 2008;118: 272-280.
  82. Riolfi M, Ferla R, Del Valle L, Piña-Oviedo S, Scalaro L, Micciolo R, Guidi M, Terrasi M, Cetto GL, Surmacz E. Leptin and its receptor are overexpressed in brain tumors and correlate with the degree of malignancy. *Brain Pathol* 2010;20:481-489.
  83. Saxena NK, Titus MA, Ding X, Floyd J, Srinivasan S, Sitaraman SV, Anania FA. Leptin as a novel profibrogenic cytokine in hepatic stellate cells: mitogenesis and inhibition of apoptosis mediated by extracellular regulated kinase (Erk) and Akt phosphorylation. *FASEB J* 2004;18:1612-1614.
  84. Lautenbach A, Budde A, Wrann CD, Teichmann B, Vieten G, Karl T, Nave H. Obesity and the associated mediators leptin, estrogen and IGF-I enhance the cell proliferation and early tumorigenesis of breast cancer cells. *Nutr Cancer* 2009;61:484-491.
  85. López Fontana CM, Maselli ME, Pérez Elizalde RF, Di Milta Mónaco NA, Uvilla Recupero AL, López Laur JD. Leptin increases prostate cancer aggressiveness. *J Physiol Biochem*. 2011;67:531-538

86. Otvos L Jr, Kovalszky I, Scolaro L, Sztodola A, Olah J, Cassone M, Knappe D, Hoffmann R, Lovas S, Hatfield MP, Beko G, Zhang S, Wade JD, Surmacz E. Peptide-based leptin receptor antagonists for cancer treatment and appetite regulation. *Biopolymers* 2010;96:117-125.
87. Yeh WL, Lu DY, Lee MJ, Fu WM. Leptin induces migration and invasion of glioma cells through MMP-13 production. *Glia* 2009;57:454-464.
88. Greco SJ, Sarkar S, Johnston JM, Zhu X, Su B, Casadesus G, Ashford JW, Smith MA, Tezapsi N. Leptin reduces Alzheimer's disease-related tau phosphorylation in neuronal cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2008;376:536-541.
89. Greco SJ, Sarkar S, Casadesus G, Zhu X, Smith MA, Ashford JW, Johnston JM, Tezapsidis N. Leptin inhibits glycogen synthase kinase-3 to prevent tau phosphorylation in neuronal cells. *Neuroscience Letters* 2009;455:191-194
90. Tezapsidis N, Johnston JM, Smith MA, Ashford JW, Casadesus G, Robakis NK, Wolozin B, Perry G, Zu X, Greco SJ, Sarkar S. Leptin: a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2009;16:731-740.

## Etiopatogenia del hipospadias

Laura Audí, Mónica Fernández-Cancio.

*Unidad de Investigación en Endocrinología Pediátrica.*

*Servicio de Pediatría y Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR). Barcelona*

*CIBERER (CIBER de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III). Madrid*

*Hospital Vall d'Hebron y Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona.*

### Resumen

El hipospadias representa la anomalía congénita más frecuente identificable en un recién nacido. Presenta grados variables, clasificados desde el más leve (hipospadias anteriores), el intermedio (hipospadias medios) hasta el más severo (hipospadias posterior). Son más frecuentes los anteriores. Representan grados variables de fallo en la virilización de los genitales externos en el sexo masculino pero también grados variables de virilización de los genitales femeninos. Debido a la compleja regulación del desarrollo sexual durante la vida fetal, la presencia de un hipospadias puede ser consecuencia de fallos en alguno/s de las etapa/s de dicho desarrollo. Cuanto más severo es el hipospadias, y más aun si se acompaña de otros signos y síntomas, más probable será poder detectar la causa que lo ha provocado. El itinerario diagnóstico requiere el establecimiento de una buena historia clínica con antecedentes familiares y personales, la realización de un cariotipo, una ecografía abdominal para detectar la presencia de genitales internos femeninos, la palpación de gonadas, la determinación urgente de la 17-OH-P sérica cuando las gonadas no son palpables para descartar o diagnosticar una hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) en una niña 46,XX y, finalmente, unas determinaciones hormonales de testosterona (T), posibles precursores y dihidrotestosterona (DHT), hormona antimülleriana (AMH) y gonadotrofinas LH y FSH cuando el cariotipo no es 46, XX. En los casos más severos y también si hay antecedentes familiares se intentará orientar un posible diagnóstico genético y se solicitará el análisis de posibles genes candidatos. Las causas genéticas detectables en los 46, XY alcanzan actualmente proporciones alrededor de un 40% en los casos más severos. Se describen también variaciones polimórficas en algunos genes, de cuya combinación se derivaría una mayor predisposición. Los estudios epidemiológicos también han detectado que diver-

sos factores maternofetales y medioambientales se asocian a una mayor frecuencia de hipospadias.

*Palabras clave:* Hipospadias, desarrollo sexual, anomalías del desarrollo sexual (ADS), desarrollo sexual diferente (DSD).

### Abstract

Hypospadias represents the most frequently detected congenital anomaly in the newborn. Different degrees are classified into the mildest (anterior hypospadias), the intermediate (medium hypospadias) and the most severe (posterior hypospadias). Anterior hypospadias are the most frequent. Hypospadias represents variable degrees of external genitalia masculinization failure in the males but also of external genitalia virilization in the females. Due to the complex process of sexual development during foetal life, the presence of an hypospadias may be the consequence of an anomaly in any of the involved steps. The most severe is the hypospadias and even more if accompanied by other signs and symptoms the most probable will be the detection of the causal etiology. Diagnostic process requires establishing a good family and personal history, a karyotype, a pelvic ultrasound to detect the presence of female internal genitalia, exploring the presence of palpable gonads, an urgent 17-OH-P serum determination when gonads are not palpable to rule out or diagnose a congenital adrenal hyperplasia (CAH) in a girl 46,XX and, finally, hormone determinations of testosterone (T), possible precursors and dihydrotestosterone (DHT), anti-müllerian hormone (AMH) and gonadotropins LH and FSH when the karyotype is not 46,XX. In the most severe cases and when a family history exists, orienting a possible genetic diagnosis is recommended and analysis of possible candidate genes will be requested. Recognizable genetic causes of hypospadias in the 46,XY with the most severe forms amount at pre-

sent 40%. Polymorphic gene sequence variations in several genes and their combinations are now described as a genetic predisposing factor. Epidemiologic studies have also detected that various materno-foetal and medioambiental factors are associated to increased frequency of hypospadias.

*Key words:* Hypospadias, sexual development, disorders/differences of sex development (DSD)

## INTRODUCCIÓN

El hipospadias es una malformación genital que consiste en la localización anómala del meato urinario y de la uretra en relación al fenotipo genital normal del sexo masculino. Su etimología griega queda bien demostrada en la literatura y el arte <sup>(1)</sup>. Se asocia a menudo a un desarrollo incompleto del prepucio y a una incurvación del pene <sup>(2)</sup>. Ésta es una definición "teórica", ya que la observación de que el abocamiento de una uretra, en principio masculina, no se localiza en la punta del pene, sin un recorrido completo por los cuerpos cavernosos, constituye un signo de virilización incompleta de los genitales masculinos, pero también puede corresponder a una virilización parcial de los genitales femeninos. Ello dependerá de la etiopatogenia.

Se distinguen diferentes grados de hipospadias, en función de la localización del orificio del meato urinario a lo largo del pene, desde la punta hasta el periné, clasificándose en anteriores o leves (balánico y balanocoprepucial), medios o de grado medio (peneano distal, medio y proximal) y posteriores o de grado severo (penoscrotal, escrotal y perineal).

El hipospadias constituye la malformación congénita más frecuente en los niños (1 de cada 200-300 nacidos ó 4-6 por cada 1.000 niños de sexo masculino). Constituye el ejemplo clínico de la interacción de factores hormonales y genéticos durante el desarrollo normal o anómalo de los genitales externos en el sexo masculino <sup>(3)</sup>. Su frecuencia depende del grado que se considere y veremos posteriormente que puede variar según las poblaciones. Se admite, en general, que un 50% son anteriores con el meato uretral en la zona del glande. Estos hipospadias si no se acompañan de disminución del tamaño del pene ni de criptorquidia no precisan exploraciones endocrinológicas. Un tercera parte de los hipospadias son medios y un 30% son posteriores, estando estos últimos más relacionados con otras anomalías. El componente genético es frecuente ya que en un 5-10% existen otros casos en la familia, concordando en los gemelos entre un 18 y un 50%. Se considera, en general, que un 15% de los hipospadias severos (posteriores) son portadores de alguna anomalía monogénica. Su frecuencia parece haber aumentado a lo largo de las tres últimas

décadas, hipotetizándose que pueden haber aumentado tanto la susceptibilidad genética como los factores medioambientales; sin embargo, también se puede pensar que ello puede ser debido al aumento de registro de los casos más leves y/o al aumento de supervivencia de los niños de bajo peso debido a la mejora de los cuidados neonatales <sup>(4)</sup>.

Es recomendable analizar todos los datos posibles con el fin de intentar aclarar si existe una causa demostrable, generalmente genética, ya que contribuirá a muchos de los aspectos relacionados con el manejo de los llamados "estados intersexuales", incluyendo entre ellos la asignación de sexo, la necesidad o no de tratamiento médico farmacológico, de cirugía, de apoyo psicológico y de consejo genético. Como malformación genital, puede manifestarse como tal en la mayoría de las causas de "anomalías del desarrollo sexual" (ADS) o "desarrollo sexual diferente" (DSD), de modo que será necesario combinar todas las estrategias conocidas con el fin de establecer, a ser posible, la etiología de esta malformación. Sin embargo, en un porcentaje superior al 50% de los casos, no se llega a poder demostrar la existencia de ninguna causa conocida y, entonces, queda clasificado como de etiología desconocida o idiopático; esta incidencia se da principalmente en los niños que tienen un cariotipo masculino 46,XY. Se especula entonces que pueden existir factores genéticos o medioambientales que predisponen a este defecto de virilización <sup>(4, 5)</sup>. Aunque en algunos casos se llega a diagnosticar una etiología monogénica, debe ser considerado, en general, como de etiología multifactorial <sup>(3)</sup>. Entre los grados variables del hipospadias, según la localización del meato urinario, cuanto más alejado de la punta del pene, mayor es el grado del hipospadias y mayor la posibilidad de llegar a detectar una causa en los 46,XY. También su asociación con otras anomalías como la criptorquidia o la ausencia de palpación de gónadas, aumenta la posibilidad de detección de la etiología.

Esta revisión discute el estado actual de conocimientos sobre la actitud diagnóstica y las estadísticas etiológicas en los casos más graves que requieren estudios previos a la cirugía reparadora.

## ITINERARIO DIAGNÓSTICO

Ante un hipospadias es necesario realizar exploraciones anatómicas y bioquímicas, a la vez o antes de su exploración por un cirujano, sobre todo si su localización es posterior, va asociado a criptorquidia, escroto bífido, micropene de menos de 2 cm (recién nacido a término) o cualquier otra anomalía (esquelética, renal, cardíaca, etc.).

*Tipos de hipospadias que requieren estudios clínicos, bioquímicos y genéticos:*

- Los hipospadias severos situados a nivel de la base del pene y más posteriores (penoscrotales, escrotales y perineales).
- Los hipospadias familiares.
- Cualquier tipo de hipospadias si va asociado a criptorquidia, uni o bilateral.
- Hipospadias asociado a escroto bífido.
- Hipospadias asociado a micropene (< 2 cm en un recién nacido a término).
- Hipospadias asociado a alguna anomalía esquelética, renal, cardíaca o cualquier dismorfia.
- Aspecto femenino de los genitales pero con hipertrofia de clítoris, fusión posterior de labios mayores y/o gónada palpable.

### Antecedentes personales y familiares

Es importante recabar antecedentes familiares aunque suelen ser poco informativos, pero, en caso de serlo, son muy orientativos: consanguinidad, hipospadias, criptorquidia, ginecomastia puberal, infertilidad, tratamientos recibidos por la madre durante el embarazo o para su inducción, fallecidos en período neonatal, etc.

### Exploración física

La exploración del hipospadias requiere:

- La definición de su nivel de localización, el cual no siempre coincide con una aparente visualización del meato uretral, ya que su nivel debe definirse a partir del nivel en el que divergen los cuerpos cavernosos. Por lo tanto, hay que definir la localización del meato uretral y de la divergencia de los cuerpos cavernosos.
- La medición de la longitud del pene (desde la punta del glande hasta el pubis: normalmente unos 3 cm).
- El encorvamiento, más frecuente en los hipospadias severos.
- El aspecto del escroto (bífido e implantado por encima del pene, estriado o no, fusionado o no).
- La posición de las gónadas y su tamaño
- La exploración completa del recién nacido (RN) o lactante.

La distancia anogenital (DAG) (distancia entre el centro del ano y el punto más caudal de la base peno-escrotal) es utilizada en animales de experimentación como marcador de la virilización durante la etapa fetal e indicador de efectos inhibidores ejercidos por diversas manipulaciones. Su aplicación a la exploración de niños con hipospadias o criptorquidia ha demostrado que la DAG está significativamente disminuída en ambas situaciones (6), siendo la disminución superior en el hipospadias y, en éste, su disminución es proporcional a la intensidad del hipospadias (7).

### Cariotipo

Es obligatoria la realización de un cariotipo. Permite definir las ADS/DSD por anomalías cromosómicas y orientar el diagnóstico diferencial si se trata de un cariotipo femenino 46,XX o masculino 46,XY.

### Técnicas de imagen

Se practicará una ecografía abdomino-pélvica para visualizar la posible presencia de derivados de los conductos de Müller (vagina y útero) y medir el tamaño renal. No es útil para la localización de gónadas que no hayan sido palpadas por el clínico.

La genitografía con contraste y la RNM permitirán posteriormente obtener detalles anatómicos más precisos.

### Exploración bioquímica

No hay que olvidar que ante un RN con hipospadias y criptorquidia bilateral, mientras no se demuestre lo contrario, puede tratarse de una niña con hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) <sup>(2)</sup>. Por lo tanto, hay que solicitar la determinación de los niveles séricos de 17-OH-P con urgencia, así como controlar el equilibrio hidroelectrolítico.

En el RN y a lo largo de los 4 a 6 primeros meses es necesario cuantificar los niveles de testosterona (T) y de hormona anti-mülleriana (AMH). La T basal puede ser elevada al nacer, pero disminuye hasta el día 12 para aumentar después hasta un máximo muy variable pero que puede situarse en valores similares a los del hombre adulto. Es recomendable realizar una estimulación con gonadotropina coriónica (hCG) para estimular las células de Leydig y conocer la capacidad de esteroidogénesis de la gonada así como el patrón de esteroides secretado <sup>(8)</sup>. La AMH es un marcador muy sensible de las células de Sertoli, no siendo tan útil la determinación de inhibina B. Las gonadotrofinas basales (LH y FSH) pueden ser elevadas pasados los 12 días cuando la gonada es disgenética (afectación del intersticio y del túbulo).

## Estudio genético

La orientación de un estudio molecular es difícil en el hipospadias "aislado", no asociado a otras malformaciones. En caso de alcanzarse un diagnóstico molecular, su utilidad es evidente al permitir avanzar un pronóstico de cara a la asignación de sexo, al desarrollo puberal, a la adecuación sexual y a hacer posible un futuro diagnóstico prenatal y un consejo genético a la familia. Los genes candidatos son numerosos y se trata de intentar orientarlos, en función de los antecedentes y las exploraciones bioquímicas. En la serie de 140 pacientes con cariotipo 46,XY y genitales ambiguos, por lo tanto todos ellos afectados de hipospadias, en los que hemos analizado algunos genes candidatos, el orden de frecuencia de genes en los que se han detectado mutaciones es el siguiente: *AR* (12,9%), *SRD5A2* (7,9%), *NR5A1* (5,0%), *MAMLD1* (4,3%), *HSD17B3* (2,9%), *HSD3B2* (0,7%), *LHCGR* (0,7%), deleciones autosómicas y otros síndromes asociados (3,6%), causa desconocida (62,0%).

En cuanto al diagnóstico prenatal, cuando existe una discordancia entre el sexo genético y el genital o se evidencia una ambigüedad de los genitales externos, el rendimiento diagnóstico es elevado cuando hay antecedentes familiares pero es muy bajo sin éstos<sup>(9)</sup>.

## Algoritmos diagnósticos

Presentamos varios algoritmos diagnósticos para las ADS/DSD, según sean el cariotipo, la presencia o no de genitales internos femeninos (conductos Mülllerianos) y las determinaciones hormonales (Figuras 1-3).

## CAUSAS GENÉTICAS

### Incidencia familiar

Diversos estudios han descrito que el hipospadias tiene una clara incidencia familiar, apareciendo como heredable en un 57 a un 77% de los casos, observándose una herencia tanto por vía paterna como materna<sup>(10)</sup>; el 7% de los pacientes con hipospadias tienen algún familiar afectado y el hermano de un niño con hipospadias tiene un riesgo del 9-17% de presentarlo<sup>(10)</sup>. También son más frecuentes los casos familiares de grados anterior y medio y menos los más graves de localización posterior.

### Mutaciones génicas

La mayor parte de ADS o DSD pueden manifestarse en el recién nacido con algún grado o tipo de hipospadias, excepto en aquellos casos en los que no hay ambigüedad de los genitales externos porque

aparecen como femeninos o masculinos de apariencia normal, aunque haya alguna discordancia entre los sexos genotípico (cariotipo o cromosomas sexuales) y fenotípico (genitales externos).

Revisamos los diferentes tipos de DSD, clasificados según el Consenso de 2006<sup>(11)</sup> en función del cariotipo y la Tabla 1 indica los genes y anomalías cromosómicas implicados en los diferentes tipos de ADS/DSD.

Las series que han analizado genes candidatos en pacientes con ADS/DSD 46,XY que presentaban hipospadias han descrito la incidencia de mutaciones en diversos de estos genes.

El primer gen candidato por el relevante papel de los andrógenos en la virilización genital externa es el del receptor de andrógenos (*AR*). Sin embargo, aunque debe ser investigado cuando la secreción de T es normal, su incidencia como causa de resistencia parcial a los andrógenos es inferior al 15% en todas las series porque son más frecuentes las formas completas que ya no presentan hipospadias<sup>(12-14)</sup>. También el número de repeticiones CAG (poliglutaminas) y GGN (poliglicinas) ha sido asociado a la incidencia de hipospadias, aunque lo discutiremos entre los factores genéticos de predisposición o polimorfismos, excepto cuando el aumento de repeticiones CAG es claramente superior a 37 y condiciona la distrofia muscular bulboespinal o enfermedad de Kennedy que se asocia a una resistencia parcial a los andrógenos (OMIM 313200).

El segundo gen candidato por su frecuencia en las series de pacientes con hipospadias es el del enzima 5-alfa-reductasa de tipo 2 (*SRD5A2*). La herencia es autosómica recesiva por lo que los pacientes son homocigotos por consanguinidad o heterocigotos compuestos, aunque algunos pacientes presentan una sola mutación pero el fenotipo clínico y bioquímico es muy sugestivo del déficit<sup>(15-17)</sup>.

El gen *NR5A1* (proteína SF1) que codifica un factor de transcripción que regula la transcripción de varios genes implicados en los ejes hipotálamo-hipófiso-suprarrenal e hipotálamo-hipófiso-gonadal ha sido analizado a lo largo de la última década, de modo que mutaciones en heterocigosis están implicadas en la posible afectación del desarrollo y función de ambas gonadas, aunque el testículo manifiesta esta afectación ya en la etapa fetal, mientras que la afectación ovárica es más tardía y la afectación suprarrenal en humanos ha sido raramente descrita. Allali *et al*<sup>(18)</sup> detectan mutaciones en el 6,5% de una serie de 77 pacientes con ADS 46,XY que incluye la presencia de hipospadias; Tantawy *et al*<sup>(19)</sup> las detectan en el 8,5% de una serie de 50 pacientes egipcios; Camats *et al*<sup>(20)</sup> en el 9% de una serie de pacientes candidatos; Harrison

Tabla 1. Anomalías de la diferenciación sexual (ADS) de causa monogénica o cromosómica conocida con sus características fenotípicas y bioquímicas .

Anomalía	Gen	OMIM <sup>5</sup>	Útero	Afectación suprarrenal	Anomalías asociadas	Diagnóstico bioquímico
<b>Anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XX por anomalías del desarrollo ovárico</b>						
Translocación SRY	SRY	480000	+ / -	-	-	Respuesta a hCG (↑andrógenos)
Duplicación SOX9	SOX9	114290	+ / -	-	-	Respuesta a hCG (↑andrógenos)
Hiperqueratosis palmoplantar en hombres 46,XX	RSPO1	610644	+ / -	-	Hiperqueratosis palmoplantar carcinomas	Respuesta a hCG (↑andrógenos)
<b>Anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XX por exceso de andrógenos</b>						
Déficit 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2	HSD3B2	201810	+	+	Virilización parcial por conversión periférica de DHEA	↑ACTH ↑cociente $\frac{5}{4}$ Déficit mineralocorticoides +/-
Déficit de 21-hidroxilasa	CYP21A2	201910	+	+	Virilización precoz	↑ACTH, ↑17-OHP Déficit mineralocorticoides +/-
Déficit de 11β-hidroxilasa	CYP11B1	202010	+	+	Virilización precoz, hipertensión por DOCA, pero normotensión o pérdida de sal en el lactante	↑ACTH, ↑DOCA, ↑11-desoxicortisol
Déficit de P450-oxido-reductasa	POR	124015	+	+	Síndrome de Antley-Bixler, craneosinostosis (+/-)	Características mixtas de déficit de 21-hidroxilasa y de 17α-hidroxilasa/17,20-desmolasa, pérdida salina poco frecuente
Déficit de aromataza	CYP19	107910	+	-	Virilización materna, ausencia desarrollo mamario, ovarios poliquísticos, retardo maduración ósea	↑ <sub>4</sub> , ↑T ↓Estrógenos ↑FSH/LH
Resistencia a glucocorticoides	GRα (NR3C1)	138040	+	-	Hipertensión	↑ACTH, 17-OHP, cortisol, mineralocorticoides y andrógenos No supresión por dexametasona
<b>Anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo mosaico 46,X/46,XY</b>						
Disgenesia gonadal mixta	-		+ / -	-	Características de síndrome de Turner (+ /-)	-

Anomalía	Gen	OMIM <sup>5</sup>	Útero	Afectación suprarrenal	Anomalías asociadas	Diagnóstico bioquímico
<b>Anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XY por anomalías del desarrollo testicular (disgenesia gonadal)</b>						
WAGR, síndromes de Denys-Drash y de Frasier	WT1	607102	+ / -	-	Tumor de Wilms, anomalías renales, tumores gonadales	Proteinuria
Steroidogenic factor1	NR5A1	184757	+ / -	+ / -	Hipogonadismo hipogonadotropo parcial (+/-)	Déficit de biosíntesis de andrógenos, déficit de biosíntesis suprarrenal (+/-)
SRY	SRY	480000	+ / -	-	-	-
SOX9	SOX9	114290	+ / -	-	Displasia campomélica	-
Ovarios en 46,XY	CBX2	602770	+	-	-	LH N, ↑FSH AMH indetectable
Desert hedgehog	DHH	605423	+	-	Neuropatía minifascicular (+/-)	-
Lisencefalia ligada al X	ARX	300382	-	-	Lisencefalia, epilepsia	-
Síndrome SIDDT	TSPYL1	604714	-	-	Muerte súbita infantil	-
Delección 9p24.3	DMRT1	602424	+ / -	-	Retardo mental	-
Delección Xq13.3	ATRX	300032	-	-	Retardo mental, a-talasemia	-
Duplicación Xp21	DAX1	300018	+ / -	-	-	-
Duplicación 1q35	WNT4 (?)	603490	+ / -	-	-	-
Disgenesia testicular	GATA4	600576	-	-	Cardiopatía congénita familiar	-
Disgenesia testicular	MAP3K1	613762	+ / -	-	-	-
Disgenesia testicular	FOG2	603693	+ / -	-	Cardiopatía congénita. Hernia diafragmática	-
<b>Anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XY por anomalías en la secreción o la acción de andrógenos</b>						
LH anómala	LHβ	152780	-	-	LH bioinactiva	Déficit andrógenos testiculares Respuesta a hCG
Insensibilidad a la LH/CG	LHCGR	152790	-	-	Aplasia/ Hipoplasia de células de Leydig	Déficit andrógenos testiculares ↑LH No respuesta ó ↓respuesta hCG

Anomalia	Gen	OMIM <sup>5</sup>	Útero	Afectación suprarrenal	Anomalías asociadas	Diagnóstico bioquímico
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	DHCR7	602858	-	+ / -	Facies tosca, sindactilia pie, retraso psicomotor, anomalías cardíacas y viscerales	↑7-dehidro-colesterol
Hiperplasia suprarrenal lipoidea	STAR	600617	-	+	Acúmulo lípidos suprarrenales, fallo puberal	Déficit de todos los esteroides (suprarrenales y gonadales) ↑ACTH
Déficit de colesterol desmolasa	CYP11A1	118485	-	+	Fallo puberal	Déficit de todos los esteroides (suprarrenales y gonadales)
Déficit de 3β-hidroxi-esteroide-deshidrogenasa	HSD3B2	201810	-	+	Fallo puberal	Cociente $\frac{5}{4}$ déficit mineralocorticoides (+/-) ↑ACTH
Déficit de 17α-hidroxilasa/17,20-desmolasa	CYP17	202110	-	+	Hipertensión por ↑DOCA (excepto en déficit aislado de 17,20-desmolasa) Fallo puberal	↑Pregnenolona, progesterona, DOCA ↓esteroides 17-hidroxiados (17-OHP, $\frac{4}{4}$ , cortisol) Déficit andrógenos suprarrenales y gonadales ↑LH, ACTH
Déficit de P450-oxido-reductasa	POR	124015	-	+	Síndrome de Antley-Bixler, craniosinostosis (+/-)	Características mixtas de déficit de 21-hidroxilasa y de 17α-hidroxilasa/17,20-desmolasa, pérdida salina poco frecuente
Déficit de 17β-hidroxi-esteroide-deshidrogenasa tipo 3 (17-ceto-reductasa)	HSD17B3	605573	-	-	Virilización parcial durante pubertad	↓cociente testosterona/ $\frac{4}{4}$ (<0,6)
Déficit de 5α-reductasa tipo 2	SRD5A2	607306	-	-	Virilización parcial durante pubertad	↑cociente testosterona/DHT (>20, test hCG)
Resistencia a andrógenos	AR	313700	-	-	-	Aumento variable de testosterona y LH/FSH
<b>Anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XY por anomalías en la secreción o la acción del factor inhibidor de los conductos de Müller u hormona anti-Mülleriana</b>						
Persistencia conductos de Müller (hernia uterina inguinal)	AMH o MIF	600957	+	-	Criptorquidia	↓AMH
Persistencia conductos de Müller (hernia uterina inguinal)	AMHR	600956	+	-	Criptorquidia	↑AMH

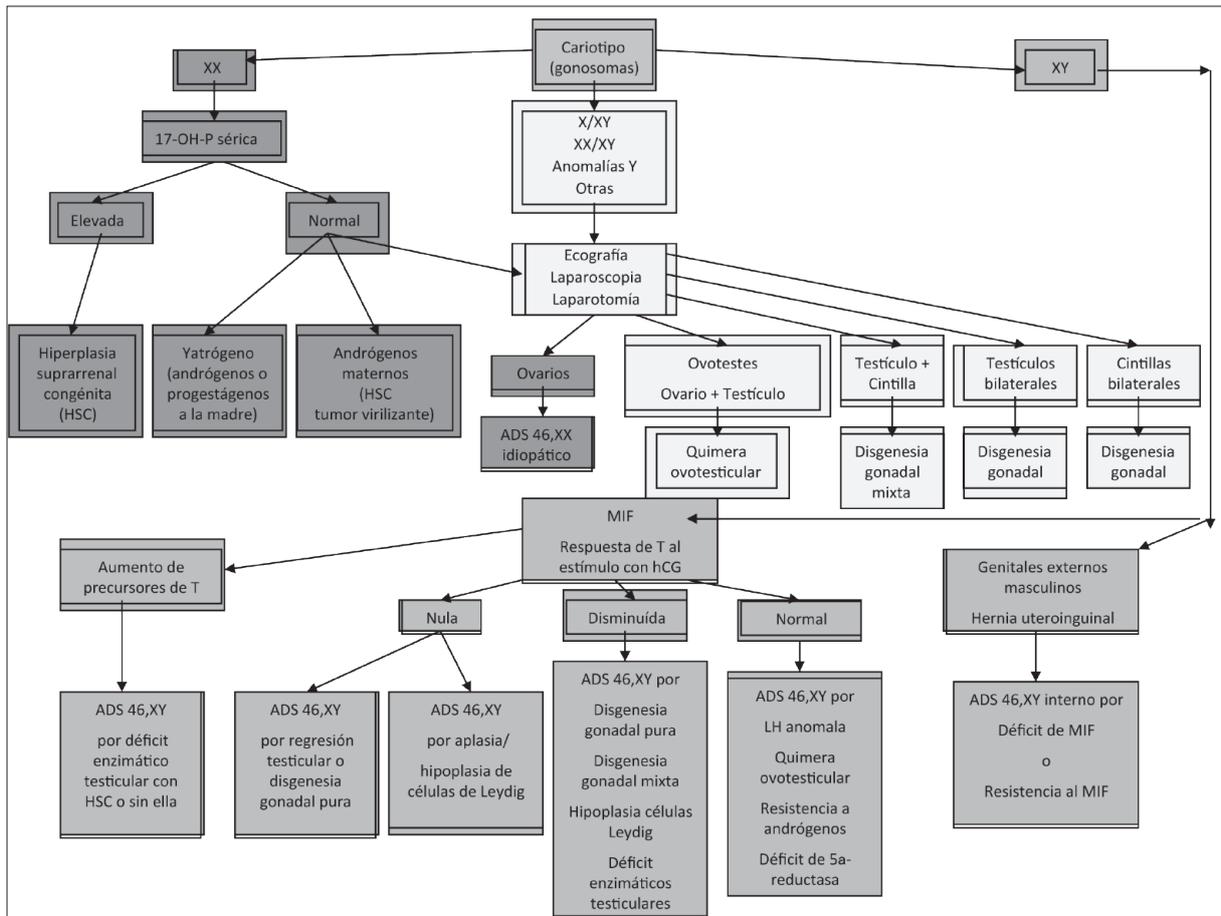


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de las anomalías de la diferenciación sexual (ADS/DSD) según los cariotipos, las técnicas de imagen y los resultados de las determinaciones hormonales.

*et al* <sup>(21)</sup> describen la transmisión materna de una microdeleción que engloba este gen en un niño con hipospadias, aunque no detectan ningún otro caso en una pequeña serie de pacientes con ADS 46,XY sin causa conocida. La incidencia de mutaciones en este gen sigue aumentando en las series de diversos autores <sup>(20, 22, 23)</sup> y se describe un paciente con niveles elevados de T y de gonadotropinas en el período neonatal <sup>(24)</sup>.

Se han detectado mutaciones en el gen *MAMLD1* (*CXOrf6*) (codifica una proteína de una vía de señalización Notch cuya región codificante está controlada por SF1) en niños con hipospadias leves (anteriores) y también severos (posteriores) con secreción normal de T, siendo por lo tanto uno de los genes candidatos para la etiología del hipospadias sin alteraciones hormonales detectables o cuando se han descartado la presencia de mutaciones en *AR*, *SRD5A2* y *NR5A1* <sup>(25-28)</sup>.

El gen *WT1* codifica la proteína Wilms tumor 1 que interviene en el desarrollo embrionario del sistema urogenital. Sus mutaciones inactivadoras provocan nefropatía, con o sin tumor de Wilms, y disgenesia testicular de grados variables en los 46,XY: su diag-

nóstico es relevante en los síndromes que asocian nefropatía y disgenesia testicular con (síndrome de Denys-Drash) o sin (síndrome de Frasier) tumor de Wilms, pero también se han descrito mutaciones en pacientes con hipospadias sin nefropatía <sup>(29)</sup>.

El gen *SRY*, localizado en el cromosoma Y, cuya proteína es determinante para el inicio de la diferenciación del testículo, presenta mutaciones inactivadoras en pacientes con disgenesia gonadal pura y cariotipo 46,XY y fenotipo completo (síndrome de Swyer); sin embargo, la incidencia de mutaciones en formas parciales que se manifiestan con un hipospadias es muy baja <sup>(29)</sup>.

Las formas más leves de mutaciones en el gen *LHCGR* pueden manifestarse como micropene y/o hipospadias o sólo como infertilidad sin ambigüedad genital <sup>(30)</sup>. Las mutaciones con efecto menos grave en el gen *CYP11A1* (proteína colesterol desmolasa) pueden manifestarse con un fenotipo de hipospadias severo pudiendo la insuficiencia suprarrenal no provocar una clínica grave hasta los 2 años de edad <sup>(31)</sup>. También las mutaciones inactivadoras en otros genes de enzimas de la esteroidogénesis provocan en los 46,XY una ADS/DSD con

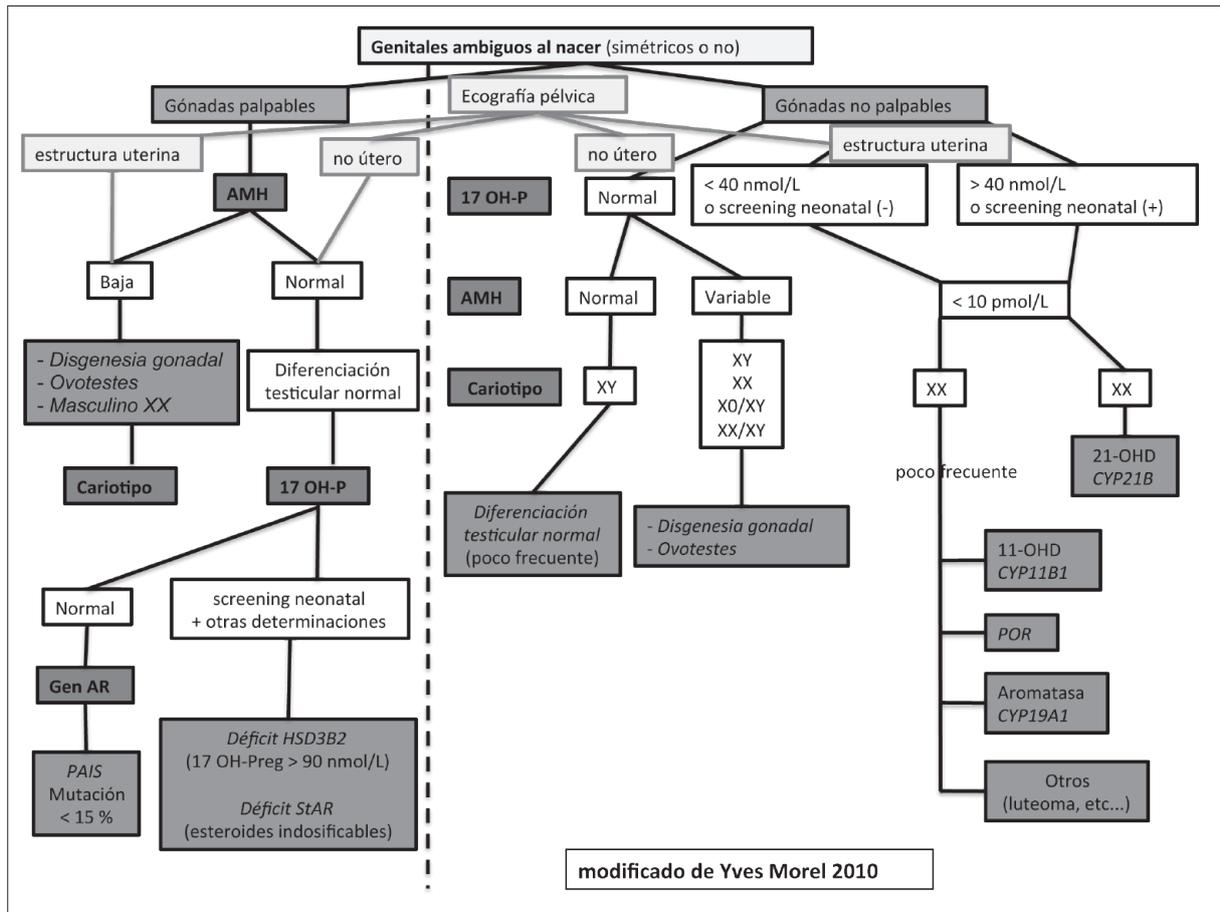


Figura 2. Algoritmo diagnóstico ante un recién nacido con genitales ambiguos, en función de la ecografía pélvica, la palpación de gónadas, el cariotipo y las determinaciones hormonales.

fenotipo completo (genitales externos femeninos) o parcial (hipospadias), con o sin afectación de la suprarrenal dependiendo del enzima. Rara vez las mutaciones en *HSD3B2* provocan un hipospadias sin afectación grave de la función suprarrenal<sup>(32)</sup>. Las mutaciones en *CYP17A1* suelen también provocar un fenotipo completo, aunque las mutaciones que sólo afectan a la actividad 17,20-desmolasa no afectan la esteroidogénesis suprarrenal y pueden dar lugar a fenotipos parciales<sup>(33, 34)</sup>. Finalmente, las mutaciones en *HSD17B3* (déficit de 17-cetoreductasa o 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa) sólo afectan a la esteroidogénesis gonadal y los fenotipos suelen manifestarse con ambigüedad genital al nacer<sup>(35, 36)</sup>.

En la serie de 140 pacientes con cariotipo 46,XY y genitales ambiguos, por lo tanto todos ellos afectados de hipospadias, en los que nosotros hemos analizado algunos genes candidatos, el orden de frecuencia de genes en los que se han detectado mutaciones es el siguiente: *AR* (12,9%), *SRD5A2* (7,9%), *NR5A1* (5,0%), *MAMLD1* (4,3%), *HSD17B3* (2,9%), *HSD3B2* (0,7%), *LHCGR* (0,7%), deleciones autosómicas y otros síndromes asociados (3,6%) y causa desconocida (62,0%).

Otros genes cuyas proteínas intervienen en el desarrollo de la piel que recubre los cuerpos cavernosos que envuelven la uretra masculina son *HoxA4* y *HoxB6* y en ellos se han detectado mutaciones inactivadoras en pacientes con hipospadias<sup>(37, 38)</sup>.

#### Factores genéticos de predisposición (polimorfismos)

Diversos autores han analizado los genotipos para variantes polimórficas en diversos genes, habiendo podido describir asociaciones entre algunos genotipos y la incidencia de hipospadias.

Uno de los genes más analizado ha sido *AR* porque es conocido que el polimorfismo consistente en un número variable de repeticiones CAG (poliglutaminas) en el exón 1, modifica la actividad transcripcional del gen. Un estudio sueco en 211 hipospadias y 208 controles detecta un número superior de repeticiones en los hipospadias y una frecuencia tres veces superior de formas largas del polimorfismo<sup>(39)</sup>; también un estudio chileno detecta una asociación similar con el número de repeticiones CAG y no existe asociación para el número de repeticiones GGN (poliglicinas)<sup>(40)</sup>. También se ha sugerido que

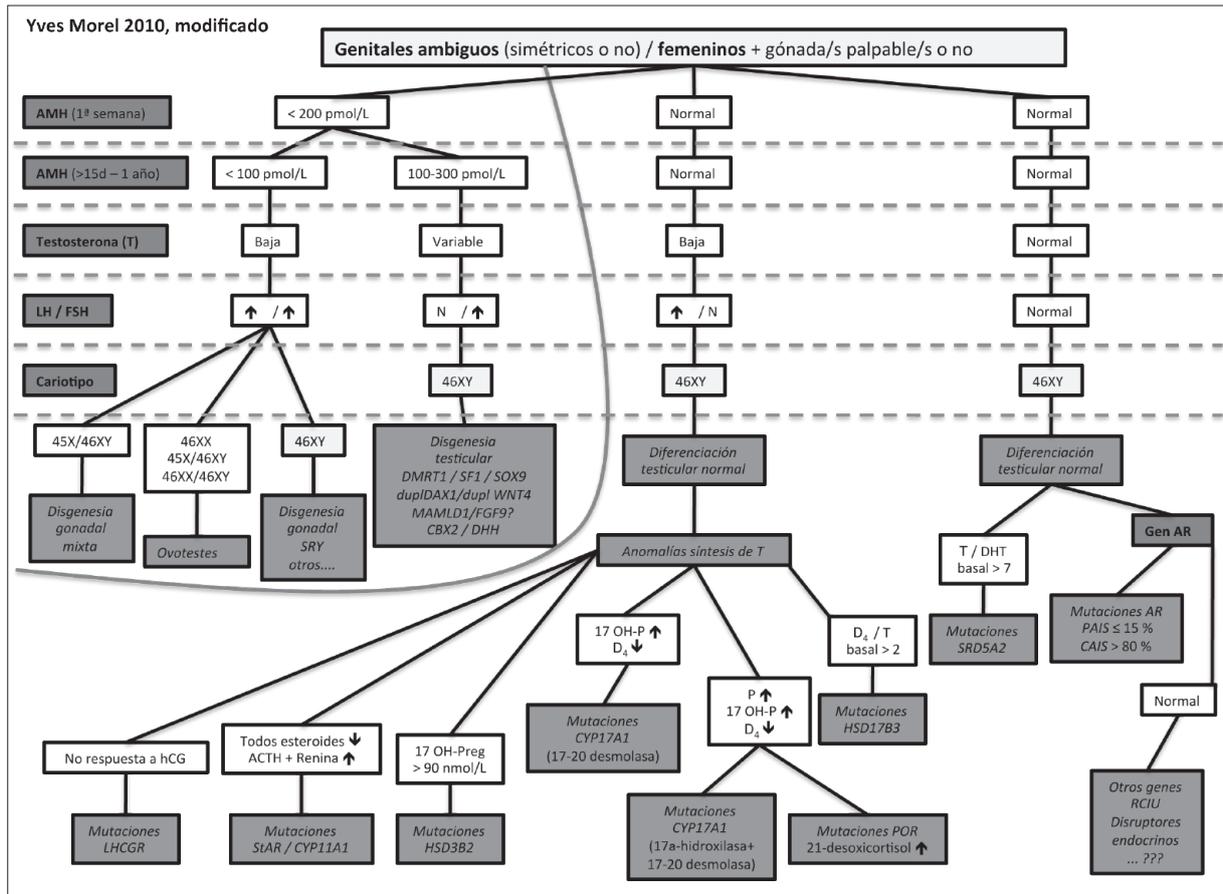


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de las anomalías de la diferenciación sexual (ADS/DSD) en función del seguimiento longitudinal de las determinaciones de AMH (hormona antimülleriana), T (testosterona) y gonadotrofinas LH y FSH en los cariotipos 46,XY y en las anomalías del cariotipo.

la predisposición al hipospadias podría ser debida a cambios epigenéticos en el gen *AR*, puesto que el estado de metilación del gen *AR* en fibroblastos de piel genital está aumentado en los niños con hipospadias frente a controles normales <sup>(41)</sup>.

Un estudio reciente ha analizado 332 SNPs (polimorfismos) en 20 genes relacionados con la biosíntesis y el metabolismo de los esteroides sexuales en 633 niños con hipospadias de diversos grados y 855 niños control, demostrando los resultados asociaciones significativas entre el hipospadias y los genotipos en varios de estos genes (entre ellos *CYP3A4*, *HSD17B3*, *HSD3B1*, *STARD3*, *SRD5A2* y *STS*) <sup>(42)</sup>. En otros estudios, los genotipos de los receptores tipo 1 (*ESR1*) y tipo 2 (*ESR2*) para el estradiol han sido asociados al hipospadias <sup>(43, 44)</sup>. Otros genes asociados al hipospadias son el del factor activador de la transcripción 3 (*ATF3*) <sup>(44-46)</sup>, variantes del gen de la 5-alfa-reductasa tipo 2 (*SRD5A2*) <sup>(29, 47)</sup> y los genes *FGFR2* y *FGF8* <sup>(37)</sup>. Un estudio holandés realizado en 712 hipospadias ha analizado si existen interacciones entre genotipos de predisposición y factores maternos y/o medioambientales: se determinaron 4 SNPs para los genes *SRD5A2*, *ESR1*, *ESR2* y *ATF3* y se analizaron datos de exposición a

estrógenos, citoquinas, tabaco, gestaciones múltiples, ser pequeño para la edad gestacional (PEG), hipertensión materna o preeclampsia, BMI y primiparidad; los resultados demuestran que sólo existen asociaciones de genotipos combinados con algún otro dato, así el rs523349 de *SRD5A2* interacciona con la exposición a estrógenos y la preeclampsia o hipertensión materna, los genotipos de *ATF3* con la exposición a citoquinas y el rs6932902 de *ESR1* de origen materno aumenta el riesgo de hipospadias <sup>(48)</sup>. Otro estudio realizado en California en 665 hipospadias frente a 928 controles nacidos entre 1990 y 2003 ha analizado 27 SNPs en el gen de la diacilglicerolquinasa K (*DGKK*) localizado en el cromosoma X, concluyendo que para 8 variantes que conforman dos haplotipos, el riesgo de presentar hipospadias se multiplica por 3,3 para los grados severos y por 4,1 para los leves y moderados <sup>(49)</sup>. También se han detectado asociaciones entre la incidencia de criptorquidia e hipospadias con genotipos de genes implicados en el metabolismo de disruptores endocrinos en contaminantes ambientales (*CYP1A1*) <sup>(50)</sup>. Varios polimorfismos en genes cuyas proteínas están implicadas en el desarrollo del tubérculo genital y de la uretra han sido analizados describiéndose asociaciones con la incidencia

de hipospadias: 4 SNPs en *BMP7*, 5 en *FGF10*, 12 en *GLI1*, *Gli2* y *GLI3* y 1 en *SHH* <sup>(51)</sup>. Otros genes regulados por los estrógenos y con variaciones asociadas al hipospadias serían *CTGF* (factor de crecimiento del tejido conectivo) y *CYR61* (inductor angiogénico rico en cisteínas) <sup>(52)</sup>.

También hay variantes polimórficas que, por su estudio funcional, han sido descartadas como predisponentes al hipospadias, como es el caso de 2 variantes en el gen *NR5A1* (proteína SF1) <sup>(53)</sup>, así como también del gen *MAMLD1* en la población china <sup>(54)</sup>. Sin embargo los dos polimorfismos p.P286S y p.N589S del gen *MAMLD1* se presentan asociados y con frecuencias aumentadas en los niños con hipospadias <sup>(55)</sup>.

El análisis de posibles alteraciones en el desarrollo de la programación epigenética que modifica el estado de metilación del DNA durante el desarrollo fetal ha identificado varios genes cuyo estado de metilación era significativamente distinto en 12 hipospadias con respecto a 8 controles, aunque sólo dos de ellos están más significativamente asociados (*SCARB1* y *MYBPH*) <sup>(56)</sup>.

### Síndromes genéticos que se asocian a hipospadias

Numerosos síndromes de origen genético (de causa mono o multigénica o por cambios estructurales cromosómicos o por aneuploidías) asocian un hipospadias en los 46,XY. Ello da cuenta del gran número de genes implicados en la diferenciación genital masculina, no sólo en las vías clásicas endocrinas sino también en las implicadas en la morfogénesis. En estos casos, el hipospadias puede ir asociado al fenotipo pero no es específico, por lo que otros signos y síntomas del fenotipo son los que pueden orientar el diagnóstico. Sirvan como referencia las clasificaciones más recientes <sup>(4)</sup>. Los hipospadias asociados a síndromes complejos representan menos del 10% del total de ellos <sup>(57)</sup>.

### FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS MATERNOS, PLACENTARIOS Y MEDIOAMBIENTALES

Las series más recientes que refieren incidencia de hipospadias en poblaciones pediátricas de sexo masculino son: en la población china de 3 a 6 años su incidencia sería relativamente baja (0,2%) <sup>(58)</sup>; en una amplia población pediátrica de Texas, el 0,9% de los recién nacidos de sexo masculino presentaba algún tipo de malformación genital, siendo la incidencia del hipospadias de cualquier grado del 0,4%, representando el 51,6% de todas estas malformaciones <sup>(59)</sup>, detectándose múltiples asociaciones con el número previo de embarazos y factores maternos; un estudio sueco publicado recientemente analiza la incidencia y factores de riesgo en su población entre los años 1973 y 2009, observán-

dose una incidencia de 0,45% en recién nacidos masculinos hasta el año 1990, aumentando dicha incidencia a 0,8% durante la década siguiente, siendo la incidencia superior en los PEG, gemelos, productos de fertilización *in vitro* o padres procedentes de Asia y Europa continental <sup>(60)</sup>. El estudio epidemiológico realizado en Arkansas sobre prevalencia del hipospadias en nacidos entre los años 1998 y 2007 muestra una incidencia de 0,74%, con un 60,7% de formas anteriores, 18,8% intermedias y 4,6% proximales; la prevalencia aumentó desde 0,669% entre 1998 y 2002 a 0,81% entre 2003 y 2007, aunque los autores reconocen que este aumento podría ser debido a la mejora en los sistemas de detección y declaración <sup>(61)</sup>.

Entre los *factores fetales y placentarios* todas las series describen una mayor incidencia de hipospadias en los recién nacidos con retraso intrauterino del crecimiento (RIUC) con o sin prematuridad con respecto a los adecuados para la edad gestacional (AEG) y a término <sup>(62-64)</sup>. En diversos estudios refieren haber analizado posibles causas genéticas, siendo en ellos mucho menor la incidencia de mutaciones en genes candidatos para ADS/DSD. Se desconoce el mecanismo por el cual la incidencia de hipospadias es mayor en estos niños, proponiendo algunos autores la asignación de una categoría específica a este hipospadias asociado a RCIU/PEG. Se hipotetiza que podría ser consecuencia de un retraso o cronopatía de la maduración global, que englobaría el desarrollo genital.

También se demuestra que la incidencia de malformaciones genitales como el hipospadias es superior en los niños concebidos mediante técnicas de reproducción asistida, aunque es similar en los nacidos de parejas con problemas de fertilidad, hayan utilizado estas técnicas o no <sup>(65)</sup>.

Entre los *factores maternos*, diversos estudios epidemiológicos parecen indicar que diversos factores podrían aumentar la incidencia de hipospadias. Entre ellos están el tabaco (aunque éste también ha sido desmentido), la obesidad <sup>(66)</sup>, la hipertensión arterial no tratada o tratada tardiamente y la pre-eclampsia <sup>(67, 68)</sup>, el tratamiento con ácido valproico <sup>(69)</sup>, nistatina y estrógenos <sup>(70)</sup> y la diabetes tipo 1 <sup>(71)</sup>. También la incidencia materna de hipertensión y oligohidramnios es superior en los RN PEG con hipospadias <sup>(63)</sup>. En cuanto a la edad materna un estudio en EE.UU. asocia la edad materna  $\geq 40$  años a un aumento de varias malformaciones, entre ellas el hipospadias <sup>(72)</sup>, la edad temprana de la menarquia <sup>(73)</sup> y la primiparidad <sup>(74, 75)</sup>. En cambio, un estudio sobre factores dietéticos maternos no ha conseguido demostrar ninguna asociación <sup>(76)</sup>.

Finalmente, los *factores medioambientales* van siendo analizados a lo largo de los últimos 20 años

(3, 27, 77). Por una parte, numerosos trabajos en animales de experimentación han demostrado que productos contaminantes ambientales, procedentes tanto de la contaminación atmosférica como del uso de fertilizantes e insecticidas, así como plásticos incorporados en utensilios y envases de uso doméstico, tienen efectos inhibidores de las acciones de los andrógenos, generalmente por actuar como estrógenos débiles. También se ha podido demostrar *in vitro* en cultivos de fibroblastos procedentes de piel genital de pacientes con hipospadias que las dosis bajas de BPA (bisfenol) inhiben la expresión génica, entre ellos la de la metalopeptidasa de la matriz (*MMP11*)<sup>(78)</sup>. Los estudios en humanos son epidemiológicos: grados de contaminación medioambiental e incidencia de hipospadias y/o de criptorquidia en determinadas áreas y épocas y, también, incidencia de infertilidad y cáncer testicular en hombres, en función del área geográfica de nacimiento y/o de residencia y contaminación medioambiental. La exposición materna a pesticidas ha sido asociada a una mayor incidencia de criptorquidia, hipospadias y micropene<sup>(79-81)</sup>. Se han publicado trabajos que demuestran que las madres y padres, así como los niños que presentan hipospadias tienen en su cabello concentraciones muy superiores de pesticidas organofosforados y organoclorados que la población general o sin hipospadias<sup>(82)</sup>. Sin embargo, algunos trabajos que han intentado relacionar la exposición materna temprana a diversos productos pesticidas aplicados en su área de residencia no han logrado asociar la incidencia de hipospadias con dicha exposición, por ejemplo un estudio reciente en 8 áreas de California<sup>(83)</sup>, aunque en este trabajo no se ha medido la posible contaminación personal. Un estudio sueco ha cuantificado las concentraciones de varios contaminantes organoclorados en el suero de madres que tuvieron un varón con o sin hipospadias, llegando a la conclusión de que en los cuartiles superiores de concentraciones de hexaclorobenceno y de p,p'-DDE es 1,65 y 1,69 veces más frecuente el hipospadias<sup>(84)</sup>. En Corea, las concentraciones en orina y plasma de algunos disruptores endocrinos [DEHP (2-etilhexil-ftalato), n-NP (n-nonilfenol) y PA (ácido ftálico)], eran significativamente superiores en los niños con hipospadias, no siéndolo en sus madres<sup>(85)</sup>. También se ha demostrado que la exposición de los soldados neozelandeses a DBP (dibutilftalato) por su uso en los uniformes militares como acaricida entre los años 1948 y 1960 ha aumentado la incidencia de hipospadias, criptorquidia y cáncer de mama en su descendencia; se trata pues de un efecto multigeneracional tras la exposición de humanos de sexo masculino<sup>(86)</sup>. Un estudio reciente realizado en Dinamarca (todos los niños nacidos entre 1980 y 2007) ha descartado la posible asociación entre la exposición materna a productos utilizados en las peluquerías y la incidencia de criptorquidia o de hipospadias<sup>(87)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Laios K, Karamanou M, Androutsos G 2012 A unique representation of hypospadias in ancient Greek art. *Can Urol Assoc J* 6:E1-2.
2. Bouvattier C 2013 [How and when to evaluate hypospadias?]. *Arch Pediatr* 20 Suppl 1:S5-S10.
3. Blaschko SD, Cunha GR, Baskin LS 2012 Molecular mechanisms of external genitalia development. *Differentiation* 84:261-268.
4. Shih EM, Graham JM, Jr. 2014 Review of genetic and environmental factors leading to hypospadias. *Eur J Med Genet*.
5. Carmichael SL, Shaw GM, Lammer EJ 2012 Environmental and genetic contributors to hypospadias: a review of the epidemiologic evidence. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 94:499-510.
6. Hsieh MH, Eisenberg ML, Hittelman AB, Wilson JM, Tasian GE, Baskin LS 2012 Caucasian male infants and boys with hypospadias exhibit reduced anogenital distance. *Hum Reprod* 27:1577-1580.
7. Thankamony A, Lek N, Carroll D, Williams M, Dunger DB, Acerini CL, Ong KK, Hughes IA 2014 Anogenital distance and penile length in infants with hypospadias or cryptorchidism: comparison with normative data. *Environ Health Perspect* 122:207-211.
8. Audí Parera L, Gracia Bouthelie R, Castaño González L, Carrascosa Lezcano A, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Gutiérrez Macías A; Grupo de Trabajo sobre Anomalías de la Diferenciación Sexual de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica 2011 Anomalías de la diferenciación sexual. In: Junta Directiva de la SEEP: Juan Pedro López Siguero (Presidente) María Chueca Guindulain (Secretaria), Ana Lucía Gómez Gila (Tesorera), Sofía Quintero González (Vocal), Beatriz García Cuartero (Vocal) y Alfonso Lechuga Sancho (Vocal) ed. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría: *Ex Libris*; pp. 1-12.
9. Adam MP, Fechner PY, Ramsdell LA, Badaru A, Grady RE, Pagon RA, McCauley E, Cheng EY, Parisi MA, Shnorhavorian M 2012 Ambiguous genitalia: what prenatal genetic testing is practical? *Am J Med Genet A* 158A:1337-1343.
10. Schnack TH, Zdravkovic S, Myrup C, Westergaard T, Christensen K, Wohlfahrt J, Melbye M 2008 Familial aggregation of hypospadias: a cohort study. *Am J Epidemiol* 167:251-256.
11. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA 2006 Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 91:554-563.

12. Deeb A, Mason C, Lee YS, Hughes IA 2005 Correlation between genotype, phenotype and sex of rearing in 111 patients with partial androgen insensitivity syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63:56-62.
13. Audi L, Fernandez-Cancio M, Carrascosa A, Andaluz P, Toran N, Piro C, Vilaro E, Vicens-Calvet E, Gussinye M, Albisu MA, Yeste D, Clemente M, Hernandez de la Calle I, Del Campo M, Vendrell T, Blanco A, Martinez-Mora J, Granada ML, Salinas I, Forn J, Calaf J, Angerri O, Martinez-Sopena MJ, Del Valle J, Garcia E, Gracia-Bouthelier R, Lapunzina P, Mayayo E, Labarta JI, Lledo G, Sanchez Del Pozo J, Arroyo J, Perez-Aytes A, Beneyto M, Segura A, Borrás V, Gabau E, Caimari M, Rodriguez A, Martinez-Aedo MJ, Carrera M, Castano L, Andrade M, Bermudez de la Vega JA, GrApSIA 2010 Novel (60%) and recurrent (40%) androgen receptor gene mutations in a series of 59 patients with a 46,XY disorder of sex development. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1876-1888.
14. Kalfa N, Philibert P, Werner R, Audran F, Bashamboo A, Lehors H, Haddad M, Guys JM, Reynaud R, Alessandrini P, Wagner K, Kurzenne JY, Bastiani F, Breaud J, Valla JS, Lacombe GM, Orsini M, Daures JP, Hiort O, Paris F, McElreavey K, Sultan C 2013 Minor hypospadias: the "tip of the iceberg" of the partial androgen insensitivity syndrome. *PLoS One* 8:e61824.
15. Maimoun L, Philibert P, Cammas B, Audran F, Pienkowski C, Kurtz F, Heinrich C, Cartigny M, Sultan C 2010 Undervirilization in XY newborns may hide a 5alpha-reductase deficiency: report of three new SRD5A2 gene mutations. *Int J Androl* 33:841-847.
16. Maimoun L, Philibert P, Cammas B, Audran F, Bouchard P, Fenichel P, Cartigny M, Pienkowski C, Polak M, Skordis N, Mazen I, Ocal G, Berberoglu M, Reynaud R, Baumann C, Cabrol S, Simon D, Kayemba-Kay's K, De Kerdanet M, Kurtz F, Leheup B, Heinrichs C, Tenoutasse S, Van Vliet G, Gruters A, Eunice M, Ammini AC, Hafez M, Hochberg Z, Einaudi S, Al Mawlawi H, Nunez CJ, Servant N, Lumbroso S, Paris F, Sultan C 2011 Phenotypical, biological, and molecular heterogeneity of 5alpha-reductase deficiency: an extensive international experience of 55 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 96:296-307.
17. Fernandez-Cancio M, Audi L, Andaluz P, Toran N, Piro C, Albisu M, Gussinye M, Yeste D, Clemente M, Martinez-Mora J, Blanco A, Granada ML, Marco M, Ferragut J, Lopez-Siguero JP, Beneyto M, Carles C, Carrascosa A 2011 SRD5A2 gene mutations and polymorphisms in Spanish 46,XY patients with a disorder of sex differentiation. *Int J Androl* 34:e526-535.
18. Allali S, Muller JB, Brauner R, Lourenco D, Boudjenah R, Karageorgou V, Trivin C, Lottmann H, Lortat-Jacob S, Nihoul-Fekete C, De Dreuzy O, McElreavey K, Bashamboo A 2011 Mutation analysis of NR5A1 encoding steroidogenic factor 1 in 77 patients with 46, XY disorders of sex development (DSD) including hypospadias. *PLoS One* 6:e24117.
19. Tantawy S, Mazen I, Soliman H, Anwar GM, Atef A, El-Gammal M, El-Kotoury A, Mekkiy M, Torky A, Rudolf A, Schrupf P, Gruters A, Krude H, Dumargne MC, Astudillo R, Bashamboo A, Biebermann H, Koehler B 2014 Analysis of the gene coding for Steroidogenic Factor 1 (SF-1, NR5A1) in a cohort of fifty Egyptian patients with 46,XY disorders of sex development. *Eur J Endocrinol* Mar 3.
20. Camats N, Pandey AV, Fernandez-Cancio M, Andaluz P, Janner M, Toran N, Moreno F, Bereket A, Akcay T, Garcia-Garcia E, Munoz MT, Gracia R, Nistal M, Castano L, Mullis PE, Carrascosa A, Audi L, Fluck CE 2012 Ten novel mutations in the NR5A1 gene cause disordered sex development in 46,XY and ovarian insufficiency in 46,XX individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 97:E1294-1306.
21. Harrison SM, Campbell IM, Keays M, Granberg CF, Villanueva C, Tannin G, Zinn AR, Castrillon DH, Shaw CA, Stankiewicz P, Baker LA 2013 Screening and familial characterization of copy-number variations in NR5A1 in 46,XY disorders of sex development and premature ovarian failure. *Am J Med Genet A* 161:2487-2494.
22. El-Khairi R, Achermann JC 2012 Steroidogenic factor-1 and human disease. *Semin Reprod Med* 30:374-381.
23. Ciaccio M, Costanzo M, Guercio G, De Dona V, Marino R, Ramirez PC, Galeano J, Warman DM, Berensztejn E, Saraco N, Baquedano MS, Chaler E, Maceiras M, Lazzatti JM, Rivarola MA, Belgorosky A 2012 Preserved fertility in a patient with a 46,XY disorder of sex development due to a new heterozygous mutation in the NR5A1/SF-1 gene: evidence of 46,XY and 46,XX gonadal dysgenesis phenotype variability in multiple members of an affected kindred. *Horm Res Paediatr* 78:119-126.
24. Wu JY, McGown IN, Lin L, Achermann JC, Harris M, Cowley DM, Aftimos S, Neville KA, Choong CS, Cotterill AM 2013 A novel NR5A1 variant in an infant with elevated testosterone from an Australasian cohort of 46,XY patients with disorders of sex development. *Clin Endocrinol (Oxf)* 78:545-550.
25. Ogata T, Sano S, Nagata E, Kato F, Fukami M 2012 MAMLD1 and 46,XY disorders of sex development. *Semin Reprod Med* 30:410-416.

26. Mendonca BB, Domenice S, Arnhold IJ, Costa EM 2009 46,XY disorders of sex development (DSD). *Clin Endocrinol (Oxf)* 70:173-187.
27. van der Zanden LF, van Rooij IA, Feitz WF, Franke B, Knoers NV, Roeleveld N 2012 Aetiology of hypospadias: a systematic review of genes and environment. *Hum Reprod Update* 18:260-283.
28. Kalfa N, Fukami M, Philibert P, Audran F, Pienkowski C, Weill J, Pinto G, Manouvrier S, Polak M, Ogata T, Sultan C 2012 Screening of MAMLD1 mutations in 70 children with 46,XY DSD: identification and functional analysis of two new mutations. *PLoS One* 7:e32505.
29. Wang Y, Li Q, Xu J, Liu Q, Wang W, Lin Y, Ma F, Chen T, Li S, Shen Y 2004 Mutation analysis of five candidate genes in Chinese patients with hypospadias. *Eur J Hum Genet* 12:706-712.
30. Latronico AC, Arnhold IJ 2012 Inactivating mutations of the human luteinizing hormone receptor in both sexes. *Semin Reprod Med* 30:382-386.
31. Parajes S, Chan AO, But WM, Rose IT, Taylor AE, Dhir V, Arlt W, Krone N 2012 Delayed diagnosis of adrenal insufficiency in a patient with severe penoscrotal hypospadias due to two novel P450 side-change cleavage enzyme (CYP11A1) mutations (p.R360W; p.R405X). *Eur J Endocrinol* 167:881-885.
32. Codner E, Okuma C, Iniguez G, Boric MA, Avila A, Johnson MC, Cassorla FG 2004 Molecular study of the 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene type II in patients with hypospadias. *J Clin Endocrinol Metab* 89:957-964.
33. Geller DH, Auchus RJ, Mendonca BB, Miller WL 1997 The genetic and functional basis of isolated 17,20-lyase deficiency. *Nat Genet* 17:201-205.
34. Van Den Akker EL, Koper JW, Boehmer AL, Themmen AP, Verhoef-Post M, Timmerman MA, Otten BJ, Drop SL, De Jong FH 2002 Differential inhibition of 17alpha-hydroxylase and 17,20-lyase activities by three novel missense CYP17 mutations identified in patients with P450c17 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 87:5714-5721.
35. Andersson S, Geissler WM, Wu L, Davis DL, Grumbach MM, New MI, Schwarz HP, Blethen SL, Mendonca BB, Bloise W, Witchel SF, Cutler GB, Jr., Griffin JE, Wilson JD, Russel DW 1996 Molecular genetics and pathophysiology of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 81:130-136.
36. Bilbao JR, Loridan L, Audi L, Gonzalo E, Cas-tano L 1998 A novel missense (R80W) mutation in 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 3 gene associated with male pseudohermaphroditism. *Eur J Endocrinol* 139:330-333.
37. Beleza-Meireles A, Lundberg F, Lagerstedt K, Zhou X, Omrani D, Frisen L, Nordenskjold A 2007 FGFR2, FGF8, FGF10 and BMP7 as candidate genes for hypospadias. *Eur J Hum Genet* 15:405-410.
38. Chen T, Li Q, Xu J, Ding K, Wang Y, Wang W, Li S, Shen Y 2007 Mutation screening of BMP4, BMP7, HOXA4 and HOXB6 genes in Chinese patients with hypospadias. *Eur J Hum Genet* 15:23-28.
39. Adamovic T, Nordenskjold A 2012 The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene modifies the risk for hypospadias in Caucasians. *BMC Med Genet* 13:109
40. Parada-Bustamante A, Lardone MC, Madariaga M, Johnson MC, Codner E, Cassorla F, Castro A 2012 Androgen receptor CAG and GGN polymorphisms in boys with isolated hypospadias. *J Pediatr Endocrinol Metab* 25:157-162.
41. Vottero A, Minari R, Viani I, Tassi F, Bonatti F, Neri TM, Bertolini L, Bernasconi S, Ghizzoni L 2011 Evidence for epigenetic abnormalities of the androgen receptor gene in foreskin from children with hypospadias. *J Clin Endocrinol Metab* 96:E1953-1962.
42. Carmichael SL, Witte JS, Ma C, Lammer EJ, Shaw GM 2014 Hypospadias and variants in genes related to sex hormone biosynthesis and metabolism. *Andrology* 2:130-137.
43. Beleza-Meireles A, Kockum I, Lundberg F, Soderhall C, Nordenskjold A 2007 Risk factors for hypospadias in the estrogen receptor 2 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3712-3718.
44. Sathyanarayana S, Swan SH, Farin FM, Wilkerson HW, Bamshad M, Grady R, Zhou C, Schwartz SM 2012 A pilot study of the association between genetic polymorphisms involved in estrogen signaling and infant male genital phenotypes. *Asian J Androl* 14:766-772.
45. Beleza-Meireles A, Tohonen V, Soderhall C, Schwentner C, Radmayr C, Kockum I, Nordenskjold A 2008 Activating transcription factor 3: a hormone responsive gene in the etiology of hypospadias. *Eur J Endocrinol* 158:729-739.
46. Kalfa N, Liu B, Klein O, Wang MH, Cao M, Baskin LS 2008 Genomic variants of ATF3 in patients with hypospadias. *J Urol* 180:2183-2188; discussion 2188.

47. Samtani R, Bajpai M, Vashisht K, Ghosh PK, Saraswathy KN 2011 Hypospadias risk and polymorphism in SRD5A2 and CYP17 genes: case-control study among Indian children. *J Urol* 185:2334-2339.
48. van der Zanden LF, Galesloot TE, Feitz WF, Brouwers MM, Shi M, Knoers NV, Franke B, Roeleveld N, van Rooij IA 2012 Exploration of gene-environment interactions, maternal effects and parent of origin effects in the etiology of hypospadias. *J Urol* 188:2354-2360.
49. Carmichael SL, Mohammed N, Ma C, Iovannisci D, Choudhry S, Baskin LS, Witte JS, Shaw GM, Lammer EJ 2013 Diacylglycerol kinase K variants impact hypospadias in a California study population. *J Urol* 189:305-311.
50. Qin XY, Kojima Y, Mizuno K, Ueoka K, Massart F, Spinelli C, Zaha H, Okura M, Yoshinaga J, Yonemoto J, Kohri K, Hayashi Y, Ogata T, Sone H 2012 Association of variants in genes involved in environmental chemical metabolism and risk of cryptorchidism and hypospadias. *J Hum Genet* 57:434-441.
51. Carmichael SL, Ma C, Choudhry S, Lammer EJ, Witte JS, Shaw GM 2013 Hypospadias and genes related to genital tubercle and early urethral development. *J Urol* 190:1884-1892.
52. Wang Z, Liu BC, Lin GT, Lin CS, Lue TF, Willingham E, Baskin LS 2007 Up-regulation of estrogen responsive genes in hypospadias: microarray analysis. *J Urol* 177:1939-1946.
53. Adamovic T, Chen Y, Thai HT, Zhang X, Markljung E, Zhao S, Nordenskjold A 2012 The p.G146A and p.P125P polymorphisms in the steroidogenic factor-1 (SF-1) gene do not affect the risk for hypospadias in Caucasians. *Sex Dev* 6:292-297.
54. Zhuang LK, Fu QH, Wang J, Sun J 2012 [Single-nucleotide polymorphisms of MAMLD1 and hypospadias in Chinese]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 18:727-730.
55. Kalfa N, Cassorla F, Audran F, Oulad Abdennabi I, Philibert P, Beroud C, Guys JM, Reynaud R, Alesandrini P, Wagner K, Breaud J, Valla JS, Morisson Lacombe G, Daures JP, Baskin L, Fukami M, Ogata T, Sultan C 2011 Polymorphisms of MAMLD1 gene in hypospadias. *J Pediatr Urol* 7:585-591.
56. Choudhry S, Deshpande A, Qiao L, Beckman K, Sen S, Baskin LS 2012 Genome-wide DNA methylation profiling of CpG islands in hypospadias. *J Urol* 188:1450-1455.
57. Manson JM, Carr MC 2003 Molecular epidemiology of hypospadias: review of genetic and environmental risk factors. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 67:825-836.
58. Wan S, Wang Y, Gu S 2014 Epidemiology of male genital abnormalities: a population study. *Pediatrics* 133:e624-627.
59. Agopian AJ, Langlois PH, Ramakrishnan A, Canfield MA 2014 Epidemiologic features of male genital malformations and subtypes in Texas. *Am J Med Genet A* 164:943-949.
60. Nordenvall AS, Frisen L, Nordenstrom A, Lichtenstein P, Nordenskjold A 2014 Population based nationwide study of hypospadias in Sweden, 1973 to 2009: incidence and risk factors. *J Urol* 191:783-789.
61. Canon S, Mosley B, Chipollini J, Purifoy JA, Hobbs C 2012 Epidemiological assessment of hypospadias by degree of severity. *J Urol* 188:2362-2366.
62. Sekaran P, O'Toole S, Flett M, Cascio S 2013 Increased occurrence of disorders of sex development, prematurity and intrauterine growth restriction in children with proximal hypospadias associated with undescended testes. *J Urol* 189:1892-1896.
63. Huisma F, Thomas M, Armstrong L 2013 Severe hypospadias and its association with maternal-placental factors. *Am J Med Genet A* 161:2183-2187.
64. Nemecek SF, Nemecek U, Brugger PC, Bettelheim D, Weber M, Graham JM, Jr., Rimoin DL, Prayer D 2012 Male genital abnormalities in intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn* 32:427-431.
65. Simpson JL 2014 Birth defects and assisted reproductive technologies. *Semin Fetal Neonatal Med*.
66. Carmichael SL, Shaw GM, Laurent C, Olney RS, Lammer EJ 2007 Maternal reproductive and demographic characteristics as risk factors for hypospadias. *Paediatr Perinat Epidemiol* 21:210-218.
67. Greenhill C 2014 Development: Hypospadias linked with maternal hypertension. *Nat Rev Endocrinol* 10:189.
68. Van Zutphen AR, Werler MM, Browne MM, Romitti PA, Bell EM, McNutt LA, Druschel CM, Mitchell AA 2014 Maternal hypertension, medication use, and hypospadias in the National Birth Defects Prevention Study. *Obstet Gynecol* 123:309-317.
69. Rodriguez-Pinilla E, Mejias C, Prieto-Merino D, Fernandez P, Martinez-Frias ML 2008 Risk of hypospadias in newborn infants exposed to valproic acid

- during the first trimester of pregnancy: a case-control study in Spain. *Drug Saf* 31:537-543.
70. Mavrogenis S, Urban R, Czeizel AE, Acs N 2013 Maternal risk factors in the origin of isolated hypospadias - a population-based case-control study. *Congenit Anom* (Kyoto).
71. Porter MP, Faizan MK, Grady RW, Mueller BA 2005 Hypospadias in Washington State: maternal risk factors and prevalence trends. *Pediatrics* 115:e495-499.
72. Gill SK, Broussard C, Devine O, Green RF, Rasmussen SA, Reefhuis J 2012 Association between maternal age and birth defects of unknown etiology: United States, 1997-2007. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 94:1010-1018
73. Giordano F, Abballe A, De Felip E, di Domenico A, Ferro F, Grammatico P, Ingelido AM, Marra V, Marrocco G, Vallasciani S, Figa-Talamanca I 2010 Maternal exposures to endocrine disrupting chemicals and hypospadias in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 88:241-250.
74. Kallen K 2002 Role of maternal smoking and maternal reproductive history in the etiology of hypospadias in the offspring. *Teratology* 66:185-191.
75. Duong HT, Hoyt AT, Carmichael SL, Gilboa SM, Canfield MA, Case A, McNeese ML, Waller DK 2012 Is maternal parity an independent risk factor for birth defects? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 94:230-236.
76. Carmichael SL, Ma C, Feldkamp ML, Munger RG, Olney RS, Botto LD, Shaw GM, Correa A 2012 Nutritional factors and hypospadias risks. *Paediatr Perinat Epidemiol* 26:353-360.
77. Fernandez MF, Olmos B, Granada A, Lopez-Espinosa MJ, Molina-Molina JM, Fernandez JM, Cruz M, Olea-Serrano F, Olea N 2007 Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ Health Perspect* 115 Suppl 1:8-14.
78. Qin XY, Kojima Y, Mizuno K, Ueoka K, Muroya K, Miyado M, Zaha H, Akanuma H, Zeng Q, Fukuda T, Yoshinaga J, Yonemoto J, Kohri K, Hayashi Y, Fukami M, Ogata T, Sone H 2012 Identification of novel low-dose bisphenol a targets in human foreskin fibroblast cells derived from hypospadias patients. *PLoS One* 7:e36711.
79. Gaspari L, Paris F, Philibert P, Audran F, Orsini M, Servant N, Maimoun L, Kalfa N, Sultan C 2011 'Idiopathic' partial androgen insensitivity syndrome in 28 newborn and infant males: impact of prenatal exposure to environmental endocrine disruptor chemicals? *Eur J Endocrinol* 165:579-587.
80. Gaspari L, Paris F, Jandel C, Kalfa N, Orsini M, Daures JP, Sultan C 2011 Prenatal environmental risk factors for genital malformations in a population of 1442 French male newborns: a nested case-control study. *Hum Reprod* 26:3155-3162.
81. Gaspari L, Sampaio DR, Paris F, Audran F, Orsini M, Neto JB, Sultan C 2012 High prevalence of micropenis in 2710 male newborns from an intensive-use pesticide area of Northeastern Brazil. *Int J Androl* 35:253-264.
82. Michalakis M, Tzatzarakis MN, Kovatsi L, Alegakis AK, Tsakalof AK, Heretis I, Tsatsakis A 2013 Hypospadias in offspring is associated with chronic exposure of parents to organophosphate and organochlorine pesticides. *Toxicol Lett*.
83. Carmichael SL, Yang W, Roberts EM, Kegley SE, Wolff C, Guo L, Lammer EJ, English P, Shaw GM 2013 Hypospadias and residential proximity to pesticide applications. *Pediatrics* 132:e1216-1226
84. Rignell-Hydbom A, Lindh CH, Dillner J, Jonsson BA, Rylander L 2012 A nested case-control study of intrauterine exposure to persistent organochlorine pollutants and the risk of hypospadias. *PLoS One* 7:e44767.
85. Choi H, Kim J, Im Y, Lee S, Kim Y 2012 The association between some endocrine disruptors and hypospadias in biological samples. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 47:2173-2179.
86. Carran M, Shaw IC 2012 New Zealand Malayan war veterans' exposure to dibutylphthalate is associated with an increased incidence of cryptorchidism, hypospadias and breast cancer in their children. *N Z Med J* 125:52-63.
87. Jorgensen KT, Jensen MS, Toft GV, Larsen AD, Bonde JP, Hougaard KS 2013 Risk of cryptorchidism and hypospadias among boys of maternal hairdressers - a Danish population-based cohort study. *Scand J Work Environ Health* 39:302-309.

## Secuelas endocrinológicas del niño con cáncer: seguimiento

M. Chueca, S. Berrade, M. Oyarzábal

*Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario de Navarra*

### Resumen

Cada vez es más frecuente la supervivencia de los niños con cáncer, merced a los avances en el diagnóstico y tratamiento. Ello sin embargo conlleva la aparición de efectos secundarios, tanto precoces como tardíos, incluso pasados años, por lo que es necesario conocerlos y tratarlos adecuadamente. El tratamiento debe involucrar a un equipo multidisciplinar, oncólogos, pediatras, endocrinólogos, ginecólogos, cardiólogos, médicos de familia, psicólogos, trabajadores sociales, que debe trabajar coordinadamente para evitar, en lo posible, secuelas a largo plazo.

Como se sabe estos niños son más susceptibles al desarrollo de un segundo tumor, y presentan mayor morbilidad por el tratamiento recibido, sea quimioterapia, cirugía, radioterapia local y/o irradiación corporal total, implicándose sistemas como el cardiovascular, neuro-cognitivo, endocrino<sup>1</sup> entre otros. Todo ello es de especial importancia debido a los cambios propios de crecimiento y desarrollo puberal en este tiempo de la vida. Los pacientes son controlados, en general, por oncólogos pediatras, pero una vez se hacen adultos no existe una estructura organizada de seguimiento.

En este artículo trataremos:

- Datos de supervivencia del cáncer
- Efectos 2º según el tratamiento recibido y en particular los endocrinológicos
- Seguimiento recomendado: revisión de guías clínicas
- Propuestas para el *screening* de alteraciones endocrinas y seguimiento

### Datos de supervivencia del cáncer

La patología oncológica pediátrica representa en España la segunda causa de muerte en niños de 0-14 años. Sin embargo, los avances en el tratamiento del cáncer y la mejoría de los cuidados de soporte en estos niños, ha hecho que las tasas de supervivencia actuales a los 5 años sean elevadas en EE.UU., 76,1-80%<sup>2</sup>, y también en España, 78%<sup>3</sup>, según datos del Registro Tumores Infantiles en España (RNTI-SEHOP).

Datos del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 22 de octubre de 2009 "Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud"<sup>4</sup>, publican que la incidencia de cáncer infantil en España es similar a la de Europa, y se mantiene estable. Aproximadamente 140 casos por millón de niños de 0-14 años son diagnosticados al año (entre 900-950 niños cada año). En la actualidad, el RNTI ha registrado para el conjunto de España 19.798 nuevos casos desde principios de los años 80; de ellos, 18.918 (96%) son en menores de 14 años<sup>2</sup>.

En 2010 Peris-Bonet *et al* han publicado datos del RNTI<sup>5</sup> de incidencia y supervivencia de cáncer infantil en España. La incidencia total entre 1983-2002 fue de 155/10<sup>6</sup> casos. Los tumores hematológicos representan el 42% y los sólidos el 58%. Las leucemias fueron los más frecuentes, seguidos de tumores del SNC y linfomas en tercer lugares; menos frecuentes son los tumores del sistema nervioso simpático, tejidos blandos, hueso y tumores sólidos. La supervivencia general a los 5 años para todos los casos entre 1991-2002 fue de 74% (95% IC 72.5-75.5%), incrementándose con la edad. Los tumores hematológicos y sólidos (exceptuando los del SNC) tuvieron la mejor tasa de supervivencia. Este patrón coincide con los datos de incidencia en Europa y EE.UU.

El registro Eurocare-5<sup>6</sup> que monitoriza la supervivencia del cáncer, y en el que participan 29 países Europeos, evidencia que los mayores avances en el tratamiento del cáncer a partir de 2007 han resultado en una mejoría de la supervivencia en Europa. Las diferencias encontradas entre los países pueden deberse a diferencias en el diagnóstico precoz o en los protocolos utilizados, pero también a susceptibilidad genética, comorbilidad o estatus socioeconómico, factores estos que merecen un continuo estudio para minimizar las diferencias. En el caso de los niños de 0-14 años con diagnóstico de LLA en Europa entre 2000-2002 más del 77% se estima que están curados, mejorando estos datos desde 1982<sup>7,8</sup>.

El disponer de protocolos de tratamientos con la menor toxicidad posible y que garantice los mejores resultados de curación, es el objetivo fundamental en la oncología pediátrica en el tratamiento de estos niños. Modificaciones en la quimioterapia con regímenes híbridos limitan la exposición a agentes alquilantes, como antraciclinas, procarbazona y bleomicina y así posiblemente disminuirá la prevalencia de estos efectos.

### Complicaciones endocrinas

Finalizado el tratamiento (quimioterapia, radioterapia, cirugía, trasplante de médula ósea o de precursores hematopoyéticos) se inicia una nueva etapa con el control de los efectos tardíos del tratamiento. Es importante conocer que estos efectos 2<sup>os</sup> pueden aparecer tras años del tratamiento, y su daño puede ser progresivo e irreversible. Indudablemente, el riesgo está directamente relacionado con el tratamiento recibido.

En una cohorte de 14.357 supervivientes de cáncer infantil de 26 centros americanos y canadienses diagnosticados entre 1970-1986, el *Children Cancer Oncology Group* (CCOG) reporta que dos tercios desarrollarán un problema crónico, y en más de un tercio este será grave<sup>9</sup>. Comparando la morbilidad de estos pacientes con sus hermanos (4.032), encuentran un incremento 8 veces mayor de sufrir un problema grave de salud.

Los *problemas endocrinos* se encuentran entre los más frecuentes, afectando al 20-50% de los supervivientes<sup>10</sup>, con repercusión en el crecimiento, pubertad, la fertilidad, tiroides, el hueso y la composición corporal. Por tanto los endocrinos pediatras debemos estar involucrados en la atención a estos niños. Un estudio japonés<sup>11</sup> publicado en 2008 reporta problemas endocrinos en niños con cáncer que acudieron a un centro endocrinológico, en un 67%. Un estudio más reciente de Patterson *et al*<sup>12</sup> describe los problemas endocrinológicos detectados en un programa de seguimiento multidisciplinar

que utiliza las guías clínicas de seguimiento de estos niños *Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers* (COG LTFUG), y encuentran alteración endocrina en el 57.6% de los tratados, y múltiples problemas endocrinos en el 22.7%; los más habituales, problemas del peso, 30%, alteraciones de la función gonadal, 25.2%, y del crecimiento en 19.4%. El mayor riesgo lo presentan el grupo con más edad al diagnóstico y los que recibieron trasplante de células hematopoyéticas.

Según el tipo de tratamiento, el riesgo de desarrollar efectos 2<sup>a</sup> tras la Radioterapia (Rd) depende de la dosis total, el número de fracciones, la programación del tiempo de recuperación tisular entre dosis (se aconseja sea <2Gy por sesión y no más de 5 fracciones/semana) y del lugar donde se haya recibido. El daño se produce de manera progresiva e irreparable, pudiendo aparecer mucho tiempo después de finalizar el tratamiento, lo que obliga al seguimiento a largo plazo, para detectarlo a tiempo e iniciar el oportuno tratamiento sustitutivo. Los tumores cerebrales, de nasofaringe, u otros tumores con irradiación corporal total como preparación del trasplante de médula ósea, son más susceptibles de radioterapia.

La fisiopatología no se conoce con exactitud. Dosis altas de radiación dañan tanto el hipotálamo como la hipófisis, pero con dosis menores no está claro el origen del daño. Chieng<sup>13</sup> analiza el tema y concluye que la causa es el daño directo a las células hipotálamo-hipofisarias (H-H) más que la alteración del flujo sanguíneo al hipotálamo. Sobre cómo la edad influye en el impacto de la radiación sobre el eje, existen datos controvertidos en la literatura, demostrando unos estudios mayor riesgo a menor edad<sup>14</sup>. La disfunción hipotálamo-hipofisaria es tiempo dependiente, incrementándose tanto la incidencia como la severidad hormonal conforme aumenta el tiempo de seguimiento debido a la atrofia 2<sup>a</sup> de la hipófisis.

El hipotálamo es más radio sensible que la hipófisis. Con bajas dosis de radiación (<30Gy) se produce déficit de hormona de crecimiento (GH) aislada en el 30% de pacientes, y pubertad precoz (PP) en algunas niñas; dosis entre 30-50Gy aumentan la proporción del déficit de GH hasta un 50-100%, pudiendo producirse alteraciones en gonadotropinas<sup>15</sup>, PP en ambos sexos, TSH y ACTH (20-30, 3-9 y 3-6% respectivamente); dosis mayores de 60Gy producen deficiencia múltiple hormonal entre 30-60% de los pacientes seguidos a 10 años, e hiperprolactinemia.

La secreción de GH es la más sensible a la radiación, seguida de las de gonadotropinas, ACTH y TSH. El déficit de GH es por ello el más frecuente, y puede aparecer hasta 10 años después del trata-

miento, incluso con dosis fraccionadas y tan bajas como 10-12Gy. Esta afectación es particularmente importante en las etapas de mayor crecimiento

En los niños que precisan irradiación corporal total, al efecto de la radiación en la zona cráneo-espinal y el cerebro, hay que añadir los efectos sobre los órganos endocrinos. También hay que tener en cuenta que son pacientes en los que el riesgo se incrementa por tratamientos más agresivos.

Los efectos de la quimioterapia son menos severos que la Rd, y pueden producir disfunción gonadal, dislipemia, osteopenia y osteoporosis. Los agentes alquilantes, metales pesados y alquilantes no clásicos son los más agresivos, **por este orden (ciclofosfamida, ifosfamida, procarbazona, busulfan, melfalan, thiotepa)**, seguidos de nitrosoureas (CCNU Lomustine, BCNU Carmustine) y Cisplatino.

El trasplante de células hematopoyética produce alteraciones debidas al régimen preparatorio que precisa, altas dosis de quimioterápicos e irradiación corporal total, y exacerbarse si hubo tratamientos previos antitumorales.

*Alteraciones en el crecimiento.* El crecimiento puede verse alterado por problemas en la secreción de GH<sup>16</sup> (tras cirugía hipofisaria o Rd craneal), alteración del crecimiento vertebral (tras radioterapia a la médula espinal), de la homeostasis mineral ósea (2ª a tratamiento con corticoides), inmovilización y problemas nutricionales<sup>17</sup>. A su vez, la pubertad precoz, presente con frecuencia, y el hipotiroidismo primario pueden agravar el problema.

Se aconseja monitorizar el crecimiento, la talla de pie y sentada, peso, BMI, estadio puberal y pliegues subcutáneos, y seguir hasta la talla final. Si se altera la velocidad de crecimiento es necesario medir la GH con test de estímulo (la hipoglucemia insulínica es el *gold standard*) y en caso de déficit, iniciar tratamiento sustitutivo pasados 2 años de la remisión. En el caso de los craneofaringiomas, el tratamiento se puede iniciar más precozmente.

*Alteraciones tiroideas.* Frecuentes tras el tratamiento con Rd, por afectación del eje hipotálamo-hipofisario o por daño directo sobre la glándula. Factores de riesgo para HT 1ª tras radiación del cuello (dosis >18G), se encuentran el sexo femenino, mayor edad, y la dosis de radiación, con mayor riesgo tras 5 años de la irradiación. La quimioterapia puede potenciar este efecto. Pueden aparecer, también, hipertiroidismo y tumores<sup>18</sup>. Se recomienda que a los niños que hayan recibido Rd al cuello, cerebro o médula espinal se les controle su función tiroidea al finalizar el tratamiento y a intervalos regulares a lo largo de su vida. No existe evidencia de la necesidad de estudios ecográficos seriados.

*Alteraciones gonadales.* La mayoría de niñas y adolescentes se curan con regimenes de tratamiento no esterilizantes, pero queda el riesgo de un periodo reproductivo más corto<sup>19</sup>. La quimioterapia intensiva, especialmente con agentes alquilantes, puede también dañar el ovario, acelerar la depleción de oocitos, disminuir la fertilidad y provocar menopausia prematura.

En varones, el epitelio germinal del testículo es más sensible que las células de Leydig a la radioterapia. Dosis de 4Gy pueden producir azoospermia, mientras que son necesarias dosis >20Gy en prepuberales y >30 en postpuberales para que se produzca insuficiente producción de testosterona.

Existe preocupación sobre el teórico riesgo de que la quimioterapia y Rd pueden causar mutaciones y cambios en el DNA del oocito. Estudios en animales han demostrado malformaciones utilizando oocitos expuestos a quimioterapia, en diferentes estadios de maduración. Hasta el momento no se ha comprobado un aumento de incidencia de malformaciones en supervivientes. Hay que hacer seguimiento estrecho de niños nacidos tras reproducción asistida utilizando inmaduras espermatogonias.

En varones se debe vigilar el desarrollo puberal, valorando los estadios de Tanner, y el volumen testicular. En general, un volumen menor de 12 ml se correlaciona con alteraciones de la espermatogénesis. Se aconseja determinar rutinariamente FSH, LH, Inhibina B (marcador de las células de Sertoli en adultos) y testosterona. El seminograma nos da la información del funcionamiento de las células de Sertoli.

En niñas con irradiación intracraneal, es preciso controlar su desarrollo puberal de manera periódica, al acabar el tratamiento. Se aconseja medir al principio del ciclo la FSH, inhibina B y estradiol, y realizar una ecografía ovárica para valorar la reserva ovárica. Si se detecta un fallo ovárico es necesario instaurar tratamiento hormonal sustitutivo, para conseguir una óptima mineralización, preservar la salud cardiovascular, y mejorar el desarrollo del útero.

Para preservar la fertilidad si el paciente ha finalizado la pubertad y va a recibir tratamiento gonadotóxico, se debe considerar la criopreservación del semen y de oocitos respectivamente. En niños en edad peripuberal las opciones son más limitadas. Los avances se centran en la criopreservación del tejido ovárico y testicular, para autotrasplantarlo después del tratamiento o madurarlo *in vitro* por técnicas de fertilización.

*Obesidad y síndrome metabólico (SM).* La mayoría de trabajos demuestran una prevalencia de obesidad y SM en supervivientes de neoplasias infantiles

superior a la esperada en la población general, especialmente en LLA y tumores del SNC.

La ganancia de peso en estos niños estaría relacionada con diversos factores inherentes al propio tratamiento, como uso de glucocorticoides, déficits hormonales (especialmente GH) y daño hipotalámico (cirugía o Rd), junto con otros factores ambientales: comportamiento sedentario con reducción de la actividad física, rebote adiposo precoz, y su trasfondo familiar (factores genéticos, estilo de vida y clase social)<sup>20</sup>.

Un estudio publicado en 1986 por Zee y Cheu<sup>21</sup> alertó del incremento de peso observado en el 35% de 414 pacientes con LLA. Desde entonces numerosos trabajos en la literatura médica refrendan este hecho, destacando los trabajos realizados en una cohorte del *Childhood Cancer Survivor Study*, con 1765 adultos supervivientes de LLA que establecen una prevalencia de sobrepeso y obesidad del 61%, teniendo como principales factores de riesgo la radiación craneal >20 Gy, sexo femenino y edad menor de 4 años al diagnóstico<sup>22 23</sup>. Es importante señalar que los pacientes tratados con irradiación corporal total tienen un aumento de la grasa corporal incluso cuando mantienen un IMC normal<sup>24</sup>.

Por otro lado, los supervivientes de tumores del SNC desarrollan con frecuencia obesidad de muy difícil control, por la destrucción del núcleo ventromedial del hipotálamo que conlleva la desaparición de estructuras generadoras de señales anorexígenas<sup>25</sup>. Un estudio retrospectivo de 148 supervivientes de tumores cerebrales estableció que los principales factores para el desarrollo de obesidad eran una menor edad al diagnóstico, Rd hipotalámica >50 Gy, asociación a otras endocrinopatías, localización diencefálica del tumor, histología (craneofaringioma, astrocitoma pilocítico y meduloblastoma) y la extensión de la cirugía<sup>26</sup>.

El papel de la Rd craneal como factor de riesgo independiente de obesidad se relaciona con dos hechos, el propio déficit de GH y una alteración de la sensibilidad del hipotálamo a la leptina. Diversos estudios han demostrado un incremento de los niveles de leptina en supervivientes tratados con RT craneal con dosis > 20Gy, especialmente en mujeres, que podría deberse a un polimorfismo genético para el receptor de la leptina<sup>27 28</sup>.

Al igual que sucede con la obesidad existen numerosas publicaciones que indican un incremento de trastornos del metabolismo hidrocarbonado en jóvenes que han sufrido cáncer infantil, especialmente LLA. Un trabajo comparó el riesgo de SM en 1.089 pacientes con trasplante de células hematopoyéticas *versus* 383 hermanos, con un riesgo de diabetes 3,65 veces superior<sup>29</sup>. Los principales

factores implicados son la adiposidad abdominal, radioterapia craneal, asociación a otros déficits hormonales y la predisposición genética<sup>30</sup>.

Estos datos indican que los supervivientes de cáncer infantil precisan un seguimiento clínico y analítico estrecho, que permita una detección y tratamiento precoces de los distintos componentes del Síndrome Metabólico.

*Alteraciones óseas: osteoporosis.* La pérdida de masa ósea en niños con cáncer se relaciona con diversos factores como son la malnutrición, ausencia de ejercicio físico, efectos del tratamiento quimioterápico y la asociación a déficit hormonales (GH y hormonas sexuales)<sup>31</sup>. Los principales agentes químicos involucrados en las alteraciones de la masa ósea son: dosis acumulada alta de glucocorticoides (>9 g/m<sup>2</sup>) y de metotrexate (>40 g/m<sup>2</sup>)<sup>32</sup>. Un grupo de pacientes especialmente susceptible de sufrir osteopenia es el sometido a trasplante de células hematopoyéticas, debido además de los factores antes expuestos, al efecto nocivo de la radiación corporal total. La inactividad física incrementa el riesgo de osteopenia.

El Children's Oncology Group de EE.UU. recomienda la determinación basal de masa ósea a los dos años de finalizar el tratamiento, e insistir en medidas preventivas, con optimización nutricional y aportes de calcio y vitamina D, fomentar la práctica de ejercicio físico e instaurar tratamiento sustitutivo hormonal en caso de déficit confirmado (GH y esteroides sexuales). El tratamiento con calcitonina y bifosfonatos se reservaran para pacientes con fracturas recurrentes.

#### **El seguimiento recomendado a largo plazo: revisión de guías clínicas**

Es evidente, por todo lo expuesto anteriormente, la necesidad de *screening* de problemas endocrinológicos en supervivientes y la evaluación de su etiopatogénesis<sup>33</sup>. La mayoría de los oncólogos pediatras recomiendan que estos pacientes sean seguidos a lo largo de su vida<sup>34</sup>, aunque en el momento actual esto no ocurre.

Blaauwbroek<sup>35</sup> *et al* analizan la calidad de vida y el estado de salud de supervivientes que no habían sido seguidos en programas específicos de efectos tardíos y concluyen que casi el 40% de estos sufren estos efectos de moderados a graves, y el 33% había sufrido problemas no detectados y que precisaron tratamiento. Zebrack<sup>36</sup> en el año 2004 publica las causas por las que los supervivientes no han recibido el adecuado seguimiento, y destaca: falta de entrenamiento y educación sanitaria tanto del paciente como de los médicos de familia que tratan a estos pacientes.

No todos los supervivientes están en riesgo de efectos tardíos, por ello las recomendaciones de vigilancia se deben basar en el riesgo<sup>37</sup>. El hecho de que se apliquen protocolos con nuevos agentes, que cambien las dosis y la periodicidad, hace que la panorámica de estos efectos tardíos también evolucione a lo largo del tiempo, y sea importante monitorizarla. El término "cuidados basados en el riesgo" fue acuñado por Meadows, Oeffinger y Hudson, como concepto de integración de todos los cuidados de salud de la persona.

Para ayudar a aumentar el conocimiento de los efectos tardíos y mejorar la atención en el seguimiento se han diseñado guías clínicas de seguimiento en diferentes países. Los objetivos de las guías son:

- Dar recomendaciones para el *screening* y manejo de los efectos tardíos, que pueden potencialmente aparecer tras el tratamiento
- Aumentar la sospecha de los potenciales efectos tardíos
- Estandarizar y favorecer el seguimiento a los supervivientes

El grupo de EE.UU de cáncer infantil (*Children's Oncology Group* COG) y en UK, el instituto para la excelencia clínica (NICE) el grupo de leucemia y cáncer infantil (CCLG), y la red de guías de Escocia (SIGN) han publicado recientemente guías actualizadas<sup>38</sup>.

El *Children's Oncology Group* (COG), dedicado a la investigación del cáncer en la infancia publicó en marzo del 2003 la primera guía *Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers* (COG LTFUG), basada en la evidencia. Proponen *screening* en función del tratamiento recibido. Esta guía es revisada periódicamente, por un panel de expertos multidisciplinares, teniendo en cuenta la bibliografía relevante. La versión más actualizada, 2.0, así como material educativo para pacientes y familias<sup>39</sup> están disponibles en la web [www.survivorshipguidelines.org](http://www.survivorshipguidelines.org). Está pensada para evaluar al paciente 2 años tras finalizar el tratamiento del cáncer<sup>40</sup>. Landier *et al*<sup>41</sup> han realizado un estudio en el que analizan la productividad de estas guías, y encuentran alta productividad en determinadas patologías (endocrinológicas: HC, baja densidad mineral ósea) y escasa en otras.

La guía SIGN (76 y 132), de la *Scottish Intercollegiate guidelines Network*, basada en la evidencia clínica, hace una revisión sistemática de la evidencia disponible en áreas endocrinológicas como son el crecimiento, tiroides, fertilidad. La versión 132 actualiza los temas anteriores, e incorpora el síndrome metabólico y los problemas óseos. Asigna grados

de recomendación (A, mayor nivel de evidencia a D, opinión de expertos) para guiar las decisiones de actuación.

El grupo de estudios de cáncer infantil en el Reino Unido (UKCCSG) ha modificado y actualizado recientemente las guías de seguimiento de efectos tardíos basadas en la terapia, que se desarrollaron por primera vez en 1995<sup>42</sup>. La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), ha publicado resúmenes de información para pacientes basadas en *ASCO Clinical Practice Guidelines* para profesionales de la salud, y están disponibles en ASCO's Cancer.net. Asimismo han publicado en 2013 la guía de preservación de fertilidad<sup>43</sup>.

Además de estas guías, existen programas como el del *Journey Forward The Livestrong Care Plan* o el de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) diseñados en determinados centros para optimizar el cuidado de estos pacientes<sup>44</sup>.

No obstante, los oncólogos pediatras alertan de la dificultad para implantar estas guías clínicas. El tiempo limitado para cada paciente, la falta de acceso, entrenamiento o familiaridad de estas guías, su formato de valoración ambiguo, o falta de equipamiento para la realización de las pruebas complementarias, son factores que no favorecen la recogida de información correcta.

La implantación de la guía requiere<sup>45</sup> colaboración multidisciplinar, teniendo un coordinador como responsable que bien pudiera ser una enfermera especialista o un médico.

Los endocrinólogos debemos ser conocedores de estas guías y anticiparnos al desarrollo de los problemas endocrinológicos. En nuestro país no existe un programa organizado para el control de los efectos tardíos del cáncer. Muchos de los riesgos se pueden disminuir previniéndolos, otros con un temprano diagnóstico o instaurando un tratamiento.

### Propuestas de *screening* y seguimiento de alteraciones endocrinas

*¿Cuándo deberían ser informados estos pacientes de los efectos tardíos del cáncer?* La información temprana es crucial. Hablar con los pacientes sobre efectos tardíos del cáncer durante el tratamiento del cáncer o inmediatamente después puede promover un sentimiento de esperanza en el futuro para el paciente y sus familias. Es vital que esta información no se retrase hasta que los síntomas de los efectos tardíos aparezcan, ya que con frecuencia muchos de los pacientes no saben que están en riesgo<sup>46</sup>. Bashore *et al*<sup>47</sup> en este sentido, analizan el conocimiento que tienen de su enfermedad

Tabla 1. Propuesta de seguimiento de pacientes supervivientes de cáncer infantil.

<b>Nivel 1</b>
<b>Tratamiento con cirugía o QT de bajo riesgo</b>
Control cada 1-2 años por correo o teléfono (enfermera especializada desde la consulta de efectos tardíos del cáncer) vs at. 1ª (médico de familia) Si el paciente experimenta cualquier efecto 2ª, pasar al nivel 2
<b>Nivel 2</b>
<b>Tratamiento QT con efectos tardíos conocidos y dosis bajas Rd craneal &lt;24Gy</b>
Control anual presencial (enfermera esp. en consulta de efectos tardíos) vs at. 1ª (médico de familia debidamente entrenado)
El Oncólogo debería hacer una recopilación de la información obtenida del paciente, de los datos antropométricos, del examen físico y de las exploraciones complementarias, y determinar si el seguimiento debe hacerse por oncología o si hay algún dato de sospecha de efecto tardío y entonces referirlo al nivel 3
<b>Nivel 3</b>
<b>Tratamiento con altas dosis de radioterapia o megaterapia</b>
Control trimestral vs anual
consulta médica de efectos tardíos (at. 1ª vs especializada)
Landier <i>et al.</i> <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2006;46:149–158

(diagnóstico y tratamientos recibidos) así como de efectos tardíos, y detectan una falta de conocimientos, en especial sobre los riesgos posteriores. Por tanto concluyen que la educación debería iniciarse desde el diagnóstico del cáncer, al acabar el tratamiento y durante las visitas de efectos tardíos. Hay que tener en cuenta que la información facilitada a las familias al diagnóstico del cáncer se retiene sólo en el 10-15%, siendo el papel de enfermería clave en este sentido para reeducación.

Al finalizar el tratamiento, el paciente y su médico de familia deben disponer de un resumen de los tratamientos empleados con los quimioterápicos, cirugía y radioterapia (dosis total, fraccionamiento, tiempo de recuperación), y en función de los efectos tardíos posibles diseñar un plan individualizado de seguimiento.

Facilitar folletos informativos sobre los efectos del cáncer puede ser una manera de educar a estos pacientes. El grupo UKCCSG desarrolló uno para utilizarlo en las consultas de efectos tardíos<sup>48</sup>. Su distribución fue un éxito ya que tres cuartos de los pacientes aprendieron algo nuevo, tuvieron intención de modificar algún factor de riesgo (aunque sabemos que solo esto no es suficiente para cambiar un comportamiento), y conciencia de la importancia del seguimiento.

*¿Es necesaria una consulta específica de efectos tardíos, para seguir a todos los pacientes tratados en la infancia?* El control a seguir en función del

riesgo se puede establecer de diversas maneras: telefónico<sup>49</sup>, por correspondencia<sup>50</sup> o presencial; en atención 1 o especializada; por enfermería y médicos de atención 1ª debidamente formados, o por especialistas. Uno de los modelos propuestos por SIGN, basado en la intensidad del tratamiento recibido, y que tiene en cuenta el tipo de cáncer, el tratamiento y la edad del paciente se estructura en 3 niveles, y se recoge en la Tabla 1<sup>51</sup>.

Aunque estos pacientes no precisan seguimiento específico por oncólogos pediátricos, un estudio realizado por Oeffinger<sup>52</sup> revela que la mayoría de los programas existentes se desarrollan en centros pediátricos, a cargo de oncólogos pediatras, sin presencia de médicos de familia, y no hay programas de transición en los que intervengan ambos profesionales. Las dificultades surgen cuando los pacientes son dados de alta de los servicios de oncología pediátricos, una vez finaliza la pubertad. Se debe garantizar la transición de la atención pediátrica especializada (oncología) a los médicos de adultos<sup>53 54</sup>, tal y como se debería proceder con otros problemas crónicos de la infancia.

En este sentido, *El modelo del hospital de St Jude*<sup>55</sup> para facilitar la transición de los oncólogos pediatras a los médicos de la comunidad se ha focalizado en favorecer la educación a los pacientes. Han desarrollado la consulta ACT (After Completion Therapy) desde los 2 años tras finalizar el tratamiento, hasta los 10 años o hasta que cumplan 18 años. Analizan todo el historial clínico, la sa-

lud física y psíquica, y los riesgos, para realizar los *screening* y las intervenciones necesarios, al mismo tiempo que les aportan conocimientos y recursos para que los pacientes sepan defender su adecuado control. Una vez finalizado dicho tiempo, pasan a los médicos de la comunidad con el informe detallado, pero continúan el contacto con la ACT toda la vida.

**En conclusión**, estamos ante una población que ha sufrido cáncer, cada vez más numerosa (más supervivencia) y más conocedora de los efectos tardíos (más consciente), en la que es necesario que se desarrollen mecanismos para su seguimiento en 2 sentidos:

- *screening* de estos efectos, diagnóstico e instauración de tratamiento precoz
- controlar otros efectos a largo plazo que puedan ir apareciendo con los cambios de protocolos de tratamiento.

La cuestión es cómo se organiza, quien y donde, esta atención especialmente cuando estas personas alcanzan la edad adolescente- adulta. No hay evidencia disponible para definir el óptimo seguimiento. Muchos de los supervivientes todavía son seguidos en centros del cáncer infantil. Urge diseñar programas de atención al cáncer en nuestras comunidades con equipos multidisciplinares en los que exista un registro del cáncer infantil, detalle de los efectos tardíos, guías de seguimiento y análisis protocolizado de efectos en función del riesgo.

## Bibliografía

1. Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocrine-Related Cancer* 2010;17:R141-R159.
2. Ries L, Eisner M, Kosary C, *et al.* Cancer Statistics Review, 1975-2005, National Cancer Institute. Bethesda,MD;2008. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2005/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/)
3. Registro Nacional de Tumores Infantiles RNTI-SEHOP. <http://www.uv.es/rnti/>
4. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. [www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/ActualizacionEstrategiaCancer.pdf](http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/ActualizacionEstrategiaCancer.pdf).
5. Peris-Bonet R, Salmero D, Martínez-Beneito MA *et al.*, for the Spanish Childhood Cancer Epidemiology Working Group Childhood cancer incidence and survival in Spain. *Annals of Oncology* 2010;21(S3):103-110.
6. Gatta G, Rossi S, Foschi R *et al.*, and the EURO-CARE Working Group. Survival and cure trends for European children, adolescents and young adults diagnosed with acute lymphoblastic leukemia from 1982 to 2002. *Haematologica* 2013; 98(5):744-752.
7. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood* 2009;113(7):1408-1411.
8. Hunger S, Lu X, Devidas M *et al.* Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: A report from the children's oncology group. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30:1663-1669.
9. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA *et al.* Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:1572-1582.
10. Diller L, Chow Eric J., Gurney James G *et al.* Chronic disease in the childhood cancer survivor study cohort: a review of published findings. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:2339-2355.
11. Miyosh Y, Ohta H, Hashii Y *et al.* Endocrinological Analysis of 122 Japanese Childhood Cancer Survivors in a Single Hospital. *Endocrine Journal* 2008; 55:1055-1063 Vol. 55 (2008) No. 6 P 1055-1063.
12. Patterson B, Wasilewski-Masker K, Ryerson A, Mertens A, Meacham L. Endocrine Health Problems Detected in 519 Patients evaluated in a Pediatric Cancer Survivor Program. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(3):810-818.
13. Chieng PU, Huang TS, Chang CC, Chong PN, Tien RD, Su CT. Reduced hypothalamic blood flow after radiation treatment of nasopharyngeal cancer: SPECT studies in 34 patients. *Am J Neuroradiol* 1991;12:661-665.
14. Gleeson HK and Shalet SM. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocrine-Related Cancer* 2004;11:589-602.
15. Armstrong GT, Whitton JA, Gajjar A *et al.* Abnormal timing of menarche in survivors of central nervous system tumors. A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2009;115(11):2562-2570.
16. Chow EJ, Friedman DL, Yutaka Yasui *et al.* Decreased adult height in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Pediatr* 2007;150(4):370-375

17. Vilela M, Serravite M, Oliveira NB, de Brito PC, Ribeiro-Oliveira JA, Viana MB. eight Deficit and Impairment of the GH/IGF-1 Axis in Patients Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia during Childhood. *Horm Res Paediatr* 2013;79:9-16.
18. Chow EJ, Friedman DL, Stovall M *et al.* Risk of thyroid dysfunction and subsequent thyroid cancer among survivors of acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatric blood Cancer* 2009;53(3):432-7
19. Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P *et al.* Acute Ovarian Failure in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(5):1723-8
20. Gofman, I Ducore, J. Risk Factors for the Development of Obesity in Children Surviving ALL and NHL. *Journal of Pediatric Hematology Oncology* 2009;31(2):101-107.
21. Zee P, Chen CH: Prevalence of obesity in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986;8:294-299.
22. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA *et al.* Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2003;21:1359-1365.
23. Garmey EG, Liu Q, Sklar CA *et al.* Longitudinal Changes in Obesity and Body Mass Index Among Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2008;26:4639-4645 .
24. Inaba H, Yang J, Kaste SC *et al.* Longitudinal changes in body mass and composition in survivors of childhood hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Clin Oncol* 2012;30(32):3991-7.
25. Guemes M, Muñoz MT, Fuente I, Villalba C, Martos GA, Argente J. Secuelas endocrinológicas en niños y adolescentes supervivientes de tumores del SNC tras 5 años de seguimiento. *An Pediatr (barc)* 2013 <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.06.039>.
26. Lustig RH, Post SR, Srivannaboon K, Rose SR, Danish RK. Risk factors for the development of obesity in children surviving brain tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 611-616
27. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Tosta-Hernandez PDC, de Martino Lee ML, Petrilli AS. Leptin assessment in acute lymphocytic leukemia survivors: role of cranial radiotherapy? *J Ped Hematol Oncol* 2007;29(11):776-82.
28. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Guerra-Junior G. Adiposity in childhood cancer survivors: insights into obesity physiopathology. *Arq Bras Endocrinol Metab* [online]2009,53(2).
29. Baker KS, Ness KK, Steinberger J *et al.* Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood* 2007;109(4):1765-72.
30. Neville KA, Cohn RJ, Steinbeck KS *et al.* Hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, and diabetes mellitus in survivors of childhood cancer: prevalence and risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4401-7
31. Wasilewski-Masker K, Kaste SC, Hudson MM, Esiashvil N. Bone Mineral Density Deficits in Survivors of Childhood Cancer: Long-term Follow-up Guidelines and Review of the Literature. *Pediatrics* 2008:e705-e713.
32. Mandel K, Atkinson S, Barr RD, Pencharz P. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1215-1221.
33. Armeniana S, Robisonb L. Childhood cancer survivorship: an update on evolving paradigms for understanding pathogenesis and screening for therapy-related late effects. *Curr Opin Pediatr* 2013;25:16-22.
34. Long-term Follow-up Care for Pediatric Cancer Survivors. American academy of pediatrics. Section on hematology/oncology children's oncology group. *Pediatrics* 2009;123:906-915.
35. Blaauwbroek R, Groenier KH, Kamps WA, Meyboom-de Jong B, Postma A. Late effects in adult survivors of childhood cancer: the need for life-long follow-up. *Annals of Oncology* 2007;18:1898-1902.
36. Zebrack B J, Eshelman DA, Hudsonet MM *et al.* Health Care for Childhood Cancer Survivors. Insights and Perspectives from a Delphi Panel of Young Adult Survivors of Childhood Cancer. *Cancer* 2004;100:843-850.
37. Edgar AB, Duffin K, Borthwick S, Marciniak-Stepak P, Wallace WH. Can intensity of long-term follow-up for survivors of childhood and teenage cancer be determined by therapy-based risk stratification?. *BMJ Open* 2013;3:e002451. doi:10.1136/bmjopen-2012-002451.
38. Scottish intercollegiate guidelines network (SIGN): long term follow up of survivors of childhood cancer. Guideline No76 (SIGN2004). [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk).

39. Eshelman D, Landier W, Sweeney T *et al.* Facilitating care For childhood cancer survivors: Integrating children's oncology group long-term follow up guidelines and health links in clinical practice. *J Ped Onc Nur* 2004;21(5):271-280.
40. Nandagopal R, Laverdière C, Mulrooney D, Hudson MM, Meacham L. Endocrine Late Effects of Childhood Cancer Therapy: A Report from the Children's Oncology Group. *Horm Res* 2008;69:65-74.
41. Landier W, Armenian SH, Lee J *et al.* Yield of Screening for Long-Term Complications Using the Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines. *J Clin Oncol* 2012;30:4401-4408.
42. Skinner R, Wallace WH, Levitt G. Therapy based long term follow up. A practical statement. United Kingdom Children's Cancer Study group late effects group. [www.ukccsg.org](http://www.ukccsg.org).
43. Loren A W, Mangu PB, Beck LN *et al.* Fertility Preservation in Patients with Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013;31:1-11.
44. Hameed R, Zacharin MR. Long-term endocrine effects of cancer treatment: Experience of the Royal Children's Hospital, Melbourne. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2005;41:36-42.
45. Wallace WHB, Thompson L, Anderson RA. Long term follow-up of survivors of childhood cancer: summary of updated SIGN guidance. *BMJ* 2013;346:f1190 doi: 10.1136/bmj.f1190.
46. MacDonald L, Fryer C, McBride M, Rogers P, Pritchard S. The need for long-term follow-up of childhood cancer survivors in British Columbia. *BMJ* 2010;52(10);504-509.
47. Bashore L. Childhood and adolescent cancer survivors' knowledge of their disease and effects of treatment. *J Ped Onc Nur* 2004;21(2):98-102.
48. Blacklay A, Eiser C, Ellis A, on behalf of the United Kingdom Children's Cancer Study Group Late Effects Group. Development and evaluation of an information booklet for adult survivors of cancer in childhood. *Arch Dis Child* 1998;78:340-344.
49. Edgar AB, Borthwick S, Duffin K, Marciniak-Stepak P, Wallace WHB. Survivors of childhood cancer lost to follow-up can be Re-engaged into active long-term follow-up by a postal Health questionnaire intervention. *European Journal of Cancer* 2012;48:1066-1073.
50. Parkes S, Jenkinson H, Griffiths A, Kinch D, Mann JR. Is Postal Follow-Up of Childhood Cancer Survivors Worthwhile? *Ped Blood Cancer* 2008;50:80-84.
51. Landier W, Wallace WHB, Hudson M. Long-Term Follow-Up of Pediatric Cancer Survivors: Education, Surveillance, and Screening. *Ped Blood Cancer* 2006;46:149-158.
52. Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, Buchanan GR. Programs for adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 1998;16: 2864-67.
53. Brignardello E, Felicetti F, Castiglione A *et al.* Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adult-focused follow-up clinics. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 465-472
54. Blaauwbroek R, Tuinier W, Meyboom-de JB, Kamps W A, Postma A. Shared care by paediatric oncologists and family doctors for long-term follow-up of adult childhood cancer survivors: a pilot study. *Lancet Oncol* 2008; 9:232-38.
55. Hudson M, Hester A, Sweeney T *et al.* A model of care for childhood cancer survivors that facilitates research. *J Ped Onc Nur* 2004;21(2):170-174.



## Inhibidores de la aromatasa en la edad pediátrica

Itxaso Rica<sup>1</sup>, Gema Grau, Amaia Rodríguez y Amaia Vela<sup>2</sup>.

Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo. Vizcaya.

<sup>1</sup>CIBERDEM. <sup>2</sup>CIBERER.

Los inhibidores de la aromatasa (IA) son fármacos que disminuyen el paso de andrógenos a estrógenos y que han mostrado ser eficaces en el tratamiento de algunas patologías propias de la edad adulta, que incluyen el cáncer de mama estrógeno dependiente y la endometriosis. Dado que los estrógenos son los principales responsables del cierre epifisario los IA se han utilizado en un intento de mejorar la talla final en niños afectados de pubertad precoz periférica familiar (testotoxicosis), talla baja idiopática (TBI), déficit de GH o retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD). Así mismo los IA se han empleado para mejorar la evolución de la ginecomastia puberal. En este documento vamos a analizar los datos que existen en la actualidad en relación con la seguridad y la eficacia del tratamiento con IA en la edad pediátrica y la adolescencia.

### Fisiología de la Aromatasa.

La aromatasa es un enzima del grupo de la familia citocromo P450 que cataliza la conversión de andrógenos a estrógenos (androstenediona a estrona y testosterona a estradiol) mediante su hidroxilación y posterior aromatización (Fig. 1). Su actividad es fundamental en la biosíntesis de estrógenos en varones. Está localizada en el retículo endoplásmico celular de muchos tejidos que incluyen el ovario, el testículo, la mama, el tejido adiposo, cerebro, placenta y hueso. Su actividad está regulada por promotores específicos de tejido que a su vez son controlados por hormonas (gonadotropinas), citocinas (interleukina 6 y 11) y por otros factores. En humanos el gen *CYP19*, ubicado en el cromosoma 15q21.2, codifica la actividad de la aromatasa <sup>1,2,3</sup>.

El déficit congénito de aromatasa es una patología poco frecuente, que en varones causa talla alta por

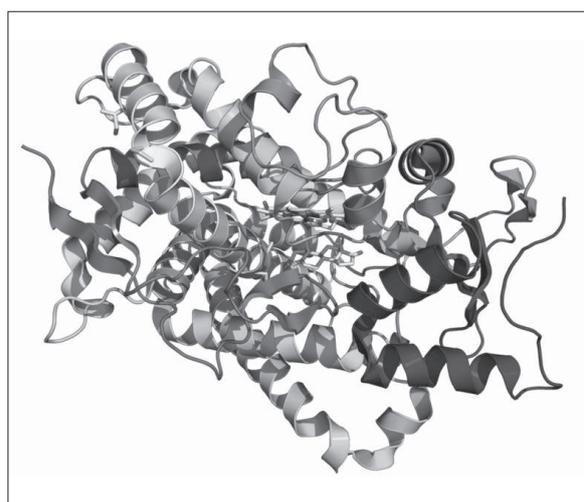


Figura 1. Estructura de la aromatasa citocromo P450 humana en un complejo terciario con el cofactor y el sustrato androstenediona.

falta de cierre epifisario, osteoporosis, intolerancia hidrocarbonada, sobrepeso, trastornos lipídicos con conllevan riesgo cardiovascular y posible infertilidad. En las mujeres causa virilización intraútero, hipogonadismo hipergonodotrofo, hipoplasia mamaria y amenorrea primaria<sup>4</sup>. Estos signos y síntomas observados en la patología constituyen las alertas que nos permiten valorar los posibles efectos adversos derivados de la utilización de fármacos inhibidores de la aromatasa.

### Inhibidores de la aromatasa.

Los inhibidores de la aromatasa (IA) son fármacos que bloquean su acción. La FDA aprobó su empleo en el tratamiento del cáncer de mama estrógeno dependiente tras haberse demostrado su eficacia como terapia coadyuvante en esta patología. En la Tablas 1 y 2 se muestra la clasificación de IA y la

Tabla 1. Fármacos inhibidores de la aromatasa.

Generación	No esteroideos	Esteroides	Comentarios
Primera	Amoniglutetimida		Morbilidad (letargia, náuseas, rash, fiebre).
		Testolactona	1 <sup>er</sup> IA con amplio uso en cáncer de mama
Segunda	Fadrazole	Formestane	Reacciones locales
Tercera	Anastrozole	Examestane	Bloqueo específico, administración diaria y escasos efectos secundarios.
	Letrazole		
	Verozole		

Tabla 2. Potencia, equivalencia y posología de los fármacos inhibidores de la aromatasa.

Compuesto	Dosis	% Bloqueo aromatasa
<b>Aminoglutetimida</b>	250 mg/ 6 horas	90%
<b>Testolactona</b>	10 mg/ 6 horas	< 90%
<b>Formestane</b>	125 mg/ 12 horas	92%
<b>Fadrazole</b>	2mg/ 12 horas	93%
<b>Anastrozole</b>	1 mg/ 24 horas	97,3%
<b>Letrazole</b>	2,5 mg/ 24 horas	> 99%

comparación de la actividad de los diferentes preparados. Existen 2 tipos de IA, compuestos esteroideos y no esteroideos. Los IA esteroideos bloquean el enzima de forma reversible, mimetizando el sustrato androstendiona, y IA no esteroideos producen un bloqueo competitivo e irreversible. A su vez, se han desarrollado 3 generaciones de fármacos<sup>1</sup>. En este documento nos vamos a centrar en el uso de IA no esteroideos de 3<sup>a</sup> generación, en concreto anastrozole y letrazole, ya que su acción es más potente, producen un bloqueo selectivo y son eficaces a dosis más bajas. Por estos motivos son los fármacos que han sido utilizados en los ensayos más recientes que se han desarrollado en pacientes pediátricos.

### Seguridad del tratamiento con Inhibidores de Aromatasa en la edad pediátrica.

Los datos que conocemos de seguridad sobre el empleo de IA en la edad pediátrica son limitados ya que derivan de los 4 ensayos clínicos randomizados que se han desarrollado hasta la actualidad.

Las terapias utilizadas han sido letrazole 2,5 mg/día o anastrozole 1 mg/día, durante un periodo de 1-3 años y se incluyeron un total de 110 varones prepuberales o en fases iniciales de pubertad al comienzo de la terapia. La metodología de estudio en relación con datos de seguridad ha sido heterogénea, no disponemos de datos derivados de pautas de mayor duración, ni conocemos la evolución de algunos parámetros en pacientes tratados a largo plazo.

A continuación exponemos las conclusiones que se desprenden globalmente de dichos ensayos a nivel de densidad mineral ósea, arquitectura ósea, perfil lipídico, metabolismo hidrocarbonado, función espermática, progresión puberal, esfera cognitiva y tolerancia.

*Densidad mineral ósea (DMO):* Aunque los estudios son limitados se ha valorado la DMO en columna lumbar, cuello femoral y densidad corporal total así como parámetros de formación ósea (fosfatasas alcalinas, osteocalcina). Globalmente la DMO

progresa de forma adecuada durante el tratamiento con AI<sup>(5-9)</sup>, si bien no existen datos de seguimiento posterior.

**Arquitectura ósea:** El grupo de Hero *et al.*<sup>9</sup> demostraron un crecimiento mayor del hueso cortical y una disminución del *turnover* óseo en pacientes en tratamiento con letrozol. Así mismo, objetivaron un mayor n° de deformidades vertebrales visualizadas mediante RM en pacientes con talla baja idiopática que habían sido tratados 4 años antes, comparándolos con el grupo control. La importancia de estos hallazgos a largo plazo es desconocida.

**Metabolismo lipídico:** Se ha evidenciado una disminución del HDL-colesterol y de la masa grasa en niños tratados con IA durante 2 años, sin objetivarse cambios en la sensibilidad a la insulina ni en los niveles de glucosa<sup>5,6,8,10</sup>.

**Espermatogénesis:** Mauros *et al.*<sup>11</sup> estudiaron espermogramas en adolescentes en pubertad en tratamiento con anastrozole sin encontrar diferencias con el grupo control.

**Desarrollo puberal:** En pacientes puberales en tratamiento con IA se ha objetivado una elevación de las gonadotropinas superior a la del grupo control que ocasiona un nivel superior de testosterona, y de forma secundaria de hemoglobina y hematocrito con el consiguiente teórico incremento del riesgo tromboembólico<sup>12</sup>. Por otra parte en pacientes puberales estos niveles suprafisiológicos de testosterona causan una aceleración en la progresión de la pubertad mayor que en el grupo control y se han detectado niveles más bajos de IGF I, por la pérdida del efecto del estradiol en el eje GH-IGFI<sup>7</sup>. El desarrollo puberal tras finalizar la terapia progresa de forma adecuada<sup>6</sup>.

**Nivel cognitivo:** los IA cruzan la barrera hematoencefálica. Dado que los estrógenos están involucrados en la regulación de la función cognitiva, Hero *et al.*<sup>13</sup> incluyeron la valoración de este aspecto en su ensayo con IA en niños con talla baja idiopática sin demostrarse ningún efecto adverso durante la terapia.

**Tolerancia del fármaco:** en general los datos derivados de los 3 ensayos muestran una adecuada tolerancia del uso de letrozol o anastrozole durante 2 años. En el ensayo de Mauras *et al.*<sup>6</sup> se recogió minuciosamente la presencia de cualquier tipo de efecto adverso y se reportaron 7 eventos graves, todos ellos en el grupo de tratamiento con Anastrozole, pero los investigadores decidieron que ninguno de ellos era atribuible a la terapia. Estos eventos incluían 4 episodios de vómitos cíclicos, 2 fracturas postraumáticas, 1 sepsis secundaria a artritis y 1 cirugía electiva.

**Función suprarrenal:** Karmazin *et al.*<sup>14</sup> realizaron un test de ACTH con dosis bajas en un grupo de 18 varones con RCCD en tratamiento con Letrozol, y sus resultados pusieron de manifiesto una insuficiencia suprarrenal parcial en los pacientes. Este hecho no ha sido estudiado en ningún otro ensayo y tiene la limitación de que la prueba utilizada no es el *gold estándar* para valorar la función suprarrenal.

En resumen, parece que el tratamiento durante 2 años con anastrozole o letrozol en niños prepúberales o en fases iniciales del desarrollo puberal se tolera bien y no tiene efectos adversos graves pero la experiencia es muy limitada. Por ello, antes de establecer la seguridad de su uso se requiere planificar estudios prospectivos que incluyan un n° mayor de pacientes en los que se diseñe una detallada monitorización de la DMO, morfología ósea, HDL, hemoglobina, espermograma, función cognitiva y posibles efectos metabólicos derivados de los niveles bajos de estradiol. Así mismo, es preciso que se siga la evolución a largo plazo de los pacientes que ya han sido tratados en relación con su fertilidad, DMO, evolución de deformidades vertebrales y posible riesgo cardiovascular.

### Resultados de eficacia del tratamiento con inhibidores de aromatasa en la edad pediátrica.

Dado en mecanismo de acción de los IA se ha planteado su uso en niños o adolescentes varones con dos finalidades: mejorar la evolución de la ginecomastia puberal o mejorar la talla final en situaciones clínicas en las que se estima disminuida, incluyendo talla baja idiopática, retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, y deficiencia de GH. A continuación, analizamos de forma detallada lo que se desprende de los estudios metodológicamente adecuados que se han publicado.

#### 1. Pubertad precoz periférica en varones.

La pubertad precoz periférica (PPP) en varones o testotoxicosis es una enfermedad muy poco prevalente. Por este motivo los resultados de los que disponemos derivan de estudios con un número limitado de pacientes. El primer IA que mostró eficacia mejorando el pronóstico de talla adulta (PTA) en 9 pacientes con testotoxicosis fue la Testolactona en asociación con el antiandrógeno Espironolactona<sup>15</sup>. Posteriormente se demostró un mayor beneficio al asociar análogos de GnRH, y por tanto con triple terapia durante 6 años<sup>16</sup>.

Actualmente el tratamiento de elección en niños con PPP es la doble terapia con Anastrozole y bicalutamida como antiandrógeno, en niños afectados por pubertad precoz periférica, con la posibilidad de asociar análogos de GnRH en los pacientes que presenten posteriormente una pubertad pre-

coz central<sup>17</sup>. Existe en curso un ensayo en fase II, prospectivo, multicéntrico e internacional donde se han incluido 14 pacientes que han iniciado la terapia combinada a una edad media de 4 años. Los resultados publicados por Reiter *et al*<sup>18</sup> en 2010 son muy preliminares podrían ser alentadores.

## 2. Ginecomastia puberal.

La ginecomastia puberal es una situación fisiológica que aparece en muchos niños y adolescentes y parece deberse a un desbalance hormonal funcional, con un incremento de actividad estrogénica estimulante sobre el tejido mamario. Aunque en la mayor parte de las situaciones la ginecomastia es leve y transitoria, existen excepciones en las que el desarrollo mamario sufre una fibrosis, alcanza un tamaño importante y no regresa a lo largo de la pubertad. Plourde *et al*<sup>19</sup> en 2004 publicaron los resultados de un ensayo aleatorizado controlado con placebo para valorar la eficacia de tratamiento con Anastrozole, durante 6 meses en adolescentes con ginecomastia puberal. Los resultados del ensayo no mostraron una mayor regresión de la ginecomastia a pesar de que si se demostraron niveles más bajos de estradiol en los pacientes tratados.

## 3. Mejoría de talla final en varones con talla baja idiopática, retraso constitucional de crecimiento y desarrollo, o déficit de GH.

El tratamiento para mejorar la talla definitiva en pacientes con problemas graves de crecimiento que no padecen de una patología objetivable, sigue siendo un reto. Dado el potencial efecto que tienen los IA en varones para retrasar el cierre de la epífisis se ha postulado con la posibilidad teórica de que el uso de estos fármacos pueda mejorar la talla final en algunas situaciones. Disponemos de datos derivados de 4 ensayos clínicos que han sido realizados y que analizamos a continuación (Tabla 3).

Wickman *et al*<sup>5</sup> publicaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo para valorar la eficacia de Letrazole (2,5 mg/día) como terapia coadyuvante asociado a testosterona, en un grupo de 33 adolescentes con retraso constitucional del crecimiento y desarrollo. Los pacientes incluidos tenían una edad cronológica de 15 años, una edad ósea de 13, una talla media en -1,9 SDS, un PTA de 177 cm y un volumen testicular medio de 5-6 ml. Un subgrupo de 23 pacientes recibieron enantato de testosterona durante 6 meses (1 mg/kg/mes) y fueron aleatorizados en dos ramas: Letrazole o placebo, y 10 adolescentes no recibieron ningún tipo de terapia. La primera publicación mostró una mejoría del pronóstico de talla final (PTF) de 5 cm objetivada a los 18 meses en el subgrupo que recibió Letrazole en relación con el que recibió placebo, pero sin existir diferencias con el subgrupo

que siguió una evolución natural. En el año 2006 los autores publicaron la talla casi final de 17 de los pacientes iniciales, que correspondían a los 2 subgrupos que fueron tratados<sup>20</sup>. El subgrupo tratado con Letrazole (n = 9) alcanzó su talla diana y superó a los pacientes que recibieron placebo (169 vs 175 cm). Desconocemos la evolución de los que no recibieron ninguna medicación.

Los resultados del ensayo en términos de eficacia hay que tomarlos con precaución porque existen varias limitaciones serias, partiendo de que no eran pacientes con una patología grave del crecimiento y de hecho, todos alcanzaron una talla normal. Pero además, el tamaño muestral fue reducido, el porcentaje de pérdidas fue muy elevado (23%), desconocemos la evolución de los que no recibieron ninguna terapia y no se publicaron datos de talla adulta sino de talla casi final. Haciendo una lectura detallada de los resultados gran parte del supuesto beneficio en el subgrupo de Letrazole derivó de la evolución de un único paciente. Por último, indicar un tratamiento con testosterona en pacientes de estas características no es una práctica aconsejada en la actualidad y la diferencia de talla casi final entre los dos subgrupos tratados puede deberse a un perjuicio ocasionado en los que recibieron testosterona, que se compensó al asociar Letrazole.

Posteriormente el mismo grupo de investigadores diseñó un ensayo aleatorizado doble ciego y controlado con placebo para valorar la eficacia del tratamiento con Letrazole en niños con TBI<sup>7</sup>. Incluyeron a 30 niños (prepuberales, con una edad media de 11 años y un retraso medio de edad ósea de 2 años) divididos en 2 subgrupos para recibir durante 2 años Letrazole (2,5 mg/día) o placebo. Hero *et al*, publicaron inicialmente una mejoría del PTF tras finalizar el tratamiento en el subgrupo que recibió IA, mejoría que fue transitoria y con el paso del tiempo desapareció, como publicaron posteriormente. No existen datos a talla final hecho que sugiere que no haya habido ninguna mejoría de la misma.

Mauras *et al*<sup>6</sup> diseñaron un ensayo aleatorizado y controlado con placebo para valorar la mejoría en talla final en un grupo de varones con déficit de GH en tratamiento sustitutivo, asociando durante un periodo máximo de 3 años Anastrozole (1mg/día). Los 52 pacientes incluidos estaban todos en pubertad al inicio de la terapia, tenían una edad media de 14 años, una edad ósea de 13,5 años y una talla en -1,5 SDS. Comunicaron una mejoría en PTF de 4-6 cm, a los 2 y 3 años de la terapia, pero no se han publicado datos a talla final a pesar de que los pacientes ya han finalizado el crecimiento.

Salehpour *et al*<sup>8</sup> publicaron en 2010 los resultados de un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado

Tabla 3. Resumen de los ensayos prospectivos aleatorizados con placebo para mejorar la talla adulta en varones. Características basales medias de los pacientes.

	Patología	n	Edad (años)	EO (años)	PTA cm inicial	Fármacos	Talla adulta (cm)
<b>Wickman<sup>5</sup> 2001</b>	RCCD	33	15	13 años	177	Ninguno Testosterona ( 6 meses) + Letrazole vs placebo (1 año)	No publicada. Letrazole 172 vs placebo 169
<b>Mauras<sup>6</sup> 2004</b>	Déficit GH	19	15	13,3	----	GH + Anastrozole vs placebo (1 año)	No cambios. Mejoría PTA a 2-3 años
<b>Hero<sup>7</sup> 2005</b>	TBI	30	11	9	165	Letrazole vs placebo (2 años)	No publicada. Mejoría PTA solo inicial.
<b>Salehpour<sup>8</sup> 2010</b>	RCCD	91	13,5	12	169	Letrazole (2,5 mg/día), Oxandrolona (2,5 mg/día) o placebo	No publicada. Mejoría PTA solo inicial.

EO: edad ósea. PTA: pronóstico de talla adulta. RCCD: retraso constitucional del crecimiento y desarrollo. GH: hormona de crecimiento. TBI: talla baja idiopática

con placebo para valorar la mejoría en el PTF con el tratamiento con IA en varones con RCCD. Incluyeron 91 pacientes prepuberales de 13,5 años, una edad ósea de 12 años, un PTA de 169 cm y una talla en -2,8 SDS. Los pacientes se aleatorizaron en 3 subgrupos que recibieron durante 2 años Letrazole (2,5 mg/día), Oxandrolona (2,5 mg/día) o placebo. Tras finalizar los 2 años de terapia los pacientes que recibieron Letrazole habían mejorado su PTF en 6 cm pero esta diferencia no se mantuvo 5 años tras el inicio del ensayo. No se han publicado datos a talla final.

### Conclusiones.

La experiencia publicada sobre el tratamiento con IA para mejorar la talla final en niños y adolescentes es muy limitada. Solo se ha objetivado su eficacia en niños diagnosticados de pubertad precoz periférica. Con las pautas y los fármacos utilizados hasta la fecha no se ha demostrado su utilidad para incrementar la talla adulta de varones afectados de talla baja idiopática, retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, o déficit de GH con terapia sustitutiva. Tampoco han resultado de utilidad para disminuir la favorecer la regresión de la ginecomastia puberal persistente en adolescentes.

Los fármacos que se han utilizado, Anastrozole y Letrazole se toleran adecuadamente durante pe-

riodos de tiempo cortos. No se han descrito efectos adversos graves pero si se ha demostrado una disminución de los niveles de HDL-colesterol y una mayor aparición de deformidades vertebrales leves relacionados con esta terapia. No existen estudios de seguridad a largo plazo en lo relacionado con metabolismo óseo, riesgo cardiovascular ni fertilidad. Por todo lo anteriormente expuesto, es desaconsejable el tratamiento con IA en situaciones clínicas diferentes a la testotoxicosis salvo que se haga dentro de ensayos clínicos estrechamente monitorizados<sup>21-23</sup>.

### Bibliografía.

1. Mitchell E, Geffner. Aromatase Inhibitors to augment Height: Continued caution and study required. *J Clin Res Ped Endo* 2009; 1 (6): 26-261.
2. Shulman D, Francis GL, Palmert MR, Eugster EA for the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and Therapeutics Committee. Use of Aromatase Inhibitors in children and adolescents with disorders of growth and development. *Pediatrics* 2008; 121 (4): 975-983.
3. Willem de Ronde and Frank H de Jong. Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic op-

- tions. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2011; 9:93.
4. Alicia Diaz-Thomas and Dorothy Shulman. Use of aromatase inhibitors in children and adolescents: what's new?. *Current Opinion in Pediatrics* 2010; 22:501-507.
  5. Sanna Wickman, Ilkka Sipilä, Ensio Norjavaara and Dunkel L. A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2001; 357 (9270): 1743-1748.
  6. Mauras N, Gonzalez de Pijem L, Hsiang HY, Desrosiers P, Rapaport R, Schawartz ID and cols. Anastrozole increases Predicted Adult Height of short adolescents males treated with growth hormone: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial for one to three years. *JCEM* 2008; 93(3): 823-831.
  7. Hero M, Norjavaara E and Dunkel L. Inhibition of estrogen biosynthesis with a potent aromatase inhibitor increases predicted adult height in boys with idiopathic short stature: a randomized controlled trial. *JCEM* 2005; 90:6396-6402.
  8. Salehpour S, Alipour P, Razzaghy-Azar M, Ardehshirpour L, Shamshiri A, Monfared M.F, Gharib A. A Double-Blind, Placebo-Controlled Comparison of Letrozole to Oxandrolone Effects upon Growth and Puberty of Children with Constitutional Delay of Puberty and Idiopathic Short Stature. *Horm Res Paediatr* 2010;74:428-435.
  9. Hero M, Mäkitie O, Kröger H, Nousiainen E, Toivainen-Salo S, Dunkel L. Impact of aromatase inhibitor therapy on bone turnover, cortical bone growth and vertebral morphology in pre- and peripubertal boys with idiopathic short stature. *Horm Res* 2009; 71 (5): 290-7.
  10. Hero M, Ankarberg-Lindgren C, Taskinen MR, Dunkel L. Blockade of oestrogen biosynthesis in peripubertal boys: effects on lipid metabolism, insulin sensitivity and body composition. *Eur J Endocrinol* 2006; 155(3): 453-60.
  11. Mauras N, Bell J, Snow BG, Winslow KL. Sperm analysis in growth hormone-deficient adolescents previously treated with an aromatase inhibitor: comparison with normal controls. *Fertil Steril* 2005; 84(1): 239-42.
  12. Hero M, Maury S, Luotoniemi E, Service E, Dunkel L. Pubertal upregulation of erythropoiesis in boys is determined primarily by androgen. *J Pediatr* 2005; 146(2): 245-52.
  13. Hero M, Maury S, Luotoniemi E, Service and Dunkel L. Cognitive effects of aromatase inhibitors therapy in peripubertal boys. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 149-155.
  14. A. Karmazin, W.V. Moore, J. Popovic, J.D. Jacobson. The Effect of Letrozole on Bone Age Progression, Predicted Adult Height, and Adrenal Gland Function. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2005; 18 (3): 285-93.
  15. Laue L, Kenigsberg D, Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, Loriaux DL, et al. Treatment of familial male precocious puberty with spironolactone and testolactone. *N Engl J Med* 1989; 320: 496-502.
  16. Leschek EW, Jones J, Barnes KM, et al. Six-year results of spironolactone and testolactone treatment of familial male-limited precocious puberty with addition of deslorelin after central puberty onset. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:175.
  17. Kreher NC, Pescovitz OH, Delameter P, Tiulpakov A, Hochberg Z. Treatment of familial male-limited precocious puberty with bicalutamide and anastrozole. *J Pediatr* 2006; 149 (3): 416.
  18. Reiter EO, Mauras N, McCormick K, et al. Bicalutamide plus anastrozole for the treatment of gonadotropin-independent precocious puberty in boys with testotoxicosis: a phase II, open-label pilot study (BATT). *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23:999.
  19. Plourde P-V, Reiter EO, Hann-Chang JOU, Desrochers P, Rubin S, Bercu B et al. Safety and Efficacy of Anastrozole for the Treatment of Pubertal Gynecomastia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4428-33.
  20. Hero M, Wickman S & Dunkel L. Treatment with the aromatase inhibitor letrozole during adolescence increases near-final height in boys with constitutional delay of puberty. *Clinical Endocrinology* 2006; 64: 510-513.
  21. Michael B. Ranke. Treatment of children and adolescents with idiopathic short stature. *Nature Reviews Endocrinology* 2013; 9: 325-334.
  22. Jan M. Wit, Matti Hero & Susan B. Nunez. Aromatase inhibitors in pediatrics. *Nature Reviews Endocrinology* 2012; 8: 135-147
  23. Mauras N. Strategies for maximizing growth in puberty in children with short stature. *Pediatric Clinics of North America* 2011; 58 (5): 1167-79.

# Manejo del paciente con síndrome de Klinefelter

Juan P. López-Siguero

*Unidad de Gestión clínica de Pediatría. Endocrinología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Instituto de Investigación Biomédico de Málaga.*

## Resumen

El síndrome de Klinefelter es la causa más frecuente de hipogonadismo primario en varones con una prevalencia de 1/660. La etiología es genética, los afectados tienen un cromosoma X extra que proviene de cualquiera de los padres. Sin embargo por su escasa expresión fenotípica, la mayoría no son diagnosticados (75%) o lo son tarde. Únicamente el 10% se diagnostican antes de la pubertad. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: talla alta, sobrepeso, predominio del segmento inferior, alteraciones neuropsicológicas, microgenitosomía y ginecomastia. Los análisis hormonales y la función endocrinológica son normales hasta mediada la pubertad, cuando aparecen los signos de hipogonadismo primario.

La pubertad precisa ser inducida con testosterona a dosis creciente. La fertilidad futura es posible bien mediante la criopreservación del semen en pubertad o con extracción del mismo y posterior inyección intracitoplasmática. Es muy importante, ya desde la primera infancia, proporcionar una atención neuropsicológica adecuada y para ello realizar un diagnóstico precoz y una aproximación pluridisciplinar.

**Palabras clave:** Klinefelter, hipogonadismo, testículos, tratamiento con testosterona.

## Abstrat

Klinefelter syndrome is the most common sex chromosome disorder in males. It affects one out of 660 men. The genetic background is the extra X-chromosome, which may be inherited from either parent. Only 25% of the expected numbers cases are diagnosed, and barely 10% of these are diagnosed before puberty, due to a severe delay in the diagnosis. The classical Klinefelter patient phenotype is a tall, obese man with long arms and legs who suffers

from neuropsychological disorders, micropenis and gynaecomastia. The endocrine function is normal until midpuberty period, and then the features of primary testicular failure appears.

Androgen replacement therapy should be administered in boys diagnosed of permanent hypogonadism has been established in increasing doses.

Future fertility could be possible by sperm cryopreservation in puberty or surgical sperm retrieval with further intracytoplasmic injection. It is very important because an adequate neuropsychological and multidisciplinary approach since early childhood.

**Key words:** Klinefelter, hypogonadism, testes, testosterone therapy.

## Definición

El síndrome de Klinefelter (47,XXY) (SK), está caracterizado por tener un cariotipo con más de un cromosoma X, y es la causa más frecuente de fallo testicular primario. La mayoría de los pacientes tienen un cromosoma X extra (80%), 47XXY, mientras que en el resto de los casos se pueden presentar mosaicos u otros cariotipos. El cariotipo 47XXY se identifica en el 11% de los hombres azoospermicos y en el 3% de los infértiles, y es la causa más frecuente de infertilidad masculina.

## Epidemiología y Diagnóstico

Es el trastorno más frecuente de los cromosomas sexuales en varones, afectando a 1/660 recién nacidos varones. Estudios daneses muestran que sólo se diagnostican el 25% de los pacientes esperados y de ellos el 10% antes de la pubertad<sup>1</sup>. Estos datos indican un retraso importante en el diagnóstico y especialmente que la mayoría de los pacientes

con SK no se diagnostican. De estos estudios se deduce que en el conocimiento de la clínica de los SK, esta sesgado ya que solo tenemos datos en el 25% de los casos

El diagnóstico puede realizarse intraútero, a través de una amniocentesis (en ocasiones inesperada). También en niños prepuberales por problemas de aprendizaje o trastornos del lenguaje, ante un fenotipo característico: talla alta con predominio del segmento inferior y discreta obesidad, y durante la pubertad por falta de aumento del volumen testicular; sin embargo, la mayoría de los casos se diagnostican en estudios de infertilidad en adultos. El diagnóstico por cribado neonatal sería posible junto con la detección del cromosoma X-Frágil <sup>2</sup>. Sin embargo, hay que valorar cuestiones éticas y legales antes de iniciar este tipo de estudios.

### Historia natural

La degeneración de las células germinales testiculares se inicia en fases tardías de la vida fetal, progresa durante la infancia y de forma más rápida a mediados de la pubertad. En testículos adultos, se observa una extensa fibrosis e hialinización de los túbulos seminíferos e hiperplasia del intersticio. La media del volumen testicular del adulto con SK es de 3 ml.

### Genética

El fenotipo es la consecuencia de la presencia de genes "extra" no inactivados procedentes del cromosoma X supernumerario <sup>3</sup>, que proporciona un exceso de dosis del gen SHOX (talla alta, péptido cerebral natriurético y FCFR3). La repetición en serie de tripletes CAG en el receptor de andrógenos parece relacionarse con algunos rasgos fenotípicos, además del exceso del gen SHOX en la talla alta, elevación del hematocrito y otros. Más del 10% de los genes localizados en el cromosoma X se expresan en el testículo y por ello están implicados en el fenotipo del SK <sup>4</sup>.

El cromosoma supernumerario en el SK corresponde en un porcentaje similar al padre o a la madre y no se considera que influya en el fenotipo de los pacientes. Sin embargo algunos cambios en el receptor de andrógenos (concretamente repeticiones CAG en el exón 1) pueden relacionarse con el volumen testicular o el tamaño del pene.

### Clínica

Al nacer los niños muestran un fenotipo normal y su diagnóstico no es posible, salvo por una anomalía genital (ambigüedad, criptorquidia, micropene), por otra parte muy poco frecuente. El diagnóstico, durante la infancia proviene frecuentemente de neuró-

logos y sobre todo de psicólogos por los problemas ya mencionados que presentan. En la niñez podemos ver un fenotipo con talla alta, discretamente desproporcionada (con aumento del segmento inferior) y aumento discreto de grasa abdominal. El diagnóstico en este momento sigue siendo difícil, ya que la edad de inicio de la pubertad es normal. Sólo a mediados de la pubertad se puede observar el cuadro clínico característico que incluye: testes pequeños, hipogonadismo hipergonadotrófico, ginecomastia, dificultades del aprendizaje e infertilidad. Sin embargo en la mayoría de los casos los pacientes son asintomáticos, o muestran escasos signos típicos.

La relación entre los dedos segundo y cuarto de la mano se correlaciona con la testosterona prenatal. Un razón elevada se asocia con un menor nivel de testosterona y con una reducida sensibilidad a la misma. En el estudio presentado <sup>5</sup> la relación entre los dedos segundo y cuarto en pacientes con SK fue similar a la encontrada en mujeres.

Se recomienda la detección precoz del SK con el objetivo de ofrecer una intervención terapéutica a una edad y estado de desarrollo apropiados y tratar de prevenir algunas de las complicaciones asociadas con el fenotipo, por ejemplo el hipogonadismo, la osteopenia/osteoporosis, síndrome metabólico y minimizar la disfunción neurológica y psicosocial.

### Antropometría y composición corporal

En general estos pacientes tienden a tener una talla más elevada que la media a expensas del segmento inferior (aunque una talla baja no lo excluye). En los últimos años ha crecido la evidencia sobre la influencia del *homeobox-containing gene* (SHOX) en la regulación del crecimiento y la etiología de la talla baja <sup>6</sup>. Son más altos aquellos que iniciaron el tratamiento con testosterona mas tarde. Aunque el índice de masa muscular sea normal, los pacientes tienen un exceso de grasa abdominal, ya presente antes de la pubertad. Esta composición corporal es dependiente de la escasa producción de testosterona y se corrige parcialmente con su administración.

### Mineralización ósea

Los pacientes con SK tienen una disminución de la DMO, en relación con varios factores, fundamentalmente el hipogonadismo y la baja actividad física. El riesgo de osteopenia no se observa hasta después de la pubertad.

Se ha observado que los hombres con mutaciones en el gen RXFP2 (que codifica el receptor de INSL3) tienen menor masa ósea. Por este motivo se ha hipotetizado que la osteopenia en el SK puede estar en relación con niveles bajos de INSL3 <sup>7</sup>.

## Afectación de otros órganos

Los pacientes con SK tienen una discreta disminución de la esperanza de vida, unos dos o tres años menos que la media de hombres<sup>8</sup>. Es posible que además de los problemas derivados del síndrome metabólico, pueda afectar un bajo nivel socioeconómico. El perfil característico del adulto con SK es un individuo con bajo nivel educacional y de instrucción, bajos ingresos, sin ocupación laboral, menor proporción de parejas y pocos hijos.

Las dos cohortes más importantes en número de pacientes (inglesa y danesa) se centran en la incidencia de cáncer y mortalidad. La esperanza de vida se reduce a causa de trastornos como diabetes, enfermedad pulmonar, cerebro vascular, insuficiencia vascular intestinal. En la cohorte inglesa se observa una mayor incidencia de cáncer de mama, linfoma no Hodgkin y pulmón.

### **Estos pacientes tiene mayor riesgo de presentar:**

#### *1. Alteración de la homeostasis de la glucosa y ejercicio físico*

Existe una asociación con la diabetes tipo 2 con alta incidencia de síndrome metabólico y resistencia a la insulina. Recientemente en un estudio realizado en 89 niños prepuberales con SK, el 37% tuvo un aumento de LDL-Colesterol, el 24% resistencia a la insulina y un 7% cumplieron los criterios de síndrome metabólico<sup>9</sup>.

#### *2. Cáncer de mama*

La etiología no es clara, aunque se hipotetiza sobre una ginecomastia previa, leve aumento de la relación estrógenos/testosterona, obesidad e inactividad física puedan contribuir a esta patología<sup>10</sup>.

#### *3.- Enfermedades autoinmunes*

Especialmente el lupus eritematoso diseminado se ha observado que es 14 veces más frecuente que en varones sin SK<sup>11</sup>.

## Afectación endocrina

Los hombres con SK son considerados infértiles, pero estudios recientes con alta tecnología permiten obtener esperma (TESE) y tras inyecciones intracitoplasmáticas (ICSI), conseguir la paternidad. Los resultados más recientes muestran un porcentaje de recuperación de esperma de un 66% (euploide en la gran mayoría), y en el 45% de estos casos pueden llegar a fecundar un óvulo<sup>12</sup>. Los resultados mejoran cuando la testosterona plasmática aumenta tras administrar HCG.

La denominada "minipubertad", que los niños presentan entre los 2 y 6 meses de vida, con un aumento moderado de testosterona que refleja una actividad del gonadostato, se presenta normalmente en niños con SK diagnosticados por amniocentesis<sup>13</sup>.

Un estudio reciente realizado con espectrometría de masas en tandem en 68 niños, demuestra valores normales de testosterona y LH, aunque por debajo de los controles<sup>14</sup>.

Durante la infancia los niños con SK se caracterizan por concentraciones normales de testosterona, FSH, LH, hormona antimülleriana (AMH), Inhibina B (que refleja la función de las células de Sertoli) e INSL3 B (péptido secretado por las células de Leydig dependiente de LH, relacionado con el descenso testicular)<sup>15</sup>.

Una vez que comienza la pubertad, hay un aumento normal en las concentraciones de testosterona, INSL3 e inhibina B. Sin embargo, alrededor de mediada la pubertad las concentraciones de testosterona e INSL3 disminuyen y se mantienen en el rango bajo-medio durante toda la etapa. Al mismo tiempo, los valores de inhibina B caen y permanecen indetectables al final de la pubertad<sup>16</sup>.

Existe una falta de efecto supresor de testosterona sobre la secreción de AMH, lo que es consistente con el hallazgo de que las células de Sertoli no expresen el receptor de andrógenos. Estas células, al menos en algunos pacientes con SK, son parcialmente resistentes a FSH.

Al final de la pubertad y en adultos con SK, los niveles de testosterona, INL factor 3, inhibina B y hormona antimülleriana están disminuidas, mientras que los de gonadotropinas están elevados y los de estradiol y SHBG son comparables a los controles.

## Función Neurocognitiva

Existe una afectación especial del área verbal, con retraso en el lenguaje. En este sentido hay alteración en la pronunciación, capacidades como deletrear, leer. Esta discapacidad conlleva que los adultos con SK tengan un bajo nivel educacional. También se han descrito alteraciones en la memoria no verbal y funciones ejecutivas<sup>17</sup>.

Las causas propuestas de los defectos neuropsicológicos son sobre todo genéticas: origen del cromosoma X supernumerario, efecto dosis de tres cromosomas sexuales, polimorfismos del receptor de andrógenos por las repeticiones CAG, etc. Se ha comprobado que un número elevado de adolescentes con SK tienen trastornos psiquiátricos, esquizofrenia, crisis de ansiedad, trastornos depresivos y déficit de atención.

Tabla 1. Recomendaciones clínicas según edad.

<b>LACTANCIA (0-2 años)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Confirmación del cariotipo.</li> <li>- Determinaciones hormonales a los tres meses de vida.</li> <li>- Consejo genético.</li> <li>- Tratamiento de la criptorquidia.</li> </ul>
<b>NIÑEZ (2-10 años)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medidas auxológicas.</li> <li>- Vigilar trastornos del lenguaje y aprendizaje. Logopedia.</li> <li>- Apoyo psicológico.</li> <li>- DMO</li> <li>- Medidas nutricionales y fomentar ejercicio físico.</li> </ul>
<b>PUBERTAD</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recomendaciones sobre estilo de vida.</li> <li>- Considerar terapia hormonal con andrógenos.</li> <li>- Comentar posibilidades de fertilidad.</li> <li>- Criopreservación de semen (si está presente).</li> <li>- Suplementos de calcio/vitamina D.</li> <li>- Vigilar comorbilidades.</li> <li>- Apoyo psicológico.</li> </ul>

Un estudio reciente que compara SK con pacientes XYY<sup>18</sup>, demuestra que la afectación neuropsicológica es más importante en los XYY, pero en ambos casos los pacientes tienen una prevalencia elevada de déficit de atención (62% en XYY y 42% en SK), espectro autista (50% XYY vs 12% en SK). Estudios de imagen cerebral muestran que los pacientes con SK tienen menor volumen encefálico<sup>19</sup>.

El efecto del tratamiento con testosterona en esta área, es dudoso, con datos discordantes en diversos estudios.

### RECOMENDACIONES DE CUIDADO CLÍNICO

Debe existir un abordaje pluridisciplinar en el cuidado del paciente, incluyendo a pediatras endocrinólogos, endocrinólogos, logopedas, médicos de familia, psicólogos, andrólogos y urólogos.

Durante la niñez el problema más importante es el retraso del lenguaje y aprendizaje. En ocasiones se presenta con micropene que precisa terapia con pequeñas dosis de testosterona.

En la fase prepuberal, las deficiencias extragonadales (psicológicas y neurológicas) predominan sobre las endocrinas.

Describimos las principales actuaciones según la edad en la Tabla 1.

### Tratamiento hormonal

El tratamiento sustitutivo obvio debe ser la testosterona. El objetivo principal es inducir y mantener una virilización apropiada a la edad. Su administración ha demostrado aumentar la energía y el rendimiento muscular además de mejorar el humor, concentración y relaciones con los demás. Se aconseja su uso durante toda la vida para la prevención de osteoporosis, obesidad, síndrome metabólico y diabetes.

Todos los pacientes con SK deberían recibir testosterona aunque sus valores plasmáticos sean normales, siempre que las gonadotropinas estén elevadas. El tratamiento de los niños (inducción) merece especial atención, ya que debe ser administrado en progresión<sup>20</sup>.

Los testículos comienzan a aumentar durante la pubertad, aunque raramente superan los 6 ml, evidenciándose una discordancia entre el grado de desarrollo sexual y el tamaño de los testículos.

La terapia androgénica se debe iniciar una vez el diagnóstico de hipogonadismo ha sido establecido. Se debería realizar a una edad adecuada, dentro del margen de la pubertad normal (de media unos 12-13 años). Es preciso que la dosificación se adecue a los diferentes estadios puberales, aumentando la dosis de forma progresiva hasta la dosis adulta. Los objetivos del tratamiento son los siguientes:

- Inducir la aparición de los caracteres sexuales secundarios.
- Optimizar el crecimiento y proporciones corporales.
- Alcanzar una adecuada masa ósea.
- Reducir el riesgo cardiovascular.
- Inducir una maduración psicosocial normal.

En general se utilizan los esteres de testosterona parenterales, más que las formulaciones en parches (no comercializadas en España) o en gel. El esquema terapéutico es llegar en 3-4 años a la dosis adulta. En el caso de las sales de testosterona (enantato, cipionato o propionato este último de acción más corta), se inyectan cada 2-4 semanas iniciando con 50 mg y aumentando 50 mg al año hasta llegar a 250 mg. El problema fundamental de los preparados parenterales (además del dolor) es la variabilidad importante de los niveles de testosterona entre inyecciones. El tratamiento con gel no conlleva estas oscilaciones, aunque exige una aplicación diaria, y requerimientos en su aplicación que complican la aceptación y dificultan su adherencia.

La monitorización de la terapia se puede hacer midiendo los niveles de testosterona (las sales cipionato y enantato, a las dos semanas de la inyección), niveles de gonadotropinas (LH normal), los efectos clínicos (virilización), densidad mineral ósea y efectos adversos (niveles elevados de hematocrito, lípidos).

### Fertilidad

Los análisis histomorfológicos revelan que en el inicio de la adolescencia la mayoría de los niños con SK tienen células germinales en sus testes. El número de espermatogonias, sin embargo está marcadamente reducido y lo está más aún según progresa la pubertad. La diferenciación de las células germinales no se completa y se detiene en el estadio de espermatocito. Al parecer la espermatogonia tiene dificultades para entrar en meiosis y sufre apoptosis al inicio de la pubertad <sup>21</sup>.

Con la edad aumenta la fibrosis y la hialinización de los tejidos y aproximadamente sobre los 14 años en los testículos de los niños con SK se pueden observar enormes células de Leydig hiperplásicas. En ausencia de andrógenos su receptor se sitúa en el citoplasma de las células de Sertoli y además pocas células lo expresan <sup>22</sup>.

En resumen, todos estos datos expresan el proceso de degeneración testicular que se acelera en la

pubertad. Por este motivo los adultos con SK son considerados tradicionalmente como infértiles.

La única esperanza para la paternidad biológica de los pacientes con SK es la TESE combinada con la ISCI, cuyo éxito en diversos estudios alcanza el 40%. Nuevas técnicas (microdissección TESE) en la recuperación de esperma han mostrado porcentajes más elevados <sup>23</sup>. Ningún factor, hormonal o de imagen, predice el resultado de la técnica. La criopreservación de muestras de semen debería ser ofrecida a los niños antes de iniciar la terapia con testosterona. No hay que olvidar el riesgo de que la paternidad biológica en pacientes con SK puede asociar a fetos con anomalías cromosómicas sexuales o de los autosomas 13, 18 y 21.

### Bibliografía

1. Bojesen A, Juul S & Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88: 622-626.
2. Aksglaede L, Garn I, Hollegaard M, Hougaard D, Rajpert-De ME, Juul A. 2012. Detection of increased gene copy number in DNA from dried blood spot samples allows efficient screening for Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr* 101:561-563.
3. Ottesen AM, Aksglaede L, Garn I, Tartaglia N, Tassone F, Gravholt CH, Bojesen A, Sørensen K, Jørgensen N, Rajpert-De Meyts E, Gerdes T, Lind AM, Kjaergaard S, Juul A 2010 Increased number of sex chromosomes affects height in a nonlinear fashion: a study of 305 patients with sex chromosome aneuploidy. *Am J Med Genet A* 152A:1206-1212.
4. Ross MT, Grafham DV, Coffey AJ, Scherer S, McLay K, Muzny D, Platzer M, Howell GR, Burrows C, Bird CP, Frankish A, Lovell FL, Howe KL, Ashurst JL, Fulton RS, Sudbrak R, Wen G, Jones MC, Hurler ME, Andrews TD, Scott CE, Searle S, Ramser J, Whittaker A, Deadman R, Carter NP, Hunt SE, Chen R, Cree A, Gunaratne P, Havlak P, Hodgson A, Metzker ML, Richards S, Scott G, Steffen D, Sodergren E, Wheeler DA, Worley KC, *et al.* 2005 The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature* 434:325-337.
5. J. T. Manning, L. P. Kilduff and R. Trivers. Digit ratio (2D:4D) in Klinefelter's syndrome. *Andrology* 2013;1:94-99.
6. Rappold GA, Durand C, Decker E, Marchini A, Schneider KU. 2012. New roles of SHOX as regulator of target genes. *Pediatr Endocrinol Rev* 9:733-738.

7. Aksglaede L, Link K, Giwercman A, Jørgensen N, Skakkebaek N, and Juul A. 47,XXY Klinefelter Syndrome: Clinical Characteristics and Age-Specific Recommendations for Medical Management. *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)* 163C:55–63 (2013).
8. Bojesen A, Stochholm K, Juul S, and Gravholt CH. Socioeconomic Trajectories Affect Mortality in Klinefelter Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 2098–2104, 2011.
9. Bardsley MZ, Falkner B, Kowal K, Ross JL 2011 Insulin resistance and metabolic syndrome in prepubertal boys with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr* 100:866–870.
10. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. 2005b. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: A cohort study. *J Natl Cancer Inst* 97:1204–1210.
11. Sawalha AH, Harley JB, Scofield RH. 2009. Autoimmunity and Klinefelter's syndrome: When men have two X chromosomes. *J Autoimmun* 33:31–34.
12. Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, Gosden LV, Rosenwaks Z, Schlegel PN 2009 Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *J Urol* 182:1108–1113.
13. Aksglaede L, Petersen JH, Main KM, Skakkebaek NE, Juul A. High normal testosterone levels in infants with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2007;157:345–350.
14. Cabrol S, Ross JL, Fennoy I, Bouvattier C, Roger M, Lahlou N. 2011. Assessment of Leydig and Sertoli cell functions in infants with nonmosaic Klinefelter syndrome: Insulin-like peptide 3 levels are normal and positively correlated with LH levels. *J Clin Endocrinol Metab* 96:e746–e753.
15. Rey RA, Gottlieb S, Pasqualini T, Bastida MG, Romina P Grinspon RP, Campo SM, Bergadá I. Are Klinefelter boys hypogonadal?. *Acta Paediatr* 2011;100:830–838.
- 16.- Aksglaede L and Juul A. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *Eur J Endocrinol* 2013;168:67–76.
17. Messina MF, Sgro DL, Aversa T, Pecoraro M, Valenzise M and De Luca F. A Characteristic Cognitive and Behavioral Pattern as a Clue to Suspect Klinefelter Syndrome in Prepubertal Age. *J Am Board Fam Med* 2012;25:745–749.
18. Ross JL, Roeltgen DP, Kushner H, Zinn AR, Reiss A, Zeger Bardsley M, McCauley E and Taglia N. Behavioral and Social Phenotypes in Boys With 47,XXX Syndrome or 47,XXY Klinefelter syndrome. *Pediatrics* 2012;129:769–778.
19. Giedd JN, Clasen LS, Wallace GL, et al. XXY(Klinefelter syndrome): a pediatric quantitative brain magnetic resonance imaging case-control study. *Pediatrics*. 2007;119(1):232.
20. Bertelloni S, Baroncelli GI, Garofalo P and Cianfarani S. Androgen Therapy in Hypogonadal Adolescent Males. *Horm Res* 2010;74:292–296.
21. Oates RD. The natural history of endocrine function and spermatogenesis in Klinefelter syndrome: what the data show. *Fertility and Sterility* 2012;98:266–273.
22. Wikström AM, Dunkel L. Klinefelter syndrome. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 25 (2011): 239–250.
23. Mehta A, and Darius A. Paduch DA. Klinefelter syndrome: an argument for early aggressive hormonal and fertility management. *Fertil Steril*, 2012;98:274–83.

## COMUNICACIONES ORALES

# 36 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Sevilla, 14-16 de Mayo de 2014

## PREMIOS

### O1/d2-001 *Crecimiento*

#### PROTEOMA SÉRICO DIFERENCIAL EN EL RECIÉN NACIDO PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL.

MD Ruiz González <sup>1</sup>, MD Cañete Vázquez <sup>2</sup>, JL Gómez-Chaparro Moreno <sup>3</sup>, JL López Barea <sup>3</sup>, R Cañete Estrada <sup>4</sup>.

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

<sup>(2)</sup> Grupo PAIDI CTS-329. Universidad de Córdoba (IMIBIC). <sup>(3)</sup> Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Campus Rabanales, Universidad de Córdoba. <sup>(4)</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Universitario. Reina Sofía, Córdoba.

#### Introducción:

El Recién Nacido (RN) Pequeño para la Edad Gestacional (PEG) puede presentar comorbilidades a largo plazo que influyen en su metabolismo, crecimiento y desarrollo. Aunque desconocemos su proteoma sérico, la expresión alterada del perfil proteómico de RN-PEG podría aportar información de su fisiopatología y revelar biomarcadores de complicaciones postnatales.

#### Objetivo:

Comparar el proteoma sérico de RN-PEG y de peso adecuado (AEG), estratificados en tres grupos según edad gestacional (EG).

#### Población y Método:

Incluimos 43 RN-PEG y 45 RN-AEG divididos en 3 grupos (15 PEG/15 AEG, salvo gr1 con 13 PEG): gr1, 29-32 semanas; gr2, 33-36 semanas; gr3,  $\geq 37$  semanas. Criterios de inclusión: firma de consentimiento informado, peso al nacimiento < p10 (cur-

vas Carrascosa) y ausencia de anomalía genética, malformación o infección congénita. Se tomaron 3 muestras: nacimiento, 7-10 y 28-30 días. Por técnicas proteómicas (2DE-PAGE) se valoró la expresión diferencial de las proteínas, el análisis de los spots se realizó con el software Proteomweaver v 4.0. y la identificación de las proteínas por MALDI-TOF/TOF.

#### Resultados:

Encontramos diferencias en la expresión de 9 proteínas, siendo identificadas 8. Lisofosfolipidoaciltransferasa-7 (LPIAT1), presente en RN PEG de todos los grupos y momentos estudiados. Modificador pequeño-3 relacionado con ubiquitina (SUMO3) y Apolipoproteína-L1 (APOL1), presentes en RN AEG de gr1 y 3, respectivamente, en los tres tiempos estudiados. Ig-Lambda-6 cadena-C (IGLC6) y Beta-defensina (DEFB108A) aparecen en RN-AEG (nacimiento y semana). La expresión de Ig-Lambda-2-cadena-C (IGLC2) está retrasada en RN-AEG a la semana y en RN-PEG al mes de vida. Keratina-tipo-I-citoesquelética-9 (KRT9) muestra igual patrón sólo en el gr1. Proteína-51 con un dominio superenrollado (CCDC51), exclusiva del gr3, presente en todas las determinaciones en RN-AEG y solo al nacimiento en RN-PEG.

#### Conclusiones:

Hay cambios significativos, entre los grupos de RN-AEG y -PEG en los diferentes momentos de la determinación y de EG, en la expresión de proteínas implicadas en la síntesis de fosfolípidos, ubiquitinación de proteínas, transporte lipídico, actividad antimicrobiana y respuesta innata inmune. En RN-PEG, la expresión de LPIAT1 podría ser una respuesta adaptativa para proteger al cerebro de un ambiente fetal adverso.

## O1/d2-002 Crecimiento

### ESTUDIO RETROSPECTIVO SOBRE LA RESPUESTA CLÍNICA Y METABÓLICA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO DURANTE 3 AÑOS EN NIÑOS NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG): ESTUDIO GH-RAST.

Jl Labarta Aizpún, E Mayayo Dehesa, A De Arriba Muñoz, M Ferrer Lozano, A Ferrández-Longás, Grupo colaborativo GH-RAST.

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

#### Introducción:

La edad cronológica (EC) al inicio del tratamiento y la dosis de rhGH son factores predictivos importantes en la respuesta al tratamiento en niños PEG con talla baja.

#### Objetivo:

Evaluar la respuesta clínica y metabólica en niños PEG tras 3 años de tratamiento.

#### Material y Métodos:

Estudio observacional retrospectivo-multicéntrico en 307 PEG (155 varones (V), 152 mujeres (M)) tratados con rhGH durante 3 años en 13 hospitales españoles. Variables analizadas: datos auxológicos (talla (T), IMC, edad ósea) y metabólicos (glucosa, insulina, HOMA, colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, IGF-I e IGFBP-3) al inicio (i) del tratamiento (n=307) y durante las visitas anuales 1º (n=305), 2º (n=302) y 3º años (n=302). Se realiza un análisis descriptivo de la muestra y comparativo por grupos en función de ECi (<4 años, 4-8 años, 8-12 años, >12 años), sexo, estadio puberal/prepuberal (i) y secreción de GH (hiposecretor GH<10ng/ml n=72 y normosecretor GH>10ng/mL n=138). Estudio estadístico (p<0.05) mediante SPSSV17.0.

#### Resultados:

T padres: 168.9±8cm. T madres: 156.9±6.2cm. Edad gestacional 37.5±3.2 semanas, peso RN -2.0±0.8SDS, longitud RN -2.4±1.1SDS. ECi del tratamiento 7.1±2.8 años (93% en estadio prepuberal y 7% puberal). Dosis media inicial: 0.3±0.9 mg/kg/día. T (i) -2.7±0.8SDS, 1º a -2.0±0.8SDS,

2º a -1.6±0.7SDS y 3º a -1.36±0.8SDS; EO/EC (i) 0.72, 1º a 0.81, 2º a 0.86 y 3º a 0.9. Se observa una ganancia significativa de talla a los 3 años de tratamiento en la muestra global y en los subgrupos analizados. No se encuentran diferencias significativas en la ganancia de talla (T3ºa-T(i)SDS) en los diferentes subgrupos analizados. La ganancia de talla fue inferior en los pacientes con EC (i) >8 a, en el 1º y 2º a (Tabla 1). Se ha observado un incremento significativo del HOMA durante el tratamiento; descenso significativo de LDL a los 3 años, incremento de HDL a los 2 años y aumento significativo de triglicéridos. Los niveles de IGF-I se ajustaron a la normalidad.

#### Conclusiones:

La edad de inicio es un importante factor predictor de la respuesta con rhGH durante los primeros años de tratamiento. El tratamiento es bien tolerado y muestra una modificación significativa de los parámetros metabólicos estudiados.

## O1/d2-003 Metabolismo y Nutrición

### ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN NIÑAS CON PUBERTAD PRECOZ CENTRAL (PPC) TRATADAS CON ANÁLOGOS DE GNRH EN EL REGISTRO PUBERE DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA (SEEP)

R. Corripio Collado<sup>1</sup>, L. Soriano Guillén<sup>2</sup>, R. Cañete Estrada<sup>3</sup>, L. Castro Feijóo<sup>4</sup>, A. Escribano Muñoz<sup>5</sup>, R. Espino Aguilar<sup>6</sup>, F.J. Herrero Espinet<sup>7</sup>, Jl. Labarta Aizpún<sup>8</sup>, J. Argente Oliver<sup>9</sup>

(<sup>1</sup>) Hospital de Sabadell. Corporació Parc Taulí/Unidad Endocrinología Pediátrica. (<sup>2</sup>) Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid. (<sup>3</sup>) Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. (<sup>4</sup>) Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña. (<sup>5</sup>) Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. (<sup>6</sup>) Hospital Universitario de Valme. Sevilla. (<sup>7</sup>) Hospital St. Jaume de Calella. Barcelona. (<sup>8</sup>) Hospital Miguel Servet. Zaragoza. (<sup>9</sup>) Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid.

Existen datos discordantes sobre la influencia del tratamiento con análogos de GnRH en la evolución del Índice de Masa Corporal (IMC) en niñas afectas de pubertad precoz central (PPC).

#### Objetivo:

Evaluación del IMC en SDS (Z-scores) al diagnóstico y a lo largo del tratamiento con análogos de GnRH hasta la talla adulta. Material y métodos Criterios de inclusión: niñas con pubertad precoz central nacidas a partir de 1992, en los que el diagnóstico se realizó antes de los 8 años, con edad ósea (EO) > EC mínimo un año y pico de LH en test de LHRH > 7 U/L. Valoración del IMC-SDS al diagnósti-

		Ganancia de talla SDS respecto a la visita previa en función de la EC			
		< 4 años	4 – 8 años	>8 – 12 años	> 12 años
Año 1	N	19	182	88	14
	Mediana	0,90	0,80	0,58	0,60
	Percentil 25	0,42	0,45	0,30	0,15
	Percentil 75	1,34	1,15	0,85	0,98
	P_valor	0,000			
Año 2	N	19	180	89	14
	Mediana	0,48	0,39	0,24	0,56
	Percentil 25	0,36	0,17	0,10	0,49
	Percentil 75	0,72	0,65	0,44	0,79
	P_valor	0,000			
Año 3	N	19	178	89	13
	Mediana	0,20	0,25	0,22	0,36
	Percentil 25	-0,18	-0,05	0,07	0,27
	Percentil 75	0,42	0,47	0,44	0,61
	P_valor	0,155			

co y en las siguientes revisiones tras el diagnóstico: 6, 12, 24, 36, 48 y 72 meses. Asimismo, también se evaluó el IMC-SDS cuando se alcanzó la talla adulta. Para valorar la posible influencia del tratamiento con análogos de GnRH sobre el IMC-SDS a lo largo del tiempo se utilizó el test ANOVA de mediciones repetidas con el paquete informático SPSS versión 21.

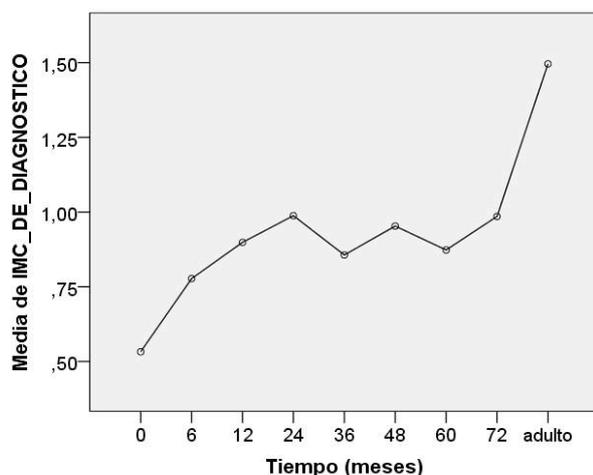
#### Resultados:

Hemos analizado los datos de 393 niñas (19,9 % adoptadas) de las cuales se dispone seguimiento a los 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72 meses y talla adulta de 304,257,223,180,67,39,33 y 30 niñas, respectivamente.

El análisis de la varianza para mediciones repetidas en las niñas mostró un incremento del IMC-SDS durante el tratamiento de  $0,39 \pm 0,66$  (IC95%: 0,31 a 0,47). Al alcanzar la talla adulta (n=30) el IMC es de  $1,42 \text{ SDS} \pm 1,3$  siendo  $0,62 \text{ SDS} \pm 1,41$  superior al del diagnóstico (IC 95%: 0,12-1,12).

#### Conclusión preliminar:

Durante el tratamiento con análogos de GnRH las niñas experimentan un incremento significativo de su IMC, que persiste tras interrumpir el tratamiento y alcanzar la talla adulta.



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

### EL COACTIVADOR DE CREB 3 (CRTC3) SOLUBLE: UNA NUEVA ADIPOQUINA ASOCIADA A LA OBESIDAD INFANTIL

A. Prats Puig <sup>1</sup>, P. Soriano Rodríguez <sup>2</sup>, G. Oliveras Serrat <sup>3</sup>, F. Díaz Roldán <sup>1</sup>, G. Carreras Badosa <sup>1</sup>, L. Ibáñez Toda <sup>4</sup>, J. Bassols Casadevall <sup>1</sup>, T. Puig Miquel <sup>3</sup>, A. López Bermejo <sup>1</sup>.

(<sup>1</sup>) Instituto de Investigación Biomédica de Girona, (<sup>2</sup>) Hospital de Figueres. Figueres, (<sup>3</sup>) Universitat de Girona. Girona, (<sup>4</sup>) Hospital Sant Joan de Déu y CIBERDEM. Barcelona.

#### Introducción:

El CRTC3 es el coactivador de CREB más abundante en adipocitos y promueve la obesidad al atenuar la actividad catecolaminérgica en estas células. Los ratones con silenciamiento de CRTC3 son resistentes a la obesidad inducida por dieta hipercalórica. Hasta el momento no se ha demostrado la presencia de CRTC3 en sangre ni su utilidad como marcador de obesidad en humanos.

#### Material y Métodos/objetivos:

Nuestros objetivos fueron 1) determinar si el CRTC3 es una proteína soluble secretada por el tejido adiposo 2) detectar y cuantificar la proteína en suero de pacientes pediátricos 3) estudiar su relación con variables metabólicas. Para estudiar la secreción de CRTC3 se utilizaron explantes de tejido adiposo subcutáneo y visceral de 12 niños prepúberales sanos tras cirugía abdominal. Mediante inmunoblot y ELISA se investigó y cuantificó la concentración de CRTC3 en el medio de cultivo de explantes de tejido adiposo y además en el suero de 211 niños prepúberales (102 niños y 109 niñas; edad media 7 años; 19% con sobrepeso u obesidad). En estos últimos se estudió de manera transversal (7 años de edad) la correlación del CRTC3 sérico con el índice de masa corporal (IMC), perímetro abdominal, tensión arterial sistólica (TAS) y adiponectina de alto peso molecular (APM), y de manera longitudinalmente la correlación del CRTC3 sérico a los 7 años de edad con diversos parámetros metabólicos a los 10 años (n=115).

#### Resultados:

El CRTC3 fue claramente detectable en medio de cultivo de tejido adiposo y en el suero de niños. Las concentraciones séricas de CRTC3 fueron mayores en niños con mayor IMC ( $p=0,001$ ), perímetro abdominal ( $p=0,003$ ), TAS ( $p=0,007$ ) y menor adiponectina de APM circulante ( $p=0,003$ ). En el estudio longitudinal, las concentraciones de CRTC3 a los 7 años se asociaron significativamente con los cambios del valor Z de IMC ( $\beta=0,327$ ;  $p=0,001$ ;  $R^2=0,114$ ) y de adiponectina de APM ( $\beta=-0,271$ ;  $p=0,014$ ;  $R^2=0,101$ ) entre los 7 y 10 años de edad.

#### Conclusiones:

En niños prepúberales, el CRTC3 es detectable en suero, en parte, por la secreción por el tejido adiposo. Altas concentraciones de CRTC3 se asocian con un perfil metabólico desfavorable. Sugerimos que el CRTC3 soluble es una nueva adipoquina asociada a la obesidad infantil.

#### O1/d2-005 Diabetes

### ESTUDIO DE ESTACIONALIDAD EN LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN ARAGÓN. INFLUENCIA DE FACTORES

## CLIMATOLÓGICOS Y MICROBIOLÓGICOS.

S. Conde Barreiro <sup>1</sup>, M. Rodríguez Rigual <sup>2</sup>, M.G. Bueno Lozano <sup>3</sup>, M. Ferrer Lozano <sup>2</sup>, G.M. Lou Francés <sup>2</sup>, M. Omeñaca Terés <sup>2</sup>, B. González Pelegrín <sup>4</sup>, M.P. Rodrigo Val <sup>4</sup>.

<sup>(1)</sup>Centro de Salud de Barbastro (Huesca), <sup>(2)</sup>Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. <sup>(3)</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. <sup>(4)</sup>Hospital de Barbastro. Barbastro, <sup>(5)</sup>Dirección General de Salud Pública del Gobierno de Aragón. Zaragoza.

### Introducción:

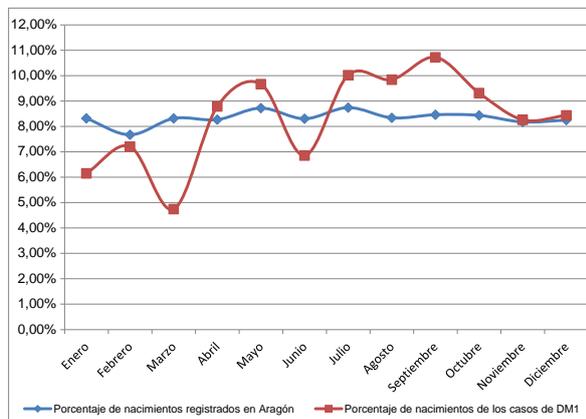
Los registros estandarizados de Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) permiten monitorizar la incidencia de la enfermedad en regiones geográficas concretas, conocer las características de los casos diagnosticados y estudiar la posible influencia de factores ambientales y genéticos en la incidencia de la enfermedad.

### Material y Métodos:

Estudio de la estacionalidad al diagnóstico y al nacimiento de los pacientes incluidos en el Registro de Diabetes Mellitus Tipo 1 en Menores de 15 años en Aragón entre el 1 de enero de 1991 y el 31 de diciembre de 2010. Cálculo de los Índices de Variación Estacional mediante el método de las medias móviles. Estudio de correlación entre el número de casos de DM1 y los datos climatológicos (temperatura media y pluviometría) registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010. Estudio de correlación entre el número de casos de DM1 y el número de aislamientos de enterovirus en diferentes muestras biológicas realizados en el laboratorio de microbiología de referencia de la comunidad autónoma durante el periodo 1995-2010.

### Resultados:

Se incluyeron los datos correspondientes a 569 pacientes diagnosticados de DM1 durante el periodo de estudio. Se observó un patrón de estacionalidad al diagnóstico (mayor número de casos diagnosticados en otoño e invierno) y al nacimiento (mayor número de nacimientos de los pacientes afectados de



DM1 durante los meses de verano), siendo este patrón de nacimientos diferente al de los nacimientos registrados en la comunidad autónoma durante el periodo de estudio ( $p=0,035$ ). No se observaron correlaciones significativas entre el número anual/mensual de casos y los factores microbiológicos y climatológicos estudiados.

### Conclusiones:

Existe un patrón de estacionalidad al diagnóstico y al nacimiento de los pacientes diagnosticados de DM1 en Aragón, probablemente originado por la existencia de factores ambientales. No se ha demostrado la influencia de factores climatológicos ni de infecciones por enterovirus en la incidencia de DM1 en Aragón.

### O1/d2-006 Diabetes

## FACTORES RELACIONADOS CON LA VARIABILIDAD GLUCÉMICA Y EL CONTROL METABÓLICO EN NIÑOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM1) EN TRATAMIENTO CON INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA DE INSULINA (ISCI)

A. Beisti Ortego, M. Ferrer Lozano, G. Lou Francés, M. Rodríguez Rigual.

Hospital Universitario Miguel Servet/Endocrinología Pediátrica, Zaragoza.

### Objetivos:

La variabilidad glucémica tiene un importante papel en el desarrollo de las complicaciones microvasculares y es considerada un marcador de calidad del control metabólico en pacientes DM1. Nuestro objetivo es medir la variabilidad glucémica en un grupo de pacientes con DM1 en tratamiento con ISCI y evaluar los factores que influyen en ella.

### Material y Métodos:

26 pacientes DM1 con ISCI (17 mujeres), edad  $12,4 \pm 4,8$  años, duración de la diabetes  $7,5 \pm 4,1$  años y HbA1C  $7,6 \pm 0,7\%$ . Se descargaron simultáneamente los datos del glucómetro e infusor en cada visita trimestral, se analizaron 162 descargas. De los infusores se registraron dosis total de insulina, proporción basal/bolus y número de bolus diarios. Del perfil glucémico del mes previo se registraron el número de glucemias diarias, glucemia media, desviación standard (DS), *High Blood Glucose Index* (HBGI) y *Low Blood Glucose Index* (LBGI). Según su riesgo de variabilidad los pacientes fueron clasificados en bajo riesgo ( $HBGI \leq 10$  y  $LBGI \leq 2,5$ ) y alto riesgo ( $HBGI > 10$  o  $LBGI > 2,5$ ). El número de bolus y glucemias diarias, la edad y el tiempo de evolución de la diabetes se correlacionaron con HbA1C, glucemia media, DS, HBGI y LBGI.

### Resultados:

Glucemia media:  $171,2 \pm 29,8$  mg/dl, DS:  $79,3 \pm 16,2$ ,

HBGI: 10.5±4.9, LBGI: 2.3±4.6. Bolus diarios: 5.2 ±1.6, dosis de insulina: 0.7 ±0.1 U/kg/d, % basal: 48.8±9.8, % bolus: 50.8 ±9.1. Se encontró una correlación significativa negativa entre número de bolus y de glucemias diarias con HbA1C, glucemia media y variabilidad: DS y HBGI ( $p < 0.05$ ). La edad y mayor duración de la diabetes se correlacionaron con mayores HbA1C y variabilidad (DS) así como con riesgo aumentado de hiperglucemia (HBGI) ( $p < 0.05$ ). Los pacientes con bajo riesgo de variabilidad mostraron HbA1C y DS menores, mayor proporción de dosis en bolus y eran menores que los pacientes con mayor labilidad ( $p < 0.001$ ).

#### Conclusiones:

El número de bolus y la frecuencia de glucemias diarias son fundamentales en la reducción de la variabilidad y la mejora del control metabólico en pacientes DM1 con ISCI. Es importante intensificar la educación en estos términos para optimizar el tratamiento, especialmente en adolescentes y pacientes con una mayor duración de la enfermedad.

#### O1/d2-007 Tiroides

### LA SECUENCIACIÓN MASIVA DE GENES TIROIDES REVELA DEFECTOS POLIGÉNICOS FUNCIONALES EN EL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

M. García<sup>1</sup>, A. Iglesias<sup>1</sup>, P.S. Ventura<sup>2</sup>, J. Pozo<sup>3</sup>, M. Clemente<sup>4</sup>, M. Albusu<sup>4</sup>, L. Audí<sup>4</sup>, I. González Casado<sup>5</sup>, M. Polak<sup>6</sup>, J.C. Moreno<sup>1</sup>.

<sup>(1)</sup> Instituto de Genética Médica y Molecular (IN-GENM). Hospital Universitario La Paz, Madrid.

<sup>(2)</sup> Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Nens, Barcelona. <sup>(3)</sup> Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. <sup>(4)</sup> Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>(5)</sup> Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(6)</sup> Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.

El hipotiroidismo congénito (HC) se describe clásicamente como una enfermedad monogénica. Sin embargo, modelos de ratón con deleciones heterocigotas de dos factores de transcripción (NKX2.1 y PAX8) presentan un hipotiroidismo que no tienen ratones con defecto en un solo gen. Esto apoya un origen multigénico del hipotiroidismo, no corroborado en humanos.

#### Objetivo:

Investigar un posible componente poligénico en el hipotiroidismo congénito mediante secuenciación masiva.

#### Pacientes y Métodos:

Caracterización clínica y genética de 4 familias con dishormonogénesis tiroidea. PCR y Secuenciación

Sanger (SS) de los genes TPO, TG, DUOX2 y DUOXA2. Secuenciación masiva (SM) de un panel de 18 genes tiroideos en 2/4 familias. Estudio funcional *in vitro* de generación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y predicción *in silico* de patogenicidad.

#### Resultados:

En la familia 1, dos hermanas consanguíneas detectadas en cribado neonatal con TSH muy elevadas (>500 mU/L) presentaron ambas una mutación homocigota en TG (p.R296X). Adicionalmente, portan una mutación en TPO (p.G667S) en heterocigosis y homocigosis respectivamente.

En otra familia consanguínea, dos hermanos con TSH neonatal > 200 mU/L, TG elevada y descarga con perclorato positiva (100%). Un hermano presentó una mutación homocigota en TPO (756fsX75) y otra heterocigota en DUOX2 (p.K530X), mientras su hermano portaba ambas en heterocigosis.

En la tercera familia, un paciente con bocio congénito, T4L de 0,3 ng/dl y TG <0.1ng/ml reveló una mutación heterocigota en TG (p.R296X). Adicionalmente, la SM detectó una deleción del exón 16 de TG y una mutación en DUOX2 (p.V1035M) predicha como patogénica.

Por último, dos hermanas con bocio puberal eutiroides y descarga positiva (25%) portaban ambas una mutación heterocigota patogénica en TPO (p.N425S). Adicionalmente, una de ellas tiene una mutación heterocigota en DUOXA2 (p.G294E) que reduce al 50% la generación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, mientras la otra presenta un bloque de tres cambios en DUOX2 (H678R, R701Q, P982A) en homocigosis.

#### Conclusiones:

La SM anticipa cambios de paradigma en la relación fenotipo-genotipo del HC. En dishormonogénesis, no son infrecuentes mutaciones adicionales a las esperables en genes candidatos, que no se estudiarían/detectarían por SS. Las mutaciones en genes que cooperan en la misma función pueden ser responsables de diferencias fenotípicas hasta ahora sin explicación causal.

#### O1/d2-008 Displasias óseas

### OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA. REVISIÓN DE NUESTRA EXPERIENCIA EN RELACIÓN CON EL DIAGNÓSTICO, EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO.

P. Caudevilla Lafuente, A. Beisti Ortego, C. Fuertes Rodrigo, M. López Ubeda, A. De Arriba Muñoz, S. Izquierdo Alvarez, M. Ferrer Lozano, JI. Labarta Aizpún.

Hospital Universitario Miguel Servet (Servicio de Pediatría). Zaragoza

### Introducción:

La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad genética que afecta al colágeno tipo I con importante variabilidad clínica.

### Objetivos:

Analizar características clínicas, radiológicas, genéticas y evolutivas en los pacientes controlados en nuestra Unidad.

### Material y Métodos:

Estudio retrospectivo observacional de 31 casos diagnosticados de OI (35,5%varones, 64,5%muje- res); 24niños, 7adultos. Variables estudiadas: (au- xología, fracturas, deformidades, densidad mineral ósea (DMO)), bioquímicas (biopsia de piel), gené- ticas, y evolutivas (espontánea y tras tratamiento).

### Resultados:

Las características clínicas aparecen en la Tabla 1. Estudio genético realizado en 21 pacientes (OI tipo I 72,7%, tipo II 100%, tipo III 33,3%, tipo IV 57,1%, tipo VIII 100%), confirmativo en 12 de ellos (36,8% OI tipo I, 33,3% tipo III, 42,8% tipo IV, 100% tipo VIII).

Los genes afectados han sido: OI tipo I COL1A1 31,6%, COL1A2 5,3%, tipo III 33,3% COL1A1/CR- TAP, tipo IV COL1A1 14,3%, COL1A2 28,6%, tipo VIII LEPRE1 100%. En 5 pacientes con estudio ge- nético negativo, el estudio bioquímico del colágeno tipo I (biopsia de piel) fue patológico.

El modo de herencia más frecuentemente observa- do en OI tipo I es autosómico dominante (47,4%), en tipo III y IV autosómico recesivo o mutación *de novo* (100% tipo III y 42,8% tipo IV) y en tipo II y VIII autosómico recesivo (100%).

Se ha administrado pamidronato a 11 pacientes (6 asociando hormona de crecimiento): OI tipo I 27,3%, tipo II 9%, tipo III 27,3%, tipo IV 27,3%, tipo VIII 9%, objetivándose mejoría clínica (reducción dolor óseo, disminución irritabilidad) y reducción de fracturas. Su última DMO por DEXA (SDS): -0,13 en OI tipo I, -1,25 en tipo III, -1,05 en tipo IV y por ultrasonidos (SDS): -1,41 en tipo I, -1,57 en tipo III y -0,19 en tipo IV.

### Conclusiones:

La OI se comporta como una enfermedad hetero- génea de gran variabilidad clínica. Se ha observado correlación entre severidad clínica y afectación del crecimiento. La existencia de casos con estudio ge- nético negativo y bioquímico positivo indicaría que la presencia de mosaicismos puede ser más frecuente de lo esperado. Los pacientes que han recibido trata- miento farmacológico presentan disminución de inci- dencia de fracturas y dolor óseo, y aumento de DMO.

## Crecimiento

### O2/d2-009

#### IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES EN EL GEN NPR2 EN PACIENTES CON TALLA BAJA

A. Hisado Oliva <sup>1</sup>, S. Benito Sanz <sup>1</sup>, A. Belinchón <sup>1</sup>, E. Vallespín <sup>1</sup>, A. del Pozo <sup>1</sup>, A.C. Barreda Bonis <sup>2</sup>, J. Ramírez <sup>3</sup>, C. Luzuriaga <sup>4</sup>, I. González Casado <sup>2</sup>, A. Campos Barros <sup>1</sup>, K.E. Heath <sup>1</sup>.

<sup>(1)</sup> Instituto de Genética Médica y Molecular (IN- GEMM), Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), IdiPAZ y CIBERER, ISCIII. Madrid. <sup>(2)</sup>Servicio de Endocrinología Pediá- trica, Hospital Universitario La Paz, UAM. Madrid. <sup>(3)</sup> Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de He- nares, <sup>(4)</sup> Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, San- tander.

### Introducción:

La discondrosteosis de Léri-Weill (DLW) se carac- teriza por talla baja desproporcionada debido a un acortamiento mesomélico de las extremidades y por la deformidad de Madelung. Aproximadamente el 70% de los casos se pueden explicar por altera- ciones del gen SHOX o sus regiones reguladoras, mientras que se desconoce el defecto molecular del 30% restante. Recientemente, se identificaron mutaciones en heterocigosis en el gen NPR2 (*Na- triuretic Peptide Receptor-2*) en 3 pacientes con talla baja idiopática (6%), uno de ellos presentaba talla baja desproporcionada.

	TAMAÑO MUESTRAL	LONGITUD RECIEN NACIDO (SDS)	PESO RECIEN NACIDO (SDS)	PERIMETRO CEFALICO RECIEN NACIDO (SDS)	EDAD 1ª FRACTURA				TOTAL FRACTURAS (MEDIA)	DEFORMIDADES VERTEBRALES	DEFORMIDADES HUESOS LARGOS	DMO MEDIA (DEXA)	DMO MEDIA (US)	TALLA AL DIAGNOSTICO (SDS)	PESO AL DIAGNOSTICO (SDS)	ULTIMA TALLA (SDS)	ULTIMA VELOCIDAD CRECIMIENTO (SDS)
					perinatal	< 1 año	< 3 años	> 3 años									
OI TIPO I*	N=19 (61,3%)	-0,08	-0,07	-0,2	0	26,30%	23,60%	36,80%	5,3±7,2	15,80%	0%	-2,28	-1,98	-0,4	0,3	-0,4	0
OI TIPO II	N=1 (3,2%)	-5,74	-1,53	-1,08	100%	0%	0%	0%	18	100%	100%	NO DATOS	NO DATOS	-5,74	-1,53	-1,08	NO DATOS
OI TIPO III	N=3 (9,7%)	-2,3	0,07	-0,8	100%	0%	0%	0%	19,3±10,5	100,00%	100,00%	NO DATOS	NO DATOS	-2,3	0,07	-5,9	-2,4
OI TIPO IV**	N=7 (22,6%)	-0,9	-0,2	-0,6	28,60%	28,60%	28,60%	0%	14,4±20	85,70%	71,40%	-4,6	NO DATOS	-0,9	-0,2	-2,7	-0,7
OI TIPO VIII	N=1 (3,2%)	NO DATOS	-0,35	NO DATOS	100%	0%	0%	0%	7	100%	100%	NO DATOS	NO DATOS	NO DATOS	-0,35	NO DATOS	NO DATOS

Tabla 1

### Cohorte y Métodos:

Nuestro objetivo fue buscar si mutaciones en el gen NPR2 están presentes en nuestra cohorte de pacientes con DLW o sospecha de tenerla sin defecto molecular conocido (n=87). La búsqueda de mutaciones se hizo mediante secuenciación masiva (*Next-generation sequencing*) usando un panel de genes implicados en displasias esqueléticas (HaloPlex, Agilent) y la plataforma MiSeq (Illumina) o mediante *High resolution melting* y secuenciación. El análisis de la patogenicidad de los cambios se realizó usando el software Alamut V2.3-6.

### Resultados:

Hemos identificado cuatro nuevas mutaciones en heterocigosis en NPR2: exón 10: c.1641\_1643del (p.Val548del); exón 19: c.2759G>A (p.Gly920Asp), exón 20: c.2972A>G (p.Glu991Gly) y una en exón 21: c.3058C>T (p.Arg1021Trp). Estos cambios no han sido observados en ningún control de 1.000 genomes o *Exome Variant Server*. El análisis *in silico* de ellas indica que los cuatro cambios afectan a aminoácidos altamente conservados y nos sugiere que las tres mutaciones sin sentido son probablemente patogénicas, por otro lado la patogenicidad de la delección es desconocida. Además hemos confirmado la cosegregación de la mutación p.Glu991Gly en los tres miembros familiares afectados.

### Conclusiones:

1) Mutaciones en heterocigosis del gen NPR2 han sido identificadas en 4,6% de los pacientes de nuestra cohorte de DLW o sospecha de tenerla; 2) Dos de los cuatro probandos y familiares de los otros dos presentan talla baja desproporcionada pero con ausencia de Madelung; 3) En un futuro llevaremos a cabo estudios de cosegregación y funcionales para demostrar la patogenicidad de los cambios encontrados; 4) Aconsejamos la búsqueda de mutaciones en el gen NPR2 en pacientes con talla baja desproporcionada o DLW sin defectos en SHOX.

### O2/d2-010

#### MUTACIONES EN HETEROZIGOSIS DE IGF1R REPRESENTAN UNA CAUSA FRECUENTE DE HIPOCRECIMIENTO ARMÓNICO ASOCIADO A RESISTENCIA PARCIAL A IGF1

A. Campos Barros<sup>1</sup>, A. Gómez Núñez<sup>1</sup>, I. González Casado<sup>2</sup>, L. Salamanca Fresno<sup>2</sup>, S. García Miñaur<sup>1</sup>, P. Ros Pérez<sup>3</sup>, MV. Borrás Pérez<sup>4</sup>, L. Audí Parera<sup>5</sup>, J. Rosell Andreo<sup>6</sup>, D. de Sotto Martín<sup>7</sup>, B. García Cuartero<sup>8</sup>, A. González Vergaz<sup>9</sup>, J. Cruz Rojo<sup>9</sup>, L. Garzón<sup>9</sup>, ME Gallego Gómez<sup>9</sup>.

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario La Paz, INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), IdiPAZ, UAM, y CIBERER (U753), ISCIII, Madrid. <sup>(2)</sup>Servicio de En-

doctrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(3)</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Mahadahonda, Madrid <sup>(4)</sup>Endocrinología Pediátrica, Hosp. General de Granollers, Barcelona. <sup>(5)</sup>Servicio de Pediatría, Hosp. Vall de Hebrón, VHIR, CIBERER (U712), ISCIII, Barcelona. <sup>(6)</sup>Sección de Genética, Hosp. Universitari, Son Espases, Palma de Mallorca. <sup>(7)</sup>Endocrinología Pediátrica, Hosp. Universitari Son Espases, Palma de Mallorca. <sup>(8)</sup>Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hosp. Universitario Severo Ochoa, Madrid. <sup>(9)</sup>Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hosp. Universitario 12 de Octubre, Madrid.

El síndrome de resistencia a IGF1 (SR-IGF1) se caracteriza por retraso del crecimiento intrauterino y postnatal con niveles disminuidos, normales o supranormales de IGF-I e IGFBP3, microcefalia acompañada de rasgos dismórficos y déficit intelectual variable. SR-IGF1 está causado por anomalías genómicas o mutaciones que afectan al gen IGF1R (15q26.3), codificante del receptor de IGF1.

### Objetivo:

Investigar la incidencia de defectos moleculares en el gen IGF1R, en una cohorte de pacientes con hipocrecimiento armónico sin defecto molecular conocido.

### Sujetos de estudio:

46 pacientes nacidos con bajo peso y talla para edad gestacional (SGA) y/o hipocrecimiento armónico postnatal sin defecto molecular conocido.

### Estudios moleculares:

Rastreo mutacional de las secuencias codificantes, transiciones intrón/exón y secuencias reguladoras de los genes IGF1 e IGF1R mediante HRM y secuenciación; análisis de delecciones/duplicaciones de la región 15q26.3 mediante MLPA y aCGH.

### Resultados:

Se identificaron un total de 8/46 (17,4%) pacientes con alteraciones en el gen IGF1R (ver Tabla 1). Dos presentaron delecciones *de novo* en heterocigosis de la región 15q26.2-26.3, que incluye a IGF1R. Los 6 restantes presentaron 5 mutaciones diferentes en heterocigosis (4 no descritas), 4 de las cuales afectan a aminoácidos filogenéticamente muy conservados, siendo la quinta una duplicación que altera la pauta de lectura, extendiendo y alterando la composición del extremo carboxiterminal de la proteína. Todas ellas fueron clasificadas como probablemente patogénicas por herramientas bioinformáticas para el análisis de variantes. Las principales características clínicas de los pacientes se resumen en la Tabla 1.

### Conclusiones:

Mutaciones en heterocigosis de IGF1R represen-

tan un defecto molecular relativamente frecuente (17,4%) en los pacientes nacidos SGA y/o con hipocrecimiento armónico postnatal estudiados. La manifestación fenotípica de las mutaciones es muy variable siendo predominantes el crecimiento intrauterino restringido, la microcefalia, el retraso del desarrollo psicomotor y los niveles elevados de IGF1, si bien estos no son uniformes en todos los pacientes con mutaciones identificados hasta la fecha. Estos resultados indican que mutaciones en heterocigosis de IGF1R pueden aparecer asociadas a un síndrome de hipocrecimiento armónico por resistencia parcial a IGF-I de características fenotípicas muy variables y prevalencia probablemente superior a la inicialmente prevista.

TABLA 1: Características clínicas de los pacientes con mutación en IGF1R

Paciente	Mutación IGF1R	Talla* (DE)	Peso RN (DE)	Talla RN (DE)	PC RN (DE)	IGF1 (DE)	Otras características fenotípicas
1	p.Arg719Cys	-3,0	-2,11	-3,47	-2,50	+1,68	MCF
2	p.Arg719Cys	-2,0	-1,99	-2,42	-2,34	+1,68	MCF; déficit de atención e hiperactividad
2	p.Gly258Ser	-4,0	-2,07	-3,18	-2,29	-2,32	MCF; RPSM; anorexia infantil; párpados pequeños
4	p.Gly6Arg	-3,2	0,08	-0,49	ND	-2,76	ND
5	p.Ala907Ser	-0,5	-1,9	-1,5	ND	+2,49	tiroiditis linfocitaria, hirsutismo, dedo en gatillo
6	p.Lys1254Glnfs*120	-4,0	-2,06	-3,24	ND	+1,8	MCF
7	del15q26.2-q26.3	-4,3	-1,9	-4,7	-4,5	+1,82	MCF; RPSM; clinodactilia bilateral
8	del15q26.2-q26.3	-4,0	-2,2	-2,8	ND	ND	RPSM, rasgos dismórficos; MCF

MCF: microcefalia; RPSM: Retraso psicomotor; \*: al diagnóstico; ND: no disponible

## O2/d2-011

### SUBUNIDAD ÁCIDO LÁBIL: VALORES DE REFERENCIA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA PREPUBERAL Y SU COMPARACIÓN CON NIÑOS CON TALLA BAJA DE DISTINTA ETIOLOGÍA

P. González Ildfonso<sup>1</sup>, P. Prieto Matos<sup>1</sup>, P. Prieto Matos<sup>2</sup>, L. Regueras Santos<sup>3</sup>, S. Rupérez<sup>4</sup>, M. Martín Alonso<sup>1</sup>, A. Blanco Barrio<sup>5</sup>, M. Hernández Cerceño<sup>6</sup>, I. Mulero<sup>7</sup>, Sl. de la Torre Santos<sup>8</sup>, E. García Serrano<sup>1</sup>, MP. Sendín Hernández<sup>6</sup>, Grupo de trabajo de endocrinología pediátrica de castilla y león.

(<sup>1</sup>)Hospital Universitario Salamanca. (<sup>2</sup>)Hospital Clínico Valladolid. (<sup>3</sup>)Hospital de León. (<sup>4</sup>)Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila. (<sup>5</sup>)Hospital Universitario Burgos. (<sup>6</sup>)Servicio de análisis clínicos. Hospital Universitario Salamanca. (<sup>7</sup>)Hospital Río Hortega. Valladolid. (<sup>8</sup>)Complejo Asistencial Universitario Palencia.

#### Introducción:

La subunidad ácido lábil (ALS) es una proteína que forma parte del complejo ternario de la hormona de crecimiento (GH) cuyo objetivo es aumentar la vida media de la IGF1. Su estudio es reciente por lo que no existen valores de referencia en niños ni sus variaciones en las distintas etiologías de talla baja.

#### Objetivo:

Definir los valores normales de ALS estratificados por edad, sexo, edad ósea en los niños prepuber-

les de nuestra comunidad y describir la variabilidad de ALS en la talla baja de diferente etiología.

#### Pacientes y Métodos:

Estudio multicéntrico prospectivo de casos (pacientes pediátricos prepuberales con talla baja) (n=95) y controles (paciente pediátricos prepuberales con talla normal) (n=33 recogiendo niveles de ALS, diagnóstico, antropometría, estadio puberal, edad ósea y diversos valores analíticos.

#### Resultados:

La media de ALS de los controles es de 1779,1 mU/ml (1127-1930). En el grupo control se encuentra correlación significativa de ALS con edad (r=0,423; p=0,017) y con insulina (r=0,400; p=0,043), sin encontrar correlación con glucosa (p=0,531) ni IGF1 (p=0,271). Si incluimos en el estudio los pacientes con talla baja y los controles persiste la correlación significativa con edad (p<0,001; r=0,487) e insulina (p=0,007; r=0,289) apareciendo correlación positiva con IGF1 (p<0,001; r=0,600) y con glucosa (p=0,002; r=0,284). En el grupo de niños con talla baja el 14,8% son pequeños para su edad gestacional (PEG), el 16,8% tienen déficit de GH (DGH), el 18,9% presentan un retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD), el 24,2% tienen talla baja familiar (TBF) y el 25,3% talla baja idiopática (TBI).

Se comparan los valores de ALS de los pacientes controles con los distintos grupos de talla baja objetivando niveles más elevados respecto a los pacientes con déficit de GH (p=0,036) sin encontrar diferencias significativas respecto a pacientes pequeños para su edad gestacional (p=0,411), retraso constitucional del crecimiento y del desarrollo (p=0,938), talla baja familiar (p=0,991) y otras tallas bajas idiopáticas (p=0,084).

#### Conclusiones:

Los niveles de ALS están disminuidos en niños prepuberales con DGH. No se encuentran alteraciones en los niveles de ALS en pacientes prepuberales con talla baja secundaria a PEG, RCCD, TBF u otras TBI.

## O2/d2-012

### EVALUACIÓN DE LA EDAD DE RETIRADA DEL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE GNRH, LA EDAD DE LA MENARQUIA Y LA TALLA ADULTA EN NIÑAS CON PUBERTAD PRECOZ CENTRAL (PPC) EN EL REGISTRO PUBERE DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA (SEEP)

R. Corripio Collado<sup>1</sup>, L. Soriano Guillén<sup>2</sup>, R. Cañete Estrada<sup>3</sup>, L. Castro Feijoo<sup>4</sup>, A. Escribano Muñoz<sup>5</sup>, R. Espino Aguilar<sup>6</sup>, J. Herreo Espinet<sup>7</sup>, JI. Labarta Aizpún<sup>8</sup>, J. Argente Oliver<sup>9</sup>.

(<sup>1</sup>) Hospital de Sabadell. Corporació Sanitària Parc Taulí/ Unidad Endocrinología Pediátrica. (<sup>2</sup>) Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid. (<sup>3</sup>) Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. (<sup>4</sup>) Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña. (<sup>5</sup>) Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. (<sup>6</sup>) H. Universitario Virgen de Valme, Sevilla. (<sup>7</sup>) Hospital St. Jaume de Calella, Barcelona, (<sup>8</sup>) Hospital Miguel Servet, Zaragoza, (<sup>9</sup>) Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid.

En el año 2007 se creó el Registro Español PUBERE con 53 hospitales. Entre sus objetivos: a) conocer la edad cronológica (EC) y ósea (EO) de la retirada del tratamiento con análogos de GnRH; b) analizar la edad de la menarquia y tiempo transcurrido tras retirar el tratamiento; c) conocer los datos de talla adulta.

#### Criterios de inclusión:

Pacientes con PPC nacidos a partir de 1992, diagnosticados antes de los 8 años de edad en niñas y de los 9 en niños, con EO > EC y pico de LH tras LHRH > 7 U/L.

#### Objetivos:

-Talla adulta y predicción de talla adulta (PTA) al diagnóstico mediante (Bayley-Pineau) *average girls* (cm y SDS) respecto a población de referencia.  
-Interrupción del tratamiento (EO y EC), edad de la menarquia y talla.

#### Resultados:

Se incluyen 422 pacientes (91,5 % niñas, 19,9 % adoptados, 87,4 % idiopáticos); con datos de fin de tratamiento (n=186 niñas), edad de menarquia (n=106) y talla adulta (n=30 niñas).

La edad al inicio del tratamiento (♀) fue  $7,26 \pm 1,31$  años, la EO  $9,1 \pm 1,51$  años. La talla adulta fue de  $157,5 \pm 11,03$  cm ( $-0,66 \pm 1,98$  SDS) respecto a la población de referencia. La PTA al diagnóstico fue de  $161,5 \pm 10,9$  cm. La diferencia entre la talla estimada al diagnóstico y la final fue de  $-3,76 \pm 8,61$  cm (IC95%:  $-6,98$  a  $-0,55$  cm) ( $p=0,023$ ). La EC media de interrupción del tratamiento fue  $10,15 \pm 1,01$  años, coincidiendo con una edad ósea de  $11,6$  años  $\pm 0,67$  años. El incremento de talla tras la interrupción del tratamiento fue de  $13,1$  cm  $\pm 4,3$  cm. La edad de la menarquia fue  $11,04 \pm 1,14$  años; es decir, a los  $13,52 \pm 7,14$  meses de interrumpir el tratamiento. Conclusiones preliminares: -De forma global, la talla adulta de las pacientes afectas de PPC fue significativamente inferior a la prevista al diagnóstico.

-La interrupción del tratamiento se realiza antes de la edad de inicio puberal medio en la población general

-La menarquia se produce unos 13 meses tras interrumpir el tratamiento, coincidiendo con datos referidos de otros estudios.

## Metabolismo y Nutrición

### O2/d2-013

#### EXPRESIÓN DE STK11 EN TEJIDO ADIPOSO TRAS RESTRICCIÓN DE PESO FETAL: RELACIÓN CON EL CRECIMIENTO RECUPERADOR Y LA MASA GRASA VISCERAL.

G. Carreras Badosa<sup>1</sup>, X. Remesar Betloch<sup>2</sup>, A. Prats Puig<sup>1</sup>, L. Ibáñez Toda<sup>3</sup>, J. Bassols Casadevall<sup>1</sup>, A. López Bermejo<sup>1</sup>.

(<sup>1</sup>)IDIBGI, Hospital Dr. Josep Trueta de Girona.

(<sup>2</sup>) Dept. Nutrició i Bromatologia, Universitat de Barcelona. Barcelona. (<sup>3</sup>) Hospital Sant Joan de Déu y CIBERDEM. Barcelona.

#### Introducción:

El gen STK11 regula el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. Los ratones adultos con baja expresión de STK11 en tejido adiposo desarrollan un exceso de grasa y un perfil metabólico desfavorable. Desconocemos si una baja expresión de STK11 en tejido adiposo está relacionada con el crecimiento recuperador y el acúmulo de grasa tras restricción de peso fetal.

#### Objetivos:

Estudiar la expresión de STK11 en tejido adiposo y su relación con el aumento de peso y de masa grasa visceral en ratas con restricción de peso fetal que presentan o no crecimiento recuperador postnatal.

#### Materiales y Métodos:

Se estudiaron crías de ratas Wistar jóvenes en un modelo de restricción de crecimiento intrauterino inducido por restricción calórica durante el embarazo. Las ratas control parieron crías normales (C) y las restringidas, crías con bajo peso (R). Las crías de bajo peso manifestaron un crecimiento recuperador postnatal con dieta estándar (RC) o se mantuvieron delgadas con restricción calórica adicional después del nacimiento (RR). Se cuantificó a los 42 días de vida (10 crías de cada grupo) el aumento de peso postnatal, el depósito de masa grasa visceral (mesentérica, perigonadal y retroperitoneal) y la expresión de STK11 en tejido adiposo retroperitoneal.

#### Resultados:

Las crías RC presentaron mayor incremento de peso postnatal a P42 en comparación con las crías RR y las ratas control ( $p<0.0001$ ). Las crías RC presentaron mayor porcentaje de masa grasa visceral ( $p<0.0001$ ) y de tejido adiposo retroperitoneal ( $p<0.0001$ ) y menor expresión de STK11 en tejido adiposo retroperitoneal que las ratas RR ( $p<0.005$ ). En ratas RC, la expresión de STK11 se asoció negativamente con el incremento de peso postnatal ( $r= -0,652$ ,  $p<0.012$ ), con la masa grasa visceral

( $r = -0.584$ ,  $p < 0.028$ ) y con el peso del tejido adiposo retroperitoneal ( $r = -0.682$ ,  $p < 0.007$ ).

*Conclusión:*

La expresión de STK11 en tejido adiposo retroperitoneal se asocia al crecimiento recuperador postnatal y al depósito de masa grasa visceral en ratas con restricción de peso fetal. La menor expresión de STK11 puede ser uno de los mecanismos responsables del crecimiento recuperador postnatal y de la acumulación de tejido adiposo secundarios a restricción de peso fetal.

**O2/d2-014**

**EL AUMENTO DE PESO Y DE TEJIDO ADIPOSO PRODUCIDO POR LA GHRELINA SE ASOCIA CON UN INCREMENTO EN LA SÍNTESIS DE CITOQUINAS EN EL HIPOTÁLAMO, SIN GENERAR GLIOSIS**

*E. de la Fuente Martín, C. García Cáceres, M. Granda, F. Díaz, J. Argente, J.A. Chowen.*

*Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Investigación la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, CIBERobn, Madrid*

*Introducción:*

La ghrelina es un péptido endógeno que modula la homeostasis energética, estimulando el apetito e incrementando el tejido adiposo. Aunque la acumulación de grasa se asocia con la producción de mediadores inflamatorios, ambas isoformas de la ghrelina, acilada (GA) y desacilada (GD), ejercen efectos antiinflamatorios. Dado que los procesos inflamatorios están implicados en el desarrollo de complicaciones secundarias asociadas a la obesidad, como resistencia a insulina y leptina, la ghrelina podría proteger de las consecuencias negativas del incremento de ingesta.

*Objetivo:*

Determinar si la ganancia de peso y la acumulación de tejido adiposo producidos por el tratamiento icv con GA o su análogo sintético, GHRP6, protegen frente a la inflamación y gliosis hipotalámica.

*Material y Métodos:*

Se utilizaron ratas Wistar macho adultas, las cuales fueron implantadas icv con minibombas que infundían 5  $\mu\text{g}/\text{día}$  de GA, GD, GHRP6 o salino (C), alimentadas *ad libitum*, y GA "paired" durante 14 días.

*Resultados:*

La GA y el GHRP6 incrementaron el peso corporal ( $p < 0,0001$ ) debido a un aumento en la ingesta ( $p < 0,0005$ ), lo que correlacionó con un aumento en los niveles séricos de leptina ( $p < 0,0001$ ). Ambos tratamientos aumentaron el tejido adiposo visceral

( $p < 0,0001$ ), independientemente de la ingesta y sin generar un perfil pro-inflamatorio sistémico.

En el hipotálamo GA, y GD aumentaron la producción de citoquinas, pero no alteraron la expresión de proteínas de la vía de señalización de la leptina, como pSTAT3 o SOCS3, ni incrementaron la expresión de marcadores de gliosis, como GFAP, vimentina, CD68 o F4/80. Los tratamientos aumentaron la expresión de IGF-1, factor que estimula la neuroprotección.

*Conclusión:*

El incremento de peso y de tejido adiposo producido por la ghrelina depende de su estado de acilación y se asocia con un incremento en la producción de citoquinas en el hipotálamo, sin generar gliosis ni activación de las vías de señalización implicadas en el desarrollo de resistencia a insulina y leptina. La ghrelina podría proteger frente al incremento de la ingesta mediante mecanismos que retrasen la gliosis hipotalámica, considerado un factor clave en la aparición de patologías metabólicas asociadas a la obesidad, uno de los cuales podría ser vía IGF-1.

**O2/d2-015**

**EL ÁCIDO PALMÍTICO INDUCE UNA REDUCCIÓN DEL NÚMERO DE NEURONAS HIPOTALÁMICAS IN VITRO QUE ES REVERTIDA POR EL TRATAMIENTO CON IGF-1**

*A. Freire Fernández-Regatillo, F. Díaz, P. Argente, L.M. Frago, J. Argente, J.A. Chowen.*

*Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Investigación la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, CIBERobn. Madrid.*

*Introducción:*

Se ha descrito un aumento de muerte celular en el hipotálamo de ratones obesos por la ingesta de una dieta rica en grasa. Además, los ácidos grasos saturados, como el ácido palmítico (PA), pueden ser tóxicos para las células. Este estudio trata de averiguar qué efectos podrían tener estos compuestos en el hipotálamo y si el IGF-1, un factor regulado por la nutrición, podría ejercer como neuroprotector ante esos daños.

*Materiales y Métodos:*

Se ha empleado la línea neuronal hipotalámica de rata RCA-6, tratada durante 24 horas con diferentes concentraciones de PA, ácido oleico (OA) y una mezcla 1:1 de ambos. Para explorar un posible efecto neuroprotector del IGF-1, se ha hecho un pretratamiento con IGF-1 a diferentes concentraciones. La supervivencia celular se estimó con el método del cristal violeta. Mediante Western blot se han analizado los niveles de proteínas relaciona-

das con la apoptosis o la proliferación celular, como Bax, Caspasa-9 y PCNA.

#### Resultados:

El tratamiento con PA a 0.1 mM provocó una reducción significativa del número de células. Los tratamientos con OA y la mezcla de OA + PA no afectó al número de células. El PA (0.5 mM) indujo una disminución de las proteínas Bax, y PCNA y un aumento de la Caspasa-9. Se observó una relación directa entre la concentración de PA y la disminución del número de células, siendo significativa a 0,5 mM. El IGF-1 (10 o 50 nM) contrarrestó el efecto del PA sobre la pérdida de neuronas.

#### Conclusión:

Una dieta rica en grasas saturadas puede tener efectos perjudiciales incluso en el cerebro y pueden existir mecanismos neuroprotectores endógenos que contrarresten estos efectos. El papel neuroprotector del IGF-1 ya ha sido demostrado pero es interesante y novedoso conocer su efecto protector en dietas ricas en grasa. Finalmente, hay indicios de que el ácido oleico podría revertir los efectos deletéreos del ácido palmítico.

## O2/d2-016

### LA ALTERACIÓN EN LA SECRECIÓN DE ADIPO-NECTINA INFLUYE EN EL DESARROLLO DE INTOLERANCIA A LOS HIDRATOS DE CARBONO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS

A. Bartucci <sup>1</sup>, V. Barrios <sup>1</sup>, J. Argente <sup>2</sup>, G.A. Martos-Moreno <sup>2</sup>.

<sup>(1)</sup>Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. IIS La Princesa/Servicio de Endocrinología. ISCIII/CIBERobn. Madrid. <sup>(2)</sup>Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. IIS La Princesa/Servicio de Endocrinología. UAM/Departamento de Pediatría. ISCIII/CIBERobn. Madrid.

La intolerancia a los hidratos de carbono (IHC, glucosa en test de tolerancia oral a glucosa [TTOG]  $\geq 140$ mg/dl tras 120 minutos) en la obesidad infanto-juvenil está altamente influenciada por grado de exceso de peso, aunque también depende de factores predisponentes individuales.

Estudiar la influencia de la secreción de adiponectina total (T-ADP) y de alto peso molecular (HMW-ADP) en el desarrollo de IHC en niños y adolescentes obesos.

Se analizó comparativamente una cohorte de 87 pacientes obesos (IMC  $> +2$ SDS) con IHC (OB-IHC) y un grupo pareado (por edad, sexo, etnia e IMC-SDS) de pacientes obesos sin alteración del metabolismo HC (OB-sanos) (Tabla 1). Se registraron antecedentes familiares de diabetes, antropome-

Tabla 1. Caracterización y comparación de las cohortes OB-IHC y OB-Sanos

	OB-IHC (n=87)	OB-Sanos (n=87)	Significación
EDAD (media $\pm$ DE)	11,20 $\pm$ 2,62	11,16 $\pm$ 2,69	NS
ETNIA (%)			
Caucásica	83,9	83,9	NS
Hispana	14,9	14,9	
Negra	1,1	1,1	
SEXO (%)			
FEMENINO	46	46	NS
MASCULINO	54	54	
PUBERTAD (%)			
Prepuberal	66,7	66,7	NS
Puberal	33,3	33,3	
IMC-DE	4,48 $\pm$ 1,70	4,04 $\pm$ 1,39	NS
Glucosa basal (mg/dl)	96,53 $\pm$ 7,36	91,51 $\pm$ 4,38	p<0,001
Insulina basal ( $\mu$ U/ml)	19,45 $\pm$ 16,80	9,91 $\pm$ 2,74	p<0,001
HOMA	4,66 $\pm$ 4,17	2,25 $\pm$ 0,66	p<0,001
WBISI	2,47 $\pm$ 1,41	4,99 $\pm$ 1,37	p<0,001
AUC_GLUCOOSA	302,25 $\pm$ 36,01	235,45 $\pm$ 24,33	p<0,001
AUC_INSULINA	258,78 $\pm$ 165,23	101,63 $\pm$ 31,30	p<0,001
QUICK	0,43 $\pm$ 0,11	0,53 $\pm$ 0,09	p<0,01
Índice insulínogénico	1,78 $\pm$ 1,04	1,67 $\pm$ 2,37	p<0,001
HbA1c (%)	5,56 $\pm$ 0,42	5,44 $\pm$ 0,30	p<0,05
PERFIL LIPÍDICO			
COLESTEROL (mg/dl)	160,24 $\pm$ 32,26	151,95 $\pm$ 26,20	NS
HDL (mg/dl)	44,58 $\pm$ 12,83	45,28 $\pm$ 11,84	NS
LDL (mg/dl)	112,22 $\pm$ 135,85	93,36 $\pm$ 23,82	NS
VLDL (mg/dl)	18,69 $\pm$ 11,02	14,94 $\pm$ 12,44	p<0,001
Triglicéridos (mg/dl)	93,41 $\pm$ 74,71	67,71 $\pm$ 44,54	p<0,001
Leptina (ng/ml)	32,98 $\pm$ 11,36	24,68 $\pm$ 13,55	p<0,001
Receptor de leptina (ng/ml)	16,47 $\pm$ 6,55	19,48 $\pm$ 8,45	p<0,05
T-ADP ( $\mu$ g/ml)	11,23 $\pm$ 5,11	14,33 $\pm$ 8,63	p<0,05
HMW-ADP ( $\mu$ g/ml)	3,26 $\pm$ 2,34	4,80 $\pm$ 3,13	p<0,01
Leptina / Receptor de leptina	2,52 $\pm$ 1,78	1,76 $\pm$ 1,89	p<0,001
Leptina / T-ADP	3,87 $\pm$ 3,28	2,17 $\pm$ 1,66	p<0,001

Abreviaturas: AUC: área bajo la curva; DE: desviación estándar; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HDL: lipoproteína de alta densidad; HMW-ADP: adiponectina de alto peso molecular; HOMA: índice de resistencia a insulina; IHC: intolerancia a los hidratos de carbono; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteína de baja densidad; NS: no significativo; OB-IHC: grupo de pacientes obesos con IHC; OB-Sanos: grupo de pacientes obesos sin alteración del metabolismo HC; QUICK: índice cuantitativo de control de la sensibilidad a la insulina; T-ADP: adiponectina total; TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad; WBISI: índice de sensibilidad corporal total de la insulina.

tría, presencia de acantosis nigricans, esteatosis hepática y niveles de HbA1c, Colesterol total, LDL, HDL, VLDL, triglicéridos, ácido úrico, glucemia e insulinemia basales y tras TTOG (1,75g/kg, máximo 75g), así como los índices derivados de ésta [HOMA, WBISI, QUICK, índice insulínogénico (I-I), área bajo de la curva (AUC) para glucemia e insulina] y se estudió su relación con los niveles circulantes de leptina (RIA), receptor soluble de leptina (R-LEP, ELISA), T-ADP (RIA) y HMW-ADP (ELISA).

El grupo OB-IHC, que presentaba mayores niveles de insulina y glucosa, basales y tras TTOG, I-I, HbA1c e índices de resistencia a insulina; mostraba también niveles superiores de leptina (p<0,001) e inferiores de T-ADP (p<0,05), HMW-ADP (p<0,01) y R-LEP (p<0,05); resultando superiores sus cocientes leptina/R-LEP y leptina/T-ADP (ambos p<0,001) (TABLA). Al realizar correlaciones parciales, controladas para IMC-SDS, se observó que los niveles de ADP-T correlacionaban negativamente con la glucemia a los 120' en el TTOG (r = -0,253, p<0,01), HOMA (r = -0,253, p<0,01), AUC-insulina (r = -0,325, p<0,01) e I-I (r = -0,355, P<0,001). Análogamente, HMW-ADP se correlaciona negativamente con glucemia 120' (r = -0,305, p< 0,05), HOMA (r = -0,192, p<0,05), AUC-insulina (r = -0,245, p<0,05), I-I (r = -0,245, p<0,05) y positivamente con los índices de sensibilidad a insulina WBISI (r = +0,270, p<0,05) y QUICK (r = +0,237, p<0,05).

La afectación de la secreción de adiponectina en niños y adolescentes obesos influye en el desarrollo de IHC, independientemente del grado de exceso de IMC.

## Diabetes

### O3/d3-017

#### IMPACTO DE LOS CONOCIMIENTOS DIABETOLÓGICOS DE LOS PADRES SOBRE EL CONTROL METABÓLICO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

DE. Alonso Martín, R. Yelmo Valverde, M.A. Álvarez Gómez, M. Martín-Frías, R. Barrio Castellanos, B. Roldán Martín.

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

#### Introducción:

La educación diabetológica es el principal instrumento terapéutico para conseguir la implicación del entorno familiar de los pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 (DM1).

#### Objetivo:

Determinar si el nivel de conocimientos diabetológicos de los padres afecta al control glucémico valorado por la HbA1c.

#### Pacientes y Métodos:

El cuidador principal y el adolescente en su caso rellenaron un cuestionario de conocimientos sobre diabetes de 14 ítems (Mitchell K, *Diab Technol Ther* 2013) adaptado a la modalidad de tratamiento: múltiples dosis de insulina (MDI) o sistema de infusión subcutánea de insulina (ISCI). Las 10 primeras preguntas valoran los conocimientos teóricos sobre la enfermedad, las otras 4 la sensación percibida sobre su grado de participación en los cuidados. Todas las familias/pacientes habían recibido educación diabetológica reglada al diagnóstico, al mes y en cada revisión clínica. Se recogen datos de la historia clínica, el nivel educativo de los padres y se utiliza la HbA1c media del último año.

#### Resultados:

Se analizan 105 encuestas, 67 en tratados con MDI y 38 con ISCI. Edad media de los pacientes: 11,4±3,6 y 11,5±4,1 años, respectivamente; HbA1c media de 6,6±0,5 y 6,5±0,5%. Las encuestas fueron contestadas por madres en un 68,7% en el primer grupo y por un 57,9% en el segundo. La puntuación media obtenida en conocimientos fue de 8,3 sobre 10 (grupo MDI) y de 7,5 (grupo ISCI). Un 62,7% de los encuestados en tratamiento con MDI y un 89,5% con ISCI consideran continuar aumentando sus conocimientos sobre DM. No se encontraron diferen-

cias significativas al comparar el nivel de estudios de los cuidadores y la edad de los pacientes con el resultado de la puntuación objetiva de conocimientos ni con el nivel de HbA1c en los grupos analizados (Tabla). Tampoco la correlación entre la HbA1c y dicha puntuación fue significativa.

#### Conclusiones:

1. El alto nivel de conocimientos de los cuidadores se traduce en el buen control metabólico de nuestra población, independientemente del tipo de tratamiento.
2. La educación diabetológica continuada es fundamental para conseguir la motivación y la implicación de las familias en la consecución de los objetivos de tratamiento y el control glucémico.

COMPARATIVA DE MEDIAS DE PUNTUACIÓN EN EL TEST DE CONOCIMIENTOS Y HbA1c SEGÚN TIPO DE TRATAMIENTO, NIVEL DE ESTUDIOS DEL CUIDADOR PRINCIPAL Y GRUPO DE EDAD

MDI							
Nivel de estudios				Grupo de edad			
Superiores	Medios	Básicos		≤12 años	>12 años		
Puntuación encuesta	HbA1c (%)	Puntuación encuesta	HbA1c (%)	Puntuación encuesta	HbA1c (%)	Puntuación encuesta	HbA1c (%)
8,29	6,63	8,29	6,67	8	6,09	8,35	6,51
p (HbA1c): 0,59				p (HbA1c): 0,47			
p (puntuación encuesta): 0,9				p (puntuación encuesta): 0,73			
ISCI							
Nivel de estudios				Grupo de edad			
Superiores	Medios	Básicos		≤12 años	>12 años		
Puntuación encuesta	HbA1c (%)	Puntuación encuesta	HbA1c (%)	Puntuación encuesta	HbA1c (%)	Puntuación encuesta	HbA1c (%)
7,75	6,54	7,17	6,33	6,25	6,93	8	6,44
p (HbA1c): 0,055				p (HbA1c): 0,54			
p (puntuación encuesta): 0,095				p (puntuación encuesta): 0,2			

### O3/d3-018

#### TRATAMIENTO CON INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA DE INSULINA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA: EFICACIA Y SEGURIDAD A LARGO PLAZO

M. Martín Frías, E. Colino Alcol, P. Enes Romero, M.A. Álvarez Gómez, R. Yelmo Valverde, R. Barrio Castellanos.

Hospital Ramón y Cajal, Madrid

#### Introducción:

Existe poca información sobre la eficacia del tratamiento con ISCI durante periodos prolongados en la edad pediátrica.

#### Objetivos:

- Valorar el control glucémico conseguido a largo plazo con el tratamiento con ISCI.
- Analizar la seguridad de dicho tratamiento.
- Valorar si la experiencia del equipo diabetológico afecta a los resultados.

#### Material y Métodos:

Estudio retrospectivo en 90 pacientes (52 varones), menores de 18 años al inicio de la ISCI (edad media 10,1±4,5 años), que comenzaron durante la última década y que llevan al menos 1 año de tratamiento.

Se excluyen aquellos pacientes con patología concomitante que pueda influir en el control de la DM1. Los pacientes y sus familias recibieron educación específica reglada. Se recogen las siguientes variables: edad al diagnóstico de la DM y en el momento del inicio de ISCI, estadio puberal, HbA1c (HPLC-Menarini  $5,3 \pm 0,41$ ), necesidades de insulina (u/kg/día), porcentaje de insulina basal, ratios de insulina/hidrato de carbono (I/HC) en comidas, episodios de hipoglucemias graves (HG) (100 pacientes/año) y de cetoacidosis (CAD) y tasa de abandono del tratamiento. Se subdivide en 2 grupos según el año de inicio de la ISCI (grupo 1: 2003-2007, grupo 2: 2008-2012). El análisis estadístico se realiza mediante SPSS. Se comparan los datos mediante tests no paramétricos, siendo significativos si  $p < 0,05$ .

#### Resultados:

Al inicio de ISCI el 54% eran prepuberales. La HbA1c mejora al año y se mantiene posteriormente. Los episodios de HG graves y CAD disminuyen. La incidencia de HG durante el seguimiento de ISCI fue de 5,7 episodios/100 paciente-año. Sólo hubo 2 episodios de CAD. En el grupo 2 se objetivaron HbA1c menores y menos HG. La tasa global de abandono fue del 9% (Grupo 1: 13,6%, grupo 2: 4,3%). Resto de resultados en Tabla 1.

#### Conclusiones:

- El tratamiento con ISCI es una alternativa eficaz y segura, a largo plazo, en el tratamiento de la DM1 en la edad pediátrica. Permite, aún en pacientes con buen control, mejorarlo y mantener en el tiempo dicha mejoría.
- La experiencia del equipo diabetológico influye tanto en la selección de los pacientes como en los resultados.

Tiempo de evolución ISCI	Edad (años) Prepuber (%)	HbA1c (%)	Dosis de insulina (u/kg/d)	Insulina basal (%)	IMC (DS)	HG	CAD (n°)
Previo/inicio	10,1±4,5 54%	7,0±0,8	0,92±0,3	47±15	0,00±0,80	18,9 <sup>§</sup>	2
1 año (n=90)	11,1±4,5 48%	6,7±0,5***	0,78±0,19***	41±12***	0,01±0,90	6,7	0
2 años (n=76)	12,3±4,4 43%	6,7±0,4**	0,78±0,18***	43±12*	0,03±0,89	6,6	0
3 años (n=61)	13,4±4,4 36%	6,8±0,6	0,76±0,15***	43±13	0,16±0,96	9,8	2 <sup>§</sup>
4 años (n=41)	14,0±4,1 25%	6,9±0,7	0,75±0,18**	46±14	0,32±1,22	9,7	0
5 años (n=25)	14,6±3,6 21%	6,8±0,6	0,76±0,18	46±14	0,15±0,76	8	0
6 años (n=16)	14,7±3,6 7%	6,6±0,6*	0,81±0,15	44±12	-0,19±0,80	0	0
7 años (n=6)	14,5±4,2	6,7±0,4	0,82±0,12	39±10	-0,12±0,88	0	0

\*  $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ . Hipoglucemias graves (HG): Incidencia en episodios /100 paciente año.  
§ una paciente estando en EEUU. §§ 1 paciente con 5 episodios y 1 paciente con 4 episodios.

### O3/d3-019

#### ALTERACIONES DEL METABOLISMO HIDRO-CARBONADO Y FIBROSIS QUÍSTICA EN NIÑOS MENORES DE 10 AÑOS

AB. Rodríguez Cejudo, I. Delgado Pecellín, A. Gómez Gila.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

#### Introducción:

El diagnóstico precoz de las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono (AMHC) en los pacientes con fibrosis quística (FQ) es fundamental, ya que la diabetes relacionada con la FQ se asocia con un empeoramiento del estado nutricional y/o función pulmonar. En la actualidad, se recomienda iniciar el cribado de AMHC a partir de los 10 años.

#### Objetivo:

Evaluar la frecuencia de AMHC en pacientes con FQ menores de 10 años, así como su relación con otras complicaciones (respiratorias, insuficiencia exocrina, desnutrición) o su relación con mutaciones del gen CFTR y los índices insulínogénicos y HOMA.

#### Pacientes y Métodos:

Estudio retrospectivo de 61 curvas de glucosa e insulina tras SOG, pertenecientes a 30 pacientes de entre 5-9 años con fibrosis quística. Variables: edad, sexo, índice de valoración nutricional, péptido C basal, HbA1C, IGF-1, valores de glucosa e insulina basales y a los 30, 60, 90 y 120 minutos, función pulmonar (CVF, VEF1 y CVF/VEF1), necesidad de enzimas pancreáticas, mutaciones CFTR, índice insulínogénico e índice HOMA. Estudio estadístico con programa SPSS.

#### Resultados:

Edad media SOG: 7,5 años (5,05-9,88). 11 curvas glucosa patológicas (18,1% del total): 2 alteraciones de la tolerancia a glucosa ATG (3,3%), 9 alteraciones indeterminadas a la glucosa AIG (14,8%). Edad media AIG: 8,1 años, ATG: 8,76 años.

De todas las AMHC: 4 con desnutrición leve (36,36%), 1 sobrepeso y 6 con valoración nutricional normal (54,54%). 6 espirometrías del total de AMHC estaban alteradas (54,54%). Mutación CFTR más frecuente entre AMHC: F508del/F508del, seguida de F508del/ N1303K. Índice HOMA elevado en los dos grupos, valor medio normales 11,8 (9,84-13,86), valor medio AMHC 13,46 (10,28-16,65). No se han detectado diferencias entre índice insulínogénico de AMHC y curvas SOG normales.

#### Conclusiones:

Se han encontrado AMHC antes de los 10 años, y es frecuente que se asocien a otras complicaciones, por lo que planteamos la necesidad de adelantar la edad del primer cribado. Más frecuencia de AMHC en mutaciones F508del/F508del. Ni la determinación de la HbA1c ni la necesidad de enzimas pancreáticas resultan de ayuda como método diagnóstico.

### O3/d3-020 MUTACIONES DIGÉNICAS EN GCK Y HNF1A EN DIABETES MONOGENICA TIPO MODY

A. Campos Barros<sup>1</sup>, A. Gómez Núñez<sup>1</sup>, JM Guardia Ortega<sup>2</sup>, P Portillo Ortega<sup>2</sup>, E. Caviola Mutazzi<sup>3</sup>, M. Arráez Monllor<sup>2</sup>.

(<sup>1</sup>) Hospital Universitario La Paz, INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), IdiPAZ, UAM, y CIBERER (U753), ISCIII, Madrid. (<sup>2</sup>) Servicio Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. (<sup>3</sup>) Endocrinología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid.

#### Introducción:

Mutaciones de pérdida de función en heterocigosis en los genes GCK y HNF1A constituyen la base molecular de la mayoría de los casos (20-65% en la población europea) de diabetes monogénica tipo MODY, siendo su prevalencia muy variable entre las diferentes poblaciones (0.6-2,2% de los casos de diabetes), conociéndose más de 600 mutaciones de GCK y HNF1A.

#### Objetivo:

Investigar la incidencia de mutaciones digénicas en GCK y HNF1A en una cohorte de 52 pacientes con diagnóstico molecular de diabetes monogénica tipo MODY, subtipo GCK.

#### Estudios moleculares:

Rastreo de mutaciones en las secuencias codificantes, transiciones intrón/exón y secuencias reguladoras de los genes HNF1A y HNF4A mediante HRM y secuenciación. Genotipado de familiares de los pacientes portadores de mutaciones digénicas.

#### Resultados:

Se identificaron dos casos con mutaciones digénicas, que presentaron, respectivamente, las mutaciones p.Asp271Asn en el exón 6 de GCK y p.Gly292Argfs25 en el exón 4 de HNF1A, en el primer caso, y p.Ile19Asn, en el exón 2 de GCK, y la mutación c.-64\_-55delinsGC en el flanco 5' UTR (promotor) de HNF1A, en el segundo. Las principales características clínicas del paciente índice y familiares del primer caso se encuentran resumidas en la Tabla 1. Con respecto al caso 2, es una paciente diagnosticada a los 18 años, IMC 19,8 kg/m<sup>2</sup>; SOG: 109-116-172-128-106 mg/dl con antecedentes familiares en ambas líneas en tratamiento con Metformina.

#### Conclusión:

A pesar de la predominancia de los subtipos GCK y HNF1A en la población europea, solamente se ha descrito un caso de DM tipo MODY con mutaciones digénicas, en GCK y HNF1A, en la literatura científica, por lo que los dos casos adicionales referidos

nos aportan datos novedosos sobre su presentación, evolución clínica y respuesta a los tratamientos farmacológicos habituales. Es probable que la combinación de ambas mutaciones agrave el fenotipo clínico, por lo que es recomendable realizar un cercano seguimiento clínico de la evolución de los pacientes así como ampliar los estudios moleculares de aquellos con mutaciones en GCK que no respondan bien a las pautas dietéticas y recomendaciones de estilo de vida habituales.

TABLA 1

Paciente	Parentesco	Mutación GCK	Mutación HNF1A	Diagnóstico	Edad al dx		Peso (kg)	Tto. Farmacológico	Control glucémico
					Edad actual	IMC (kg/m <sup>2</sup> )			
1.1	INDICE	p.Asp271Asn	p.Gly292Argfs25	GBA	17	80	3850 (+1,3)	2003: Metformina 2000; Escaceas AB#12 Jun'12; Sin tratamiento farmacológico hasta 12; Cambio a Glimepirida 2 mg/d	HbA1c 7,6% (control de metformina o Escaceas) HbA1c 7,2% (sin tratamiento farmacológico 4 meses) HbA1c 8,7% (inicio glimepirida) HbA1c 6,9%
					21	24,6			
					25	24,7			
1.2	Hermana	-	p.Gly292Argfs25	GBA	16	65	3750 (+1,24)	Zonarit hasta 2012	-
					25	56			
1.3	Hermana	p.Asp271Asn	p.Gly292Argfs25	GBA	38	21,8	4250 (+2,48)	Metformina desde 2005	HbA1c: 4,4%; Glucosa 69 mg/dl
					60	75			
1.4	Padre	p.Asp271Asn	-	GBA	60	75	3850 (+1,13)	Metformina desde 2005	HbA1c: 6,2%; Glucosa 127 mg/dl
					66	26,8			
					48	52			
1.5	Madre	-	p.Gly292Argfs25	GBA	62	20,3	ND	Metformina desde 1997	HbA1c: 5,2%; Glucosa 84 mg/dl
					12	69			
1.6	Primo rama pat.	p.Asp271Asn	-	GBA	14	71	4800 (+2,48)	ND	ND
					16	22,2			
1.7	Primo rama pat.	p.Asp271Asn	-	GBA	37	95	4000 (+1,93)	ND	ND
					47	33,7			
1.8	Primo rama mat.	-	p.Gly292Argfs25	GBA	14	71	4800 (+2,76)	ND	ND
					22	22,7			
1.9	Tía rama materna	-	p.Gly292Argfs25	GBA	66	78	ND	ND	ND
					70	29			
1.10	Tía rama materna	-	p.Gly292Argfs25	Diab. Gest.	25	72	4800 (+4,08)	ND	ND
					52	27,4			

### O3/d3-021 MUTACIÓN EN ABCC8 Y HETEROGENEIDAD FENOTÍPICA

L. Salamanca Fresno<sup>1</sup>, J. Guerrero Fernández<sup>1</sup>, C. Sevilla Arias<sup>1</sup>, A. Gómez Núñez<sup>2</sup>, I. González Casado<sup>1</sup>, A. Campos Barros<sup>3</sup>.

(<sup>1</sup>)Hospital Universitario La Paz/Servicio de Endocrinología Pediátrica, Madrid. (<sup>2</sup>) INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), IdiPAZ, UAM, Hosp. Univ. La Paz; Madrid. (<sup>3</sup>) INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), IdiPAZ, UAM, Hosp. Univ. La Paz y Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades Raras (CIBERER, U753), Instituto Carlos III, Madrid.

#### Introducción:

El hiperinsulinismo congénito (HI) es la causa más común de hipoglucemia persistente en la infancia. Las mutaciones en ABCC8 que codifica la subunidad SUR1 del canal de K suponen las formas más frecuentes y severas.

#### Material y Métodos:

Se presentan 3 casos de HI no relacionados que comparten la mutación c.3574delG en el exón 29 de ABCC8 en heterocigosis, que introduce un codón stop prematuro: p.Asp1192MetfsX16. Estudios moleculares: Análisis mutacional de ABCC8 mediante HRM, secuenciación de variantes detectadas y análisis por MLPA de deleciones/duplicaciones.

Se analizan las características clínicas, fenotípicas, terapéuticas y evolutivas.

Caso	Antecedentes familiares	Peso al nacimiento	Edad debut HI	Presentación	Manejo terapéutico	Respuesta diazóxido	Cirugía	AP	Segregación	Tratamiento actual
1	Abuela materna Diabetes tipo 2	P74 (+0,67DE)	2 meses + 21 días	Crisis	Diazóxido, Hidroclorotiazida, Octreótido, Glucagón	No	Subtotal a los 5 meses	Proliferación adenomatosa focal en cola	No disponible	No
2	Madre hipoglucemias Bisabuelo Diabetes tipo 2	P97 (+1,93DE)	2º día	Hipotonía + Temblores	Diazóxido, Hidroclorotiazida	Si	No	-	Padre portador sano	Diazóxido
3	No	P73 (+0,62DE)	12 horas	Hipotonía + Cianosis + Reflejos débiles	Diazóxido, Hidroclorotiazida, Corticoterapia	No	Subtotal a los 2 meses	Nesidioblastosis difusa intensa	Padre portador sano	No

### Resultados:

Las principales características se resumen en la Tabla 1. La presentación fue precoz en los casos 2 y 3, y más tardía en el 1 con crisis convulsiva. La pancreatometomía curativa fue necesaria en los casos 1 y 3, mientras que destaca la respuesta al diazóxido en el caso 2, que presentó datos de macrosomía al nacimiento (P75 en casos 1 y 3) y una discreta elevación de amonio (93 mmol/L), con respuesta hipoglucémica en la sobrecarga oral de leucina. El desarrollo psicomotor es adecuado en todos, pero el 2 presentó crisis parciales con tratamiento antiepiléptico. Tan sólo la madre del caso 2 refiere datos de hipoglucemia.

### Conclusiones:

Se comprueba la elevada heterogeneidad del HI, incluso en pacientes que comparten la misma mutación. Aunque no se realizó estudio PET, la anatomía patológica mostró en el caso 1 una proliferación adenomatosa focal y en el 3 cambios difusos, que en ambos casos, sugieren la probable incidencia de un segundo evento: pérdida somática del alelo materno, en el primer caso y una segunda mutación en secuencias no codificantes o genes alternativos, en el segundo, todavía por identificar. Con respecto al caso 2, se han descrito previamente respuestas parciales a diazóxido en pacientes con mutaciones en ABCC8 en heterocigosis. La presencia de portadores sanos podría explicarse por una distinta penetrancia de la mutación ó también por la postulada presencia de un 2º evento por identificar, por ejemplo en GLUD1 en el caso 2 dados los antecedentes.

## Tiroides

### O3/d3-022

#### BOCIOGÉNESIS INTRAÚTERO EN EL HIPOTIROIDISMO POR DEFECTOS GENÉTICOS DE TIROGLOBULINA (TG) Y TIROPEROXIDASA (TPO).

AM. Lucero<sup>1</sup>, A. Iglesias<sup>1</sup>, A.C. Barreda-Bonis<sup>1</sup>, P. Bahillo<sup>2</sup>, C. Luzuriaga<sup>3</sup>, G. Grau<sup>4</sup>, S. Rossigno<sup>5</sup>, T. Vu-Hong<sup>6</sup>, M. Polak<sup>7</sup>, I. González-Casado<sup>1</sup>, J.C. Moreno<sup>1</sup>.

<sup>(1)</sup>Laboratorio Tiroides, INGEMM, Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>(2)</sup>Endocrinología Infantil, Hos-

pital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid. <sup>(3)</sup>Endocrinología Infantil, Hospital Valdecilla. Santander. <sup>(4)</sup>Endocrinología Infantil, Hospital Universitario de Cruces. Vizcaya. <sup>(5)</sup>Hôpital Trousseau. Paris. <sup>(6)</sup>Endocrinología Infantil, Hôpital Trousseau. Paris. <sup>(7)</sup>Endocrinología Infantil, Hôpital Necker Enfants Malades. Paris.

El hipotiroidismo fetal con desarrollo de bocio intraútero es una enfermedad poco común que conlleva trastornos del desarrollo psicomotor y complicaciones obstétricas y neonatales graves.

### Objetivo:

Identificar la causa genética de bocios intraútero en nuestra serie de hipotiroidismo congénito (HC) e identificar porcentajes de detección ecográfica y actitud terapéutica en nuestro medio.

### Pacientes y Métodos:

Caracterización clínica, hormonal y genética de los pacientes. PCR y secuenciación Sanger de los genes de TG (exones con mutaciones frecuentes en caucásicos) y TPO. Secuenciación masiva (SM) de un panel de 18 genes tiroideos en 1 paciente.

### Resultados:

Identificamos 10 casos de bocio fetal de un total de 320 pacientes con HC. La TSH al nacimiento era muy elevadas (664 mU/L, 1 caso con 25.16 mU/L tras sustitución oral de la madre con L-T4 durante la gestación), T4L bajas (0.4 ng/mL) y tiroglobulina muy baja (0.1-0.7 ng/dL, excepto un caso con 8.689 ng/dL).

En TG identificamos 4 mutaciones heterocigotas en 8 pacientes: dos codones-stop (p.R277X y p.R1511X) y dos missense (p.C1226Y, no descrita, y p.C1203Y). La SM detectó una delección no descrita en el exón 16 de TG, crítica para la PCR.

En TPO identificamos 3 mutaciones en 2 pacientes: una homocigota (c.2422delT) en familia consanguínea que cambia el marco de lectura (p.C808fsX832) y, en otro paciente, una heterocigosis compuesta de dos mutaciones (p.G860R y p.R491C, no descrita). 7/10 casos tenían antecedentes familiares de hipotiroidismo o bocio, incluyendo 4 de hipotiroidismo gestacional. De los bocios detectados

intraútero, solo 1/5 recibió inyección intraamniótica de T4 y 2/5 gestantes recibieron L-T4 oral. La posible asfixia neonatal requirió cesárea 2/2 casos. 1 paciente tiene grave retraso psicomotor a los 6 meses de edad.

#### Conclusiones:

La prevalencia del bocio fetal es de 3,3% del HC, todos debidos a mutaciones en TG o TPO. Sólo 3 pacientes presentaron defectos bialélicos, lo que sugiere alteraciones crípticas que sólo detecta la SM. El tratamiento oral de la gestante con L-T4 no evita completamente el bocio en el HC. La inyección intraamniótica con T4 es inaceptablemente baja en nuestro medio.

### O3/d3-023

#### FENOTIPOS CLÁSICOS Y ATÍPICOS DE RESISTENCIA A HORMONAS TIROIDEAS

N. Lacámara Ormaechea<sup>1</sup>, B. Roldán<sup>2</sup>, F. Morales<sup>3</sup>, B. Barquiel<sup>1</sup>, A. Escribano<sup>4</sup>, I. Gonzalez-Casado<sup>1</sup>, L. Vila<sup>5</sup>, J.C. Moreno<sup>1</sup>.

<sup>(1)</sup>INGEMM - Hospital Universitario La Paz. <sup>(2)</sup>Hospital Ramón y Cajal. Madrid. <sup>(3)</sup>Hospital Nuestra Señora de Valme. Sevilla. <sup>(4)</sup>Hospital Universitario Virgen de La Arrixaca. Murcia. <sup>(5)</sup>Hospital Moises Broggi. Barcelona.

La resistencia a hormonas tiroideas (RHT) es la disminución de sensibilidad tisular a T3. Puede ser hipofisaria (sintomática) o generalizada (a/paucisintomática). En el 85% e identifican mutaciones en el gen THRB que codifica el receptor nuclear de T3, en el resto la etiología es desconocida. El ratón con delección Dio2 expresa resistencia hipofisaria exclusivamente a T4.

#### Objetivo:

Segregación clínica de pacientes con sospecha de RHT e investigación de su etiología molecular.

#### Métodos:

PCR y secuenciación Sanger del gen THRB (exones 1-10) y de DIO2 (2/5 exones) en sospechas de resistencia hipofisaria a T4 exógena.

#### Resultados:

En la cohorte de 45 pacientes (60% mujeres) con edad media de 23.5 años se distinguen 2 subgrupos: A. RHT clásica (n: 35 pacientes, 78%) con T4L y/o T3L elevadas y TSH no suprimida. La T4L está invariablemente elevada ( $2.69 \pm 1.19$  ng/dl; N: 0.9-1.7 ng/dl) y las TSH ( $6.43 \pm 4.73$  mU/L) en un 43%. Un 55% presentan clínica de hipertiroidismo. Se identifican mutaciones *missense* en heterocigosis en THRB en 16 pacientes (46%). Hay mutaciones frecuentes (R438H, P453T y R243W) y aisladas (R243Q, C309Y, R338W, M442V y K288R), todas

localizadas en el dominio de unión al ligando. Tres casos asociaban adenomas hipofisarios y 3 autoinmunidad tiroidea. B. RHT hipofisaria atípica (n:10, 22%) sospechada por TSH elevada a pesar de altas dosis de L-tiroxina tras patología tiroidea primaria (agenesia tiroidea, tiroidectomía o ablación con yodo131 tras Graves o BMN -n: 6- o hipotiroidismo autoinmune -n:4-). Sus TSH son superiores a las del grupo A ( $13.11 \pm 7.71$  mU/L), con T4L normales ( $1.58 \pm 0.4$  ng/dl). El 70% presentan clínica hipertiroidica tras aumento de L-T4. Ninguno portaba mutaciones en TRHB o DIO2.

#### Conclusiones:

Las RHT hipofisarias tras evento tiroideo primario (destrucción autoinmune, radioterápica o quirúrgica) no presentan perfil hormonal clásico de RHT pues la T4L está elevada sólo tras tratamiento sustitutivo con levotiroxina. Esta RHT atípica podría deberse a fallos hipofisarios de desyodasas. Excluyendo este grupo, el porcentaje de mutaciones de nuestra cohorte alcanza el 46%, similar al de cohortes internacionales. La RHT clásica puede asociar autoinmunidad tiroidea y formaciones adenomatosas hipofisarias que no corresponden funcionalmente con TSHomas.

### O3/d3-024

#### TRIAC ENLENTECE EL DETERIORO NEUROLÓGICO EN EL SÍNDROME DE ALLAN-HERNDON-DUDLEY POR DEFECTO EN EL TRANSPORTADOR MCT8 DE HORMONAS TIROIDEAS

A. Iglesias<sup>1</sup>, A.L. Gómez-Gila<sup>2</sup>, O. Alonso<sup>2</sup>, J. A. Campos<sup>3</sup>, M. Palomares<sup>1</sup>, M. J. Obregón<sup>4</sup>, B. Morte<sup>4</sup>, J. Bernal<sup>4</sup>, J. C. Moreno<sup>1</sup>.

<sup>(1)</sup>Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) / Hospital Universitario La Paz. <sup>(2)</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>(3)</sup>Hospital San Juan de Dios. Sevilla. <sup>(4)</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols. Madrid.

El Síndrome de Allan-Herndon-Dudley (SAHD) es un grave retraso psicomotor que asocia paraparesia espástica, epilepsia y finalmente caquexia que conduce a una muerte temprana. Se debe a mutaciones del gen MCT8, localizado en el cromosoma X. MCT8 transporta las hormonas tiroideas T3 y T4 al interior de muchos órganos, siendo especialmente importante en el cerebro. Su perfil tiroideo es característico: T3L muy elevada, T4L baja y TSH levemente incrementada. Los únicos intentos terapéuticos en el SAHD (PTU+L-T4 y DITPA) no han conseguido modificar el deterioro neurológico progresivo de la enfermedad.

#### Objetivo:

Evaluación de la eficacia del tratamiento compasivo con TRIAC en un niño con SAHD. Comparación de

la actividad biológica del TRIAC con la T3 en cultivos de fibroblastos obtenidos de la piel del paciente.

#### Paciente y Métodos:

Paciente de 6 meses con hipotonía axial, retraso psicomotor, hipotiroidismo (TSH 7.7 µU/mL, T4L 0.48 ng/dL) con T3L elevada (8.86 pg/mL). PCR y secuenciación de MCT8 y estudio CGH (Thyrorray©). Tratamiento con dosis crecientes de TRIAC (entre 10 y 40 µg/kg/día), seguimiento del neurodesarrollo con el test de Brunet-Lezine. Obtención de fibroblastos del paciente mediante biopsia cutánea, cultivo y tratamiento *in vitro* con 1 y 10 nM de T3 o TRIAC, cuantificando por RT-PCR la expresión de genes diana de T3 (RCNA2, HR, BTEB1).

#### Resultados:

Deleción *de novo* en MCT8 de 25.04 Kb. *In vitro*, TRIAC tiene la misma actividad que T3 en la expresión de genes diana. El tratamiento compasivo con TRIAC desde los 9-16 meses de vida, corrigió los niveles de T3L y TSH (4.1 pg/mL y 1.2 mU/L) y disminuyó la T4L (0.3 ng/dL). Tras 7 meses de tratamiento, el desarrollo motor experimentó un incremento significativo (del 18% al 40%), y el área social y lenguaje se mantienen estables en torno al 72%.

#### Conclusiones:

El tratamiento con TRIAC, administrado por primera vez en un paciente con SAHD, revierte el hipertiroidismo y la hipertirotrópinemia. La hipotiroxinemia necesita de adición de levotiroxina. En corto plazo, TRIAC enlentece el deterioro neurológico característico del SAHD en nuestro paciente, sugiriendo que atraviesa la barrera hematoencefálica y es funcional a nivel neuronal.

## Suprarrenales

### O4/d3-025

#### CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO EN FORMAS NO CLÁSICAS DE HSC POR DÉFICIT DE 21-HIDROXILASA EN UN HOSPITAL TERCIARIO

AC. Barreda Bonis<sup>1</sup>, J. Rodríguez Contreras<sup>1</sup>, L. Salamanca Fresno<sup>1</sup>, J. Guerrero-Fernández<sup>1</sup>, B. Ezquieta Zubicaray<sup>2</sup>, I. González Casado<sup>1</sup>.

<sup>(1)</sup>S. Endocrinología Infantil. Hospital la Paz. Madrid.

<sup>(2)</sup>Laboratorio de Diagnóstico Molecular. S. Bioquímica. Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón. Madrid

#### Introducción:

Aunque para determinadas mutaciones de CYP21B existe una relación fenotípica clara, en especial con

Tipo	n	Genética	Edad inicio	Sexo V/M	17OHP (ng/ml)		EO/EC	EO-EC (años)	TALLA DIANA (DS)	TALLA ADULTA (DS)	Δ Ta-Td	CRECIMIENTO PUBERTAD (cm)	PUBERTAD	IMC FINAL (DS)	HA (%)	HI (%)*
					basal	pico										
G/L	16	13 alelos V281L con grave (126:5)	6,33 (3-9,58)	9/7	27,18 (0,4-108)	71,09 (14-175)	1,35	2,48	-0,15	-0,61	-0,56	20,68	16 normal	0,29 (15)	50	20,83
L/L	24	23 V281L, 1 P453S	7,56 (5,75-8,75)	7/17	15,48 (4-42)	50,99 (21-133)	1,12	1,25	-1,78	-1,71	0,07	19,58	23 normal 1 precoz	-0,2 (25;10)	45,8	33,34
G/N	3		4,62 (2-7,25)	0/3	3,93 (2-6,2)	14,06 (12-15,2)	1,24	1,91	-0,6	-1,48	-0,25	16,75	3 normal	0,56 (15)	100	8,34
L/N	11	10 V281L, 1 P31L	5,98 (0,67-7,75)	3/8	9,27 (0,3-63)	16,48 (12-22,2)	1,13	1,34	-1,04	-1,37	0,67	16,15	7 normal 3 precoz	0,93 (15; 20)	36,36	16,67
N/N	4		7,47 (6,08-9,75)	1/3	4,72 (3,1-8,4)	23,8 (13,9-35,5)	1,22	1,56	-0,22	1,04	0,69	20,55	3 normal	0,87 (25)	50	4,16

G/L= Grave/Leve; L/L=Leve/Leve; G/N=Grave/Normal; L/N=Leve/Normal; N/N=Normal/Normal; V= Varón; M=Mujer; EO=Edad ósea; EC=edad cronológica; Ta= talla adulta; Td= talla diana; S=sobrepeso; O= obeso; HA= hiperandrogenismo; HI= hiperinsulinismo (\*% respecto a casos estudiados con SOG75)

las formas clásicas, en los casos de formas no clásicas (HSC-NC) no siempre es fácil concordar la clínica con el genotipo encontrado.

#### Material y Métodos/objetivos:

Revisión retrospectiva de los casos afectos de HSC-NC en seguimiento por nuestro centro entre los años 1999-2013; definidas por pico de 17OH-progesterona superior a 11.95 ng/dl tras test de ACTH. En función de los resultados genéticos obtenidos hasta el momento los pacientes se clasificarán como formas con mutación leve en homocigosis, leve-grave (formas afectas), grave-normal, leve-normal y normal-normal (portadores con hiperandrogenismo), especificando las mutaciones obtenidas para cada subtipo.

Se recogen como variables clínicas: sexo, edad de inicio de síntomas, valores de 17OH progesterona basales y pico en el test de ACTH, talla adulta, diferencia con respecto a talla genética, inicio de pubertad y crecimiento durante la misma, y desarrollo evolutivo de sobrepeso, hiperandrogenismo e hiperinsulinismo. Se analizará si existen diferencias entre las mismas en función de la genética.

#### Resultados:

58 pacientes (V/M: 20/38). Concordancia con la genética obtenida en 40/58 (69%) (formas leves en homocigosis y graves/leves en heterocigosis compuesta). 55 casos recibieron tratamiento con hidrocortisona (dosis media 8±2,9 mg/m<sup>2</sup>; duración de 5,7±3,5 años). Los datos se recogen en la Tabla adjunta.

Existen diferencias estadísticamente significativas en edad de presentación más precoz y en el ratio EO/EC, a favor de las formas con alelos grave/leve, así como en los valores de 17OHprogesterona (basal-pico). No se encontraron diferencias respecto a la talla genética y en el crecimiento durante la pubertad.

#### Conclusiones:

La concordancia clínico-genética en nuestra serie es algo inferior a la obtenida por otros autores (69 vs 72%). Parece que las formas con alelos grave/leve presentan una clínica más intensa al diagnóstico, respecto a edad de presentación, ratio EO/EC

y niveles de 17 OH progesterona. Nuestra serie no encontró diferencias significativas en talla adulta con respecto a talla genética, ni tampoco en el crecimiento puberal, estando el 95% de nuestros casos tratados con hidrocortisona. Es preciso tipificar correctamente ambos alelos y hacer un seguimiento estrecho a portadores con hiperandrogenismo.

#### O4/d3-026

### RESPUESTA DEL CORTISOL A LA PRUEBA DE ACTH EN PACIENTES CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA FORMA NO CLÁSICA

YP. Oyakawa Barcelli, B. Roldán Martín, M. Martín Frías, R. Barrio Castellanos, D. Alonso Martín, M. Alonso Blanco.

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Servicio de Pediatría. Madrid.

#### Introducción:

Diferentes estudios sugieren, que aproximadamente, un tercio de los pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita Forma No Clásica (HSCNC) presentan una respuesta subóptima del cortisol a la prueba de ACTH. Las últimas guías clínicas recomiendan el tratamiento con glucocorticoides (GC) de este subgrupo de pacientes en situaciones de estrés aún cuando no estén recibiendo tratamiento sustitutivo con GC.

#### Objetivo:

Analizar la respuesta del cortisol al ACTH en pacientes con HSCNC y valorar si es necesario el tratamiento con GC a dosis de estrés en pacientes con respuesta insuficiente del cortisol.

#### Materiales y Métodos:

Estudio descriptivo y retrospectivo de 46 pacientes con HSCNC diagnosticados y en seguimiento en nuestra Unidad. Valoramos en los test de ACTH (250 mcg) realizados, la respuesta del cortisol y consideramos normal toda respuesta > 18 mcg/dl. Revisamos que pacientes recibían tratamiento con GC y la pauta de actuación ante situaciones de estrés.

#### Resultados:

De los 46 pacientes, a dos de ellos no se les realizó el test de ACTH por tener una 17OHP basal diag-

Caso	Edad al Dx (años)	17OHP basal (ng/ml)	17OHP pico (ng/ml)	Cortisol basal (mcg/dl)	Cortisol pico (mcg/dl)	Genética	TTO
Caso 1	10,58	17	>25	13,5	16,1	p.Val282Leu/p.Ile173Asn	Si
Caso 2	5	24,3	>25	9,66	16,05	p.Val282Leu/p.Arg357Trp	Si
Caso 3	4,75	19	11,89	7,7	12	p.Val282Leu/p.Ile173Asn	Si
Caso 4	8,83	14,1	49,9	8,6	11,2	p.Val282Leu/p.Ile173Asn	Si
Caso 5	9,5	37,6	45	13,1	15,03	p.Val282Leu/655G	Si
Caso 6	6,16	5,6	49,9	6,49	11,5	p.Val282Leu/p.Arg357Trp	No
Caso 7	9	16,9	32,4	14,5	17,1	p.Val282Leu/p.Arg357Trp	Si
Caso 8	6,5	40,8	81,6	7,19	8,57	"Polimorfismo" c.735GTA/del-conv	Si
Caso 9	7,3	8,2	31,9	12,5	17,8	p.Val282Leu/del-conv exón3-4	Si

nóstica. De los 44 pacientes a los que se le realizó la prueba de ACTH, solo se determinó el cortisol en 34 pacientes, de ellos, 9 (26%) presentaron respuesta <18mcg/dl a los 60 minutos (Tabla). De estos 9 pacientes, 8 iniciaron tratamiento con GC por avance madurativo o signos de hiperandrogenismo. De acuerdo con guías anteriores, los pacientes no fueron informados sobre la necesidad de tratamiento con GC en situaciones de estrés y no consta que presentaran mala tolerancia ante cuadros infecciosos.

#### Conclusiones:

1. Un 26% de nuestros pacientes con HSCNC presentaron una respuesta subóptima del cortisol a la prueba de ACTH.
2. Ninguno de ellos presentó síntomas/signos compatibles con insuficiencia suprarrenal ante enfermedad o estrés importante.
3. Nuestros resultados no sostienen la necesidad de aportar GC en situaciones de estrés en estos pacientes.

#### O4/d3-027

### ÍNDROME DE CUSHING EN NIÑOS Y ADOLESCENTES: ESTUDIO RETROSPECTIVO DE SU PRESENTACIÓN, DIAGNÓSTICO, MANEJO Y EVOLUCIÓN EN UN HOSPITAL TERCIARIO DE LONDRES

M. Güemes Hidalgo<sup>1</sup>, P. Murray<sup>2</sup>, M.T. Dattani<sup>3</sup>.

<sup>(1)</sup>Departamento de Endocrinología. Great Ormond Street Hospital for Children (Londres, Reino Unido).

<sup>(2)</sup> Paediatrics and Adolescent Endocrinology Department, University College London Hospital. (Londres, Reino Unido). <sup>(3)</sup> Endocrinology Dept, Great Ormond Street Hospital. Paediatrics Endocrinology Dept, University College London Hospital. Developmental Endocrinology Research Group, Clinical and Molecular Genetics Unit, Institute of Child Health. (Londres, Reino Unido)

#### Introducción:

El síndrome de Cushing (SC) pediátrico es una patología infrecuente pero con significativa morbimortalidad dado su desafío diagnóstico al tener una presentación clínica heterogénea y a menudo resultados inconcluyentes en las pruebas.

#### Objetivo:

Describir la experiencia de un centro pediátrico terciario de Londres en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con SC.

#### Material y Métodos:

Se estudiaron retrospectivamente las características clínicas, bioquímicas y radiológicas de los pacientes referidos a este centro con diagnóstico de SC entre los años 1983 y 2013.

	N anómalo (%)	Media (DE)	Información adicional
Cortisol Libre Urinario (nmol/24h)	17/18 (94)	3314 (7116)	VN: <275nmol/24h
Cortisol 8am (nmol/l)	10/27 (37)	740 (557)	VN: <550nmol/l
ACTH 8m (ng/l): - Tumores hipofisarios - Tumores adrenales - ACTH ectópico	7/13 (54) 8/10 (80) 1/2 (50)	48 (40) 14 (21) 45 (8)	>15ng/l: ACTH dependiente <5ng/l: ACTH independiente 5-15ng/l: ACTH dependiente o independiente
Cortisol medianoche (nmol/l)	27/27 (100)	661 (550)	VN: <138nmol/l
Perfil de cortisolemia de 24h (valor medio nmol/l)		555 (217)	
Perfil Urinario Esteroides	20/20 (100)		Anómalo: exceso de metabolitos glucocorticoides = andrógenos
Supresión con dosis baja de Dexametasona +48h (nmol/l): (20mcg/kg/día cada 6h)	20/20 (100)	620 (369)	Supresión si: cortisol a +48h <50nmol/l
Supresión con dosis alta de Dexametasona +48h: (80mcg/kg/día cada 6h) - Tumores hipofisarios - Tumores adrenales - ACTH ectópico	Fracaso en la supresión: 1/10 (10) 6/6 (100) 1/2 (50)		Supresión si: cortisol a +48h <50% del valor basal
Estimulación con CRH (100mcg): - Tumores hipofisarios - Tumores adrenales - ACTH ectópico	Elevación en ACTH o cortisol: 8/9 (89) 0/1 (0) 1/2 (50)		Respuesta si: cortisol ↑ >20% = ACTH ↑ >50%
CRH con caracterización de senos petrosos: - Tumores hipofisarios - Tumores adrenales - ACTH ectópico	5/5 (100) - 1/1 (100)		* Lateralización: ratio interpetroso de ACTH >1.4 tras CRH * Gradiente de ACTH centro-periferia >2 antes / >3 tras CRH: indicativo de enfermedad de Cushing

N: número de individuos; DE: Desviación estándar; ACTH: Hormona adrenocorticotrófica; CRH: Hormona liberadora de corticotropina; VN: Valor normal

### Resultados:

Se identificaron 30 pacientes (14 mujeres). La mediana en edad de presentación fue 8,9 años (rango 0,2 - 15,5) y el retraso entre inicio de sintomatología y diagnóstico fue 1,0 año (rango 0,04 - 6). Las manifestaciones más comunes fueron ganancia ponderal (23/30), hirsutismo (17/30) y acné (15/30). La mediana del IMC en el momento de presentación fue +2,27 DE (rango -6,5 - +4,6); 15 pacientes tenían un IMC >2,0 DE mientras que 3 pacientes con hipertensión tenían un IMC <0 DE. La hipertensión estaba presente en 8/30.

16 pacientes tenían un adenoma hipofisario secretor de ACTH, 11 hipercortisolemia de origen adrenal, 2 secreción ectópica de ACTH y en 1 caso la etiología permanece desconocida. La Tabla recoge los resultados de las pruebas realizadas.

Se obtuvo confirmación genética en un carcinoma adrenal con mutación de línea germinal en p53, y en un SC congénito con mutación heterocigota en GNAS1.

Todos los pacientes fueron operados. 8 recibieron metirapone pero tuvo que ser suspendido en 4 debido a los efectos secundarios. Todos necesitaron sustitución glucocorticoidea tras la operación, siendo esta interrumpida en 12 pacientes tras una duración mediana de 1,1 años (rango 0,5-2,1). La mediana de IMC 2 años post tratamiento fue 1,1 DE (rango -1,0 - +3,9).

Las complicaciones incluyeron deficiencias hormonales (17/30; transitorias y/o persistentes), resección incompleta (4/30), recaída (5/30), segunda neoplasia (1/30) y fallecimiento (1/30).

### Conclusiones:

Un número pequeño de pacientes hipertensos con SC se manifiestan atípicamente con IMC DE bajo. A pesar de que todos los pacientes necesitarán sustitución glucocorticoidea, casi la mitad serán capaces de interrumpirla 1 año tras el tratamiento del SC.

## Gónadas

### O4/d3-028

## UTILIDAD DE LOS DISTINTOS TIEMPOS DE EXTRACCIÓN Y PICOS HORMONALES EN EL TEST DE LHRH PARA EL DIAGNÓSTICO DE PUBERTAD

J. Lazaro Ramos, J. Posadilla, P. González, E. Serrano, M. Matín, P. Prieto Matos.

Hospital Universitario de Salamanca / Servicio de Pediatría. Salamanca.

### Introducción:

El diagnóstico de pubertad se basa en unos criterios clínicos y analíticos siendo el test de LHRH la prueba de oro para el diagnóstico de pubertad. En el momento actual existe controversia en los tiempos de extracción y los puntos de corte.

### Objetivo:

Analizar el momento y la importancia del pico hormonal en el test y su relación con la clínica.

### Pacientes y Métodos:

Estudio observacional, retrospectivo de 31 pacientes con sospecha de pubertad, en los que se realiza test LHRH. Definimos como pubertad un pico de LH mayor de 7 U/l ó pico superior a 3 U/l junto a datos clínicos y radiológicos (testes mayores de 6 ml; Tanner III y ecografía puberal; Tanner III y adelanto de la edad ósea más de 2 años). Se analizan los datos con el paquete estadístico SPSS17.

### Resultados:

Se revisan 31 test de pacientes con sospecha de pubertad. Un 84% son puberales (23 con un pico mayor de 7 U/l). El 92,3% son niñas (55,5% con ecografía puberal). El 69,2% han nacido en España. El 65,4% presentan Tanner mayor de II. El adelanto de la edad ósea es 1.85±0.98 años.

En un 54% se alcanza el pico máximo de LH a los 40 minutos.

El 42,3% presenta valores basales de LH mayores de 3 U/L y el 21,7% mayores de 7 U/L. A los 20 minutos el 100% tienen valores de LH mayores de 3 U/L y el 88,4% mayores de 7 U/L.

El 30,7% de los pacientes presentan criterios de pubertad al inicio del test y el 100% de los pacientes presentan los criterios definidos de pubertad en el minuto 20.

### Conclusiones:

Los valores basales de LH son suficientes para el diagnóstico de pubertad en un número significativo de pacientes. Todos los pacientes cumplen criterios de pubertad a los 20 minutos del test.

## Hipotálamo-Hipófisis

O4/d3-029

### PUBERTAD PRECOZ CENTRAL EN MUJERES: HALLAZGOS CLÍNICOS, ANALÍTICOS Y RADIO-LÓGICOS

M. Cemeli Cano, M. López Úbeda, A. De Arriba Muñoz, B. Martínez Ganuza, M. Ferrer Lozano, J.I. Labarta Aizpún.

Hospital Universitario Miguel Servet (Servicio de Pediatría). Zaragoza.

#### Introducción:

La realización de resonancia magnética (RM) en mujeres con pubertad precoz (PP) está recomendada en menores de 6 años según la bibliografía reciente sin embargo, no se han descrito variables predictoras lo suficientemente seguras como para seleccionar a qué tipo de niñas se les debe realizar.

#### Objetivo:

Analizar los antecedentes, hallazgos analíticos y radiológicos en una cohorte de mujeres con PP, teniendo en cuenta diferentes variables que podrían influir en su evolución y predicción de la presencia de hallazgos patológicos en la RM.

#### Material y Métodos:

Revisión de historias de 123 mujeres con diagnóstico de PP central, de las cuales se realizó RM al 62,6%. Se compararon: antecedentes personales, medidas antropométricas, edad ósea, niveles de estradiol, LH, FSH, hallazgos radiológicos y necesidad de tratamiento.

#### Resultados:

Los resultados se presentan en la Tabla adjunta. Se realizó RM a 74 pacientes, 16,2% con hallazgos radiológicos. Los principales diagnósticos fueron: 5 tumores (2 microadenomas hipofisarios y 3 hamartomas), 2 quistes (glándula pineal y 3º ventrículo), un engrosamiento del tallo hipofisario, una ectopia amigdalina, una hidrocefalia y 2 dilataciones ventriculares secundaria a patología perinatal. La proporción de antecedentes familiares de PP

ESTUDIO DE RESONANCIA MAGNÉTICA EN MUJERES	RM REALIZADA ALTERADA (n=12) (16,2%)		RM REALIZADA NO ALTERADA (n=62) (83,8%)		p
	N (%)	Media ± DE	N	Media ± DE	
Antecedentes familiares PP	3 (25%)		19 (30,7%)		ns
Antecedentes personales neurológicos	2 (16,7%)		7 (11,3%)		ns
Edad cronológica (años)	12	7,4±2,2	62	7,4±1,2	ns
Edad ósea (años)	12	10±2,8	62	9,5±1,7	ns
Pronóstico de crecimiento (cm)	11	15,6±4,3	60	15,7±7,5	ns
Pronóstico de crecimiento DE	11	-1,1±0,6	60	-1,1±1,2	ns
Talla genética (cm)	10	161,4±5,6	48	160,7±5,2	ns
Talla genética DE	10	-0,4±0,9	48	-0,5±0,8	ns
Estradiol basal (pg/mL)	12	32,8±28	59	24,4±20,2	ns
LH basal (mUI/mL)	12	4,2±8,2	62	1,7±4,3	ns
LH pico (mUI/mL)	10	17±9	56	16,7±13,5	ns
FSH basal (mUI/mL)	12	4,8±3	62	4±2,6	ns
FSH pico (mUI/mL)	10	13±5,4	56	13,5±8	ns
Estadio puberal al diagnóstico					<0,05
II	1 (8,3%)		35 (56,5%)		
III	8 (66,6%)		26 (41,9%)		
IV	3 (25%)		1 (1,6%)		
Tratamiento con análogos GnRH	9 (56,2%)		53 (85,5%)		ns

fue mayor en las RM normales frente las alteradas (31,3% vs 18,7%). No hubo diferencias en cuanto a edad de primera consulta en nuestro servicio (7,4 ± 2,2 frente a 7,4 ± 1,2 años), edad ósea (10,2 ± 2,5 frente a 9,5 ± 1,7) y pronóstico de crecimiento (DE) (-1,1±0,6 frente -1,1±1,2) entre PPC con RM patológica y RM normal respectivamente. Las pacientes con PPC con RM alterada presentaron un estadio de telarquia más avanzado al diagnóstico (p<0,05); también presentaron unas mayores concentraciones plasmáticas de estradiol, LH basal y pico, FSH basal y pico aunque esta diferencia no llegó a ser significativa. No hubo diferencias en cuanto a la necesidad de tratamiento con análogos entre ambos grupos.

#### Conclusiones:

La PP central representa generalmente una entidad benigna, sin embargo el 16,2% de nuestras mujeres a las que se realizó RM, presentaron un hallazgo patológico en la RM. Un estadio puberal avanzado al diagnóstico es el único factor asociado con anomalía orgánica en la neuroimagen.

## Genética

O4/d3-030

### ESTUDIO SOBRE CALIDAD DE VIDA Y SITUACIÓN CLÍNICA EN LA EDAD ADULTA EN MUJERES CON SÍNDROME DE TURNER DESPUÉS DE LA TRANSICIÓN: ESTUDIO PRELIMINAR

S. Congost Marín<sup>1</sup>, P. Sanjuan Casamayor<sup>2</sup>, A. de Arriba Muñoz<sup>2</sup>, M. Ferrer Lozano<sup>2</sup>, E. Mayayo Dehesa<sup>2</sup>, J.I. Labarta Aizpún<sup>2</sup>.

<sup>(1)</sup>Hospital de Barbastro/Pediatría. <sup>(2)</sup>Hospital Materno-infantil Miguel Servet, Zaragoza.

#### Introducción:

Las mujeres con síndrome de Turner (ST) presentan mayor morbimortalidad que la población general en la edad adulta y ello repercute sobre su calidad de vida.

#### Objetivo:

Evaluar el estado de salud y calidad de vida de mujeres adultas con ST.

#### Material y métodos:

Estudio descriptivo observacional mediante revisión de historias clínicas, entrevista personal y realización del cuestionario de calidad de vida SF-36. Estadística descriptiva y comparación de medias (p<0,05).

#### Resultados:

Muestra de 18 mujeres con edad media de 35,66 años (rango 21,09-57,1) controladas previamente

en nuestra Unidad; cariotipo más frecuente es 45 X0 en el 50%, seguido de 46 XXI (11%), 46 XXq- (5%), y tres casos de mosaicos (45X0/45Xi/46XX, 45X0/46XX, 45X0/46XXi); edad media al diagnóstico de 6,2 años. La talla media actual es de 148.8±6,4 cm; 72% recibieron tratamiento con GH (talla media de 149.07±7,3 cm) y el resto no (talla media de 148.02±1.2cm). El 100% presentan comorbilidad asociada, siendo el eje ORL (hipoacusia) y alteraciones metabólicas (obesidad, HTA,...) las más frecuentes (ver Tabla 1). A lo largo del último año el 88,9% han acudido a revisión médica siendo el Servicio de Endocrinología el más frecuentemente visitado (61%), seguido de Otorrinolaringología y Ginecología (27.8%) y Dermatología (16.7%) . El grupo Turner ha conseguido mejores resultados en todos los ítems de función física y mental que el grupo control, sin hallar diferencias estadísticamente significativas ( $p>0.05$ ). Al agruparlas por grupos de edad tampoco se ha observado diferencias significativas aunque, al igual que en los datos poblacionales, se obtienen peores cifras en el cuestionario conforme aumenta la edad de las encuestadas. Respecto a la evolución de la salud en el tiempo el 61% de las encuestadas creen que su salud es similar al año previo y el 16% que ha empeorado.

#### Conclusiones:

Las pacientes con ST presentan mayor morbilidad que la población general lo que no parece afectar a su calidad de vida. Al avanzar la edad de las pacientes con ST su calidad de vida se ve más afectada que en la población de control y ello ocurre a expensas del componente físico.

Tabla 1

Patología asociada por sistemas	Incidencia
ORL (hipoacusia)	61,1%
Dermatología (nevus)	44,4%
Autoinmunidad (tiroiditis, celiaquía, crohn)	50%
Vascular (HTA, ictus)	27,8%
Hígado (hipertransaminasemia, colestiasis)	16,7%
S. metabólico (esteatosis, hipercolesterolemia, diabetes, obesidad)	77,8%
Ap. Renal (bífidez pélvica, riñón en herradura, infección urinaria)	44,4%
Ortopedia (cifoescoliosis)	55,5%

#### O4/d3-031

### EVALUACIÓN DEL SEGUIMIENTO ACTUAL DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE PRADER-WILLI EN NUESTRO MEDIO

L. Calvo Naharro, J. Pérez Sánchez, L. Sánchez Barnés, E. Gabau Vila, A. Caixàs Pedregosa, R. Corripio Collado.

Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí. Sabadell.

#### Introducción:

El síndrome de Prader-Willi SPW es una enfermedad genética por falta de expresión del gen paterno 15q11-q13.

El diagnóstico precoz, atención temprana, seguimiento multidisciplinar y administración de GH han mejorado su calidad de vida cambiando la evolución natural de la enfermedad.

Actualmente no existen guías en España para el adecuado manejo y seguimiento de estos pacientes.

#### Objetivo:

Determinar la situación actual del manejo de pacientes con SPW en nuestro medio y objetivar puntos mejorables en su control y seguimiento.

#### Material y Métodos:

Desarrollamos una encuesta basada en guías clínicas actualizadas recogiendo datos demográficos, de seguimiento y tratamiento considerados como óptimos.

Propusimos la participación a familiares de pacientes mediante un formulario al cual se accedía a través de un enlace web proporcionado por la asociación de familias de SPW. Obtuvimos la aprobación por el CEIC de nuestro centro.

#### Resultados:

Recogimos 27 pacientes (15 varones, 12 mujeres). Edad actual media 9.8±7.2 años (5 adultos) y al diagnóstico 15.3±24.8 meses, 50% diagnosticados antes de los 6 meses. El 90% presentan delección paterna o disomía uniparental materna. IMC actual: +0.86±2.8 SD (3 adultos tienen IMC >2SD). Diez pacientes visitados en centro de referencia además de Hospital de zona.

Seguimientos realizados (Tabla anexa). Del 50% de los seguidos en nutrición, el inicio es posterior al año de vida. Mediana de inicio en Estimulación Precoz: 4 meses de edad. Se realizó seguimiento puberal en 9/10 adolescentes, dos con tratamiento hormonal sustitutivo. Edad de inicio de GH: 4.1±2,6 años, en el 30% inicio antes de los 2 años, en 5 se suspendió (media de finalización: 12.3±2.8 años). El 53% presentó patología del sueño.

#### Comentarios:

-El seguimiento por nutricionista, soporte psicológico y neumólogo parece ser insuficiente a pesar de lo importante que es para estos pacientes y familiares.

-El control nutricional se inicia tarde, paradójicamente la prevalencia de obesidad es baja.

-Hay tendencia a finalizar el tratamiento con GH prematuramente.

-Debemos esforzarnos para elaborar guías de ade-

cuado manejo y seguimiento haciendo hincapié en medidas nutricionales, neumológicas, soporte familiar y sobre todo el tratamiento con GH precoz ya que modifica la evolución natural de la enfermedad.

ESPECIALISTAS/TRATAMIENTO /EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS	% DE PACIENTES
NUTRICIONISTA	53,6%
CDIAP	92,9%
LOGOPEDA	67,9%
ESCUELA ADAPTADA	50%
SOPORTE PSICOLÓGICO FAM	32,1%
PSIQUIATRÍA	35,7%
ENDOCRINO	100%
TRATAMIENTO CON GH	85,7%
DMO	42,9%
TRAUMATOLOGÍA	64,3%
PNEUMOLOGÍA	60,7%
POLISOMNOGRAFÍA	82,1%
AMIGDALECTOMÍA/ADENOIDECTOMÍA	21,4%
ODONTOLOGÍA	57,1%
OFTALMOLOGÍA	71,4%

## Displasias óseas

### O4/d3-032

#### IMPLEMENTACIÓN DE UN ENSAYO DE SECUENCIACIÓN MASIVA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LAS DISPLASIAS ESQUELÉTICAS (PROYECTO ENDOSCREEN)

KE. Heath <sup>1</sup>, E Vallespín <sup>1</sup>, A del Pozo <sup>1</sup>, E Mansilla <sup>1</sup>, VEF Montaña <sup>1</sup>, J Nevado <sup>1</sup>, J. Carlos Silla <sup>1</sup>, K. Ibañez <sup>1</sup>, L. Sentchordi <sup>2</sup>, C.I. Rivera Pedroza <sup>1</sup>, A.C Barrera Bonis <sup>3</sup>, F. Santos <sup>1</sup>, S. García-Miñaur <sup>1</sup>, I. González Casado <sup>3</sup>, Á. Campos Barros, P. Lapunzina <sup>1</sup>.

<sup>(1)</sup>Instituto de Genética Médica y Molecular (IN-GEMM), Hospital Universitario La Paz, UAM, IdiPAZ y CIBERER, ISCIII, Madrid. <sup>(2)</sup>Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, <sup>(3)</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario La Paz, UAM, Madrid

#### Introducción:

Se conocen 456 tipos de displasias esqueléticas (DESQ) clasificados en 40 grupos distintos. Su correcto diagnóstico es difícil, debido a su gran variabilidad fenotípica y también genotípica, con más de 226 genes asociados. El incremento de la demanda

del diagnóstico molecular de las DESQ, incluso a un nivel prenatal, el bajo nivel de identificación del defecto molecular causativo en muchas de ellas y el desconocimiento del gen implicado en un 24% de las mismas, ha puesto de manifiesto la necesidad de mejorar su diagnóstico molecular mediante la técnica de secuenciación masiva (*Next generation sequencing*, NGS) para abordar el análisis simultáneo de todos los genes implicados en un único ensayo.

#### Objetivo:

Evaluar y comparar dos paneles de NGS para el diagnóstico molecular de las DESQ.

#### Métodos:

Diseño 1: Captura mediante la tecnología de HaloPLEX (Agilent Technologies) y secuenciación en una plataforma MiSeq (Illumina) de un panel de 248 DESQ genes en 33 muestras con mutaciones conocidas y 8 sin mutación conocida. Diseño 2: Captura y secuenciación de un nuevo panel comercial de 4.813 genes asociados a un fenotipo clínico (TruSight-One, Illumina) en 5 muestras sin defecto molecular conocido. Las nuevas mutaciones identificadas y hallazgos fueron confirmados mediante secuenciación Sanger.

#### Resultados y conclusiones:

Diseño 1: Aunque la cobertura de los genes ha sido inferior a la esperada, el protocolo de NGS implementado detectó la mayoría de las variantes de nucleótido único así como las que alteran la dosis génica (CNV), mostrando sin embargo, una sensibilidad limitada para detectar indels, así como para capturar secuencias con regiones repetitivas, como la región PAR1 del gen SHOX. Diseño 2: Actualmente, estamos analizando los datos generados. La aplicación de NGS nos ha permitido identificar nuevas mutaciones en algunos casos de DESQ sin mutación conocida, tales como dos mutaciones en WISP3 y una mutación en NPR2. Para la implementación de NGS en el diagnóstico clínico es fundamental el consejo genético de los pacientes, así como el uso de un consentimiento informado apto para esta tecnología en el que se informe al paciente sobre la posible obtención de hallazgos incidentales y su posible actitud ante los mismos.

## PÓSTERS PREMIADOS

# 36 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Sevilla, 14-16 de Mayo de 2014

## Crecimiento

### PP1/d2-001

#### VALORACIÓN DEL CRECIMIENTO EN LAS RASOPATÍAS

CE. Heredia Ramírez<sup>1</sup>, L. Castro-Feijóo<sup>1</sup>, F. Barros<sup>2</sup>, J. Barreiro Conde<sup>1</sup>, P. Cabanas Rodríguez<sup>1</sup>, M. Pombo Arias<sup>1</sup>.

<sup>(1)</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia. Dpto de Pediatría Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

<sup>(2)</sup>Santiago de Compostela. Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña

Las rasopatías o trastornos de la vía de señalización RAS/MAPK constituyen un grupo heterogéneo de patologías (síndromes: Noonan(SN), Leopard(SL), Fasciocutáneo(SCFC), Neurofibromatosis-Noonan(SNFN), Watson, Legius, Noonan-Like) que comparten características fenotípicas como dismorfismo facial, cardiopatía congénita y talla baja.

#### Metodología:

Estudio descriptivo, retrospectivo del crecimiento en pacientes con diagnóstico de Rasopatías estudiados en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela durante el período 1993-2013.

#### Resultados:

Se obtuvieron datos en 25 individuos (19 pacientes con SN, 3 con SL, 2 SCFC y 1 con SNFN) de edad gestacional (EG), peso y longitud al nacimiento. La EG media fue de 39 semanas, peso 3.334,5 gr y longitud de 48,73 cm. Un total de 220 medidas en diferentes etapas del crecimiento (90 medidas en 11 varones y 130 medidas en 14 mujeres), con y sin

tratamiento de GH se compararon con el estudio transversal español 2008. La talla diana en varones fue 169,0 cm y mujeres fue 158,2 cm. Durante los dos primeros años hubo una disminución del carril de crecimiento, de predominio en las niñas. La velocidad de crecimiento del grupo evidenció un retraso en el estirón puberal, siendo más tardío y de menor intensidad que en la población general. Los SDS de talla en las mujeres se localizó hasta los 13 años bajo las -2SDS sin importar que hubieran recibido tratamiento con GH. El 66,7% de los pacientes que llegaron a talla adulta estuvieron bajo -2SDS de talla, sin importar el sexo; en la población general durante las edades de 8 y 10 años tuvieron un 80% de valores bajo -2SDS y las cinco niñas (100%) valoradas a los 10 años también estuvieron bajo esta desviación. Se presentó un retraso de la maduración ósea antes de los 10 años de vida, diferencia que se igualó a la edad cronológica al llegar a los 15 años. Los valores de IGF1 fueron de -1,31SDS y los valores de IGFBP3 fueron normales.

#### Conclusion:

Los pacientes con alteraciones en la vía de señalización RAS/MAPK de nuestra serie muestran un crecimiento inferior a -2SDS con un patrón de crecimiento característico con retraso y moderada intensidad del estirón puberal.

### PP1/d2-002

#### DNA MITOCONDRIAL EN PLACENTA: ASOCIACIÓN CON EL CRECIMIENTO FETAL Y LA ACTIVIDAD DE LA ENZIMA SUPERÓXIDO DISMUTASA

M. Díaz Silva<sup>1</sup>, G. Aragonés<sup>1</sup>, J. Bassols<sup>1</sup>, A. López<sup>2</sup> Bermejo<sup>2</sup>, L. Ibáñez Toda<sup>1</sup>.

<sup>(1)</sup>Endocrinología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. <sup>(2)</sup>Endocrinología pediátrica, Hospital Dr. Josep Trueta, Girona.

### Antecedentes:

El crecimiento prenatal restringido se asocia a un incremento del estrés oxidativo – objetivado por la disfunción mitocondrial –, en gestaciones complicadas con preeclampsia o diabetes, pero se desconoce si esta relación también existe en embarazos no complicados.

### Objetivo:

Estudiar la relación entre el crecimiento fetal restringido y la disfunción mitocondrial placentaria, mediante el análisis en placenta de los cambios en el contenido de ADN mitocondrial y de la actividad de la enzima antioxidante superóxido dismutasa (SOD).

### Diseño y pacientes:

Se recogieron placentas de embarazos a término, no complicados (N=48), de recién nacidos con peso adecuado (AEG; entre -1.1 y 1.1 DE; n=24) o pequeño para la edad gestacional [PEG; <-2DE; n=24]. Las placentas se pesaron tras el parto y se recogieron alícuotas de la cara materna. El contenido de ADN mitocondrial se determinó por PCR a tiempo real, la actividad SOD por colorimetría, y la actividad citrato sintasa -para determinar el número de mitocondrias- por espectrofotometría.

### Resultados y conclusión:

Las placentas de los niños PEG presentaron una disminución del ADN mitocondrial (P=0.015) y una mayor actividad SOD (P=0.001) comparados con las de AEG. Estas diferencias se mantuvieron tras normalizar la cantidad de ADN mitocondrial por actividad citrato sintasa. En las placentas de PEG, se encontró una correlación negativa entre el contenido de ADN mitocondrial y la actividad SOD (r= -0.58, P=0.008). Estos resultados sugieren que el crecimiento fetal restringido produce cambios adaptativos en la función mitocondrial placentaria, incluso en embarazos no complicados.

## Metabolismo y Nutrición

### PP1/d2-003

#### EFFECTOS TARDÍOS DE LA EXPOSICIÓN PERINATAL A ANDRÓGENOS EN EL PERFIL DE EXPRESIÓN DE ADIPOQUINAS Y MORFOLOGÍA DEL TEJIDO ADIPOSO VISCERAL

P. Ros Pérez <sup>1</sup>, P. Argente-Arízón <sup>2</sup>, E. de la Fuente-Martín <sup>2</sup>, M.A. Sánchez Garrido <sup>3</sup>, M. Tena-Sempere <sup>4</sup>, J.A. Chowen <sup>2</sup>, J. Argente <sup>2</sup>.

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. <sup>(2)</sup>Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Investigación la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, CIBERobn, Madrid. <sup>(3)</sup>Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa, Madrid. <sup>(4)</sup>Instituto Maimónides de investigación Biomédica, Córdoba.

### Introducción:

El tejido adiposo visceral (TAV) presenta dimorfismo sexual, tanto en humanos como roedores, no sólo en su distribución, sino también en su perfil de expresión génica, morfología y funcionalidad. Los esteroides sexuales postpuberales están implicados en muchas de estas diferencias. Por otra parte, el periodo perinatal constituye un periodo clave del desarrollo, en el que determinados cambios hormonales pueden condicionar alteraciones metabólicas posteriores en la edad adulta (reprogramación), pudiendo constituir un periodo ventana para la intervención.

### Objetivo:

Demostrar que la exposición temprana a andrógenos en ratas hembras, modifica tanto los niveles séricos de adipoquinas como su patrón de expresión génica, así como la morfología de los adipocitos en TAV en la edad adulta, pudiendo contribuir al desarrollo de alteraciones metabólicas futuras.

### Materiales y Métodos:

En el primer día postnatal, se inyectó testosterona a un grupo de ratas Wistar hembras (208 mg/Kg; HA; n=6) o excipiente sólo (H; n=6) mientras que los machos recibieron únicamente excipiente (M; n=6). Todos los animales fueron sacrificados en el día postnatal +90 y se analizaron los siguientes parámetros: peso corporal, grasa visceral, niveles de citoquinas circulantes (multiplex) y de testosterona (ELISA) así como ARNm (RT-PCR) de leptina, adiponectina, IL-6, IL1 $\beta$  y TNF $\alpha$ . Así mismo se midió el tamaño de los adipocitos en muestras de TAV (Image J).

### Resultados:

Los resultados quedan resumidos en la Tabla 1 abajo

### Conclusiones:

La exposición temprana de hembras a andrógenos modifica el patrón de expresión de adipoquinas en tejido adiposo visceral en la edad adulta, pudiendo contribuir a incrementar el riesgo metabólico.

Tabla 1. Niveles séricos y de ARNm de citoquinas en tejido adiposo visceral.

	MACHOS	HEMBRAS	HEMBRAS ANDROGENIZADAS	ANOVA
Peso corporal (g)	323,3 $\pm$ 6,2	189,6 $\pm$ 3,1*	206,3 $\pm$ 7,5**	p<0,0001
Tejido adiposo visceral (g)	4,7 $\pm$ 0,7	1,8 $\pm$ 0,3*	2,03 $\pm$ 0,5*	p<0,0001
Leptina sérica (ng/ml)	1,9 $\pm$ 0,1	0,9 $\pm$ 0,2*	1,5 $\pm$ 0,1**	p<0,0001
IL1 $\beta$ sérica (pg/ml)	25,1 $\pm$ 33,4	9,1 $\pm$ 1,8*	21,5 $\pm$ 4,7*	p<0,005
Adiponectina sérica (ng/ml)	58,8 $\pm$ 6,2	66,0 $\pm$ 4,3	65,7 $\pm$ 4,8	NS
ARNm de leptina (% M)	100 $\pm$ 18	50,4 $\pm$ 4,2*	86,6 $\pm$ 7,5	p<0,005
ARNm de IL-1 $\beta$ (% M)	100 $\pm$ 19,6	85,1 $\pm$ 19,6	158,8 $\pm$ 32,5*	p<0,05
ARNm de IL 6 (% M)	100 $\pm$ 17,3	24,8 $\pm$ 6,3	20,8 $\pm$ 4	p<0,05
ARNm de TNF- $\alpha$ (% M)	100 $\pm$ 17,3	133,3 $\pm$ 10*	51,6 $\pm$ 5,4*	p<0,02
ARNm de Adiponectina (% M)	100,0 $\pm$ 19,6	68,7 $\pm$ 11,7	114,7 $\pm$ 18,8	NS
Área ( $\mu$ m <sup>2</sup> )	86,60 $\pm$ 5,34	53,65 $\pm$ 4,13*	53,52 $\pm$ 3,20*	p= 0,007

(\*en relación con machos); (+ en relación con hembras); % M: porcentaje en relación a machos.

PP1/d2-004

### ÁCIDO ÚRICO: UN FACTOR DE RIESGO DE ENFERMEDAD ATEROSCLERÓTICA EN ETAPAS PRECOCES DE LA VIDA

J. Bassols Casadevall<sup>1</sup>, J.M. Martínez-Calcerrada Collell<sup>2</sup>, A. Prats Puig<sup>1</sup>, G. Carreras Badosa<sup>1</sup>, F. Díaz Roldán<sup>1</sup>, L. Ibáñez Toda<sup>3</sup>.

<sup>(1)</sup>IDIBGI y Hospital Dr. Josep Trueta / Pediatría, Girona. <sup>(2)</sup>Instituto de Medicina Legal. Girona. <sup>(3)</sup>CIBERDEM y Hospital Sant Joan de Deu. Barcelona.

#### Introducción:

La asociación entre el aumento de ácido úrico, los factores de riesgo cardiovascular y la enfermedad aterosclerótica ha sido ampliamente descrita en adultos y adolescentes obesos; sin embargo se desconoce la relación del ácido úrico con el riesgo de enfermedad aterosclerótica en etapas precoces de la vida.

#### Objetivo:

Nuestro objetivo fue estudiar si el ácido úrico se asocia al grosor de la íntima-media carotídea (GIMc, un marcador de aterosclerosis preclínica) en niños sanos de edad escolar independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular. Estudiamos también si la obesidad y la grasa abdominal modulan esta asociación.

#### Materiales y Métodos:

Realizamos un estudio transversal en 635 niños caucásicos (330 niños y 305 niñas; de edad media 8.3 años) con distintos grados de obesidad (405 con peso normal, 125 con sobrepeso y 105 obesos). Se cuantificaron los niveles séricos de ácido úrico, insulina (e índice HOMA de resistencia a la insulina), proteína C-reactiva (PCR) y los lípidos en ayunas (triglicéridos y HDL-colesterol). Se midió también el índice de masa corporal (IMC), el perímetro abdominal, la tensión arterial sistólica (TAS), la masa grasa corporal (mediante impedanciometría), el GIMc y la grasa abdominal (ambos mediante ultrasonido).

#### Resultados:

Los niños con sobrepeso y obesos presentaban mayores niveles de ácido úrico y mayor GIMc que los niños con peso normal ( $p < 0.0001$ ). El ácido úrico sérico se asoció con los factores de riesgo cardiovascular clásicos, entre otros, un mayor IMC, perímetro abdominal, TAS, masa grasa corporal, HOMA-IR, PCR, triglicéridos, grasa abdominal, GIMc y baja concentración de HDL-colesterol (todos  $p < 0.0001$ ). En análisis multivariante, el ácido úrico se relacionó de manera independiente con el GIMc, especialmente en niños con obesidad ( $n=105$ ;  $B=0.396$ ,  $p < 0.0001$ ,  $r^2=15.7\%$ ) y en niños con mayor grasa abdominal ( $n=221$ ;  $B=0.287$ ,  $p < 0.0001$ ,  $r^2=13.9\%$ ).

#### Conclusiones:

El aumento del ácido úrico circulante se asocia de manera independiente con el GIMc en niños de edad escolar. El aumento de tejido adiposo, especialmente de tipo abdominal, potencia la asociación del ácido úrico con el riesgo de enfermedad aterosclerótica en etapas precoces de la vida.

### Diabetes

PP1/d2-005

### VARIABILIDAD GLUCÉMICA Y CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

M. Martín Frías, M. B. Roldán Martín, M. Alonso Blanco, Y. P. Oyakawa Barcelli, D. E. Alonso Martín, R. Barrio Castellanos.

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

#### Introducción:

Está cuestionado el impacto de la variabilidad glucémica de los pacientes con DM1 en el desarrollo de complicaciones crónicas de la diabetes. En la actualidad, no está definido el método *gold-standard* para cuantificar dicha inestabilidad.

#### Objetivo:

Analizar la relación entre la HbA1c y distintos métodos de definición de variabilidad glucémica con los datos de automonitorización glucémica capilar en una población pediátrica con DM1.

#### Pacientes/Métodos:

Estudio transversal en 175 pacientes con DM1, edad media  $12,2 \pm 4,2$  años (50% mujeres). Análisis: edad diagnóstica, tiempo evolución enfermedad y control metabólico (HbA1c, HPLC-Menarini,  $v_n 5,31 \pm 0,31\%$ ). Como parámetros de variabilidad glucémica: glucemia media (GM, mg/dl) y desviación estándar (DE), porcentaje hipoglucemias ( $< 70$  y  $< 50$  mg/dl) e hiperglucemias ( $> 180$  mg/dl) en últimos 1 y 3 meses. Como índices de variabilidad: relación  $GM/2$  con DE (adecuada si  $GM/2 > DE$ ) e índice J [ $0,001 \times (GM+DE)^2$ ]: ideal 10-20, bueno 20-30, inadecuado  $> 40$ . Análisis estadístico: programa SPSS, versión 17.0.

#### Resultados:

Edad media diagnóstico  $6,2 \pm 4,2$  años, tiempo medio evolución  $6,0 \pm 3,9$  años y HbA1c media  $6,7 \pm 0,6\%$ . Glucemia media en últimos 3 meses  $150 \pm 70$  mg/dl. El 61% y 63% de pacientes tenían una  $GM/2 > DE$  en los últimos 1 y 3 meses, respectivamente. Los pacientes con una relación  $GM/2 > DE$  tenían significativamente menor GM y DE, porcentaje hiper e hipoglucemias y HbA1c, sin diferenciarse en el número de controles glucémicos diarios realizados

(tabla). En los pacientes con un índice J inadecuado, el control glucémico era significativamente peor (tabla). Encontramos una correlación positiva de la HbA1c con la GM y su DE y el índice J.

#### Conclusiones:

La presencia de una inadecuada variabilidad glucémica se relaciona con un peor control glucémico y metabólico en pacientes pediátricos con DM1.

TABLA	Relación GM/2 con DE		Índice J	
	Adecuado	Inadecuado	Adecuado	Inadecuado
Edad (años)	12,7 ± 4,0	11,5 ± 4,4	12,0 ± 3,9	12,4 ± 4,4
Evolución (años)	5,6 ± 4,9	6,8 ± 3,7	4,6 ± 3,6	6,6 ± 3,9*
HbA1c (%)	6,6 ± 0,6	6,8 ± 0,7*	6,3 ± 0,4	6,8 ± 0,6*
Glucemia (mg/dl)	147 ± 19	155 ± 21*	133 ± 11	159 ± 23*
Desviación Estandar	62 ± 12	84 ± 14*	55 ± 12	78 ± 16*
Hiperglucemia (%)	29 ± 12	34 ± 12*	21 ± 14	34 ± 10*
Hipoglucemia <70 mg/dl (%)	9 ± 4	15 ± 4*	10 ± 6	11 ± 4
Hipoglucemia <50 mg/dl (%)	1,6 ± 1,4	3,7 ± 2,1*	1,7 ± 1,6	2,6 ± 2,1*
Glucemias capilares/día	7,5 ± 2,2	7,7 ± 2,5	7,7 ± 2,0	7,5 ± 2,4

\*p <0,05

#### PP1/d2-006

### DIABETES MELLITUS TRAS TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Km. Narváez Barros, A Campos Martorell, M Clemente Leon, I Elorza Alvarez, D Yeste Fernandez, A Carrascosa Lezcano.

Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

#### Introducción:

Los pacientes que han recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) tienen más riesgo de sufrir complicaciones endocrinológicas (hipotiroidismo, hipogonadismo y retraso de crecimiento) pero la incidencia de diabetes tras TPH no es tan conocida.

La etiopatogenia de esta diabetes no está bien establecida, y se cree que puede ser multifactorial: efectos secundarios de quimioterápicos, irradiación pancreática, cascada inflamatoria y citoquinas, corticoterapia y factores genéticos predisponentes.

#### Pacientes y Métodos:

Estudio retrospectivo y descriptivo de los últimos dos años (2011-2013) de una serie de 14 pacientes que han recibido TPH por diferentes enfermedades oncohematológicas y que han desarrollado diabetes según criterios de la ADA.

#### Resultados:

De 14, 8 fueron mujeres (57%). Edad media 13.2 años (7-18 años). 2 con antecedentes familiares de DM2 (14.3%). Datos antropométricos de normopeso. 3 prepuberales. Motivo del TPH: leucemia aguda linfoblástica (5), leucemia aguda mieloblástica (3), aplasia medular adquirida (3), talasemia mayor (1), anemia de Fanconi (1) y linfomas (1). 6 (45%) recibieron TPH HLA idéntico de médula ósea y 8 (55%) donante no emparentado (6 médula ósea y 2 sangre cordón umbilical). Dosis máxima de corti-

coides previa a hiperglicemias 1.6mg/kg/día. Debut hiperglicemias sin cetosis a los 166.5 días (límites: 15-902 días) tras TPH. Glicemia media: 329mg/dl. HbA1c media al debut: 7.2% (VN 4.7-6.4), péptico C 3.2ng/mL (VN 0.81-3.85) e insulina 24.3mU/L. Estudio de anticuerpos previo a la insulinización en 8 pacientes siendo positivo en 1 para antiGAD65. Tratamiento con pauta intensiva MDI análogos acción rápida e insulina basal (glargina (71%) y detemir (29%)). Si dosis insulina >1.5U/kg/día se añadió metformina (35.7%, 5 pacientes). Comorbilidades: 100% hipertensión arterial e hipertrigliceridemia.

#### Conclusiones:

La diabetes tras TPH se acompaña de síndrome metabólico con resistencia insulínica, dislipemia e HTA asociada a insulinopenia relativa.

Algunos se benefician de la coadyuvancia con metformina.

La diabetes es una enfermedad que hay que tener en cuenta en pacientes que han recibido un TPH. Es importante su sospecha y se recomienda la realización de despistaje periódico con glicemia basal.

#### Tiroides

#### PP1/d2-007

### ESTUDIO DE TBX1 EN DISGENESIAS TIROIDEAS ASOCIADAS A TETRALOGÍA DE FALLOT

A. Herranz Cecilia<sup>1</sup>, S. García Minaur<sup>2</sup>, J. Guerrero Fernández<sup>3</sup>, L. Sentchordi Montané<sup>4</sup>, L. Garzón Lorenzo<sup>5</sup>, E. Gallego Gómez<sup>5</sup>, L. García-Guereta Silva<sup>3</sup>, I. González Casado<sup>3</sup>, J.C. Moreno Navarro<sup>2</sup>.

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario la Paz / Laboratorio Molecular de tiroides INGEMM, Madrid. <sup>(2)</sup>Hospital Universitario la Paz / INGEMM, Madrid. <sup>(3)</sup>Hospital Universitario la Paz, Madrid. <sup>(4)</sup>Hospital Infanta Leonor, Madrid. <sup>(5)</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

#### Introducción:

El 7-10% de niños con hipotiroidismo congénito (HC) asocian malformaciones cardíacas (MC). Entre ellas, la tetralogía de Fallot (TF) representa una prevalencia del 5-8 %. Entre las causas genéticas de TF se encuentra el síndrome de delección 22q11.2 (SD22q11). El gen TBX1 se encuentra en el intervalo 22q11.2 y su delección en modelos murinos produce tanto alteraciones embriológicas del tiroides como gran parte de la expresión fenotípica del SD22q11, incluyendo las cardiopatías congénitas.

#### Objetivos:

Identificar la presencia de TF en nuestra cohorte de 16 pacientes con Hipotiroidismo y Cardiopatía Congénitas, y caracterizar su fenotipo tiroideo. Investigar la participación de TBX1 en la etiología de esta asociación en pacientes sin delección típica en 22q11.2.

### Métodos:

Se estudió el perfil hormonal y la morfología tiroidea por ecografía y/o gammagrafía tiroidea. El ADN de los pacientes fue sometido a FISH, MLPA o Array-CGH para descartar delección 22q, a amplificación de la región codificante completa del gen TBX1 y a secuenciación Sanger.

### Resultados:

Se han identificado 4 pacientes con la combinación de HC y defectos conotruncuales del corazón (4/16). Las alteraciones tiroideas corresponden a agenesia (n=2), hipoplasia (n=1) e hipertirotrópinemia (n=1). Los defectos cardíacos corresponden a TF (n=3) y coartación aórtica (n=1). Los valores de TSH (mU/ml) estaban elevados en todos los casos (1300 -al screening en papel de filtro-, 180, 28.5 y 17 -séricos-) y la T4 disminuida o normal. Como características adicionales en los pacientes: rasgos faciales dismórficos, microcefalia, hemangioma facial y un caso de consanguinidad. No se han identificado mutaciones puntuales en el gen TBX1.

### Conclusiones:

La asociación de HC y alteraciones conotruncuales cardíacas está presente en nuestra cohorte en 4/16 pacientes, lo que sugiere una conexión causal por defectos embriológicos comunes en tejido tiroideo y cardíaco. Dentro del intervalo 22q11 destacan los genes TBX1 y CRKL, cuyas delecciones murinas reproducen el fenotipo SD22q11. Ambos intervienen en la cascada de señalización FGF (FGF8), esencial en desarrollo tiroideo y cardíaco. En ausencia de mutaciones en TBX1, CRKL y FGF8 constituyen genes candidatos sólidos para explicar esta asociación clínica.

## Gónadas

### PP1/d2-008

#### PRESERVACIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA EN NIÑAS CON RIESGO DE FALLO OVÁRICO POR TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

M. Chueca Guindulain, I. San Martín García, R. Urabayen Alberdi, S. Berrade Zubiri, M. Sagaseta de Ilúrdoz Uranga, J. Molina Garicano.

Complejo Hospitalario de Navarra B. Pamplona

### Introducción:

La función ovárica de las niñas con cáncer puede verse dañada por el tratamiento quimio-radioterápico empleado. Existe la opción de criopreservación de tejido ovárico, con el fin de conservar la fertilidad en estas pacientes.

### Objetivos:

1. Valorar nuestra experiencia sobre criopreservación (indicaciones, complicaciones, reimplantación).
2. Conocer mediante encuesta la opinión de las pacientes.

### Material y Métodos:

Un total de 63 mujeres fueron diagnosticadas de neoplasia entre enero 2006 y diciembre 2013. De ellas, 25 se encontraban en edad peripuberal ( $\geq 9$  años). Nueve de ellas presentaban alto riesgo de fallo ovárico según clasificación Wallace et al 2005: 8 enfermedad de Hodgkin y 1 rhabdomyosarcoma metastático; a esta última, dado su mal estado general al debut no se le pudo ofrecer la técnica de criopreservación. Del resto, las 8 pacientes afectas de Hodgkin y una paciente con riesgo medio por sarcoma osteogénico aceptaron el procedimiento. Se valora la opinión personal del procedimiento, y se analiza función gonadal mediante analítica hormonal.

### Resultados:

Características de las 9 pacientes en las que se llevó a cabo la criopreservación.

La criopreservación se llevó a cabo en un centro especializado, mediante laparoscopia con anestesia general, regresando a nuestro hospital en 1-3 días, sin retraso del tratamiento oncológico. Las pacientes mantienen una valoración positiva sobre el procedimiento realizado, y en ninguna de ellas se ha realizado reimplantación en el momento actual.

### Conclusiones:

- Dado que el tratamiento oncológico conlleva un alto riesgo de infertilidad en adolescentes, la criopreservación es una opción que se debe contemplar.
- Se trata de un procedimiento poco invasivo y bien valorado por las pacientes.
- Hay que estudiar individualmente cada caso, e informar sobre los riesgos/beneficios que el procedimiento conlleva.

	Diagnóstico oncológico	Edad al diagnóstico	Edad actual	Reglas pre/post tratamiento	FSH (mU/ml) / E (pg/ml)	Riesgo fallo ovárico	Fallo ovárico 1*	Tratamiento sustitutivo
1	Hodgkin	15	23	si / si	19.4 / 38	alto	no	no
2	Hodgkin	11	18	si / no	>200 / 5	alto	si	E+P
3	Hodgkin	11	17	si / si	12.4 / 31.1	alto	no	no
4	Hodgkin	14	19	si / si	2.73 / 77.7	alto	no	no
5	Sarcoma	15	18	si / si	5.96 / 51.4	medio	no	no
6	Hodgkin	15	17	si / si	24 / 25	alto	no	no
7	Hodgkin	15	18	si / si	3.3 / <20	alto	no	no
8	Hodgkin	14	16	no / si	4.1 / 19	alto	no	no
9	Hodgkin	12	14	no / no	6.1 / 44	alto	no	no



PÓSTERS EXPOSICIÓN ORAL

# 36 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Sevilla, 14-16 de Mayo de 2014

## Hipotálamo-Hipófisis

MP1/d2-009

### ALTERACIONES ENDOCRINAS EN PACIENTES CON DISPLASIA SEPTO-ÓPTICA: REVISIÓN DE 21 CASOS

AM. Prado Carro, P. Suero-Toledano, S. Marin, M. Ramon-Krauel.

Hospital Sant Joan de Deu, Endocrinología Pediátrica, Barcelona.

#### Introducción:

La displasia septo-óptica (DSO) es un trastorno del desarrollo embrionario que afecta a 1:10.000 nacidos vivos. Clínicamente es una entidad muy heterogénea y se caracteriza por hipoplasia del nervio óptico (HNO) uni/bilateral asociado a alteraciones estructurales de la línea media cerebral y/o disfunción hipotálamo-hipofisaria.

#### Materiales y métodos/ Objetivo:

Estudio transversal retrospectivo. Recogida de datos mediante revisión de historias clínicas (valoración oftalmológica, estudios de neuroimagen, estudio endocrinológico y molecular) de los pacientes diagnosticados de DSO en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona entre Enero 2001- Diciembre 2013.

Descripción de las características clínicas y hormonales de nuestra serie con el fin de conocer mejor las anomalías endocrinas en los pacientes con displasia septo-óptica.

#### Resultados:(ver Tabla 1)

Estudiamos a 21 pacientes: 13 varones y 8 mujeres. Edad media al diagnóstico: 3,3 años. 4 pacientes fueron

diagnosticados en el periodo neonatal y uno a los 14 años.

El principal motivo de consulta fueron las alteraciones visuales (57%).

El 100% de los pacientes tenían HNO: 70% bilateral, 30% unilateral. Encontramos anomalías en la neuroimagen en el 90% y endocrinológicas en el 62% de los casos. La deficiencia de hormona de crecimiento fue la alteración más frecuente (43%), tanto de forma aislada (67%) como asociada a otras alteraciones hormonales (90%). En todos los pacientes sin alteraciones hormonales en los que se midió la prolactina (4 pacientes), ésta se encontraba en rango dentro de la normalidad. En cambio, fue elevada en el 57% de los pacientes con al menos una alteración hormonal. En 3 pacientes se realizó estudio molecular del gen HEX1 con resultado negativo.

#### Conclusiones:

Las alteraciones hipotálamo-hipofisarias son comunes en los pacientes con DSO. La prevalencia en nuestro grupo es similar a las series publicadas.

Ya que las deficiencias hormonales se pueden manifestar evolutivamente es importante un adecuado seguimiento endocrinológico de los pacientes con alteraciones visuales y defectos de línea media.

SEXO	EDAD AL DIAGNÓSTICO años (media±DE)	EDAD ACTUAL años (media±DE)	MOTIVO DE CONSULTA	HIPOPLASIA NVO. ÓPTICO: 21 (100%)	ALT. LINEA MEDIA: 19 (90%)	ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS: 13 (62%)
Femenino 8 (38%) Masculino 13 (62%)	3,3±4,6 <1 mes: 4 (19%) <1 año: 8 (38%) <2 años: 12 (57%)	8,7 ±3,5	• Alteraciones visuales: 12 (57%) • Neonatal: 4 (19%) • Retraso psicomotor: 2 (11%) • Obesidad 1 (5%)	• Bilateral: 14 (70%) • Unilateral: 7 (30%)	• Agenesia/hipoplasia cuerpo calloso: 10 (48%) • Ausencia septum pellucidum: 9 (43%) • Agenesia/hipoplasia de adenohipofisis: 4 (19%) • Neurohipofisis ectópica: 4 (19%) • Agenesia neurohipofisis: 3 (14%)	Alteración única: 3 (23%) • DGH: 2 • Pubertad precoz: 1 Hipopituitarismo: 10 (77%) • DGH: 9 (90%) • HC: 7 (70%) • Hipotiroidismo: 4 (40%) • HH: 2 (20%) • Diabetes insípida: 2 (20%) Prolactina (% pacientes con valores superiores al rango de normalidad) • Pacientes con alteración hormonal: 56% • Pacientes sin alteraciones hormonales: 0%

[1] HNO: Hipoplasia de nervio óptico  
 [2] DGH: Déficit de hormona de crecimiento  
 [3] HC: Hipogonadismo hipogonadotrope  
 [4] HC: Hipocortisolismo

La prolactina podría ser un marcador precoz de disfunción hipotálamo-hipofisaria para detectar pacientes con mayor riesgo de aparición de déficits hormonales.

#### MP1/d2-010

### ESTUDIO PROSPECTIVO DE SECUELAS ENDOCRINOLÓGICAS EN PACIENTES INGRESADOS POR TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO TRAS 12 MESES DE SEGUIMIENTO

*Mp. Rojo Portolés, A.J. Carcavilla Urquí, I. Ortiz Valentín, D. Arjona Villanueva, M. Herrera López, A. Aragnés Gallego.*

*Hospital Virgen de La Salud. Toledo.*

#### Introducción:

El TCE ha demostrado ser una causa frecuente de disfunción hipofisaria, aunque existen pocas referencias en edad pediátrica.

#### Objetivos:

- Estudiar la función hipofisaria en los pacientes pediátricos ingresados por TCE.
- Valorar los factores de riesgo asociados a las disfunciones hipofisarias tras 12 meses de seguimiento.

#### Pacientes y Métodos:

Estudio prospectivo de la función hipofisaria en pacientes pediátricos ingresados por TCE. La gravedad del TCE se evaluó utilizando la escala de Glasgow (3-15) y las lesiones intracraneales siguiendo la clasificación de Marshall (LED I-VI).

Los pacientes fueron estudiados al ingreso, a los 6, y 12 meses, realizando estudio auxológico, hormonal basal (TSH, T4 libre, ACTH, cortisol, prolactina, IGF-1, IGFBP-3), y edad ósea. En caso de precisar lo se realizaron además tests dinámicos.

#### Resultados:

Se reclutaron inicialmente 52 pacientes, de los cuáles 36 completaron el estudio. La edad media al diagnóstico fue 5.9 años. El 16.7% fueron TCE moderados-severos, y presentaron lesión intracraneal el 44%, precisando cirugía el 5.6%.

De los pacientes estudiados, 12(33.4%) tenían ejes alterados al ingreso, permaneciendo alterados el 19.5% y 16.7%, a los 6 y 12 meses respectivamente, siendo el eje corticotropo el más frecuentemente alterado. Una paciente, con un TCE severo, presentó alteración inicial de varios ejes hormonales y a lo largo del seguimiento ha desarrollado una diabetes insípida que precisa tratamiento.

En nuestra muestra, observamos que la presencia de lesión intracraneal (LEDII-VI) se asocia a un ries-

go tres veces mayor de tener una alteración hormonal al ingreso (p 0.038). Además se observó que la presencia de disfunción hormonal a los 6 meses podría predecir el riesgo de desarrollar disfunciones a los 12 meses, rozando la significación estadística (p 0.052).

#### Conclusiones:

- La presencia de lesión intracraneal se relaciona en nuestro estudio con mayor riesgo de presentar alteración hormonal al ingreso.
- La mayoría de las alteraciones hormonales diagnosticadas durante el seguimiento fueron transitorias y de trascendencia clínica incierta; sin embargo, una paciente precisó tratamiento tras 12 meses de seguimiento.
- No hemos podido identificar factores de riesgo que puedan predecir el desarrollo de alteraciones hormonales a los 12 meses, por lo que sería necesario ampliar el estudio.

#### Crecimiento

#### MP1/d2-011

### MODIFICACIONES EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN UN GRUPO DE NIÑOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL BAJO TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

*E. Aurensanz Clemente, G. Bueno Lozano, E. Faci Alcalde, A. Calero Polanco, V. Bovo, J.M. Garagorri Otero.*

*HCU Lozano Blesa, Pediatría, Zaragoza.*

#### Introducción:

Los niños pequeños para la edad gestacional (PEG) constituyen un grupo de riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico. El tratamiento con hormona de crecimiento (GH) disminuye la grasa subcutánea sin afectar a la grasa abdominal, la masa muscular aumenta y se normaliza la densidad mineral ósea.

#### Objetivos:

Evaluar las modificaciones en la composición corporal en una muestra de niños PEG en tratamiento con GH en un grupo de 25 pacientes, 44% niños y 66% niñas

#### Método:

Se analizan diversas variables de composición corporal: densidad mineral ósea (DMO) en cuerpo entero y lumbar medido en Z-score; masa magra y masa grasa total y en región abdominal. Las variables se miden de forma anual a lo largo de tres años desde el inicio del tratamiento con el densitómetro modelo HOLOGIC2003-Explorer™. Como variables antropométricas se han considerado: Peso

(kg), talla (cm) e índice de masa corporal (IMC) (kg/m<sup>2</sup>). Todas ellas se han expresado en z-score (DE) según el Estudio Longitudinal Español, 2009. Como variables de riesgo metabólico: glucemia (mg/dl), insulina (mU/ml), el índice HOMA y el cociente colesterol total /HDL. Se han calculado medias y desviaciones típicas. Se ha realizado estudio de correlación entre las variables metabólicas y las de composición corporal.

**Resultados:** (Tabla 1)

Se han observado correlaciones directas significativas entre la masa magra y las cifras de insulina y el índice HOMA en los tres años de tratamiento con un p<0,01.

**Conclusiones**

El tratamiento con GH en este grupo de pacientes ha producido cambios en la composición corporal con mejoras en la DMO y un aumento de la masa magra a expensas de la masa grasa. No se producen diferencias significativas en el depósito de masa grasa abdominal, hecho importante por ser unos pacientes de riesgo para desarrollar síndrome metabólico, dada la relación conocida entre éste y el depósito de grasa troncular.

Tabla 1. Variables de composición corporal, antropométricas y analíticas a lo largo de 3 años en tratamiento con GH

Composición corporal	Inicio	1er año	2º año	3º año	P
Edad	9,42 ± 2,84	10,51 ± 2,64	11,37 ± 2,53	12,45 ± 2,32	0,111
Peso (DE)	-1,48 ± 0,479	-1,39 ± 0,429	-1,29 ± 0,458	-1,24 ± 0,416	<b>0,016</b>
Talla (DE)	-2,78 ± 0,609	-2,11 ± 1,106	-1,89 ± 0,646	-1,59 ± 0,584	<b>0,000</b>
IMC (DE)	-0,64 ± 0,604	-0,73 ± 0,477	-0,78 ± 0,571	-0,82 ± 0,433	0,198
DMO cuerpo Z-score	-1,27 ± 0,805	-1,25 ± 0,602	-1,02 ± 0,782	-0,68 ± 0,776	0,052
DMO lumbar Z-score	-1,68 ± 0,534	-1,10 ± 0,849	-0,89 ± 0,910	0,77 ± 0,117	<b>0,041</b>
% masa grasa total	26,62 ± 6,237	23,89 ± 4,604	23,21 ± 4,646	21,39 ± 5,192	<b>0,024</b>
Gramos masa grasa total	6795,09 ± 4360,276	6517,17 ± 3088,562	7570,59 ± 2223,249	7962,66 ± 2545,823	<b>0,022</b>
% grasa abdominal	22,68 ± 8,785	20,45 ± 6,775	19,02 ± 5,426	17,98 ± 5,389	0,351
Gramos masa magra total	17111,27 ± 5627,956	19519,37 ± 5668,394	24825,38 ± 6300,966	29658,98 ± 7354,701	<b>0,000</b>
Glucemia (mg/dl)	86,40 ± 7,638	88,09 ± 0,788	88,71 ± 7,988	86,46 ± 5,592	0,093
Insulinemia (mU/ml)	9,69 ± 10,399	10,07 ± 6,536	10,34 ± 6,984	10,60 ± 7,497	0,129
HOMA	3,80 ± 4,089	3,78 ± 2,712	4,17 ± 3,052	4,11 ± 3,064	0,102
Colesterol/HDL	2,65 ± 0,612	2,69 ± 0,521	2,75 ± 0,530	2,62 ± 0,503	0,307

MP1/d2-012

## DESCRIPCIÓN CLÍNICA, RADIOLÓGICA Y MOLECULAR DE LOS PACIENTES CON ALTERACIONES EN SHOX EN DOS HOSPITALES DE LA COMUNIDAD DE MADRID

L. Sentchordi Montané <sup>1</sup>, C. Bezanilla López <sup>2</sup>, I. Martínez-Badás <sup>3</sup>, L. Izquierdo López <sup>4</sup>, S. Benito Sanz <sup>5</sup>, K. E Heath <sup>5</sup>.

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid. <sup>(2)</sup> Fundación Hospital Universitario Alcorcón, Madrid. <sup>(3)</sup> Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid. <sup>(4)</sup> Centro de Investigaciones Genéticas, Madrid. <sup>(5)</sup> Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, IdiPAZ y CIBERER, ISCIII, Madrid.

**Introducción:**

Las alteraciones en heterocigosis en SHOX se han descrito como responsables de la discondrosteosis de Leri-Weill (DLW) y de algunos casos de talla baja idiopática. La DLW es un trastorno heterogéneo caracterizado por talla baja, acortamiento mesomérico de las extremidades y deformidad de Madelung.

El tratamiento con GH en pacientes con alteraciones en SHOX ha demostrado mejorar la talla.

**Objetivos:**

Describir las características clínicas, antropométricas y radiológicas de pacientes con alteraciones en SHOX de dos hospitales.

**Resultados:**

Se analizaron las características de 13 pacientes (4 varones, 9 mujeres) con alteraciones en heterocigosis en el gen SHOX (9 presentaban la mutación p.A170P y 4 son deleciones). La edad media fue de 6.24 años, 9 prepuberales y 4 puberales. La mayoría (75%) de los pacientes tenía al menos uno de los progenitores con talla baja. El motivo de estudio fue talla baja 61%, estudio de miembros familiares 16% y otras razones 23%. La talla media de la serie fue -2.53 DE (rango -4.1/+0.57). La media de la diferencia entre talla y envergadura fue de 4.44 cm (± 2.2 cm) y la media del ratio SS/SI fue 1.13. Se encontraron rasgos displásicos en 62% de los pacientes: 7 acortamiento de brazos, 3 acortamiento de piernas y genu varo, 1 paladar ojival, 1 paciente deformidad de Madelung y 1 paciente hipertrofia muscular. Solo tres pacientes (mujeres con edad media 9.5 años) presentaban triangulación epifisaria radial, dos piramidización del carpo y una radiolucencia cubital.

Cuatro pacientes se encuentran en tratamiento con GH (31%). La media de sus tallas al inicio de tratamiento fue -3.64 DE, al final del primer año -2.97 DE y al final del segundo año -2.55 DE. No se han observado complicaciones derivadas del mismo.

**Conclusiones:**

1- El conocimiento de la semiología de la haploinsuficiencia de SHOX contribuye a la orientación diagnóstica de la talla baja.

2- Los pacientes que reciben tratamiento con GH mejoran su talla 1.09 DE al cabo de dos años, siendo estos resultados favorables.

3- El seguimiento a largo plazo de estos pacientes parece necesario para el mejor conocimiento de la enfermedad.

### MP1/d2-013

#### DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA DIAGNOSTICADA DE ALTERACIÓN DEL GEN SHOX EN NUESTRA COMUNIDAD

R. Quiroga González <sup>1</sup>, P. Prieto Matos <sup>2</sup>, L. Regueras Santos <sup>1</sup>, P. Bahillo Curieses <sup>3</sup>, A. Blanco Barrio <sup>4</sup>, S. Rupérez <sup>5</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital de León, León. <sup>(2)</sup> Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca. <sup>(3)</sup> Hospital Clínico de Valladolid, Valladolid. <sup>(4)</sup> Hospital de Burgos. <sup>(5)</sup> Hospital Nuestra Señora de Sonsoles de Ávila, Ávila.

#### Introducción:

La alteración del gen SHOX está implicada en diferentes formas clínicas de talla baja. La incidencia se sitúa alrededor de 1:2.000 niños, siendo la causa monogénica más frecuente de talla baja. Objetivo: describir las características de los pacientes afectados de esta alteración en el momento del diagnóstico, en nuestra comunidad.

#### Pacientes y Metodo:

Estudio multicéntrico, retrospectivo, descriptivo en el que se recogen datos de los pacientes diagnosticados de haploinsuficiencia del gen SHOX en los hospitales de nuestra comunidad. Se revisan en ellos, tanto características fenotípicas y analíticas así como la existencia de antecedentes familiares.

#### Resultados:

Se han diagnosticado un total de 17 pacientes (12 mujeres), el 70,6% en estadio prepuberal. En el momento del diagnóstico, su talla se sitúa en -2,87 ( $\pm 0,54$ ) DS. Tienen una edad media de 7,82 ( $\pm 3,4$ ) años, con un retraso en la maduración ósea de 0,78 ( $\pm 1,12$ ) años. La sospecha clínica es por antecedentes familiares (9/17), por características fenotípicas (5/17) o la combinación de ambas (3/17). La talla diana calculada es 155,5 ( $\pm 7,6$ ) cm. en ellas y 162,3 ( $\pm 8,09$ ) cm. en ellos. En la analítica inicial realizada: IGF-1 148,66 ( $\pm 69,81$ ) ng/ml, -0,45 ( $\pm 0,62$ ) DS; IGFBP3 6,27 ( $\pm 10,16$ ) mcg/ml, glucosa 82,85 ( $\pm 12,24$ ) mg/dl e insulina 8,44 ( $\pm 8,48$ ) mU/ml, todos ellos dentro del rango de normalidad. Hallazgos radiológicos compatibles con alteración del gen SHOX se detectan en el 35,29% de los pacientes. En el estudio genético realizado, se identifican deleciones en gen SHOX (50%), deleciones en la región PAR1 (31,25%) o mutaciones en gen SHOX (18,75%). En la actualidad, 13 de ellos reciben tratamiento con Hormona de Crecimiento.

#### Conclusiones:

En estos pacientes, la existencia de familiares con

talla baja así como la presencia de alteraciones fenotípicas o radiológicas compatibles en el paciente o familiares, es clave para el diagnóstico. En nuestra comunidad afecta predominantemente al sexo femenino, aunque no se puede descartar como causa de talla baja en el varón. La alteración genética más frecuente detectada es la deleción, que puede afectar tanto al gen SHOX como a la región PAR1.

### Genética

### MP1/d2-014

#### ASPECTOS ENDOCRINOLÓGICOS EN EL SÍNDROME DE NOONAN: DESCRIPCIÓN DE 112 PACIENTES Y CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

A. Carcavilla Urquí <sup>1</sup>, P. Lapunzina Badía <sup>2</sup>, E. Guillén Navarro <sup>3</sup>, J.P. López Siguero <sup>4</sup>, R. Barrio Castellanos <sup>4</sup>, J. Sánchez del Pozo <sup>5</sup>.

<sup>(1)</sup> Hospital Virgen de la Salud, Servicio de Pediatría, Toledo. <sup>(2)</sup> Instituto de Genética Médica y Molecular. Hospital La Paz. Madrid. <sup>(3)</sup> Genética Clínica, Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de Arrixaca, Murcia. <sup>(4)</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Carlos Haya, Málaga. <sup>(5)</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Doce de Octubre, Madrid.

#### Introducción y objetivos:

El síndrome de Noonan (SN) tiene entre sus manifestaciones cardinales la talla baja y el retraso constitucional. Describimos los datos auxiológicos y los trastornos endocrinológicos documentados en una serie de 112 pacientes con síndrome de Noonan confirmado genéticamente, y exploramos las correlaciones entre genotipo y fenotipo de estos hallazgos.

#### Pacientes y Métodos:

Se obtuvieron datos clínicos mediante una base de datos específicamente diseñada para pacientes con síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos. Se procedió a amplificación mediante PCR y posterior secuenciación total, o parcial dirigida a los exones más recurrentes, de los genes PTPN11, RAF1, y SOS1. El análisis estadístico se llevó a cabo usando el test exacto de Fisher utilizando el paquete estadístico SPSS 19.0.

#### Resultados:

Se identificó mutación en PTPN11 en 81 pacientes (PTPN11+, 72,3%), en SOS1 en 22 (SOS1+, 20%) y en RAF1 en 9 (RAF1+, 8%). La mediana de la talla ajustada para la talla parental de los casos esporádicos fue - 1,94 desviaciones estándar (DE).

Se diagnosticó de criptorquidia al 70,8% de los varones. Se documentó micropene en un paciente, e hipogonadismo hipergonadotropo en 3. Las anomalías tiroideas (6,3% de los pacientes) fueron hi-

potiroidismo en 6 pacientes, hipertiroidismo en uno, y anticuerpos antitiroideos en 3. Siete pacientes recibían o habían recibido tratamiento con hormona de crecimiento.

La comparación genotipo-fenotipo reveló que los pacientes SOS1+ tenían menor frecuencia de talla baja, y valores de DE de talla, peso y perímetro cefálico (PC) mayores que los PTPN11+ ( $p < 0,005$ ). Los 9 pacientes RAF1+ tenían valores de peso en DE menores que los pacientes SOS1+, y valores de PC en DE mayores que los PTPN11+.

#### Conclusiones:

Los pacientes con SN tienen valores antropométricos normales al nacer, un crecimiento con talla menor de -2 DE, y retraso puberal. Su IMC está por debajo de la media poblacional también. La talla ajustada para la talla media parental está en el límite inferior de la normalidad. La criptorquidia es frecuente, y los trastornos tiroideos se encuentran con mayor frecuencia que en la población general. En nuestra muestra se constata la existencia de correlación entre genotipo y fenotipo para algunas variables antropométricas.

Tabla 1: Características de crecimiento y desarrollo en 112 pacientes con síndrome de Noonan.

Característica	Pacientes	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
Edad gestacional	42	38,02	2,17	38	32	42
PRN	62	3123,8	516,95	3075	2030	4300
PRN-DE	38	0,02	1,14	0,15	-2,77	2,23
LRN	42	48,45	2,43	48	43	54
LRN-DE	29	-0,63	1,21	-0,27	-3,85	1,19
PCRN	22	33,91	1,77	33,75	31	38
PCRN-DE	15	-0,17	0,66	-0,22	-1,12	1,33
Talla-DE	97	-2,52	1,67	-2,32	-9,8	1,82
Peso-DE	68	-1,68	0,86	-1,57	-4,22	0,23
PC-DE	42	-1,2	1,61	-1,29	-3,87	2,46
IMC-DE	68	-0,53	0,88	-0,59	-2,6	2,47
Retraso edad ósea	21	-1,81	1,4	-2,5	-3,5	1,3
Edad Tanner II	6	13,45	1,38	13,4	12	16,5
Edad menarquia	6	12,83	1,47	12,5	11	15,5
Talla adulta-DE	9	-2,52	1,09	-2,42	-3,94	-0,45

DE: Desviaciones estándar. PRN: peso del recién nacido. PRN-DE: DE del PRN para sexo y edad gestacional. LRN: longitud del recién nacido. LRN-DE: DE de la LRN para sexo y edad gestacional. PCRN: perímetro cefálico del recién nacido. PCRN-DE: DE del PCRN para sexo y edad gestacional. Talla-DE: DE de la talla para sexo y edad. Peso-DE: DE del peso para sexo y edad. PC-DE: DE del perímetro cefálico para sexo y edad. IMC-DE: DE del índice de masa corporal para sexo y edad. Talla adulta-DE: DE de la talla adulta para el sexo.

## Metabolismo y Nutrición

### MP1/d2-015

#### DISTRIBUCIÓN DE GRASA ABDOMINAL. CORRELACIÓN ENTRE ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS Y DENSITOMETRÍA

L. Regueras Santos<sup>1</sup>, A. Diaz Moro<sup>2</sup>, R. Quiroga Gonzalez<sup>3</sup>, C. Iglesias Blazquez<sup>3</sup>, L.M. Rodriguez Fernandez<sup>3</sup>, J.A. De Paz Fernandez<sup>4</sup>

(<sup>1</sup>) Complejo Asistencial Universitario de León, León. (<sup>2</sup>) Centro de Salud de Cistierna León, León. (<sup>3</sup>) Complejo Asistencial Universitario de León, León. (<sup>4</sup>) Facultad de Ciencias de la Actividad Física y el Deporte. Universidad de León.

#### Introducción:

La distribución de la grasa de predominio abdominal se relaciona con riesgo cardiovascular. Para valorarla existen datos antropométricos sencillos como el perímetro abdominal, los cocientes perí-

metro abdominal/talla y cintura/cadera o el índice de conicidad (IC).

#### Objetivo:

Conocer como se correlacionan los datos antropométricos con la distribución de la grasa corporal valorada por densitometría (DXA).

#### Material y Métodos:

Estudio prospectivo realizado en niños obesos de 4-14 años de la consulta de endocrinología infantil, a los que se les midieron peso, talla, perímetro abdominal y cadera, calculando DS de perímetro abdominal, perímetro abdominal/talla, cintura/cadera y el IC. Ese mismo día tras la medición se les realizó una DXA en la que se determinó el valor de las variables recogidas en la Tabla 1. Se utilizó el test de correlación de Pearson para valorar la relación de los datos antropométricos entre si y con los datos de la DXA. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS V.8.

#### Resultados:

Se estudiaron 100 niños, 53 mujeres (25 prepúberes, 28 púberes) y 47 varones (31 prepúberes, 16 púberes), con una edad media de  $9,9 \pm 2,7$  años. El Z-Score del IMC de las niñas fue  $3,5 \pm 1,2$  en las prepúberes y  $3,2 \pm 1$  en las púberes, en los niños prepúberes  $2,9 \pm 0,7$  y en los púberes  $2,8 \pm 0,7$ .

Los resultados del test de correlación de Pearson para DXA y datos antropométricos se muestran en la Tabla 1.

Se encontró una correlación significativa entre IC y cintura/cadera ( $r=0,78$ ), entre el IC y P.abdominal/talla ( $r=0,76$ ) y entre P.abdominal/talla y cintura/cadera ( $r=0,54$ ).

Al analizar por grupo de sexo y estadio puberal se vio una mayor correlación en el grupo de varones obesos tanto prepúberes como púberes que en el de las mujeres.

#### Conclusiones:

El perímetro abdominal es el valor que mejor se correlaciona con la grasa abdominal determinada por DXA, aunque también el IC y cintura/cadera se correlacionan significativamente con ella. El cociente perímetro abdominal/talla se correlacionan negativamente con la masa magra en extremidades y en región ginoide en los pacientes obesos.

	P. abdominal	DS Pabdominal	Cintura/cadera	Pabd/Talla	Índice conicidad
%MGTronco	0,446*	0,374*	0,299*	0,069	0,287*
%MG Androide	0,206*	0,154	0,467*	0,11	0,039
%MGTron /%MGEEII	0,35*	0,308*	0,314*	0,091	0,209*
MG Tronco	0,874*	0,476*	-0,099	0,349*	0,661*
MG Androide	0,905*	0,461*	-0,002	0,362*	0,651*
MM Androide	0,837*	0,187	0,001	-0,527*	0,586*
Ginoi_MM1	0,817*	0,202*	-0,108	-0,495*	0,557*
% MMEEII	0,171	-0,133	-0,264*	-0,268*	0,148
% MM	-0,562*	-0,562*	0,074	-0,083	-0,509*

Tabla 1. Correlaciones de Pearson; \*  $p < 0,001$ ; MG= masa grasa; MM= masa magra

## MP1/d2-016 VITAMINA D DE LA GESTACIÓN A LA INFANCIA EN EL NORTE DE ESPAÑA: EXPOSICIÓN SOLAR E INGESTA

AC. Rodríguez Dehli<sup>1</sup>, I. Riaño Galán<sup>1</sup>, A. Fernández-Somoano<sup>2</sup>, A. Castilla<sup>2</sup>, M. Cadenas Arroyo<sup>1</sup>, B. B. Montes Zapico<sup>1</sup>.

(<sup>1</sup>) Hospital San Agustín, Avilés. (<sup>2</sup>) CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) y Universidad de Oviedo, Oviedo.

### Introducción:

Existe una elevada frecuencia de insuficiencia/deficiencia de vitamina D (25OHD) en población general. Son pocos los estudios realizados en España valorando 25OHD en población infantil sana.

### Objetivo y Métodos:

El objetivo es evaluar los niveles de 25OHD durante la gestación (a las 12 semanas) y a los cuatro años de edad, valorando estacionalidad, tiempo de exposición solar e ingesta. La muestra está constituida por 485 gestantes de la cohorte prospectiva de Asturias, dentro del proyecto multicéntrico INMA. El análisis de 25OHD se realizó mediante electroquimioluminiscencia, de Roche®, total D2 D3.

### Resultados:

La edad materna media fue 32 años (rango 18-42). 94,1% neonatos fueron a término y 47,6% niñas. Se analizó la 25OHD en la gestación en 453: media 27,7 ng/ml (rango 6,4-69,5). No hubo asociación entre 25OHD en la gestación y somatometría al nacer. Se analizó la 25OHD a los 4 años en 260: media 21,36 ng/ml (rango 2,8-45) y la parathormona 35,36 pg/ml (15,07-76,40), con calcio y fósforo normales. Se encontró relación estadísticamente significativa de 25OHD en la gestación y a los 4 años (rPearson 0,257) y de cada una de ellas con la talla a los 4 años (rPearson 0,167 y 0,190 respectivamente). La 25OHD fue menor en invierno y primavera tanto en la gestación como a los 4 años (Tabla 1). El tiempo medio al aire libre de las gestantes fue 5 horas 35 minutos (rango: 0:00-15:15) y a los 4 años 3:00 (0:21-6:55), sin asociación con los niveles de 25OHD. La mediana de ingesta estimada fue 2,74 µg/día (rango 0,81-12,66).

### Conclusiones:

Se encontró una elevada frecuencia de insuficiencia/deficiencia de 25OHD tanto en las gestantes

Tabla 1. Niveles de 25OHD en las 12 semanas de gestación y a los 4 años según la estación del año.

	25OHD en la gestación		25OHD a los 4 años	
	Media (ng/ml)	Rango (ng/ml)	Media (ng/ml)	Rango (ng/ml)
invierno	25,6	7,2-60,8	19,3	2,8-44,9
primavera	25,0	7,0-58,6	21,1	7,7-40,4
verano	34,2	11,3-69,5	21,8	7,2-42,1
otoño	26,9	6,4-52,6	23,7	5,8-44,6

como a los 4 años, pese al tiempo de exposición solar según lo recomendado, quizás debido a la latitud de 43°. La ingesta estimada fue inferior a la recomendada en la mayor parte de la cohorte. Existe relación entre los niveles en el embarazo y a los 4 años, así como de ambos con la talla a los 4 años.

Fuentes de financiación: Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA). Universidad de Oviedo. CIBERESP. FISS-PI042018. FISS 09/02311.

## Diabetes

### MP1/d2-017 VALORACIÓN DE LOS EPISODIOS DE HIPOGLUCEMIAS INADVERTIDAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

YP. Oyakawav Barcelli, M. Martín-Frías, M.A. Álvarez Gómez, Rosa Yelmo Valverde, M. Alonso Blanco, R. Barrio Castellanos.

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

### Introducción:

Las hipoglucemias inadvertidas (HGI) se caracterizan por la falta de reconocimiento de la hipoglucemia a niveles que fisiológicamente desencadenan la aparición de síntomas adrenérgicos y este descenso puede acabar provocando neuroglucopenia. La presencia de HGI se asocia con un incremento, de aproximadamente 7 veces, del riesgo de sufrir hipoglucemias graves. No existen cuestionarios validados específicos para el estudio de HGI en población pediátrica.

### Objetivo:

Determinar la presencia de HGI en un grupo de pacientes pediátricos con DM1 y relacionarlo con características clínico-analíticas.

### Pacientes/métodos:

Estudio transversal en 86 pacientes pediátricos con DM1 (7-18 años, 58% mujeres, 38% tratamiento ISCI). Respondieron al cuestionario de Clarke, validado al castellano para adultos (M. Jimenez 2014). Se analizan: edad, tiempo evolución enfermedad, control metabólico (HbA1c, HPLC-Menarini, vn 5,31±0,31%), tipo de insulino terapia (múltiples dosis (MDI) vs ISCI) y glucemia media±DE (mg/dl) y porcentaje hipoglucemias (<70 y <50 mg/dl) en los últimos 3 meses extraída de la descarga de los glucómetros. Análisis estadístico: programa SPSS, versión 17.0.

### Resultados:

Edad media 12,5±3,3 años, tiempo medio evolución DM 6,3±4,0 años y HbA1c media 6,4±0,8%. Se detectaron 10 HGI (12%). Los pacientes con

episodios de HGI tenían mayor porcentaje de episodios de hipoglucemia leve, sin encontrar otras diferencias significativas (Tabla). Solo dos pacientes referían episodio previo de hipoglucemia grave; en uno de ellos, se detectaron HGI en el test.

#### Conclusiones:

Las hipoglucemias inadvertidas pueden aparecer precozmente en la evolución de la DM1. El aumento del número de episodios de hipoglucemia leve-moderada parece predisponer a la aparición de hipoglucemias inadvertidas.

Tabla	Hipoglucemias inadvertidas	
	SI	NO
Edad (años)	10,6 ± 3,7	13,0 ± 3,2
Evolución (años)	4,4 ± 2,2	6,4 ± 4,3
Sexo (mujer, %)	80	53
ISCI/MDI (%)	30/70	41/59
HbA1c última (%)	6,4 ± 0,7	6,5 ± 0,5
HbA1c media 6 m (%)	6,4 ± 0,8	6,5 ± 0,5
HbA1c media 12 m (%)	6,3 ± 0,6	6,4 ± 0,9
Glucemia media (mg/dl)	138 ± 14	144 ± 14
DE media	69 ± 16	65 ± 13
Hipoglucemias <70 mg/dl (%)	15 ± 5	11 ± 5*
Hipoglucemias <50 mg/dl (%)	4,6 ± 2,9	2,0 ± 1,7*

\* p <0,05

#### MP1/d2-018

### CUANDO A TRAVÉS DEL NIÑO SE CAMBIA EL DIAGNÓSTICO EN LA MADRE. EVOLUCIÓN TRAS EL CAMBIO

MA. Santos Mata <sup>1</sup>, I. Torres Barea <sup>1</sup>, A.M. Lechuga Sancho <sup>2</sup>, L.A. Castaño Gonzalez <sup>3</sup>, F.J. Macías Lopez <sup>1</sup>, N. Martínez Espinosa <sup>4</sup>

(<sup>1</sup>) Hospital SAS Jerez. Servicio Pediatría, Jerez de la Frontera. (<sup>2</sup>) Hospital Puerta del Mar, Cádiz. (<sup>3</sup>) Hospital de Cruces, CIBERDEM, Baracaldo (<sup>4</sup>) C.S. San Benito. Jerez de la Frontera.

La diabetes neonatal, es una entidad infrecuente (1/100000RN), que puede ser permanente (DNP) en el 50% de los casos. Mutaciones en heterocigosis del gen KCNJ11 o ABCC8, responden al tratamiento con sulfonilureas. Presentamos un caso de DN que motivó el cambio diagnóstico en la madre.

#### Material:

Caso: Ingresa RN varón EG: 37sem, peso: 2.750 gr (p 40), talla: 48 cm (p 40), hijo de madre diabética en tratamiento con ISCI, para control glucémico. Presenta hiperglucemia franca en la primera semana que requiere perfusión de insulina, precisando al mes de vida 0,2 UI/kg/d y posteriormente 0,3-0,5 UI/kg/d. Padres no cosanguíneos. Madre diagnosticada de DM 1, con cetoacidosis grave a los 3 meses. Glucosa: 320 mg/dl, hemoglobina glicada 3,5 - 4%, no cetonuria, Peptido C; 0,22 Insulina: 3,2mU/ml. AAI, antiGAD, AntiIA2: negativos en ambos. Estudio genético a ambos: mutación en heterocigosis del exón 1 del gen KCNJ11 (p.Arg201His, c.602G>A), asociada a DNP. Se realiza estudio de control glucémico y valoración de reserva pancreática previa

a transición del tratamiento de insulina a sulfonilureas, a los 6 meses y al año.

#### Resultados:

Se observa una mejoría tanto del control glucémico como de la reserva pancreática con el tratamiento con sulfonilureas, precisando la madre requerimientos de 0,8 mg/kg/d y el hijo 0,2 mg/kg/d. Evolución HbA1c materna: 7,6-7%. Hijo: 5,2-5,7%  
Test glucagón previo en madre e hijo: PéptidoC: 0': 0,07 y 0,14ng/ml, 6': 2,49y 0,7 ng/dl. A los 6 meses: 0,8 y 0,46 ng/dl, 6': 5,7 y 1,4ng/ml. Al año: 0': 0,9 y 0,8ng/dl. 6': 6,2 y 3,8 ng/ml  
TTOG previo: Insulina 0': 1,7, 120': 3,4 mU/ml. Glucosa: 0': 262, 120': 390mg/dl. Seis meses: Insulina 0': 1,6 y 120': 9,4mu/ml. Glucosa: 0': 80, 120': 238mg/dl. Al año: Insulina: 0': 3 y a los 120': 11mu/ml, glucosa: 0': 81, a los 120': 210 mg/dl

#### Conclusión:

Aunque el debut clínico de los pacientes con mutaciones en Kir6.2 se describe típicamente a partir del mes de vida, nuestro caso nos sugiere, que las glucemias están alteradas ya desde el nacimiento. El tratamiento con sulfonilureas, mejora la reserva pancreática incluso después de años en tratamiento sustitutivo.

Replantaremos el diagnóstico de diabetes tipo 1 en pacientes con inicio precoz.

#### Tiroides

#### MP1/d2-019

### ESTUDIO DE SEGUIMIENTO DE NIÑOS RECIÉN NACIDOS HIJOS DE MADRES CON HIPOTIROIDISMO EN EL EMBARAZO

R. Rey Simón, F. Calvo Rigual, P. Carpena Lucas, M. Jiménez Candel, B. Pérez García, J. Sanz Gallur

Hospital Lluís Alcanyis, Servicio de Pediatría, Xàtiva.

#### Introducción:

Las recomendaciones actuales de diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo en la embarazada suponen un aumento de mujeres tratadas. Hemos estudiado el metabolismo tiroideo en niños recién nacidos cuyas madres han recibido tiroxina en el embarazo.

#### Material y Métodos.

Estudio prospectivo comparando valores de T4I y TSH en recién nacidos de madres tratadas de hipotiroidismo antes (GRUPO 1) o durante el embarazo (GRUPO 2) y recién nacidos de madres no hipotiroideas (controles, GRUPO 3) procedentes de la Maternidad de un Hospital Comarcal. Extracción coincidente con las pruebas metabólicas. Estudio con test de ANOVA para variables numéricas conti-

nuas y test no paramétrico para variables ordinales y para aquellas que no cumplían una distribución normal.

#### Resultados:

86 casos (30 del GRUPO 1 y 56 del GRUPO 2), y 82 controles. La TSH materna de las mujeres diagnosticadas en el embarazo fue de  $5,92 \pm 2,67$  mU/mL, y la T4I, de  $1,07 \pm 0,54$  µg/ml.

Los anticuerpos antiperoxidas fueron positivos en 71% de las mujeres del GRUPO 1, y en 30% de las del GRUPO 2.

No diferencias entre grupos para duración del embarazo y peso al nacimiento.

Las mujeres tratadas antes del embarazo recibían una dosis media de tiroxina de 125 microgramos / día (rango 25-250), y las diagnosticadas y tratadas durante el embarazo, de 75 microgramos/día (rango 13-125) ( $p < 0.001$ ).

La extracción de T4I y TSH neonatal fue a las 53.5 (GRUPO 1), 59 (GRUPO 2) y 50.5 (GRUPO 3) horas de vida ( $P=0.01$ ).

No hubo diferencias significativas en la T4L ( $2.44 \pm 0.57$ ,  $2.49 \pm 0.51$  y  $2.53 \pm 0.41$  µg/ml para GRUPOS 1, 2 y 3) y TSH ( $7.98 \pm 4.95$ ,  $7.44 \pm 4.36$  y  $6.89 \pm 4.9$  mU/mL respectivamente) en los recién nacidos de los casos frente al grupo control, si bien a aquellos cuyas madres habían iniciado tratamiento con tiroxina durante el embarazo se les hizo la extracción más tarde.

#### Conclusiones:

Las madres con hipotiroidismo previo al embarazo recibieron dosis más elevadas de tiroxina.

El tratamiento de hipotiroidismo materno en la gestación según las nuevas recomendaciones internacionales no se ha acompañado de alteraciones hormonales en el recién nacido.

## Tiroides

### MP1/d2-020

#### ETIOLOGÍA, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN DE 28 CASOS DE HIPOPARATIROIDISMO EN HOSPITAL DE 3ER NIVEL

MM. Chávez Monzón, M. Clemente Leon, M. Gussinye Canadell, D. Yeste Fernandez, A. Campos Martorell, A. Carrascosa.

Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

#### Introducción:

El hipoparatiroidismo es un trastorno poco frecuente debido a una disminución de la acción de la paratohormona (PTH) por alteración en su secreción/producción, o por resistencia a su acción periférica. Se asocia a hipocalcemia, e hiperfosforemia, y requiere un tratamiento de difícil manejo.

#### Pacientes y Métodos:

Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo de 23 pacientes diagnosticados de Hipoparatiroidismo permanente (HP) y 5 de Pseudohipoparatiroidismo (PHP) en los últimos 24 años.

#### Resultados:

Motivo de consulta principal: En HP: convulsión 34.7 %, asintomáticos 34.7%, espasmos carpopedales 21.7%, parestesias 4.3%, astenia 3.6%. En SHP convulsiones 40% dolor muscular 20%, retraso de crecimiento 20% y asintomáticos 20%.

#### Etiología:

1) En HP: hipoparatiroidismo adquirido: 26%. (Tiroidectomía 4, paratiroidectomía 1, hemosisiderosis 1)

Síndrome del 22q11 (5) 21.7%, en el contexto de Asociación Charge (2) 8.6%, enfermedad poliglandular autoinmune tipo I (3) 13%, defectos del receptor sensor del calcio (3) 13%, Síndrome de hipoparatiroidismo, sordera neurosensorial y anomalía renal (HRD) (1) 4.3%, HP idiopático (3) 13%

2) En SHP mutación gen GNAS (1), fenotipo Albright (3).

Complicaciones: más frecuentes observadas en HP son calcificación de ganglios basales (4) 17.3%, ingresos por hipocalcemia (4) 17.3%, hipercalcemia en algún momento durante el seguimiento (11) 47.8% a pesar de lo cual la nefrocalcinosis se observa únicamente en (2) 8.2%

En los pacientes con SPH las calcificaciones de ganglios basales alcanzan 40%.

#### Conclusiones:

En este estudio se concluye que el HP más frecuente es el adquirido, el 2º es el causado por delección 22q11.

El tratamiento utilizado con mayor frecuencia actualmente alfalcidol + metabolitos de vitamina D 47.8%, antes Vitamina D 34.7% o calcitriol 21.7%.

Tabla 1. Diferencias HP - SHP

	HIPOPARATIROIDISMO	PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO
CASOS	23 (82.1%)	5 (17.9%)
EDAD AL DIAGNOSTICO (años)	6.7 (0.03-23.3)	7.4 (0.6-10.8)
EDAD ACTUAL (años)	20.3 (1.24 - 41.8)	24.5 (9.8 - 34)
SEXO		
Masculino	11 (47.8%)	2 (40%)
Femenino	12 (52.2%)	3 (60%)
ANALITICAS AL DIAGNOSTICO		
Ca (mg/dl)	5.5 (4.4 - 7.9)	6.6 (6.3 - 7.2)
P (mg/dl)	7.9 (6.8 - 10.1)	7.9 (5.9 - 9.2)
PTH ( pg/ml)	44 (4 - 107)	187 (137 - 237)
TRATAMIENTO INICIAL		
Vitamina D	34.7%	40%
Calcitriol	21.7%	40%
Calcitriol + Vitamina D	17.3%	20%
Etialpha	17.3%	0%
Etialpha + Vitamina D	8.6%	0%
TRATAMIENTO ACTUAL		
Vitamina D	4.3%	20%
Calcitriol	13%	20%
Calcitriol + Vitamina D	26%	20%
Etialpha	4.3%	0%
Etialpha + Vit D	47.8%	40%
No to (falleció)	4.3%	0%
COMPLICACIONES		
Calcificaciones gl basales	4 (17.3%)	2 (40%)
Ingresos hipocalcemia	4 (17.3%)	0%
Hipercalcemia	11 (46.8%)	1 (20%)
Nefrocalcinosis	2 (8.6%)	0%

## PÓSTERS

# 36 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Sevilla, 14-16 de Mayo de 2014

## Crecimiento

P1/d2d3-021

### EVALUACIÓN INTERMEDIA DEL ESTUDIO PATRO NIÑOS - ESTUDIO LONGITUDINAL EN PACIENTES ESPAÑOLES TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO HUMANA RECOMBINANTE BIOSIMILAR

A. Lechuga Sancho <sup>1</sup>, R. Corripio <sup>2</sup>, V. Bórras <sup>3</sup>, F. Moreno <sup>4</sup>, S. León <sup>4</sup>, C. de Mingo <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Hospital Puerta del Mar, Cádiz. <sup>2</sup> Corporación Sanitaria Parc Tauli, Sabadell, Barcelona. <sup>3</sup> Hospital General Granollers, Granollers, Barcelona <sup>4</sup> Hospital Universitario la Fe, Valencia

#### Introducción:

PATRO Niños -Patients Treated with Omnitrope®- estudio internacional, abierto, longitudinal, prospectivo, no intervencionista, en curso, para evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo de la hormona de crecimiento humana recombinante biosimilar (rhGH) en el tratamiento de niños y adolescentes. Se presentan los datos intermedios del subgrupo español.

#### Objetivo:

El objetivo principal es comunicar los datos de seguridad de la rhGH biosimilar obtenidos hasta la fecha, particularmente del metabolismo hidrocarbonado y la aparición de neoplasias malignas. Como objetivo secundario se pretende evaluar su eficacia.

#### Métodos:

El estudio PATRO Niños es un estudio de observancia postcomercialización, que incluye pacientes tratados con rhGH biosimilar según las indicacio-

nes de la Ficha Técnica del fármaco. En este estudio todos los acontecimientos adversos deben ser registrados. Los datos clínicos y de laboratorio son solicitados de acuerdo a la práctica clínica. Se evalúa la desviación estándar de la talla (HSDS) y de la velocidad de crecimiento (HVSDS). En el subgrupo español se utilizaron como referencia las tablas del Estudio de Crecimiento Español de 2008.

#### Resultados:

Hasta Octubre de 2013, se han reclutado a nivel mundial 2852 pacientes de 279 centros. España ha incluido 34 pacientes procedentes de 10 centros: 17 varones, 17 mujeres; 19 con GHD, 12 con SGA, 3 con otras indicaciones. Ningún paciente había tenido tratamiento previo con hormona de crecimiento. La edad media fue de 5,47 años. La duración media del tratamiento fue de 12,7 meses. No se han registrado casos de diabetes *de novo*, disminución de la tolerancia a la glucosa, ni alteración de los niveles de glucemia en ayunas. Tres pacientes (8,8%) experimentaron un total de 4 acontecimientos adversos (aumento de las transaminasas, cefaleas (2) y proteinuria), ninguno de los cuales fue considerado grave o relacionado con el tratamiento.

No se ha hecho análisis de eficacia debido al escaso tiempo de seguimiento.

#### Conclusiones:

Con los datos analizados, hasta la fecha, la rhGH biosimilar es segura y bien tolerada en al menos dos de las indicaciones pediátricas (GHD, SGA) en la población española. Estos resultados deberán ir constatándose a lo largo del estudio en los próximos años.

## **P1/d2d3-022** **PRESENTACIÓN DE EFECTOS SECUNDARIOS DURANTE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE (rhGH) EN LA COHORTE DE 527 PACIENTES SEGUIDOS EN NUESTRO CENTRO**

*K. Estévez Abad, P. Casano- Sancho, F. Leal Valencia, C. Latre Gorbe, L. Ibañez- Toda.*

*Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.*

Desde la introducción de la hormona de crecimiento recombinante (rhGH) en 1985, las indicaciones autorizadas y el número de pacientes tratados han aumentado. La incidencia global de efectos secundarios (EFS) se han recogido en bases de datos con gran número de pacientes como KIGS (n=57.968) y NCGS (n=54.996). Sin embargo, estos datos se ven limitados por un seguimiento no estandarizado por parte de los investigadores, y por la falta de descripción detallada de los EFS, de su evolución o de los factores etiopatogénicos

### *Objetivos:*

1) Conocer la incidencia de EFS durante el tratamiento con rhGH, describir la presentación clínica y evolución; 2) Evaluar las diferencias encontradas según indicación, edad, dosis y duración del tratamiento.

### *Métodos:*

Estudio retrospectivo de la cohorte en activo (a 2013) tratada con rhGH. Se registran: edad, sexo, estadio puberal, patología asociada, indicación, dosis, duración del tratamiento, EFS, clínica, evolución, actitud en relación con el tratamiento rhGH. Resultados: n=527 pacientes: 47,6% niñas, 52,4% niños; edad: 11 años  $\pm$  3,5. Seguimiento de: 5,7  $\pm$  3,4 años. Indicaciones: déficit de GH (GHD, 61,3%), pequeño para edad gestacional (PEG; 29,2%); síndrome de Prader-Willi (PW; 4,7%); síndrome de Turner (ST; 3,4%), y otras (1,4%).

N=19 pacientes (edad: 9,2  $\pm$  2,8 años; 12 prepuberales) presentaron n=21 EFS a los 2,6  $\pm$  1,9 años de tratamiento. Dosis rhGH en rango de indicación en todos los casos. En 6/19 las concentraciones de IGF1 eran elevadas respecto al rango de edad. Los EFS fueron: hiperglicemia (n=9), cefalea (n=2), epifisiolisis (n=2), escoliosis (n=2), hipertrofia adenoidea/apnea (n=3), recurrencia tumor (n=1), lipotrofia (n=1), edema manos (n=1). Sólo en tres casos se suspende el tratamiento. La mayor frecuencia de EFS se observó en pacientes con PW (20%), ST (11%) seguido de pacientes con GHD (3,6%) y PEG (1,5%).

### *Conclusiones:*

La frecuencia de EFS en nuestra cohorte es baja y extrapolable a la descrita en cohortes internacionales.

Los EFS son más frecuentes en las indicaciones con patología de base, y no tienen relación con la dosis administrada o con el tiempo de tratamiento. La mayoría de los EFS son transitorios y reversibles, y no requieren suspender el tratamiento.

## **P1/d2d3-023** **NIVELES DE SUBUNIDAD ÁCIDO LÁBIL EN PACIENTES TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO**

*E. García Serrano <sup>1</sup>, P. Prieto Matos <sup>1</sup>, L. Regueras Santos <sup>2</sup>, P. Bahillo Curieses <sup>3</sup>, M. Martín Alonso <sup>1</sup>, S. Rupérez <sup>4</sup>*

*(<sup>1</sup>) Hospital Clínico Salamanca, Salamanca. (<sup>2</sup>) Hospital León, León. (<sup>3</sup>) Hospital Clínico de Valladolid, Valladolid. (<sup>4</sup>) Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila*

### *Introducción:*

La subunidad ácido lábil (ALS) es una proteína que pertenece al complejo ternario del sistema IGF y está regulada principalmente por la hormona de crecimiento (GH). En el momento actual no está bien descrita la respuesta de la ALS en niños tratados con GH.

### *Objetivo:*

Determinar los niveles de ALS en pacientes tratados con GH y relacionarlos con variables clínicas y analíticas.

### *Pacientes y Métodos:*

Estudio prospectivo en el que se recogen los niveles de ALS de pacientes en tratamiento con GH por talla baja secundaria a un déficit de GH (DGH) (n=48) o por ser pequeños para su edad gestacional sin haber recuperado talla (PEG) (n=30) y se comparan con un grupo control de pacientes con DGH (n=19) y PEG (n=15) que no han iniciado aún el tratamiento. Se recogen variables clínicas y analíticas y se comparan los datos entre los grupos. Para el análisis de datos se utiliza el programa SPSS17.

### *Resultados:*

En el grupo de pacientes tratados con GH la media de ALS es de 2362,9 $\pm$ 916 ng/ml, siendo en el grupo de CIR 2492 $\pm$ 1081 y en el grupo de DGH de 2284 $\pm$ 802 sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (p=0,374). En el grupo en tratamiento encontramos una correlación positiva entre los niveles de ALS y la edad cronológica (r=0,349; p=0,001) y ósea (r=0,463; p< 0,001). No se encontraron diferencias significativas entre los niveles de ALS en relación al sexo (p=0,653) o al estadio puberal (p=0,179).

No se encuentran diferencias significativas en referencia a la distribución por sexos en relación a estar o no en tratamiento con GH.

Comparando los niveles de ALS en los pacientes con DGH tratados con GH o no, se observan mayores concentraciones de ALS en pacientes tratados ( $2284 \pm 802$  vs  $1139 \pm 469$  ng/ml;  $p < 0,001$ ).

En el grupo de CIR no se observan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de ALS según estén o no en tratamiento con GH ( $2492 \pm 1081$  ng/ml vs  $2375 \pm 1480$  ng/ml;  $p = 0,767$ ).

#### Conclusiones:

Los niveles de ALS se incrementan significativamente en los pacientes tratados con GH, principalmente en los que padecen DGH.

#### P1/d2d3-024

### ANÁLISIS DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN UN HOSPITAL TERCIARIO EN LOS ÚLTIMOS 30 AÑOS

J. Cruz Rojo<sup>1</sup>, L. Garzón Lorenzo<sup>1</sup>, J. Agirregoitia Fernández<sup>2</sup>, M.E. Gallego Gómez<sup>1</sup>, C. Martínez del Pozo<sup>1</sup>, J. Sánchez del Pozo<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>) Hospital 12 de Octubre, Madrid. (<sup>2</sup>) Hospital Universitario de Burgos, Burgos

#### Objetivos:

Analizar la eficacia del tratamiento con Hormona de Crecimiento (GH) en pacientes pediátricos en un hospital desde 1982 hasta 2013.

#### Material y Métodos:

Estudio retrospectivo cuya población de estudio son los pacientes que han sido o están siendo tratados con GH en un hospital terciario. Se recogieron los siguientes datos: indicación del tratamiento, años de tratamiento, valores de talla diana genética, talla al inicio y al finalizar el tratamiento, con sus correspondientes desviaciones estándar (DE). En todo el grupo se aplicó un modelo de regresión lineal simple para explorar el efecto de la duración de tratamiento con GH (medido en años) en el incremento de DE de talla (DE Talla en la última visita - DE Talla Inicial). En los pacientes con tratamientos finalizados, se analizó el éxito de tratamiento, medido como la diferencia entre la DE de Talla Adulta alcanzada, menos la DE de Talla Diana.

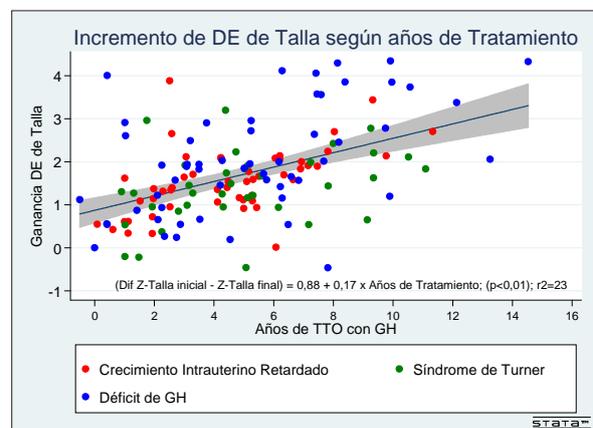
#### Resultados:

Se obtuvieron datos de 162 pacientes (58,6% Niños); la indicación de GH fue en un 36,4% déficit de GH; en un 33,3% Pequeño para la Edad Gestacional (PEG); 23,5% por síndrome de Turner y en un 6,8% por Prader-Willi. Se obtuvieron datos de 57 tratamientos finalizados. Se retiró el tratamiento por los efectos secundarios del mismo en 2 casos (1,2%; epifisiolisis e hipertensión intracraneal). Se quedaron a más de 1 DE por debajo de su Talla Diana, el 8,5% de los niños tratados por déficit de GH, el 5,5% de los PEG y el 23,7% de los Turner. El modelo de regresión

aplicado a todo el grupo de pacientes tratados o en tratamiento muestra asociación significativa entre las variables duración del tratamiento y ganancia de DE de Talla en todos los grupos diagnósticos (a excepción del Sd. Prader-Willi). Las ecuaciones predictoras resultantes son las siguientes: Todos los tratamientos: Ganancia DE Talla =  $0,87 + 0,17 \times \text{Años de Tratamiento}$  ( $p < 0,01$ ;  $r^2 = 0,23$ ); Déficit de GH: Ganancia DE Talla =  $1,04 + 0,19 \times \text{Años de Tratamiento}$  ( $p < 0,01$ ;  $r^2 = 0,25$ ); PEG: Ganancia DE Talla =  $0,82 + 0,16 \times \text{Años de Tratamiento}$  ( $p < 0,01$ ;  $r^2 = 0,14$ ).

#### Conclusiones:

El tratamiento con GH en la edad pediátrica, es seguro y eficaz en la gran mayoría de pacientes. La duración del tratamiento está asociada con la ganancia de DE de talla, de forma significativa. El modelo de regresión simple obtenido, aplicado a todos los pacientes estudiados, explica el 23% ( $r^2 = 0,23$ ) del incremento de DE de talla obtenida.



#### P1/d2d3-025

### SITUACIÓN BASAL DE 163 PACIENTES QUE INICIARON TRATAMIENTO CON GH EN LOS ÚLTIMOS 31 AÑOS

J. Agirregoitia Fernández<sup>1</sup>, J. Cruz Rojo<sup>2</sup>, L. Garzón Lorenzo<sup>2</sup>, M.E. Gallego Gómez<sup>2</sup>, C. Martínez del Pozo<sup>2</sup>, J. Sánchez del Pozo<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>) Hospital Universitario de Burgos, Burgos. (<sup>2</sup>) Hospital Doce de Octubre, Madrid

#### Objetivo:

Describir y analizar las características de una cohorte de 163 pacientes pediátricos que iniciaron tratamiento con GH en los últimos 31 años.

#### Material y Métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo de 163 pacientes tratados con GH según indicaciones definidas por el Comité Asesor de GH, que iniciaron tratamiento entre los años 1982 y 2013. Los datos se recogen a través de la base de datos Access y se analizan con el programa Stata versión 12.1.

### Resultados:

De los 163 pacientes estudiados, el 58.3% fueron mujeres y el 41.7% varones. La indicación de tratamiento fue en un 36.8% por déficit de GH, 33,1% por PEG, 23,3% por síndrome de Turner y 6.8% por síndrome de Prader-Willi. La edad media de inicio de tratamiento fue 7.6 años ( $\pm 0.28$ DE; IC95%: 7-8.1), similar en todos los grupos. La talla media al inicio estaba en -3.4DE (IC95%: -3.6 a -3.2), siendo inferior en el déficit de GH y PEG (-3.58 a -3.64DE), y superior en el síndrome de Turner (3.1DE), y Prader Willi (-2.1DE). La talla diana media se encontraba en -1.04DE; (IC95%: -1.19 a 0.89).

De los 61 pacientes con déficit de GH, 2 perdieron el seguimiento, 20 eran congénitos, 15 fueron de causa yatrogénica y el resto, 24, idiopáticos. 30 pacientes presentaron déficit de GH aislado, de los cuales 22 eran de causa idiopática. El resto, 29 pacientes, tuvieron dos o más déficits hormonales, siendo la mayoría de causa congénita o yatrogénica. 12 pacientes presentaron un panhipopituitarismo completo, incluyendo ADH y todos, excepto uno, fueron de causa yatrogénica.

### Discusión:

- Al corresponder el 38% de los pacientes tratados con GH pacientes con síndrome de Turner, predomina el sexo femenino en esta cohorte. En el resto de indicaciones de tratamiento no existen diferencias significativas respecto al sexo.
- Destaca la baja talla media parental en todos los grupos.
- El déficit aislado de GH está relacionado fundamentalmente con causas idiopáticas y los déficit múltiples con causas yatrogénicas, y en menor medida, congénitas.

### P1/d2d3-026

#### COMPARACIÓN DE LECTURA DE EDAD ÓSEA ENTRE DIFERENTES OBSERVADORES UTILIZANDO EL ATLAS DE GREULICH Y PYLE

R. Mendivil Álvarez, R. Corripio Collado, A. Borràs Martínez, L. Calvo Naharro, J. Pérez Sánchez

Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona

### Introducción:

En la evaluación de la pubertad o el crecimiento infantil la edad ósea es una herramienta muy empleada. Existen estándares de referencia para su valoración, siendo uno de los más utilizados el Atlas de Greulich y Pyle (GP). Sin embargo, puede haber diferencias interobservador al ser un método subjetivo. Nuestro objetivo es evaluar la concordancia entre diferentes expertos que utilizan esta herramienta para la estimación de la edad ósea.

### Material y Métodos:

Una muestra de veinte radiografías de mano izquierda (10 hombres y 10 mujeres) seleccionadas aleatoriamente fueron enviadas a los especialistas que quisieron participar a través del Grupo Catalán de Endocrinología Pediátrica. El único dato proporcionado fue el sexo del paciente. Los participantes seleccionaron la edad ósea que creyeron correspondiente según el atlas de GP, con opción a escoger una edad intermedia. Se consideraron adecuadas las lecturas en un rango de  $\pm 1$  año de la mediana por cada radiografía.

### Resultados:

Participaron 20 endocrinólogos, 2 radiólogos y 3 residentes con distintos años de experiencia. La media global de de todas las lecturas fue 9.09 años, con una media para cada experto entre 8.63 y 9.39 años. Existe una buena correlación interobservador (ICC 0.98).

En promedio un 7.8% de las lecturas estaban fuera del rango considerado adecuado, observándose mayor dispersión en las de mujeres (10%). La lectura con más dispersión fue la de mujer de 8 años 10 meses (24% fuera de rango).

No hubo prácticamente dispersión en imágenes de varones de 2 y 14 años, y de mujeres de 1 año 6 meses, 12 y 14 años.

Cuatro participantes tuvieron todas las valoraciones dentro del rango y 11 una sola lectura fuera de éste, el resto tuvieron entre 2 y 4 valoraciones dispersas. El grado de error fue independiente de la especialidad y del tiempo de experiencia de cada observador.

### Conclusiones:

No encontramos diferencias significativas entre los observadores, indistintamente de la especialidad, así como de los años de experiencia. Aún así, en cada imagen hay un 8% de lecturas que se alejan de la mediana, por lo que creemos que debería ser un aspecto a mejorar.

### P1/d2d3-027

#### ¿SON NECESARIAS TODAS LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE GH?

C. Bezanilla López, E. Heras Sánchez

Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid.

### Caso clínico:

Niño de 15 meses derivado a la consulta de Endocrinología infantil por talla baja. Aportaba curvas de crecimiento en las que se objetivaba un descenso progresivo en el percentil de talla hasta situarse <

p3. Parto eutócico a las 42 semanas. PRN: 3500g (-0.27DE) LRN: 50 cm (0.79DE). Periodo perinatal sin incidencias. No otros antecedentes personales ni familiares de interés. Talla diana: 174.5 cm (-0.54 DS).

Exploración física: Peso: 9.940g (-1.44DE), Longitud: 71.5cm (-3.52DE), IMC:19.44% (1.07 DE). Genitales masculinos normoconfigurados con testes ortotópicos. No alteraciones de línea media.

En el estudio realizado se objetiva IGF1 disminuida (26.6ng/ml, VN:45ng/ml-330ng/ml) con IGF-BP3 normal (2.24µg/ml, VN:0,7µg/ml-3,9µg/ml).

Por la alta sospecha clínica de déficit de GH, se solicita de forma simultánea el test de estímulo y la RMN hipotálamo-hipofisaria.

En el test de estímulo realizado con clonidina se obtuvo un pico de GH e de 15.3 ng/ml La RMN mostró una silla turca pequeña, neurohipófisis ectópica y sección completa del tallo hipofisario. A pesar de la normalidad del test por los datos clínicos y radiológicos se se solicitó tratamiento al Comité Asesor para la Hormona del Crecimiento del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Iniciado tratamiento con 23 meses hasta la actualidad con mejoría progresiva de la de la velocidad de crecimiento sin otros déficits hormonales asociados

#### *Discusión:*

El DGH tiene una incidencia de 1:10.000 recién nacidos vivos. En muchos casos no se puede determinar su etiología. En algunos casos se asocia con deficiencia de otras hormonas hipofisarias (panhipopituitarismo). La RMN puede ser normal o presentar alteraciones anatómicas (hipoplasia hipofisaria, sección del tallo y neurohipófisis ectópica).

Los niños con hipopituitarismo congénito presentan antropometría normal al nacer, en ocasiones en el periodo neonatal presentan apneas, hipoglucemia grave o ictericia prolongada. A veces presentan micropene al nacimiento. La afectación de la talla comienza a partir del 6º mes de vida con disminución progresiva de la velocidad de crecimiento.

En los casos adquiridos la clínica es menos florida. Nuestro caso pone de manifiesto la importancia de los datos clínicos en la sospecha de DGH, incluso aunque las pruebas de estímulo de GH resulten normales.

#### **P1/d2d3-028**

#### **¿ES ÚTIL LA DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH EN NIÑOS PREPUBERALES CON DÉFICIT AISLADO E IDIOPÁTICO DE HORMONA DE CRECIMIENTO (DAIGH)?**

*M. Fernández Cancio, A. Núñez Mejía, D. Yeste Fernández, M. Clemente León, A. Campos Martorell, A. Carrascosa Lezcano*

*Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona*

#### *Introducción:*

El DAIGH es una entidad clínica de duración y etiología desconocidas. La reevaluación clínica indica que en la edad adulta estos pacientes no necesitan tratamiento con GH, lo que sugiere que este déficit no sería permanente y se circunscribiría a la edad pediátrica, desconociéndose su duración e intensidad.

#### *Objetivo:*

Valorar, en pacientes prepuberales con DAIGH tratados previamente con GH durante un período mínimo de dos años, si su crecimiento es GH dependiente o GH independiente, mediante la discontinuación del tratamiento con GH.

#### *Pacientes y Métodos:*

En 101 pacientes prepuberales con DAIGH (Tabla 1) tratados previamente con GH (2,79±0,76 años [2,0-5,97], 0,033±0,006 mg/kg/día) y con *catch-up* (1,51±0,64 SDS [0,55-4,62]) se interrumpió el tratamiento con GH y se siguió su evolución clínica (3,64±2,06 años [1,13-9,03]). El tratamiento con GH se reintrodujo cuando la pérdida de talla-SDS fue superior a 0,2 SDS. La valoración auxológica se realizó con los datos del estudio longitudinal Español de Crecimiento 2010 (Auxolog) (<http://www.estudiosdecrecimiento.es/>).

#### *Resultados:*

En 89 pacientes, el tratamiento con GH se reintrodujo tras 1,13±0,52 años [0,5-2,49] sin GH y una pérdida de talla de 0,36±0,15 SDS [0,21-0,79] y comportó la recuperación de esta pérdida de talla durante el primer año de tratamiento.

En el momento actual (última exploración), 51 permanecen prepuberales (2,21±1,08 años de seguimiento desde la reintroducción de la GH [1,0-4,9]), 38 ya han entrado en pubertad (4,52±1,64 años de seguimiento desde la reintroducción de la GH [1,0-8,5]) y, de éstos, en 12 se ha suspendido el tratamiento por llegar a talla casi adulta (5,14±1,73 años de seguimiento desde la reintroducción de la GH [2,29-8,5]) (Tabla 1). Doce pacientes siguen sin GH tras 1,46±0,72 años de seguimiento [0,55-2,71] y, de éstos, dos han entrado en pubertad (2,52±0,27 años sin GH) siendo su crecimiento adecuado (Tabla 1).

#### *Conclusiones:*

Nuestros datos muestran que en 89 (88,1%) pacientes su crecimiento es GH dependiente y sugieren que en dos no lo sería.

La discontinuación terapéutica de GH en pacientes prepuberales que ya han realizado su *catch-up* no tiene efectos adversos sobre su potencialidad de crecimiento posterior.

**Tabla 1.** Edad de inicio del tratamiento con GH y evolución de la talla (SDS) durante la discontinuación y la reintroducción de tratamiento con GH en pacientes con DM1G (media  $\pm$  desviación estándar).

	Total pacientes (n=101)	Pacientes que reinician tratamiento (n=89)			Pacientes sin reinicio GH (n=12)
		Prepuberales última exploración (n=51)	Puberales última exploración (n=26)	Stop GH última exploración (talla casi adulta) (n=12)	
Edad al inicio tratamiento GH					
Niños	5,68 $\pm$ 1,74	5,46 $\pm$ 1,65	5,70 $\pm$ 1,54	6,32 $\pm$ 1,26	6,63 $\pm$ 2,53
Niñas	4,23 $\pm$ 1,26	3,60 $\pm$ 1,27	4,55 $\pm$ 1,11	3,94 $\pm$ 0,67	5,74 $\pm$ 0,91
Talla-SDS inicio tratamiento GH	-3,02 $\pm$ 0,77	-2,83 $\pm$ 0,50	-3,26 $\pm$ 0,93	-3,15 $\pm$ 1,18	-3,06 $\pm$ 1,00
Talla-SDS stop tratamiento GH (fin "catch-up")	-1,51 $\pm$ 0,75	-1,45 $\pm$ 0,64	-1,59 $\pm$ 0,87	-1,22 $\pm$ 0,98	-1,49 $\pm$ 0,84
Talla-SDS reinicio tratamiento GH	-	-1,83 $\pm$ 0,66	-1,88 $\pm$ 0,82	-1,50 $\pm$ 0,88	-
Talla-SDS última exploración	-	-1,16 $\pm$ 0,85	-1,01 $\pm$ 0,96	-0,47 $\pm$ 1,04	-1,47 $\pm$ 0,92

## P1/d2d3-029

### ¿EL USO DE UNA U OTRA GRÁFICA DE CRECIMIENTO IMPLICA UN CAMBIO EN EL DIAGNÓSTICO DE NIÑOS CON DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO?

A. Borràs Martínez, J. Pérez Sanchez, M. Pérez Adell, L. Calvo Naharro, R. Mendivil Álvarez, R. Corripio Collado

Hospital Universitario Parc Tauli, Sabadell. Barcelona

#### Introducción:

El crecimiento es un fenómeno dinámico indicador del estado de salud de un niño. Las gráficas de crecimiento constituyen un instrumento imprescindible en la evaluación de la talla. Hay diversas gráficas recomendadas por diferentes sociedades, sin existir consenso sobre cuál utilizar.

#### Objetivo/ Métodos:

Analizar si el uso de diferentes gráficas (Estudio transversal Español 2008 (ETE)/Organización Mundial de la Salud 2006 (OMS)/Hernández 2001) implica un cambio en el diagnóstico de niños con déficit de hormona de crecimiento (GH).

Estudio analítico retrospectivo observacional. Se han recogido todos los pacientes de 2 a 18 años atendidos en Endocrinología Pediátrica con criterios de talla baja (TB) (< -2 DE) en alguna visita. Se han agrupado en 2 grupos: niños con déficit de GH y niños sin causa patológica de TB.

#### Resultados:

Se han recogido 5342 visitas de 1140 pacientes: 189 con déficit de GH y 323 sin patología. Pacientes con déficit de GH: 1 no ha presentado ninguna talla <-2 DE con la gráfica del ETE, 2 con la de la OMS, y 2 con la de Hernández. En 45 de ellos hay criterios de TB en la gráfica del ETE sin haberlos en la de la OMS en alguna visita, aunque acaban cumpliendo criterios para esta última (intervalo de 22,9+/-21,6 meses)

Pacientes sin patología: 41 pacientes no presentan talla baja (< 2DE) en la gráfica de Hernández, 146 pacientes en la de la OMS y 37 pacientes en la del ETE. Con la gráfica del ETE, se han estudiado un 34% más de pacientes (IC95% 27,6 – 40,5) que con la de la OMS. Los 286 pacientes sanos, estudiados con la gráfica del ETE, presentan una velocidad de crecimiento media de -0.16+/-1.9 SD para edad y están de media 0.97+/-0.75 SD por debajo de la talla familiar.

#### Conclusiones:

- El diagnóstico de déficit de GH es independiente de la gráfica utilizada, aunque con la utilización de la gráfica de la OMS el diagnóstico se demora una media de 22,9 meses.
- El uso de la gráfica del ETE implica estudiar a más pacientes sin patología, aunque utilizando criterios clínicos podría ser menor.

## P1/d2d3-030

### HIPOCRECIMIENTO POR DÉFICIT DE GH GENÉTICO MODIFICADO POR HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA CONCOMITANTE

Mf. Hermoso López<sup>1</sup>, P. Bahillo Curieses<sup>1</sup>, P. Justo Vaquero<sup>1</sup>, A. Campos Barros<sup>2</sup>, B. Ezquieta<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>) Hospital Clínico Universitario, Valladolid. (<sup>2</sup>) Inggem Madrid. (<sup>3</sup>) H.U.G.M.Madrid

#### Introducción:

La asociación de hiperplasia suprarrenal congénita y déficit de GH genético no ha sido descrito, existiendo dificultades diagnósticas y terapéuticas debido a la coexistencia de las dos entidades.

#### Caso clínico:

Niña de 8 años valorada desde los 5 años por pérdida de carril de crecimiento a partir de los 3 años. Antecedentes familiares: PPT 160,5 cm. Tercera hija de la serie. Hermano mayor, déficit GH tratado, talla final 175 cm. Antecedentes personales: Somatometría normal al nacimiento. Sinequia periódica de labios menores. Exploración física: Peso 21,6 kg, talla 119,5cm (-1,74 DS), IMC 15,13 kg/m<sup>2</sup> (-0.83DS), vello pubiano incipiente. Hábito proporcionado. Exploraciones complementarias: Edad ósea: 2 años 7 meses (E.C. 5 años). Hemograma, bioquímica normales. Serología de celiaca negativa. Cariotipo 46 XX. TSH, T4I normales. IGF-1 55 ng/ml (-2.04 DS). Estimulo de GH con insulina: pico 4,91 ng/ml, estímulo GH con clonidina, pico 5.81 ng/ml. 17 OH-Progesterona 19.75 ng/ml, cortisol, androstendiona, DHEAS, testosterona total normales. ACTH 106,5 pg/ml. Evolución. Velocidad de crecimiento patológica entre los 4 y 5 años (-2.5 DS) con mejoría posterior y pérdida del retraso madurativo óseo asociado y normalización de los valores de IGF-1 como consecuencia de la actividad androgénica que en-

mascara su déficit de GH. Estudio genético HSC: mutación en homocigosis de Val281Leu (padres y hermanos portadores). Estudio genético GH1: se hallan en las secuencias reguladoras de GH1, en ambos alelos del promotor proximal dos haplotipos (H7, H11) cuyos niveles de transcripción, están muy disminuidos, con reducción significativa de expresión del gen < 55 % en ambos hermanos. Valores de cortisol, androstenediona, DHEAS, testosterona total normales, con valores de ACTH ligeramente aumentados en una ocasión y normales en otras dos determinaciones.

#### Conclusiones:

Se plantea la vía alternativa o *back door* para explicar las divergencias entre virilización y repercusión en la modificación del crecimiento, secundarios a los niveles hormonales. Creemos que la paciente debe tratarse con rGH para mejorar su talla adulta. Desconocemos si el tratamiento con hidroaltosona podría frenar el hiperandrogenismo expresado por la vía alternativa.

#### P1/d2d3-031

### ESTUDIO OBSERVACIONAL DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO EN DÉFICIT DE AISLADO DE HORMONA DEL CRECIMIENTO

Ab. Ariza Jiménez, B.M. Martín Tejedor, I. Leiva Gea, M.J. Martínez-Aedo Ollero, J.P. López Sigüero

Hmi Regional de Málaga, Málaga

#### Introducción:

El crecimiento en pacientes con deficiencia aislada de GH es irregular, ante la baja especificidad de las pruebas diagnósticas, por lo que son necesarios estudios observacionales de las variables de eficacia.

#### Objetivos:

Evaluar la eficacia del tratamiento hormonal sustitutivo en niños con déficit aislado de GH.

#### Métodos:

Estudio observacional-prospectivo pacientes con déficit aislado de GH tratados en nuestro servicio en los últimos 10 años, definiéndose como déficit de GH la respuesta inferior a 7,4 ng/ml en dos pruebas de estímulo.

#### Resultados: (Tabla)

Se estudiaron 75 pacientes, con predominio masculino (68%), alcanzando el 58.6% la edad adulta. Presentaron resonancia cerebral alterada el 4,5% (hipoplasia/ectopia hipofisaria). La dosis media de GH empleada fue 0.028 mg/kg/día, alcanzándose al año un incremento medio de talla de 0.94SDS y una mejoría en pronóstico de talla de 0.66SDS. Hubo una ganancia de 0.77SDS desde inicio del

TABLA DE RESULTADOS

Variables	Nº Casos (n)	Media	Desviación estándar
Edad (años)	75	9,8	2,5
Talla inicial (SDS)	75	-2,8	0,62
Talla diana (SDS)	74	-1,35	0,72
Pronóstico talla inicial (SDS)	75	-1,49	1,57
IGF1 inicial/IGF1 al año (ng/ml)	75	165 / 344,37	79,34 / 193,67
Edad inicio puberal niños (años)	46	12,52	1,18
Edad inicio puberal niñas (años)	21	11,69	1,13
Talla inicio puberal (SDS)	67	-2,03	0,69
Talla adulta (SDS)	44	-1,36	0,9
Incremento total de talla (SDS)	44	1,44	1,02

tratamiento hasta la pubertad y de 0.67SDS desde el inicio de la pubertad hasta la talla final. Se reevaluaron en edad adulta 14 pacientes (18%), manteniendo el déficit el 42,8%.

#### Conclusiones:

- La talla adulta en nuestra muestra tras el tratamiento se equipara a la talla diana
- La mejoría de la talla adulta respecto al pronóstico de talla inicial es de 0.13 SDS.
- El incremento de talla total fue de 1.44 SDS, la mitad antes de la pubertad y la otra mitad después, suponiendo una ganancia de talla total de unos 10 cm.
- La resonancia magnética no muestra alteraciones en la mayoría de los casos.

#### P1/d2d3-032

### ENANISMO DE MULIBREY: CASO CLÍNICO CON UNA NUEVA MUTACIÓN DE TRIM37

Ac. Barreda Bonis<sup>1</sup>, K.E. Heath<sup>2</sup>, A. Belinchón<sup>3</sup>, J. Guerrero-Fernández<sup>3</sup>, S. García-Miñaur<sup>2</sup>, I. González Casado<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>) Hospital La Paz/Servicio de Endocrinología Infantil, Madrid. (<sup>2</sup>) Ingemm, Hospital Universitario La Paz, Uam, Idipaz y Ciberer, Isciii, Madrid (<sup>3</sup>) Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital La Paz, Madrid

#### Introducción:

El enanismo de Mulibrey (OMIM 253250) es un síndrome autosómico recesivo debida a mutaciones en TRIM37 (17q22). Se caracteriza por un compromiso severo del crecimiento intra y extrauterino, rasgos faciales típicos y tendencia a síndrome metabólico en la etapa adulta. Es preciso conocerlo debido al riesgo de pericarditis constrictiva e insuficiencia cardíaca (6 y 12% respectivamente) y desarrollo de neoplasias (Wilms).

#### Caso clínico:

Niña de 18 meses derivada por talla baja severa.

Antecedentes personales: Embarazo con acortamiento de extremidades en el 4-5ºmes. Amniocentesis con cariotipo normal. Derrame pericárdico con resolución posterior. Cesárea a las 37 semanas por CIR. PRN 1910gr (-2.44DS), LRN 42cm (-3.37DS). Ingreso para ganancia ponderal. Serie ósea: displasia de caderas. Ecografía renal normal.

Antecedentes familiares: Madre: 37 años. Talla 149 cm. Menarquia 12 años. Padre: 38 años. Talla 172 cm. Desarrollo puberal 14años. Sanos. Consanguinidad lejana. Hermana sana. Hermano fallecido a los 18 días de vida por hernia diafragmática.

Exploración física (1º visita): Peso: 6,850Kg (-3,47DE), talla: 64,5cm (-5,95DE). Macrocefalia relativa, dolicocefalia, hipertelorismo, raíz nasal ancha y plana. Arcada dentaria estrecha. Micrognatia. Rizomelia. Hipoplasia de pulgar con implantación proximal. ACP y abdomen: normal. Neurológico: Fontanela 1-2 cm. Irritable. Llanto agudo. Tanner 1.

#### *Evolución:*

Retraso ponderoestatural acusado con dificultades para la alimentación (última visita con 4.5años: peso 10.25Kg (-3DE), talla 86 cm(-5.1DE), IMC 13.86Kg/m<sup>2</sup> (-1.19DE). Desarrollo psicomotor: normal.

#### *Estudios realizados:*

Ejes hipotálamo-hipofisarios normales. Ecografía abdominal: normal. Ecocardiograma: pericardio engrosado e hiperrefringente. Serie ósea: dolicocefalia, silla turca en J, desarrollo insuficiente de cabeza cubital y radial, cortical del húmero engrosada con medular estrecha, tibias sin displasia quística, 1º metacarpiano hipoplásico. Exploración oftalmológica: papilas con doble anillo, hipopigmentación



retiniana, manchas amarillentas. Hipermetropía y astigmatismo. Ante la sospecha de enanismo de Mulibrey se realiza estudio de TRIM37: mutación c.1478-1479del (p.Glu493GlyFs\*5) en homocigosis. Padres: mutación en heterocigosis.

#### *Conclusión:*

Se ha detectado una nueva mutación en homocigosis en el gen TRIM37, confirmando el diagnóstico del enanismo de Mulibrey. El interés endocrinológico radica en ser causa de enanismo severo, pericarditis constrictiva, síndrome metabólico e hipogonadismo hipogonadotropo/fallo ovárico precoz. Los beneficios con rhGH son modestos en la talla. Por otro lado el riesgo de neoplasias (Wilms, fibrotecomas ováricos, etc.) cuestionaría su empleo.

#### **P1/d2d3-033**

#### **HIPOCRECIMIENTO POR DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO DE MANIFESTACIÓN TEMPRANA**

*A. González Jimeno, M. Marbán Calzón, L. Domínguez Hidalgo, R. Sánchez-Nebreda Arias, A. García Bermejo, F. Meza Ortiz*

*Hospital La Mancha Centro. Servicio De Pediatría. Unidad de Endocrinología Pediátrica, Alcázar de San Juan, Ciudad Real*

El déficit de GH, aislado o asociado a otros déficits hormonales hipofisarios, es una de las causas más frecuentes de hipocrecimiento postnatal, con una incidencia de 1/3.480 niños. Presentamos dos casos clínicos de reciente diagnóstico que consultaron en urgencias por otros motivos.

#### *Caso 1:*

Varón de 4 meses. Ingresos por fiebre y vómitos. Tercer hijo de padres sanos no consanguíneos. RNT de 3 Kg y 49 cm. Talla diana 172,7 cm. Fenotipo hipofisario con talla en p7 e hipotonía axial. Se constata pérdida del carril talla pasando de P25 a p7 con peso mantenido en P3-10 y aumento progresivo del PC. Análisis general normal. Estudio hormonal: FT4 baja con TSH y PRL normales, eje adrenal normal, IGF-1 e IGFBP-3 bajos, test de TRH con respuesta de TSH retardada compatible con hipotiroidismo hipotalámico y test de glucagón patológico (< 3 ng/ml). RMN cerebral: hipófisis hipoplásica, no se visualizan neurohipófisis ni tallo hipofisario e hidrocefalia externa. Ecografía tiroidea normal. Terapia sustitua desde los 5 meses con levotiroxina y desde los 13 con rGH. VC en primer año de tratamiento de 19 cm/año. Genética molecular: genes PROP1 y PIT 1 pendiente. Diagnóstico: déficit combinado de hormonas hipofisarias.

#### *Caso 2:*

Varón de 10 meses. Ingresos por estancamiento

ponderal y apatía. 2º hijo de padres sanos no consanguíneos. Talla diana 168,9 cm. RNT de 3.630g y 49 cm. Exploración física: distrófico, facies hipofisaria, acromicria, pene de 3 cm. Peso -2,48 DS, Talla -3,13 DS con macrocefalia relativa. Analítica basal normal. Estudio hormonal: IGF-1 e IGFBP-3 descendidos, test de clonidina e insulina patológicos (pico < 3 ng/ml), perfil tiroideo, adrenal y PRL normales. RMN cerebral: hipófisis normal, hidrocefalia externa. Estudio molecular gen GH1: No mutaciones en la secuencia del gen. Haplotipo H3 en región proximal relacionado con niveles disminuidos de GH. Tratamiento con rGH desde los 21 meses con VC 14,4 cm/año. Diagnóstico: deficiencia aislada de GH por alteración del promotor proximal de GH1.

#### Conclusión:

Remarcamos la importancia de valorar la curva de crecimiento de los pacientes sea cual sea el motivo de consulta.

#### P1/d2d3-034

### SEGUIMIENTO HASTA TALLA ADULTA DE LOS NIÑOS CON DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO INCLUIDOS EN EL ESTUDIO FASE III DE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO BIOSIMILAR

34 V. Borrás 1, J.P. Lopez Sigüero 2, G. Martínez 3, R. Corripio 4, R. Corripio 5, J. Labarta 6

(1) Hospital General Granollers, Granollers, Barcelona. (2) Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga (3) Hospital Ciudad De Jaén, Jaén (4) Corporación Sanitaria Parc Tauli, Sabadell, Barcelona (5) Hospital San Cecilio, Granada. (6) Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

#### Introducción:

En el año 2011 se publicaron los resultados del Ensayo Clínico de Fase III que evaluó la eficacia y seguridad de la Hormona de Crecimiento humana recombinante (rhGH) biosimilar en el tratamiento de niños españoles con Déficit de Hormona de Crecimiento.

Al terminar el ensayo clínico, los pacientes que no habían finalizado el crecimiento continuaron con el tratamiento dentro de la práctica clínica habitual.

#### Objetivo:

Obtener los valores de talla adulta en los pacientes que participaron en el estudio de Fase III. Conocer la seguridad del tratamiento con rhGH biosimilar a largo plazo.

#### Método:

Estudio observacional retrospectivo hasta talla adulta de los pacientes que participaron en el Ensayo Clínico de Fase III (incluyó 70 pacientes). Se

recogieron los datos de talla de 39 pacientes participantes en el Ensayo Clínico hasta alcanzar la talla adulta.

#### Resultados:

Se recogieron los datos de 27 varones y 12 mujeres, con edad media de 18,5±2,7 años (varones 18.5±2.8; mujeres 18.5±2.6).

2 pacientes todavía no han alcanzado la talla adulta y siguen en tratamiento y en un paciente no se ha podido medir la talla adulta.

23,1% de los pacientes (9) cambiaron de la rhGH biosimilar a una original.

No se observó ningún acontecimiento adverso.

#### Conclusiones:

Los pacientes incluidos en el Ensayo Clínico de Fase III han mantenido un crecimiento favorable logrando un SDS de talla adulta de -1,01±0,59 (varones: -1.07±0.52 y mujeres: -0.86±0.72).

No se han comunicado acontecimientos adversos en el período de seguimiento.

	Media± d.e.		
	TOTAL	Varones	Mujeres
Talla al final del ensayo clínico (cm) (n=39, 27 y 12)	144.8±13.9	145.1±14.3	144.1±13.3
SDS final del ensayo clínico (n=39, 27 y 12)	-1.16±0.63	-1.11±0.69	-1.26±0.50
Talla adulta (cm) (n=36, 25 y 11)	163.1±7.6	165.5±7.8	157.6±3.2
SDS talla adulta (n=36, 25 y 11)	-1.01±0.59	-1.07±0.52	-0.86±0.72
Diferencia entre talla al final del ensayo y talla adulta (cm) (n=36, 25 y 11)	16.7±12.2	18.9±11.8	11.6±12.0

#### P1/d2d3-035

### EVOLUCIÓN EPIDEMIOLÓGICA Y VALORACIÓN DE LA INFLUENCIA DE VARIABLES SOCIOLÓGICAS DE LOS NIÑOS NACIDOS PEG EN LA ÚLTIMA DÉCADA

M. del Hoyo Moracho<sup>1</sup>, I. Diez Lopez<sup>1</sup>, I. Lorente Blázquez<sup>1</sup>, R. Gómez de Segura Lorente<sup>1</sup>, D. Pérez Campos<sup>1</sup>, M. T. Macarulla Arenaza<sup>2</sup>, V. M. Rodríguez Rivera<sup>2</sup>

(1)H. Universitario Araba - Sede Txagorritxu. Servicio de Pediatría. Unidad de Endocrinología Infantil.

(2) Grupo Nutrición y Obesidad, Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU). Vitoria. 3CIBER de Fisiopatología de la Obesidad (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III.

#### Introducción:

Aunque la incidencia teórica del niño nacido pequeño en peso y/o talla para su edad gestacional (PEG) es del 3-5% (en el País Vasco el 3.5%, según el Departamento de Salud), la realidad socioeconómica de nuestro país ha condicionado una modificación de su prevalencia y posible predominio de alguna de las causas ya descritas, tanto maternas (peso, talla, DM gestacional, genéticas, ambientales, fármacos, drogas), como fetales (genéticas,

malformaciones, infecciones) o placentarias (alteraciones del cordón, trombosis, etc.). Dado que el 50% de estos niños a los 2 años no han realizado un correcto *catch up* (por exceso o por defecto), con posibles repercusiones en talla futura, alteraciones metabólicas y cardiovasculares, DM, etc., se requiere un estudio de estos cambios.

#### Objetivo:

Valorar cambios socio-epidemiológicos de los recién nacidos en nuestro medio en los últimos 10 años y su influencia en la patología PEG.

#### Material y Métodos:

Se estudiaron, clasificaron y compararon los 4.934 recién nacidos (RN) vivos de embarazos únicos de nuestro Hospital durante los años 2004-2005 con los 5.942 RN vivos durante los años 2011-2012, se identificaron los RN como PEG (peso y/o talla <2 DS para EG) con las Tablas Españolas de 2008, y se consideraron las variables maternas edad, primiparidad y nacionalidad. Los datos se analizaron mediante la t de Student bilateral.

#### Resultados: (ver tabla)

	2004-2005	2011-2012	P
Nº de casos PEG:			
Total	319	438	0,01
% de RN	6,5	7,4	0,01
Sexo: ♂ / ♀ (%)			
Total RN	50 / 50	52 / 48	NS
PEG	44 / 56	44 / 56	NS
Edad gestacional <37 semanas:			
Total RN (%)	493 (10%)	416 (7%)	0,01
Nº de PEG (% de total RN)	30 (6%)	20 (5%)	NS
Distribución de total RN / PEG según edad materna (%):			
< 25 años	7 / 6	7 / 5	NS
25-29 años	14 / 10	15 / 13	NS
30-34 años	38 / 53	40 / 47	NS
35-39 años	33 / 26	31 / 27	NS
≥ 40 años	8 / 5	7 / 8	NS
Edad materna media (años) de total RN / PEG	31,8 / 32,4	32,5 / 33,1	0,06
Madres primíparas:			
% total RN	45	42	NS
% PEG	80	60	0,01
Madres españolas / extranjeras:			
% RN	96 / 4	77 / 23	0,001
% PEG sobre RN	4,5 / 7,5	5,1 / 9,2	0,01
Edad media (años)	33,4 / 25,1	35,2 / 26,8	0,01

NS: no significativo

#### Conclusiones:

En nuestro medio se ha incrementado el número de niños PEG, sobre todo en mujeres españolas, primíparas y más "añosas". Las consecuencias médicas futuras de este hecho crean la necesidad de plantear una estrategia global de prevención y seguimiento.

#### P1/d2d3-036

#### PROYECTO EPIPEG-PREMEB. PRESENTACIÓN, RECLUTAMIENTO DE SUJETOS Y DATOS INICIALES

M. del Hoyo Moracho<sup>1</sup>, I. Diez Lopez<sup>1</sup>, A. Sarasua Miranda<sup>1</sup>, I. Lorente Blazquez<sup>1</sup>, R. Gómez De Se-

gura Lorente<sup>1</sup>, D. Pérez Campos<sup>1</sup>, M. T. Macarulla Arenaza<sup>2</sup>, V. M. Rodríguez Rivera<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Sección Endocrinología Infantil, Hospital Universitario de Álava. Vitoria. Grupo de Investigación sobre el Niño PEG del HUA. <sup>(2)</sup>Grupo Nutrición y Obesidad, Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco. Vitoria. 3CIBEROBn, Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Hasta un 50% de los niños nacidos PEG a los 2 años no han realizado un correcto *catch up* (por exceso o defecto), con repercusiones en talla, alteraciones metabólicas y cardiovasculares, DM, etc. Por ello, se plantea este Proyecto epiPEG-PreMeb para estudiarlos durante sus dos primeros años de vida.

#### Objetivos:

Establecer una cohorte PEG para su seguimiento, valoración *catch-up*, requerimientos de GHRh, y análisis de factores medio-ambientales y sociales. Estudiar la influencia de estas variables sobre perfiles clínicos, de imagen, analíticos y metabólicos. Elaborar gráficas de somatometría y tablas de normalidad bioquímica. Crear una seroteca para posteriores estudios bioquímicos y genéticos.

#### Material y Métodos:

Se estudiarán los recién nacidos vivos de embarazos únicos en nuestro Hospital durante 2012-2014, y se clasificarán según EG y peso/talla (Tablas Españolas 2008). N estimada: 110. Se realizarán visitas a 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18 y 24 meses, con mediciones de peso, talla y perímetros. Se obtendrán muestras de sangre que se analizarán y almacenarán.

Resultados iniciales: 34 PEG reclutados en 6 meses (♂20, 58%). Datos de las madres: edad 30,5±2,6[22-41] años; talla 162,5±3,8[156-186] cm; IMC 22,5±2,8[19-26] kg/m<sup>2</sup>; primíparas 24/34(70%); autóctonas 30/34(88%); hijos previos PEG 5/34(14%); fumadoras durante gestación 15/34(45%), 8±4[3-15] cigarrillos/día; niveles de estudios: primaria(10%), FP(45%), diplomada(30%), licenciada(15%); trabajadora durante gestación 24/34(70%), 80% con >3 horas de pie/jornada; fármacos durante gestación 11/34(32%), 75% para el asma, 15% l-tiroxina y 10% otros. Patologías asociadas a gestación: 18/34(53%) (gestosis, preeclampsia, DM, tiroiditis, stress psicógeno). Parto: a término 23/34(67%), eutócico 30/34(88%). Datos de los niños: peso medio -2,6 DS[-3,5-2,0], talla media -2,5 DS[-3,2-2,1], para sexo y EG. Lactancia materna exclusiva: 23/34(68%) durante el 1er mes de vida. Ingresos o patología del RN en el 1er mes de vida 10/34(29%).

#### Conclusiones:

La edad de las gestantes, su actual estilo de vida (tabaco, estrés y trabajo) y la toma de fármacos ha-

bituales (asma), está provocando una mayor tasa de niños PEG. Estos niños parece que requieren un mayor uso de lactancia artificial, y suponen una población de riesgo de sufrir patologías en el 1er mes de vida.

*Agradecimientos:*

*Co-financiado por Pfizer International Grants.*

#### **P1/d2d3-037**

### **ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO ESPAÑOL EN NIÑOS NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG) TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE. RESULTADOS PRELIMINARES**

*Grupo De Trabajo Peg De La Seep, J. M. Rial Rodríguez, I. Díez López, J. Bosch Muñoz, P. Cabanas Rodríguez, L. Ibáñez Toda, R. Cañete Estrada, A. de Arriba Muñoz, MM. Hawkins Solís, MJ. Martínez-Aedo Ollero, AC. Rodríguez Dehli, J. Bel Comós, V Díez Bayona, A. Rodríguez Estévez*

*Grupo de Trabajo PEG de la SEEP.*

Desde su aprobación por la EMA para la indicación de PEG en 2003, la HC<sub>r</sub> se ha utilizado en nuestro país en pacientes PEG sin recuperación de talla a partir de los 4 años de edad. Con el objetivo de conocer el volumen de pacientes PEG tratados, la edad de comienzo del tratamiento y la seguridad y eficacia del mismo, se ha llevado a cabo un estudio en varias Comunidades Autónomas (CCAA), como etapa preliminar de un estudio de ámbito estatal.

*Métodos:*

Se han revisado los pacientes de las CCAA del País Vasco, Cataluña, Navarra y del Hospital Miguel Servet y Hospital San Jorge de Aragón de 2005 a 2013, analizando sexo, peso, longitud y edad gestacional del recién nacido; edad, talla, velocidad de crecimiento (VC), estadio puberal y dosis, al inicio del tratamiento y al año; causas de suspensión del tratamiento; efectos secundarios, talla final y menarquia.

*Resultados:*

Se han obtenido datos clínicos de 222 pacientes (varones, 57%; mujeres, 43%) procedentes de las CCAA de Aragón, Navarra y Euskadi. De Cataluña sólo contamos con datos de incidencia, sexo y edad. Los pacientes PEG representan aproximadamente el 18% de todos los tratamientos de HC (Datos de Cataluña). La edad gestacional (media±DE) fue de 37,7±3,0 semanas. 22% fueron pretérmino, y 5,4% gestaciones múltiples. La talla genética fue de 166,3 cm (varones) y de 154,1 cm (mujeres). El tratamiento se inició a los 7,6±2,9 años. En el primer año la VC aumentó en 3,2 cm/año. La dosis inicial fue de 32±4,4 mcg/Kg; y al año 29,7±4,9 mcg/

kg. La menarquia (n=36) tuvo lugar a los 13±2,2 años. Las tallas finales fueron 153,2 cm en mujeres y 166,4 cm en varones. En 6 casos (2,7%) se interrumpió el tratamiento por falta de eficacia, ninguno por efectos secundarios.

*Conclusión:*

Los resultados sugieren que los PEG tienen una talla genética inferior a la de la población general, que condiciona la talla final. Estos resultados preliminares no son concluyentes, pero señalan cuestiones en las que profundizar relativas al tratamiento, como la optimización de la dosis y la edad idónea de comienzo del mismo.

#### **P1/d2d3-038**

### **CONTROL PRECOZ DEL DESARROLLO PSICOMOTOR DE NIÑOS NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG) POR CRECIMIENTO INTRAUTERINO RESTRINGIDO (CIR)**

*B. Puga González<sup>1</sup>, M.J. Olivan<sup>2</sup>, S. Rite<sup>2</sup>, A. De Arriba Muñoz<sup>3</sup>, J.I. Labarta Aizpun<sup>3</sup>, A. Ferrández Longás<sup>1</sup>*

*(<sup>1</sup>) Centro Andrea Prader Zaragoza. (<sup>2</sup>) Unidad Neonatología, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza. (<sup>3</sup>) Unidad Neonatología, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza*

*Introducción:*

Hasta el 26% de los R.N. PEG por CIR presentan unos valores de desarrollo neurocognitivo inferiores a los límites normales, especialmente a partir de los 8-9 años.

*Objetivo:*

Valorar si esta afectación se observa ya desde los 3 meses de vida, y su evolución.

*Metodología y Casuística:*

Evaluación del Cociente de Desarrollo (CD) con la Escala de Brunet-Lézine desde los 3 a los 24 meses, por la misma investigadora que obtuvo los valores longitudinales normales del Centro Andrea Prader, en 97 pacientes de los cuales 62 nacidos a término (58, tras excluir gemelaridad) y 35 prematuros (26 sin gemelaridad), sin comorbilidad que afecte al SNC. En algunos casos hemos podido evaluar el CD según el tipo de crecimiento recuperador (*catch-up+ vs -*).

*Resultados:*

A) Transversales: a todas las edades el CD se encuentra a -1,0 ó más DS de la media de referencia. Comparando los 58 nacidos a término a una edad media de 11,2±8,6 meses con 26 prematuros a la edad de 13,2±6,9 meses, se observa un valor de -1,0±1,1 DS vs 1,4±1,3 DS (diferencia n.s.). Teniendo en cuenta la edad gestacional y el *catch-up*, a

los 12 meses observamos una mejor evolución en los nacidos a término CD  $-0,9 \pm 1,1$  DS (n:11), especialmente en los de *catch-up+* ( $-0,7 \pm 1,2$  DS) comparados a los de *catch-up-* ( $-1,1 \pm 1,1$  DS) y a los prematuros *catch-up+* (n:8) ( $-1,2 \pm 0,9$  DS).

B) Longitudinales: la Tabla adjunta muestra los datos de 97 casos incluyendo nacidos a término y prematuros (a), de 58 nacidos a término (b) y de 21 nacidos a término y controlados desde los 3 meses de edad (c). En los 3 grupos el CD se sitúa en el 1er control entre  $-0,9$  y  $-1,5$  DS.

#### Conclusiones:

En todos los grupos evaluados y eliminando factores de confusión el CD se sitúa claramente por debajo de la media de referencia, que no empeora a lo largo de los controles efectuados. Incrementando el nº de casos a evaluar desde los 3 meses y los controles evolutivos, podremos obtener datos estadísticamente valorables que posiblemente permitan extraer conclusiones adecuadas.

#### RESULTADOS LONGITUDINALES

a) De 3 a 24 meses, SDS (A término y Prematuros)							
1º Control		2º Control		3º Control		4º Control	
N: 97		N: 41		N: 26		N: 5	
Edad meses	CD	Edad meses	CD	Edad meses	CD	Edad meses	CD
11,4±7,9	-1,2±1,2						
9,1±5,3	-1,3±1,4	13,8±6,7	-0,8±1,1				
7,6±4,1	-1,2±1,5	12,0±5,5	-0,6±1,0	17,0±7,0	-0,6±1,0		
6,0±2,1	-1,2±1,1	9,6±2,5	-0,6±1,1	13,8±4,0	-0,5±1,3	19,2±5,0	-0,3±0,8
b) De 3 a 24 meses, SDS (A término)							
N: 58		N: 23		N: 17		N: 4	
Edad meses	CD	Edad meses	CD	Edad meses	CD	Edad meses	CD
11,2±8,6	-1,0±1,1						
7,8±5,0	-1,1±1,2	12,7±6,6	-0,9±1,2				
6,9±4,1	-0,9±1,3	11,1±5,5	-0,8±1,1	16,1±7,2	-0,7±1,1		
5,3±1,5	-1,4±1,2	9,0±2,4	-0,7±1,2	12,8±3,8	-0,7±1,5	18,0±4,9	-0,2±0,9
c) De 3 a 9 meses, SDS (A término)							
N: 21		N: 9		N: 7			
Edad meses	CD	Edad meses	CD	Edad meses	CD	Edad meses	CD
3 m	-1,1±1,1						
3 m	-1,5±1,4	6 m	-1,0±1,4				
3 m	-1,3±1,5	6 m	-1,0±1,6	9 m	-1,2±1,0		

#### P1/d2d3-039

### ESTUDIO DE LA POBLACIÓN NACIDA PEQUEÑA PARA SU EDAD GESTACIONAL Y QUE HA SEGUIDO TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO. ANÁLISIS DE DATOS EN NIÑOS PREPUBERALES DURANTE LOS DOS PRIMEROS AÑOS DE TRATAMIENTO

J. Bosch Muñoz<sup>1</sup>, M. Martínez-Alonso<sup>2</sup>, J.J. Trujillano Cabello<sup>3</sup>, A.R. Gomà Brufau<sup>1</sup>, E. Sole Mir<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida. <sup>(2)</sup> Institut de Recerca Biomèdica de Lleida, Lleida <sup>(3)</sup> Facultat de Medicina. UdL. Lleida

Se han recogido los datos de los pacientes, diagnosticados de Pequeños para su Edad Gestacional que han seguido tratamiento con GH durante al menos dos años, con Tanner en estadio I al inicio y al final del período. Se han utilizado los datos del estudio español de crecimiento.

El número de pacientes que cumplen estos criterios es de 58 (varones, 45%; mujeres 55%). La edad de

gestación fue de  $38,2 \pm 2,3$ . 19 (29.3%) gestaciones fueron pretermino y ninguna fue múltiple.

El peso medio al nacer fue de  $2379 \pm 521,5$  en el sexo masculino y de  $2438 \pm 404,5$  en el femenino. La talla media fue de  $43,8 \pm 3,3$  y  $44,6 \pm 1,6$  respectivamente. El peso medio del grupo completo fue  $2411 \pm 458,2$  y la talla media de  $44,2 \pm 2,6$ .

La talla paterna era de  $167,7 \pm 7,0$  y la materna de  $154,3 \pm 5,1$  en neonatos varones y la paterna de  $166,8 \pm 7,0$  y la materna de  $155,0 \pm 6,5$  en recién nacidos femeninos. La edad media al inicio del tratamiento fue de  $8,0 \pm 2,7$  años.

La VC previa al tratamiento era de  $5,2 \pm 2,8$ . En el primer año ha resultado de  $8,6 \pm 1,9$  y en el segundo año de  $7,0 \pm 2,1$ . El análisis de regresión lineal ajustado por la edad del niño/a muestra un aumento significativo en la VC después del primer y segundo año respecto al valor inicial pre tratamiento, siendo el aumento en VC mayor tras el primer año que tras el segundo.

La DS previa al tratamiento era de  $-2,6 \pm 0,4$ . En el primer año ha resultado de  $-2,1 \pm 0,5$  y en el segundo de  $-1,8 \pm 0,6$ . El análisis de regresión lineal muestra un aumento significativo en la DS después del primer y segundo año respecto al valor inicial pre tratamiento, es decir, una aproximación progresiva a los valores normales. La dosis inicial de Hormona de crecimiento fue de  $0,035$  mg/kg/día.

Durante el periodo estudiado no se han producido efectos secundarios que hayan generado la suspensión del tratamiento en ningún caso.

#### P1/d2d3-040

### MUTACIONES DEL GEN SHOX COMO CAUSA DE TALLA BAJA. DESCRIPCIÓN DE UNA FAMILIA CON DISCONDROSTEOSIS DE LERI-WEILL Y AFECTACIÓN DEL GEN SHOX

M. Escolà Llop<sup>1</sup>, R. Monne Gelonch<sup>2</sup>, R. Closa Monasterolo<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Verge de La Cinta, Tortosa. <sup>(2)</sup> H.U.Joan XXIII Tarragona

#### Introducción:

La discondrosteosis de Leri-Weill es causada por haploinsuficiencia del gen SHOX, localizado en la región pseudoautosómica de los cromosomas sexuales. Clínicamente se caracteriza por talla baja, acortamiento de las cuatro extremidades y radiológicamente por encurvamiento del radio y deformidad de Madelung. La relación genotipo-fenotipo es variable, pudiendo existir una expresividad incompleta. En estos pacientes está indicado el tratamiento con GH.

Describimos una familia afecta de talla baja, cuyo caso índice se diagnostica de discondrosteosis de Leri-Weill mediante secuenciación genética.

#### Caso clínico:

1. CASO ÍNDICE: niña de 6 años y 4 meses remitida por talla baja. Nacida a término, antropometría acorde con edad gestacional, talla diana 150 cm, sin antecedentes patológicos. EF: talla 101,5 cm (-2.76DE) y peso 16.5 Kg (-1.66DE), velocidad de crecimiento 4 cm/año, destaca antebrazo corto, extremidades inferiores cortas (relación talla sentada/talla >55.5%). Retraso de edad ósea de 1 año. La radiografía de antebrazo a los 12 años evidencia deformidad de Madelung, se estudia el gen SHOX, identificando la mutación c.382C>A p.Q128K, responsable de la discondrosteosis de Leri-Weill. Se inicia tratamiento con GH, con aumento de la velocidad de crecimiento (7.4 cm/año) y desarrollo puberal correcto.

2. HERMANO: niño de 5 años, talla 98,5 cm (-2.7DE) y peso 14 Kg (-1.6DE), velocidad de crecimiento 6cm/año. Nacido a término, peso adecuado, talla 46 cm (-2.3DE). Ante RCIU sin *catch up*, se inicia tratamiento con GH. Dado el caso índice se realiza radiografía objetivando deformidad de Madelung



y estudio genético con la misma mutación que la hermana.

3. MADRE: talla 147 cm, fenotipo similar a la paciente. Radiografía con deformidad de Madelung y estudio genético con igual mutación del gen SHOX.

#### Discusión:

La talla baja causada por mutaciones del gen SHOX tiene implicaciones terapéuticas, dada la buena respuesta de estos pacientes a tratamiento con GH. Un dato clave para sospechar el diagnóstico es la exploración física, con desproporción de tronco / extremidades y la deformidad de Madelung en la radiografía de antebrazo.

#### P1/d2d3-041

#### RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN 13 PACIENTES CON ALTERACIÓN EN EL GEN SHOX

P. Prieto Matos <sup>1</sup>, L. Regueras Santos <sup>2</sup>, P. Bahillo Curieses <sup>3</sup>, A. Blanco Barrio <sup>4</sup>, S. Ruperez <sup>5</sup>, F. Hermoso López <sup>3</sup>, I. Mulero <sup>6</sup>, Sl. de la Torre Santos <sup>7</sup>, MT. Gil Rivas <sup>8</sup>, M. Martín Alonso <sup>1</sup>.

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca. <sup>(2)</sup> Hospital de León, León. <sup>(3)</sup> Hospital Clínico de Valladolid. <sup>(4)</sup> Hospital Universitario de Burgos, Burgos. <sup>(5)</sup> Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila. <sup>(6)</sup> Hospital Río Hortega de Valladolid. <sup>(7)</sup> Complejo Asistencial Universitario de Palencia. <sup>(8)</sup> Hospital Virgen de la Concha de Zamora

#### Introducción:

La indicación de tratamiento con hormona de crecimiento recombinante (GHR) en niños con talla baja y alteración en el gen SHOX ha sido aceptada hace pocos años. En el momento actual persisten dudas sobre la rentabilidad desde el punto de vista de la mejoría de talla y los posibles efectos secundarios. El objetivo del presente trabajo es analizar la efectividad y la seguridad del tratamiento con GHR en niños con alteración en el gen SHOX.

#### Pacientes y método:

Estudio multicéntrico, retrospectivo, descriptivo en el que se recogen 13 pacientes afectados de mutación del gen SHOX en tratamiento con GHR. Analizamos en ellos la talla al inicio del tratamiento, evolución de las tallas en el tiempo, edad ósea, niveles de IGF1, glucemia y efectos secundarios del tratamiento, todo dentro de la práctica clínica habitual.

#### Resultados:

La media de duración de tratamiento de los pacientes es de  $3.12 \pm 1.04$  años, continuando 11 tratamiento en la actualidad y habiéndose retirado en dos por alcanzar talla adulta. Comparando la talla media al inicio del tratamiento ( $-2.89 \pm 0.56$  DE) con

la talla en el momento de realizar el estudio ( $-1.52 \pm 0,71$  DE) se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). El primer año se observa un incremento de talla de  $0,89 \pm 0,41$  DE y en los años siguientes  $0,47 \pm 0,34$  DE. Se analiza la relación de la edad ósea y cronológica observando que al inicio del tratamiento existía un retraso de la edad ósea de  $1,03 \pm 1,25$  años y al finalizar el tratamiento la edad ósea era superior a la cronológica en  $0,27 \pm 0,73$  años ( $p = 0,001$ ). No existen alteraciones en los niveles de IGF1, glucemia ni insulina. Uno de los pacientes refirió dolores ocasionales leves de músculo y articulaciones que desaparecieron espontáneamente sin que se comunicasen ningún otro efecto secundario.

#### Conclusiones:

En los pacientes con talla baja secundaria a alteraciones en el gen SHOX el tratamiento con rGH es seguro y parece producir un incremento de talla siendo éste más significativo el primer año de tratamiento. Se precisan ensayos clínicos a talla adulta para confirmar estos datos.

#### P1/d2d3-042

### REVISIÓN DE LOS PACIENTES CON TALLA BAJA POR ALTERACIÓN DE GEN SHOX/ DELECCIÓN REGIÓN PAR-1

G. Martínez Moya, M. de Toro Codes, M. García Sánchez, C. Martínez Colmenero, J. De la Cruz Moreno

Complejo Hospitalario de Jaén, U.G.C. Pediatría, Jaén

#### Introducción:

Una de las causas genéticas más frecuentes de talla baja son las alteraciones en el gen SHOX, localizado en la región pseudoautosómica PAR-1 de los cromosomas Xp22 e Yp11.3. En dicha región existe una zona reguladora extragenética, cuyas alteraciones determinan manifestaciones clínicas indistinguibles de la haploinsuficiencia de SHOX. La región PAR1 presenta una frecuencia muy alta de repeticiones, facilitando las recombinaciones genéticas.

#### Objetivo:

Estudio descriptivo de 5 casos estudiados por talla baja con diagnóstico de alteración del gen SHOX/ deleción región PAR-1.

Resultados: Tabla anexa.

#### Conclusiones:

- En tres de nuestros casos fue la clínica materna (talla baja y desviación cubital de antebrazos) la que ayudó al diagnóstico, ya que la deformidad de Madelung puede pasar desapercibida hasta la adolescencia.

- Todos han recibido tratamiento con hormona de crecimiento con buena evolución, salvo uno de ellos, que se suspendió a los 6 meses por aceleración de la edad ósea.

- En nuestra serie encontramos 2 familiares (primos hermanos rama materna) que nos ha facilitado el diagnóstico

	Edad consulta/sexo	Edad al diagnóstico	Exploración física	A. familiares.	Estudio molecular	Talla diana	Talla al inicio con GH (cm)	VC primer año (cm/a)	Última talla
1	7 11/12 Mujer	9 4/12	Discreta deformidad de Madelung.	No	Deleción de dos regiones en PAR1, gen SHOX normal.	165,7 (-1,41 sds)	120,2 (-2,77 sds)	6,57 (+0,77 sds)	150,7 cm (-1,44 sds) (EO 14 años)
2	6 2/12 Varón	6 10/12	No	Madre: 145,3 cm. Deformidad de Madelung	Deleción total gen SHOX y región PAR-1.	162,27 (-2,37 sds)	112,7 (-3,26 sds)	6,04 (+0,84 sds)	159,3 cm (-1,64 sds) (EO 15 años)
3	11 Varón	11 6/12	Desviación cubital de antebrazos	No	Deleción de tres regiones de la zona Xp22.32-PAR1.	167 cm (-1,3 SDS)	136,5 (-2,26 sds)	8,38 (+4,1 sds)	152,3 cm (-1,91 sds) (EO 14 años)
4	5 2/12 Mujer	7 2/12	No	Madre: 148 cm, Desviación cubital de antebrazos.	Deleción de dos regiones de la zona Xp22.32-PAR1	153,25 cm (-2,12 SDS)	108,4 (-2,68 sds)	8,03 (+3,87 sds)	116,5 cm (-2,72 sds) (EO 7 años)
5	6 Mujer	7 5/12	No	Madre: 143,4 cm Desviación cubital de antebrazos.	Deleción total de la zona Xp22.32-PAR1 y Gen SHOX.	148,7 cm (-2,58 SDS)	111,8 (-2,81 sds)	8 (+3,76 sds)	120,5 cm (-2,07 sds) (EO 7 años)

#### P1/d2d3-043

### ALTERACIÓN DEL GEN SHOX Y VARIANTES. A PROPÓSITO DE UN CASO

RM. Romarís Barca <sup>1</sup>, A. M. Torrado Chouciño <sup>1</sup>, A. Urisarri Ruiz de Cortázar <sup>1</sup>, C. Quintero <sup>2</sup>, I. Carballera González <sup>1</sup>, R. Fernández Prieto <sup>1</sup>

(<sup>1</sup>) Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, Ferrol, A Coruña. (<sup>2</sup>) Fundación pública gallega de medicina genómica

#### Introducción:

Las alteraciones del gen SHOX se caracterizan, entre otras cosas por función dosis dependiente. De tal forma que la haploinsuficiencia da lugar a un fallo en el crecimiento, la deleción de un alelo se asocia al síndrome de Lery-Weill, la pérdida de dos alelos con el S. de Langer y la ganancia de una o dos copias adicionales causa aberraciones en el cromosoma X que pueden asociarse con Talla alta.

#### Caso clínico:

Paciente varón de 11 años remitido para valoración por talla baja, Talla paterna: 179.5 cm, Talla materna: 143 cm. Sin otros antecedentes familiares ni personales de interés.

Presenta en el momento de la valoración edad de 10 años y medio, Talla: 130 cm P3 y Peso 35kg P25-50. Edad ósea de 9 años y medio. No deformidad de Madelung. (imagen 1) Edad cronológica 10.4 años. Se solicita Radiografía de mano y muñeca a la madre (imagen 2)

Ante los resultados se realiza, al paciente, Estudio genético de gen SHOX (técnica MLPA): se detecta deleción en la región PAR1 correspondiente a las



sondas L05099 y L15507. Resultados compatibles con la existencia de una delección de al menos 8,4 Kb en PAR1. Dicha alteración, aunque no ha sido documentada previamente, solapa la región reguladora situada a unas 200 kb del gen SHOX. Actualmente el paciente presenta Talla

#### Conclusiones:

-La alteración del gen shox puede presentarse en pacientes con talla normal.

-Dado que el mecanismo de alteración de crecimiento lo constituye la alteración de la proteína SHOX, los pacientes con talla baja y alteración del gen shox, aunque no presenten alteraciones radiológicas marcadas, podrían también beneficiarse de tratamiento con hormona de crecimiento.

-El hallazgo de un paciente con alguno de los padres con talla anormalmente baja debe llevarnos a pensar en la posibilidad de una alteración del gen shox.

-Hasta el momento actual hay unass 229 variantes alélicas comunicadas que implican a la región SHOX y a sus regiones reguladores, pero dada la complejidad de dichas regiones, las alteraciones podrían ser mucho más numerosas.

P1/d2d3-044

## EVOLUCIÓN DE LA TALLA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO

A. Rodríguez Estévez<sup>1</sup>, C. Fernández Ramos<sup>2</sup>, I. Díez López<sup>3</sup>, E. Artola Aizalde<sup>4</sup>, A. Vela De Sojo<sup>1</sup>, I. Rica Echevarría<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>) Hospital Universitario de Cruces, (<sup>2</sup>) Hospital Universitario de Basurto, Bilbao. (<sup>3</sup>) Hospital Universitario de Alava, Vitoria. (<sup>4</sup>) Hospital Universitario de Donostia, San Sebastián

#### Introducción:

El síndrome de Turner (ST) es una enfermedad compleja caracterizada por talla baja en individuos que presentan una línea celular 45,X con o sin mosaicismo.

#### Pacientes y Métodos:

Se recogen los datos del Comité de Hormona de Crecimiento (GH) de 20 mujeres con ST que finalizaron el crecimiento entre los años 2006-2014. Cariotipo: 45,X (n=5); mosaicos (n=8), 2/8 con 47,XXX; y alteraciones estructurales (n=7), 2/7 con cromosoma X en anillo. Edad gestacional 39.2 1.9 semanas, Pn 2908 546 gr; Ln 47.7 2.6 cm. Diagnóstico de PEG con Ln-2 DE en 4/18. Variables categóricas descritas mediante porcentajes y tablas de frecuencias; variables continuas mediante media y desviación típica. Comparación de TD entre grupos: prueba no paramétrico Kruskal-Wallis. SPSS vs 21.0.

#### Resultados:

Evolución de la talla durante el tratamiento (Tabla 1) \* Talla Diana -TD- (DE) en los tres grupos (p=0.025) La duración del tratamiento con (rGH): 6.25 1.88 años. Ninguna inició tratamiento antes de los 4 años de edad. Observamos una pérdida de 6.7 cm (0.7 DE) con respecto a TD. La Talla Final (TF) en PEG fue -2 DE versus -1.3 DE en AEG (p=0.442). TF en DE de 45,X estaba en -1.2 DE y en el grupo de mosaicos-estructurales en -1.55 DE, sin significación estadística (p=0.230)

Cariotipo	TD cm (TD en DE)-	T (DE) <sup>Pre</sup> (EC <sup>Pre</sup> años)	T (DE) <sup>Pub</sup> (EC <sup>Pub</sup> años)	T (DE) <sup>Fin</sup> (EC <sup>Fin</sup> años)
<b>Todos</b>	158.6±5.4 (-0.9 ± 0.9 DE)	-2.6±1.0 (8.7±2.2)	-1.9±0.8 (12±1.7)	-1.6±1.0 (15±1.2)
45,X	162.9± 2.8* (-0.2±0.5)	-2.8±1.0 (9.6±2.8)	-1.4±0.6 (13.3±1.6)	-1.2±0.9 (15.8±1.0)
Mosaico	155.3±3.6* (-1.5±0.6)	-2.7±0.5 (7.8±1.9)	-1.9±0.6 (10.9±0.6)	-1.6±0.7 (14.4±1.1)
Estructural	159.3±6.4* (-0.8±1.0)	-2.2±1.5 (9.2±1.9)	-2.3±0.9 (12.1±1.9)	-1.5±1.2 (15.1±1.2)

*Conclusiones:*

1- A pesar del inicio tardío del tratamiento con rGH la talla final fue normal en la mayoría (70%), aunque inferior a su TD. 2. -No hemos encontrado asociación estadística en el resto de parámetros estudiados, probablemente en relación al reducido tamaño muestral; a excepción de la TD que fue superior en las pacientes 45,X.

**P1/d2d3-045**

**REVISIÓN DE UNA POBLACIÓN CON SÍNDROME DE TURNER DESDE LA INFANCIA A LA EDAD ADULTA: ANÁLISIS DE COMORBILIDADES Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO**

*C. Naranjo González, C. Luzuriaga Tomás, L. Bertholt Zuber, I. Palenzuela Revuelta*

*Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander*

*Introducción:*

El síndrome de Turner (ST), producido por alteración citogenética completa o parcial del cromosoma X, se caracteriza por hipogonadismo hipergonadotropo, talla baja y fenotipo característico.

*Objetivos:*

Revisar datos clínicos de 39 pacientes con ST seguidas en nuestro hospital. Describir comorbilidades y respuesta al tratamiento con GH.

*Resultados:*

N=39. El 90% consultó por talla baja. Edad media primera consulta 7,07±3,5 años. Genética: 41% monosomía 45X; 8% 46Xi(Xq); 5% 45X/46XY; 5% 45X/46XX; 41% otros mosaicismos. Fenotipo característico 95%, tres pacientes cardiopatía congénita (dos coartación aorta), 38% patología ocular, 28% alteración de la audición, 18% uñas encarceradas, 8% riñón en herradura, 64% patología ósea. Densitometría ósea en 21 pacientes (patológica 53%). Patología tiroidea 44% (tiroiditis autoinmune 87%). En 27 pacientes SOG (74% tolerancia deteriorada, dos DM2). Alteración lipídica 18%. Desarrollo psicomotor: normal 57%; retraso leve 30% y moderado 13%. Pubertad espontánea 46%. Tratamiento con estrógenos 59%.

Tratamiento con GH en 33 pacientes, 6 asociando oxandrolona. Analizamos respuesta al tratamiento en 28 pacientes. Edad media al inicio 9,18±2,8 años, EO 7,98±2,68 años, talla -3,05±0,6 SDS. Duración media del tratamiento 76,7±29 meses (18-127), 5 continúan tratamiento. Velocidad de crecimiento máxima el 1er año de tratamiento 7,9±1,8cm/año. Talla genética 157,67±5,5cm. Talla final (N=23) 151,64±4,5cm (145,2-162,9), SDS -1,89±0,7. Ganancia en SDS de talla (talla inicio/ta-

lla final) 1,3±0,64. La talla genética se relaciona con la talla final (Pearson  $p<0,05$ ). El incremento de talla en SDS al finalizar tratamiento se relaciona con menor edad cronológica/ósea inicial y mayor duración del tratamiento (Pearson  $p<0,05$ ). No encontramos correlación entre talla al nacimiento y talla final.

De las pacientes adultas (edad >18años), el 58% están en seguimiento por Endocrinología; tienen pareja estable 60% y 13% recibieron tratamiento de fertilidad sin éxito.

*Conclusiones:*

- El ST tiene más patología que la talla baja y fallo ovárico, trastornos que mejoramos con GH y estrogenización respectivamente.

- Resulta esencial tratar las posibles comorbilidades desde el diagnóstico (incluyendo metabolismo hidrocarbonado) y un posterior seguimiento integral en la edad adulta.

- Vencer las dificultades del desarrollo psicomotor, alcanzar una talla final adecuada y aceptar la patología, mejoran la calidad de vida de los ST médica, social y afectivamente.

**P1/d2d3-046**

**REVISIÓN DE UNA POBLACIÓN CON SÍNDROME DE NOONAN, ANÁLISIS DE ASPECTOS CLÍNICOS FUNDAMENTALES Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO**

*C. Naranjo González, C. Luzuriaga Tomás, L. Bertholt Zuber, I. Palenzuela Revuelta*

*Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander*

*Introducción:*

El síndrome de Noonan (SN) se caracteriza por dismorfias craneofaciales, cardiopatía congénita y talla baja. Las dificultades en la alimentación (masticación/deglución) por alteración de la motilidad orofaríngea presentes en la mayoría, juegan un papel crítico en su crecimiento desde el periodo neonatal.

*Objetivos:*

Revisar datos clínicos de 10 pacientes con SN seguidos en nuestro hospital. Analizar comorbilidades, respuesta al tratamiento con GH y posibilidades de mejora.

*Resultados:*

N=10 (8 mujeres/2 hombres). Confirmación genética de la mutación PTPN11 en 5 pacientes, en 2 no se encontró mutación y 3 pendientes de resultado. Edad media primera consulta 8,45 años (1-17). Motivo de consulta: 50% talla baja y 50% derivado de cardiología. Nueve presentaron cardiopatía congénita (cinco estenosis pulmonar). Siete pacientes

presentaron retraso psicomotor, dos hipotonía aislada, cuatro retraso cognitivo leve y uno moderado. Tres asociaron alteraciones de la coagulación. El 100% de nuestros pacientes presentaron dificultades en la alimentación (alteración de la masticación/deglución). La niña con mayor alteración, con talla en -4,22 SDS, requirió alimentación por PEG. Otra paciente, tratando precozmente la nutrición, optimizando su ingesta proteica/calórica y rehabilitando la musculatura orofaríngea, presentó una recuperación de la talla de -2,33 SDS a -1,21 SDS. Recibieron tratamiento con GH cuatro pacientes. Edad media al inicio 10,8±0,98 años, EO 8,37±1,55 años, talla en -3,13±0,7 SDS. Duración media del tratamiento de 44±19 meses. En dos pacientes se suspendió por indicación del comité (al año y tres años), otra paciente por patología asociada (hemartros) al cuarto año.

Tras el tratamiento con GH, el incremento de talla (talla inicio/talla final) en SDS fue de 0,74±0,64 SDS (0,32-1,48). Crecen mejor en los primeros 3 años (incremento SDS talla de 0,2/0,2/0,3 respectivamente), disminuyendo en pubertad. Velocidad de crecimiento máxima el 1er año de tratamiento (6,56±1,82cm/año), crecimiento puberal inferior.

#### *Conclusiones:*

Es esencial atender precozmente la alimentación, trabajar con atención temprana/rehabilitación la musculatura orofaríngea, iniciar antes de la pubertad el tratamiento con GH y, si la IGF1 lo permite, en pubertad aconsejamos utilizar dosis de GH elevadas, similares al síndrome de Turner.

#### **P1/d2d3-047**

### **¿SON HIPER-RESPONDADORES A LA GH LOS PRADER-WILLI A LA DOSIFICACIÓN CONVENCIONAL? ¿TENEMOS MOTIVOS PARA CAMBIAR ÉSTA?**

*A. Vercher Grau, M. A Fuentes Castelló, F. Vargas Torcal*

*Hospital Universitario de Elche, Servicio de Pediatría, Elche*

#### *Introducción:*

Presentamos nuestra experiencia con el síndrome de Prader-Willi (SPW) en tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

#### *Caso clínico:*

Seis niños en total, varones (3,2 - 17,1 años), cinco de los cuales diagnosticados en periodo neonatal por hipotonía, dificultad para la alimentación +/- criptorquidia. Se inició el tratamiento con GH, con edades comprendidas entre los 18 meses y los 4 años, a 0,035 mg/kg/día. En el siguiente control, realizado

en todos a los 6-8 meses de iniciar tratamiento, se observa que la velocidad de crecimiento aumenta de forma exponencial (entre 9,7 y 30 cm/año en 5 de los 6 pacientes; media 18,9 cm/año), por lo que en siguientes controles no se aumenta la dosis de GH (no se ajusta a los aumentos de peso), continuando pese a ello el crecimiento lineal por percentiles altos, hasta alcanzadas dosis de GH casi infraterapéuticas (0,018 y 0,025 mg/kg/día ; 0,42 – 1 mg/m<sup>2</sup>), sin que ello enlentezca el crecimiento. Sin embargo, 4 de los 6 pacientes presentaron un adelanto de la edad ósea máximo de 3 años (entre 1,5 y 3 años), entre los 2 y los 4 años de iniciado el tratamiento. No hemos observado escoliosis severas (únicamente una escoliosis leve) ni obesidad franca.

#### *Conclusiones:*

Resaltamos la aparente hiperrespuesta del SPW a la GH dosificada convencionalmente, con unos *catch-up* superiores a los vistos incluso en déficits de causa orgánica, con VC mantenidas en percentiles altos incluso pese a disminuir las dosis de GH a rangos teóricamente infraterapéuticos; también debemos vigilar el adelanto de edad ósea. ¿Sería más adecuado dosificar la GH por Kg de masa magra y no por Kg de peso, pese a la ausencia de sobrepeso al inicio?

También destacar la tríada neonatal "hipotonía, dificultad para la succión +/- criptorquidia", para un diagnóstico precoz y tratar con GH tempranamente. Además, cabría replantearse que la indicación de GH en esta entidad no finalice tras el cese del crecimiento, de adultos pueden seguir beneficiándose de sus efectos a nivel de composición corporal; de hecho se tratan, no para que crezcan más, sino para prevenir las consecuencias de su obesidad deficitaria en masa magra.

#### **P1/d2d3-048**

### **DISFUNCIÓN ENDOCRINA EN LA ANEMIA DE FANCONI**

*P. Cabanas Rodríguez, A. Urisarri Ruiz de Cortazar, R. Saborido Fiaño, L. Castro-Feijoó, M. Pombo Arias, J. Barreiro Conde*

*Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela*

#### *Introducción:*

La anemia de Fanconi es un trastorno hereditario que asocia características fenotípicas, inestabilidad cromosómica, fallo progresivo de MO y predisposición a neoplasias. Las alteraciones endocrinas presentes incluyen talla baja y/o déficit de GH, hipotiroidismo, disfunción gonadal, alteraciones del metabolismo glucosa/insulina, dislipemia y osteopenia/osteoporosis.

### Caso 1.

Antecedentes personales: varón con retraso ponderoestatural, desnutrición grado II, anorexia psicógena. Remitido por talla baja. Exploración física: Escaso panículo adiposo, microsomía armónica, microftalmía, áreas de hiperpigmentación e hipoplasia de eminencia tenar. Exploraciones complementarias: Hemograma: leucocitos:2.500 (700 neutrófilos); hormonas tiroideas normales; IGF1:68 ng/mL (-1.6 SDS); Test de GH (clonidina): pico 2.6 ng/ml; (propranolol+ejercicio):14.1 ng/ml; Test de generación: IGF1 basal:86 ng/ml, post-generación:266 ng/ml; RMN: Hipófisis pequeña, ausencia de tallo y neurohipófisis ectópica. Diagnosticado de GH bioinactiva, inició tratamiento con rhGH a los 10 años, con buena respuesta en talla y bioquímica (IGF1:281 ng/ml, IGFBP3:3.4 µg/ml). Cariotipo:46XY, normal. A los 12 años consulta por fisura anal, detectando pancitopenia. Es diagnosticado de anemia de Fanconi, síndrome mielodisplásico y leucemia mielooblástica aguda.

### Caso 2.

Antecedentes personales: niña con retraso ponderoestatural. Remitida por talla baja e hipotiroidismo subclínico, recibe tratamiento con levotiroxina. Exploración física: escaso panículo adiposo, microsomía armónica, clinodactilia de 5º dedo ambas manos, microftalmía tenue y áreas de hiperpigmentación. Exploraciones complementarias: Hemograma: Hb:11.5 g/dl; leucocitos 6.420 (1.200 neutrófilos); IGF1:26 ng/mL (-3.8 SDS); Test de GH (L-DOPA): pico 1.3 ng/ml; RMN: ausencia de tallo hipofisario con neurohipófisis ectópica, hipófisis pequeña. Diagnosticada de déficit de GH, inició tratamiento con rhGH a los 3a y 2m, sin buena respuesta (IGF1:59 ng/ml, IGFBP3:3.2 µg/ml). Cariotipo 46XX, normal. Se suspende tratamiento al diagnóstico de anemia de Fanconi (estudio de fragilidad cromosómica).

### Comentarios:

Alertamos de la presencia de las características fenotípicas de anemia de Fanconi, asociadas a alteraciones a nivel de la glándula/tallo hipofisarios, y del fallo medular inadvertido que conjuntamente orientan a este síndrome. Su diagnóstico precoz puede mejorar el pronóstico. Por otro lado, estas alteraciones deben ser evaluadas en el seguimiento a largo plazo de estos pacientes.

### P1/d2d3-049

#### TALLA BAJA SEVERA SECUNDARIA A MUTACIÓN EN EL GEN IGF1R CON BUENA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON rhGH: UN ESTUDIO FAMILIAR

V. Borràs Pérez<sup>1</sup>, M. Fernández Cancio<sup>2</sup>, A. Gómez Núñez<sup>3</sup>, M. Català Puigbó<sup>1</sup>, L. Audí Parera<sup>2</sup>, A. Campos Barros<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital General de Granollers, Endocrinología pediátrica, Granollers, Barcelona. <sup>(2)</sup> Hospital Vall d'Hebron. Servicio de Pediatría, VHIR, CIBERER (U712), Instituto de Salud Carlos III, Madrid <sup>(3)</sup> Hospital Univ. La Paz; INGEMM, IdiPAZ, UAM y CIBERER (U753), Instituto Carlos III, Madrid.

### Introducción:

El síndrome de resistencia a IGF1 está causado por anomalías genómicas o mutaciones que afectan al gen IGF1R (15q26.3). Se caracteriza por retraso del crecimiento intrauterino y postnatal asociado a microcefalia y déficit intelectual variable. Los niveles de IGF1 e IGFBP3 se han descrito normales o elevados.

### Caso Clínico:

Niña nacida por parto eutócico a las 36,5 semanas, PN 1.935 g (-3,2 DE), LN 41 cm (-4,4 DE) y PC 29 cm (-5,2 DE), remitida a los 3,5 años a la consulta por retraso ponderoestatural. Seguimiento en neuropediatría por retraso psicomotor leve. Antecedentes familiares reflejados en la Tabla 1. Abuelos maternos consanguíneos. Exploración a los 3,5 años: edad ósea 2,5 años; peso 10,5 Kg. (-2,4 DE), talla 87,4 cm (-3,0 DE), PC 46,5 cm (-2,5 DE), IGFI 95,4 ng/ml (-0,8 DE), IGFBP3 3 g/ml (0,51 DE), test de GH (glucagón) pico de 2,9 ng/ml.

### Estudios moleculares:

Rastreo de mutaciones de los genes GHR, IGFALS e IGF1R mediante HRM y secuenciación. Se detectó la mutación puntual c.2155C>T en heterocigosis en el exón 10 de IGF1R, que altera un residuo filogenéticamente muy conservado, p.Arg719Cys, localizado en los dominios de Fibronectina tipo III y Tyrosine-protein kinase. El estudio familiar resultó positivo para la abuela, la madre y dos tíos de la rama materna (Tabla1). Esta mutación ha sido previamente detectada en otro paciente con hipocrecimiento desde el primer año de vida asociado a niveles supranormales de IGF1 e IGFBP3, no habiendo sido descrita en la literatura.

### Evolución:

Se inició tratamiento con rhGH a dosis de 0,04 mg/Kg/d a los 4 años y 9 meses. Se observa buena respuesta clínica tras 1,5 años de tratamiento: vel. crec.:10 cm/año (4,7 DE), sin avance de edad ósea e IGF1 de 254 ng/ml (+1,6 DE).

### Comentarios:

Se presenta un caso familiar de resistencia a IGF-I por mutación en heterocigosis de IGF1R, con buena respuesta al tratamiento con rhGH. Se recomienda realizar análisis genético en el caso de coexistir talla baja con RCIU, microcefalia y déficit intelectual, especialmente si existe una agregación familiar y valorar iniciar el tratamiento con GH, ajustándolo o manteniéndolo según respuesta.

TABLA 1

Parentesco	Mutación IGF1R p.R719C	Talla (DE)	Peso RN (DE)	Talla RN (DE)	PC RN (DE)	Otras características fenotípicas
Índice	+	-3	-2,11	-3,47	-2,5	MCF
Padre	-	-1,03	ND	ND	ND	-
Madre	+	-4,14*	-3,34	-5,11	-2,43	MCF; bajo CI
Abuela materna	-	-3,22	ND	ND	ND	MCF; bajo CI
Abuelo materno	+	-4,65	ND	ND	ND	MCF; bajo CI
Tío materno 1	+	-4,32	-3,83	-5,41	-3,09	MCF; RM
Tío materno 2	-	-3,99*	-2,32	-3,94	-2,43	MCF; RM
Tía materna	+	-2,91	-3,31	-3,32	-2,63	MCF; bajo CI

MCF: microcefalia; CI: Coeficiente Intelectual; RM: Retraso Mental; \*: tratados con rhGH

### P1/d2d3-050

#### TRATAMIENTO CON METILFENIDATO Y SU INFLUENCIA SOBRE LA TALLA. UNA CUESTIÓN SIN RESOLVER

G. Muñoz Aguilar <sup>1</sup>, C. García Blanes <sup>1</sup>, I. Domingo Triadó <sup>1</sup>, M. Millán Olmos <sup>2</sup>, J. Alcón Saez <sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Servicio de Pediatría, Valencia. <sup>(2)</sup> Atención Primaria Centro de Especialidades Juan Llorens, Departamento 9, Valencia.

#### Introducción:

La talla es un parámetro antropométrico esencial en el crecimiento de los niños. Existe controversia en relación a la afectación del crecimiento en los pacientes en tratamiento con metilfenidato (MTF). Se evalúa el comportamiento de la talla y peso en una muestra de niños con trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) tratados con MTF.

#### Material y Métodos:

Estudio retrospectivo realizado en niños TDAH en tratamiento con MTF durante 24 meses. Se registran edad, sexo y datos antropométricos (talla, peso e IMC) al inicio del tratamiento y tras 1, 3, 6, 12 y 24 meses.

#### Resultados:

Se registran 142 niños con una edad media de 9.5 años (IC 95% 9.11-9.99) con predominio del sexo masculino (74.6%). El valor de Zscore de peso y talla va disminuyendo tras el inicio del tratamiento con MTF, observando unos valores significativamente inferiores en la talla a los 24 meses y en el peso a partir de los 6 meses manteniéndose hasta los 2 años ( $p < 0.05$ ). El IMC sufre modificaciones similares al peso. Agrupando según el sexo se observa una disminución significativa de la talla a los 2 años en el sexo masculino. A los 2 años, los pacientes con mayor pérdida de peso presentan el descenso más importante del Zscore de talla, estadísticamente significativo comparado con el grupo de menor pérdida de peso. Los pacientes con menor peso y/o talla al inicio del estudio no presentan mayor afectación que el resto.

#### Conclusiones:

El tratamiento con MTF en niños con TDAH parece ejercer una influencia negativa en la talla, peso e IMC con mayor importancia en el sexo masculino. La afectación de la talla parece mayor en aquellos niños con una mayor pérdida de peso. Los niños deben recibir una monitorización periódica de la talla a lo largo del tratamiento, con especial interés en la disminución del Zscore del peso. Se precisará en pacientes seleccionados valoración de la velocidad de crecimiento, edad ósea y talla diana para realizar un correcto diagnóstico, aunque serían necesarios más estudios para poder objetivar con exactitud la influencia del tratamiento con MTF sobre el desarrollo ponderal de los pacientes.

### P1/d2d3-051

#### PATOLOGÍA DEL CRECIMIENTO EN PACIENTES MENORES DE 5 AÑOS CON VALORES DE IGF-1 MUY BAJOS

Ml. Bertholt Zuber <sup>1</sup>, C. Naranjo González <sup>1</sup>, M.C. Luzuriaga Tomás <sup>1</sup>, A. Campos Barros <sup>2</sup>.

<sup>(1)</sup>Servicio de Endocrinología Pediátrica. HU Marques de Valdecilla. Santander. <sup>(2)</sup> Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). HU La Paz. Madrid

#### Introducción:

Los pacientes menores de 5 años con talla baja suponen especial dificultad para un adecuado proceso diagnóstico. El valor de IGF-1 frecuentemente es patológico y podría estar influenciado por la nutrición, especialmente si no son PEG.

#### Material y Métodos:

Valoración diagnóstica y evolución de un grupo de pacientes que consultan por talla baja antes de los 5 años y presentan IGF-1 inferior a -2,5 SDS en la primera determinación.

#### Resultados:

N=15 (53% varones; 47% mujeres). Edad media en la primera consulta 1,96±1,41 años. Edad gestacional 39,4 SG (29,2-40,6). Peso al nacimiento 2602,3±623g, SDS media -1,2±0,7. Media de longitud al nacimiento 47,0±3,7cm, SDS media -1,1±1,2. Fenotipo con rasgos de déficit de GH: 6 pacientes. Talla genética SDS media -1,09±0,57. Resultados de laboratorio: prealbúmina media 17,4±3,2mg/dl (VN: 18,0-48,0); IGF-1 media 27,2±5,8ng/ml, IGFBP-3 media 1475,2±483,1ng/ml. Media de SDS de talla en primera consulta -2,2 (-1,79 a -4,52), 14 niños por debajo de -2 SDS. Se realizó test de Clonidina en 8 pacientes, con pico medio de 5,6±3,9ng/ml. Test de Insulina-Hipoglucemia en 3 pacientes, pico medio 4,0±4,2ng/ml. Test de generación de IGF-1 en 7 pacientes con buena respuesta (incremento ≥50ng/ml) en 6, lo que respaldó el trata-

miento con GH, complementando y/o sustituyendo pruebas de estímulo. Cuatro niños recuperadores de talla sin tratamiento. Nueve pacientes presentaron patología de base: una mutación conocida en GH1 (p.Arg209His), una nueva mutación en GHR (p.Ser624Leu), 3 hipófisis ectópicas (1 panhipopituitarismo), 3 PEG y un hipotiroidismo. Nueve niños iniciaron tratamiento con GH, SDS media de talla de  $-3,34 \pm 0,57$  cm. Al año de tratamiento SDS media de talla  $-2,74 \pm 0,74$  cm, ganancia de 0,6 SDS.

#### Conclusiones:

El grupo de niños menores de 5 años representa un reto diagnóstico por la dificultad para realizar pruebas de GH, dado las complicaciones de las mismas. No todos los valores muy bajos de IGF-1 representan patología. El test de generación de IGF-1 resulta más adecuado que los test de estímulo para llegar al diagnóstico, asociando pruebas de imagen (alteraciones anatómicas) y recurriendo a estudios genéticos de ser necesario.

#### P1/d2d3-052

### LOS DISPOSITIVOS MONODOSIS Y SISTEMAS ELECTRÓNICOS DE DISPENSACIÓN DE GH SON LOS MAS EFICIENTES Y CON UNA MENOR PÉRDIDA DE FÁRMACO

I. Díez López<sup>1</sup>, A. Sarasua Miranda<sup>1</sup>, M. Garmendia Elizalde<sup>1</sup>, I. Lorente Blazquez<sup>1</sup>, A. Cristina Minguez<sup>1</sup>, C. Martínez Martínez<sup>1</sup>.

<sup>(1)</sup> Sección Endocrinología Infantil, Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Álava. Sede Txagorritxu. Vitoria., Vitoria/Álava. <sup>(2)</sup> Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Álava.

Son varias las formulaciones galénicas comercializadas de GHRh, estando su elección en ocasiones restringida. Existen 3 grupos de presentación: monodosis, sistemas precargados de plumas/viales y dispositivos electrónicos -autoinyección. La elección puede contribuir a una mayor o menor adherencia y a una diferencia en el coste final del tratamiento (pérdida de fármaco), achacable al propio dispositivo o presentación. Las presentaciones que requieren reconstitución, carga en dispositivo, o dejan dosis parciales en pluma contribuyen a pérdida global de mgrs.

#### Objetivo:

Análisis comparativo de costes y pérdida de producto entre las presentaciones de hormona de crecimiento (GH).

#### Método:

Estudio observacional retrospectivo comparativo de costes a partir del registro de mg dispensados respecto a prescritos: jeringas monodosis (JM) vs viales multidosis (VM) vs dispositivos electrónicos (DE). Va-

riables: mg perdidos (y coste) medio anual/paciente, pacientes incumplidores y pacientes con buen ajuste. Estudio año 2012 (12 meses completos).

#### Resultados:

86 casos (100%) válidos para análisis de pérdidas. Distribución: JM:38/86(44%), VM:22/86(26%) DE:26/86(30%). 12 pacientes recogieron menos medicación (14%) y de estos 3 fueron incumplidores(3,5%). El número pacientes que recogieron menos medicación es homogéneo en cada subgrupos.

De forma global se recoge más fármaco: Dosis total prescrita 27.553 mgrs, dosis dispensada 28.181 mgrs (diferencia 628 mgrs (+2.2%) con sobrecoste total de 6.999,55€ (+1.7%)/año. Gasto total computado en Farmacia: 436.929,75€

Anualmente los mg perdidos fueron significativamente inferiores en las JM donde se recogen incluso menos hormona de la prescrita:  $-1.60$  mgrs/paciente/año ( $-4.50 - +3.8$ ) junto a los DE:  $3.65$  mgrs/paciente/año ( $1.5 - 5.8$ ) vs a los VM  $19.08$  mgrs/paciente/año ( $15.40 - 30,2$ );  $p < 0,001$ ; Para JM la dispensación anual respecto a la prescrito es de menos 0.45%, para los DE +1.32% más y para los VM +5.85% más (según dispositivo de 4.5-10,5%). A precio real de compra año 2012, para el global de gasto prescrito (mgr prescrito/€) (429.929,75 €) podría suponer un gasto computado si todo fuese JM/DE del 2.9% menor; frente al 9.8% mayor si todo fuese VM.

#### Conclusión:

El uso de JM y DE, podría contribuir a evitar la pérdida anual de fármaco y mejorar por tanto la relación coste-tratamiento, a no ser que mejore la eficiencia de los VM.

#### P1/d2d3-053

### ESTUDIO EFICACIA, ADHERENCIA Y COSTE TRATAMIENTO SEGÚN PATOLOGÍA Y DISPOSITIVOS EN NIÑOS TRATADOS CON GHRH

A. Sarasua Miranda<sup>1</sup>, I. Díez López<sup>1</sup>, M. Garmendia Elizalde<sup>1</sup>, I. Lorente Blazquez<sup>1</sup>, A. Cristina Minguez<sup>2</sup>, C. Martínez Martínez<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Sección Endocrinología Infantil, Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Álava. Sede Txagorritxu. Vitoria., Vitoria/Álava. <sup>(2)</sup> Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Álava.

#### Introducción:

Actualmente existen 3 grupos bien diferenciados de dispositivos GH: monodosis (JM), sistemas precargados de plumas/viales (VM) y sistemas con dispositivos electrónicos (DE) de autoinyección. La elección podría condicionar una mayor o menor adherencia al tratamiento y por lo tanto influir en la eficacia final del tratamiento.

### Objetivo:

Análisis comparativo de la eficacia terapéutica medida según velocidad de crecimiento (VC), niveles de IGF-1 en función de diversas variables clínicas, indicación de GH y dispositivo usado.

### Método:

Estudio observacional retrospectivo comparativo a partir del registro clínico, control analítico y la base de datos farmacéutico de mg dispensados respecto a prescritos: monodosis (JM) vs viales multidosis (VM) vs dispositivos electrónicos (DE). Estudio año 2012 (12 meses completos).

### Resultados:

86 pacientes incluidos, de los cuales 86 (100%) fueron válidos. 46/86 (50%) niñas. Edad media 9.97 años(4-16). Púberes 56/86 (65%). Déficit parcial/total 50/86 (58%), PEG 17/86 (19%), Turner 4/86 (5%), disfunción/GH inactiva 13/86 (15%) y otros 2/65 (3%) (Distribución global JM:38/86(44%), VM:22/86(26%) DE:26/86(30%). 12 pacientes recogieron menos medicación (14%) y de estos 3 fueron incumplidores (3.5%).

Aunque el gasto final de mg es menor en los JM, las distribución de los que recogen menos medicación y los incumplidores es semejante en cada grupo de dispositivos, algo mayor en el grupo de los déficit parciales/totales (16% vs 5%) y púberes (15% vs 4%), e igual en ambos sexos. La VC e IGF-1 fue significativamente menor en los no adherentes.

El número de pacientes que recogieron menos medicación se distribuye de forma homogénea en cada uno de los subgrupos.

### Conclusión:

El uso de diferentes dispositivos no parece influir en el cumplimiento, si el tiempo que lleven en tratamiento (púberes y déficit), y la autonomía del paciente (pubertad).

### P1/d2d3-054

#### ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON rhGH EN NIÑOS: FACTORES SOCIOECONÓMICOS QUE INFLUYEN EN ELLA Y CONSECUENCIAS QUE CONLLEVA

M. Martínez Barahona, S. de Pedro, M. Murillo Vallés, M.L. Granada Ybern, J. Bel Comos.

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona

### Introducción:

La talla media final obtenida con la terapia de GH está influenciada por la baja adherencia al tratamiento. El objetivo principal de este estudio fue identificar a los pacientes con baja adherencia al

tratamiento con GH y determinar la influencia del cumplimiento en la respuesta al tratamiento (niveles séricos de IGF-I y velocidad de crecimiento). También se evaluó la influencia de los factores socioeconómicos en la adherencia terapéutica.

### Métodos:

Se incluyeron 165 niños tratados con rhGH. Analizamos los siguientes datos: edad, sexo, etiología, estadio de Tanner, dosis de GH, duración del tratamiento, velocidad de crecimiento y niveles de IGF-I. Se comparó la dosis prescrita con la dosis suministrada por Farmacia Hospitalaria. Definimos adherencia deficiente como una tasa inferior al 92% de la dosis prescrita, y muy deficiente como la inferior al 85% de la dosis prescrita. Se realizó evaluación de factores socioeconómicos mediante cuestionario pasado a un subgrupo de 53 pacientes con adherencia deficiente y se comparó con subgrupo de 53 pacientes con buena adherencia.

### Resultados:

El 34% de los pacientes mostraron una adherencia deficiente para el tratamiento con rhGH. Se detectó una disminución en la adherencia asociada a la edad ( $p < 0,04$ ) y a la duración del tratamiento ( $p < 0,001$ ). La adherencia deficiente mostró una relación significativa con peor velocidad de crecimiento ( $p < 0,001$ ) y niveles más bajos de IGF-I ( $p < 0,001$ ). El nivel de educación de la madre fue el único parámetro socioeconómico analizado que mostró relación significativa con la adherencia ( $p < 0,007$ ).

### Conclusión:

Un tercio de nuestros pacientes presentó mala adherencia a la terapia con GH, lo que se traduce en un crecimiento subóptimo. Los niveles de IGF-I podrían ser útiles para identificar a los pacientes con menor adherencia. Los médicos debemos prestar especial atención a ciertas características del paciente y de su entorno para fomentar el cumplimiento terapéutico deseable.

### P1/d2d3-055

#### EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN UN HOSPITAL COMARCAL DE REFERENCIA. ¿PODEMOS OPTIMIZAR EL TRATAMIENTO?

L. Bilbao Gassó, G. Martí Aromir, N. Sala Vilajosana, N. Rovira Girabal, S. Burgaya Subirana, S. Nevot Falcó.

Althia. Hospital St Joan de Déu. Manresa.

### Introducción:

La evaluación conjunta del Endocrinólogo Pediatra junto con el servicio de Farmacia de los pacientes que reciben tratamiento con hormona de

crecimiento(GH) puede favorecer la buena praxis en la patología del crecimiento. La situación económica actual nos ha llevado a plantear esta colaboración.

#### Objetivos:

1. Describir las características de los pacientes controlados en nuestro hospital que actualmente reciben tratamiento con GH.
2. Evaluar nuestra situación real.

#### Material y Métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes que reciben tratamiento en nuestro centro con GH (enero 2014) desde hace al menos un año. Se revisan historias clínicas estudiando variables al inicio y seguimiento. Análisis estadístico con programa SPSS.

#### Resultados:

Pacientes conGH  $\geq 1$ año (n=46). Sexo: 65% masculino; 35% femenino. Motivos inicio GH:33 por déficit parcialGH,8 retraso crecimiento intrauterino,4 por GH bioinactiva y 1 Sd Turner. Medias DE al inicio: Peso  $-1,37 \pm 0,87$ ; Talla:  $-2,7 \pm 0,9$ ; IMC:  $-0,64 \pm 0,81$ ; Velocidad crecimiento(VC):  $-1,82 \pm 1,65$ ; Talla parental:  $-1,42 \pm 1,37$ . Tanner al inicio: 40 prepuberales y 6 puberales. Tests estimulación GH: primer test en 45 pacientes (normal 35%; patológico 65%). Segundo test en 19 pacientes (normal 42%; patológico 58%). 4 pacientes presentaron 2tests normales, realizándoseles test generación IGF-1, con respuesta positiva. La IGF-1 al inicio resultó normal en 78% y baja en 22% casos. Se realizó RMN craneal en 29 pacientes (69% normal, 31% con alguna alteración: hipoplasia, desplazamiento tallo, microadenoma). Edad cronológica y ósea media al inicio de GH:  $9,2 \pm 2,8$  y  $7,7 \pm 2,9$  respectivamente. A 7 pacientes prepuberales se ha iniciado ventana terapéutica. Actualmente 15 pacientes siguen prepuberales y 31 puberales (1 madurador muy temprano, 6 tempranos, 6 intermedios, 12 tardíos y 6 muy tardíos) con edad media de  $12,2 \pm 1,2$  años. Tiempo medio con GH:  $2,79 \pm 1,52$  años. Media del incremento de DE de talla  $1,05 \pm 0,84$ ; VC  $2,56 \pm 2,53$  y talla parental  $1,03 \pm 0,74$  durante el tratamiento. Una peor talla al inicio se relaciona con mayor incremento de DE talla parental ( $p < 0,006$ ,  $r = 0,43$ ). El incremento de talla es significativamente superior en los pacientes que iniciaron GH prepuberales ( $p = 0,005$ ).

Buena respuesta al tratamiento con GH, salvo 2 casos por incumplimiento. La implementación junto con el servicio de Farmacia del control periódico nos ayuda a valorar la adhesión al tratamiento.

#### Comentarios:

1. Insistir en la importancia del control auxológico para el buen seguimiento del paciente con talla baja.

2. Saber detectar los pacientes sin buena respuesta al tratamiento, averiguar causas y revalorarlos.
3. Importancia de la reevaluación continua de los pacientes para valorar ventanas terapéuticas prepuberales.

#### P1/d2d3-056

### HALLAZGOS Y CONSECUENCIAS DE LAS ANOMALÍAS EN RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL EN LOS HIPOCRECIMIENTOS POR DÉFICIT CLÁSICO DE GH. ANÁLISIS COMPARATIVO EN UNA SERIE DE PACIENTES (2008-2013)

I. Mulero Collantes, A. Hedrera Fernández, A. Vara Castrodeza, G. Fraile Astorga, J.C. Hernando Mayor.

Servicio Pediatría. Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid

#### Introducción y objetivos:

Los pacientes con déficit de hormona de crecimiento (GH) pueden presentar alteraciones anatómicas en el área hipotálamo-hipofisaria, de ahí que la resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral sea una prueba dentro del protocolo diagnóstico de la enfermedad.

#### Pacientes y Métodos/objetivos:

El objetivo de este estudio es analizar la incidencia de anomalías en RMN cerebral en una serie de pacientes con déficit clásico de GH a lo largo de cinco años, así como la influencia de estas anomalías en la evolución clínica de los afectados, en comparación con aquellos sin alteraciones radiológicas. Para ello se realizó un estudio retrospectivo en una serie de 18 pacientes con déficit clásico de GH, con inicio del tratamiento (aprobado por el Comité Regional) con somatotropina humana recombinante entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2013, excluyendo aquellos casos que reciben tratamiento con GH por CIR, síndrome de Turner, insuficiencia renal crónica o alteraciones del gen Shox. Se revisaron sus historias clínicas para determinar, entre otras variables, la existencia o no de alteraciones en la RMN cerebral, talla y velocidad de crecimiento previa al inicio del tratamiento y posterior a éste, con carácter anual. Análisis estadístico de los datos con el programa SPSS versión 21.

#### Resultados:

Un tercio de los pacientes (6) presentaron alteraciones en la RMN cerebral: cuatro con diagnóstico de hipoplasia hipofisaria con neurohipófisis ectópica y dos con aplasia hipofisaria. Se ha encontrado una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,04$ ) entre la velocidad de crecimiento en el primer año de tratamiento en los pacientes con anomalías radiológicas ( $+1,42 \pm 0,86$  DS) y los pacientes sin alteraciones ( $+3,06 \pm 1,73$  DS). Sin embargo, no se

han encontrado diferencias significativas entre la talla de uno y otro grupo ni previa ni posterior al inicio del tratamiento.

#### *Conclusiones:*

Hasta tres de cada diez casos de déficit de GH puede asociar anomalías en RMN cerebral, siendo la hipoplasia hipofisaria con neurohipófisis ectópica el hallazgo más frecuente en nuestra serie. Estas anomalías condicionan una velocidad de crecimiento inferior en el primer año de tratamiento.

## **Diabetes**

### **P1/d2d3-057**

#### **INCIDENCIA Y PRESENTACION AL DEBUT DE DM TIPO1 EN POBLACION MENOR DE 14 AÑOS EN ALAVA. PERIODO 2000-2012**

*A. Sarasua Miranda, I. Diez Lopez, J. Vicarregui Olabarrieta, M. Garmendia Elizalde, S. Sanchez de Antonio, A. Lopez Picado*

*Hospital Txagorritxu. Pediatría Endocrino, Vitoria-Gasteiz, Alava*

Estudio sobre la incidencia y forma de presentación de la Diabetes Mellitus tipo1(DM1) en población infantil de Alava.

#### *Material y Metodos:*

Estudio retrospectivo por revisión de historias de niños diagnosticados de DM1 en Alava entre Enero 2000 y Diciembre 2012, se excluyeron los trasladados a nuestro hospital procedentes de otras provincias y niños que aun siendo alaveses debutaron fuera.

#### *Resultados:*

En el periodo se diagnosticaron de DM1 en el Hospital de Txagorritxu, único hospital de Alava con hospitalización pediátrica, 50 niños (50% niños y 50% niñas) de edades comprendidas entre los 2 y los 13 años (media 7.9 +/- 3.8DE). La incidencia por 100.000 habitantes/año fue de 10.8, distribuida por grupos de edad resultó de 2.6 casos/100.000 hab/año para el grupo de 0-4 años, 3.9 casos /100.000hab/año entre los 5-9 años y 4.3 casos 100.000 hab/año entre los 10-14 años. El 64%(32 casos) eran prepuberales. 9 niños(18%) presentaban antecedentes familiares de DM1, en un caso en familiar de primer grado (padre). 16 niños (34%) presentaban antecedentes de patología autoinmune (no DM1); Tiroiditis de Hashimoto, celiaquía y gastritis atrófica autoinmune.

El 88% eran nacidos con peso adecuado a la gestación, 8%(4 casos) fueron PEG y 4%(2 casos) fueron de peso elevado.

La duración de los síntomas previa a su consulta fue

de media 4.3+/-3.9 DE meses. La glucemia media fue de 520.3+/-148.5DE, la HbA1c de 11+/-2 DE.

En cuanto a la presentación en cetoacidosis, 30 casos no presentaron cetoacidosis al debut, Los niños que ingresaron en cetoacidosis fueron 20 de los cuales 2 (4%) fueron cetoacidosis leves, 15 (30%) moderadas y 3 (6%) severa. Ninguno presentó alteración en la función tiroidea (2 niños presentaron ATPO positivos) y 2 casos fueron diagnosticados de celiaquía al debut.

#### *Conclusiones:*

Los pacientes del grupo de mayor edad presentaron valores de HbA1c superiores a los que debutaron a edades más tempranas. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre la edad categorizada por grupos y la presencia o ausencia de cetoacidosis. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la forma de presentación en cetoacidosis antes/después de la campaña de concienciación de la SEEP (Nov 2008).

### **P1/d2d3-058**

#### **CARACTERÍSTICAS DE LOS DEBUT DIABÉTICOS EN NUESTRO HOSPITAL**

*M. García Sánchez, M. Blanco Muñoz, G. Martínez Moya, M. De Toro Codes, C. Arenas Bermúdez, J. De La Cruz Moreno*

*Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén*

#### *Introducción:*

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en edad pediátrica. Su incidencia presenta una gran variabilidad geográfica y parece haber experimentado un aumento en los últimos años.

#### *Objetivo:*

Conocer el perfil epidemiológico de los debut de DM menores de 14 años atendidos durante los años 2007 -2013.

#### *Material y Métodos:*

Estudio retrospectivo de 90 pacientes que debutaron en nuestro hospital durante dicho periodo.

Variables analizadas: sexo, edad, enfermedades autoinmunes asociadas, antecedentes familiares, clínica al ingreso, necesidad de cuidados intensivos, duración del ingreso y parámetros analíticos.

#### *Resultados:*

Debutaron un 51,1% de varones y 48,9% de mujeres. El número de casos: 10 casos en 2007, 9 en 2008, 8 en 2009, 7 en 2010, 20 en 2011 y 2012, y 16 en 2013. La edad media es 7.32 ± 3.85 años. Un 14.4% presenta asociación de enfermedades autoinmunes al diagnóstico: enfermedad celíaca

(38.46%) y patología tiroidea (61.54%). El 15.6% tiene antecedentes familiares de diabetes tipo 1. Los síntomas cardinales aparecen en un 93.3% de los casos, correspondiendo el 5.6% restante a un hallazgo casual. Debuta con cetoacidosis un 45.6% de la muestra, de los que un 14.4% resulta leve, 15.6% moderada y 14.4% grave; precisando ingreso en UCI un 43.3% del total de casos. Estancia media de  $9.66 \pm 3.58$  días. La cifra media de HbA1c es de  $11.03\% \pm 2.33$  (realizándose esta determinación en un 85.6% de los pacientes). Presentan autoanticuerpos anti-GAD65 y anti-IA2 positivos el 52.2% y 55.6% respectivamente.

#### Conclusiones:

- Como en otras series apreciamos un incremento del número de casos en los 3 últimos años.
- La edad media al debut es 7,32 años, siendo el grupo de edad más frecuente (49%) el de 5-10 años.
- Se encuentra asociación con patología autoinmune en un porcentaje considerable (14.4%) de los casos al diagnóstico, estos datos respaldan la recomendación de realizar cribado sistemático en todos los pacientes con DM tipo I.
- La cetoacidosis constituye una forma frecuente de presentación, por lo que es importante aumentar la formación sobre la enfermedad para intentar disminuir su incidencia.

#### P1/d2d3-059

### INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN GRAN CANARIA EN NIÑOS <14 AÑOS DURANTE LOS AÑOS 2006-2013

Y. Nóvoa Medina, E. Caballero Fernández, A. De la Cuesta López, A. Wägner Fahlin, A. Domínguez García, S. Quintero González

Complejo Hospitalario Universitario Materno-Infantil de Canarias, Las Palmas de Gran Canarias

La incidencia de la Diabetes Mellitus tipo 1 (DM 1) es conocida gracias a la presencia de registros internacionales (EURODIAB y DIAMOND principalmente). Éstos reflejan una gran variación (desde el 0,1/100,000 en China, hasta un 41/100,000 en Finlandia) y un aumento en la incidencia global del 2,8-3,9/100,000 anual. También prevén que casi se doblen las cifras de afectados en los próximos años. La incidencia en España también varía, oscilando alrededor de un 9,5-16,4/100,000 (Navarra, Cantabria, Cáceres, Badajoz, Aragón, Málaga, Galicia), con algunas excepciones como Castilla-León (22/100,000), Ciudad Real (26/100,000) y las Islas Canarias, con cifras de 23,2/100,000 en los años 1995-96, y de 32/100,000 habitantes en la Isla de La Palma (2008).

#### Material y Métodos:

El Hospital Materno Infantil de Canarias es el único

centro en el que se realiza control y seguimiento de los pacientes pediátricos con diabetes en la isla de Gran Canaria. Se han contabilizado los pacientes que han debutado con DM 1 durante el período 2006-2013. Estos datos se han contrastado con la Asociación de Diabéticos de Gran Canaria. Para poder obtener la incidencia, estos datos se han contrastado con los datos censales para la isla de Gran Canaria, recogidos en el Instituto Canario de Estadística.

#### Resultados:

Durante los últimos 8 años (2006-2013), el número de pacientes que han debutado con diabetes ha seguido una tendencia ascendente, con 25, 37, 35, 43, 53, 31, 44 y 25 pacientes/año respectivamente. Estos datos dan una incidencia anual del 19,8/100,000 para el año 2006; 29,1/100,000 (2007); 27,3/100,000 (2008); 33,5/100,000 (2009); 41,27/100,000 (2010); 24,3/100,000 (2011); 34,8/100,000 (2012); 19,8/100,000 (2013). La incidencia global para el ciclo 2006-2013 sería de 28,7/100,000.

#### Conclusión:

Con estas cifras reflejamos por primera vez la incidencia durante un período de 8 años en la Isla de Gran Canaria. Se sigue la tendencia global en cuanto al ascenso en el número de casos de DM tipo 1. Siguiendo la línea del estudio de La Palma (32/100,000), se refleja la elevada incidencia de DM 1 en las Islas Canarias, la más alta descrita en España hasta el momento, y uno de las más altas descritas de forma global.

#### P1/d2d3-060

### ESTUDIO DEL PERFIL DE AUTOANTICUERPOS EN EL INICIO DE LA DIABETES TIPO 1 Y SU RELACIÓN CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS

NA. Fuentes Bolaños<sup>1</sup>, F.J. Arroyo Díez<sup>1</sup>, M. Medina Navarro<sup>2</sup>, A. Rodríguez González<sup>1</sup>, P. Méndez Pérez<sup>1</sup>, M. Núñez Estévez<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Materno Infantil, Complejo Hospitalario Infanta Cristina, Badajoz. <sup>(2)</sup> Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

El perfil de autoanticuerpos al inicio de la diabetes tipo 1 parece asociarse a determinadas características epidemiológicas y clínicas de los pacientes, por lo que su estudio contribuye a la comprensión de la etiopatogenia de esta enfermedad.

#### Sujetos y Método:

Se han analizado el perfil de autoanticuerpos al inicio de la diabetes tipo 1 de 330 pacientes consecutivos en edad pediátrica (anti-isletos pancreáticos en 309 casos, anti-insulina en 286, anti GAD en 309

casos y anti tirosin-fosfatasa en 301 casos). Objetivo: analizar la posible relación entre la presencia de estos autoanticuerpos y la edad al inicio de la enfermedad, el sexo, la presencia de antecedentes familiares de DM1 y la forma clínica de presentación de la enfermedad. Resultados. El porcentaje de casos con positividad para cada uno de los autoanticuerpos, por orden de frecuencia: anticuerpos anti-islotos pancreáticos, 65,7%; anticuerpos anti GAD, 36.9%; anticuerpos anti-insulina, 17.8% y anticuerpos anti-tirosin-fosfatasa, 16.3%. Se ha detectado diferencia significativa (p0.009) en la media de edad según presenten Ac anti-insulina o no. En el grupo que presenta estos autoanticuerpos positivos, la edad media es de 6 años (3.33DS) frente a 7.5años (3.72DS) en el resto. Existe relación estadísticamente significativa entre la positividad de Ac anti-tirosin-fosfatasa y la forma de presentación de la DM1 (p0.040), asociándose con formas sintomáticas (clínica clásica o cetoacidosis diabética). En el grupo de Ac anti-tirosin fosfatasa positivo solo el 4% de los casos fueron diagnosticados de forma casual, frente al 43% en otros casos como el de la positividad para autoanticuerpos anti-GAD. También existe asociación entre la positividad de los Ac anti GAD y la presencia de antecedentes familiares de DM1 (p0.056). Conclusiones. Los Ac anti-islotos pancreáticos fueron los más frecuentes (65,7%). Los casos con positividad para Ac anti-insulina tienen menor edad al inicio de DM1. Si los Ac anti-tirosin-fosfatasa son positivos, existe mayor probabilidad de que la forma de presentación sea sintomática. Los Ac anti-GAD están presentes con más frecuencia en pacientes con antecedentes familiares de DM1.

#### P1/d2d3-061

### AUTOINMUNIDAD PANCREÁTICA AL DEBUT DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN GALICIA

R. Saborido Fiaño<sup>1</sup>, A.M. Prado Carro<sup>1</sup>, M.M. Rodicio García<sup>2</sup>, M. Santos Tapia<sup>3</sup>, A. Cepedano Dans<sup>4</sup>, J. Barreiro Conde<sup>1</sup>, P. Cabanas Rodriguez<sup>1</sup>, P. Lázaro Lázaro<sup>1</sup>, P. Fariña Guerrero<sup>5</sup>, M.J. Pita Pérez<sup>6</sup>, M.A. Rodriguez Blanco<sup>7</sup>, L. Rey Cordo<sup>8</sup>, J.L. Chamorro Martín<sup>8</sup>, G. Novoa Gonzalez<sup>9</sup>, M.I. Quintela Fernández<sup>10</sup>, A. Pavón Freire<sup>11</sup>

(<sup>1</sup>) Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela, A Coruña. (<sup>2</sup>) Hospital da Costa, Burela. (<sup>3</sup>) Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide-Novoa Santos, Ferrol. (<sup>4</sup>) Complejo Hospitalario Xeral Calde, Lugo. (<sup>5</sup>) Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense. (<sup>6</sup>) Hospital de Monforte, Monforte. (<sup>7</sup>) Hospital do Barbanza, Ribeira. (<sup>8</sup>) Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo. (<sup>9</sup>) Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense (<sup>10</sup>) Hospital Virxe da Xunqueira, Cee. (<sup>11</sup>) Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra (Grupo Galego para o estudo da Diabete Infantoxuvenil –Pediagal–)

#### Introducción:

Los autoanticuerpos frente a las células  $\beta$ -pancreáticas son marcadores útiles como apoyo diagnóstico en el inicio de la Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), detectándose en aproximadamente el 90% de los pacientes.

#### Objetivo:

Conocer la prevalencia en nuestro medio de los autoanticuerpos antiislotos pancreáticos, antiinsulina, antitiroinfosfatasa (antiIA2) y antidescarboxilasa del ácido glutámico (antiGAD) al debut y su positividad en los diferentes grupos de edad establecidos.

#### Material y Métodos:

Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes pediátricos de 0 a 15 años, ingresados al debut de DM1 en los hospitales de la comunidad gallega desde el 1 de Enero de 2010 al 31 de Diciembre de 2013 y en los que se había realizado estudio de autoinmunidad frente a las células  $\beta$ -pancreáticas. Se estratificó la muestra de pacientes en 3 grupos según la edad(años) al debut:  $\leq$  5 años, 5-10 años y  $>$ 10 años.

#### Resultados:

Se estudiaron 215 pacientes, detectándose en 187 (86.9%) al menos un autoanticuerpo pancreático positivo. En la Tabla 1 se expone la frecuencia global y en los distintos grupos de edad de los autoanticuerpos pancreáticos en el momento del debut diabético.

Los autoanticuerpos antiIA2 fueron positivos en el 81.7% de los pacientes estudiados y los antiGAD en un 72.8%. Al analizar la autoinmunidad en los tres grupos de edad establecidos, los autoanticuerpos antiIA2 y antiGAD continuaban siendo los primeros y segundos más frecuentes, no hallándose diferencias en cuanto a la frecuencia de positividad en los distintos grupos estudiados.

Sin embargo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar los autoanticuer-

		Antiinsulina	Anti-GAD	Antiislotos	Anti-IA2
GLOBAL n= 187	Estudiados (n)	157	184	142	175
	POSITIVOS/total de pacientes estudiados (%)	45/157 (28,6%)	134/184 (72,8%)	50/142 (35,2%)	143/175 (81,7%)
$\leq$ 5 AÑOS n=44	POSITIVOS/total de estudiados (%)	18/36 (50%)	29/43 (67%)	9/36 (25%)	32/41 (78%)
5-10 AÑOS n=59	POSITIVOS/total de estudiados (%)	13/50 (26%)	43/57 (75%)	24/46 (52%)	45/51 (88%)
$>$ 10 AÑOS n=84	POSITIVOS/total de estudiados (%)	14/71 (20%)	62/84 (74%)	17/60 (28%)	66/83 (80%)
P valor		0.04	0.648	0.013	0.3.52

Tabla 1.- Autoanticuerpos pancreáticos en el debut diabético.

pos antiinsulina y antiislotos, siendo detectados con mayor frecuencia los autoanticuerpos antiinsulina en el grupo de  $\leq 5$  años y los antiislotos en el grupo de 5-10 años.

#### Conclusiones:

La prevalencia de autoinmunidad positiva al diagnóstico en nuestro grupo es similar a otras series. Los autoanticuerpos que con mayor frecuencia se detectaron elevados al debut de forma global y en el análisis estratificado por grupos de edad son los antiIA2, seguidos de los antiGAD.

### P1/d2d3-062

#### CARACTERÍSTICAS AL DEBUT Y SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO I EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA

J. Bote Mohedano, F. Manzano Recio, M. Martín Alonso, B. Bautista Mezquita, P. Domínguez Manzano, P. Prieto Matos

Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca

#### Introducción:

La Diabetes Mellitus 1 (DM1) es el trastorno endocrino metabólico más prevalente en la edad pediátrica. En su aparición intervienen factores genéticos y ambientales. Se caracteriza por presentar niveles bajos o indetectables de insulina debido a la destrucción progresiva de las células beta del páncreas. El objetivo de nuestro estudio es caracterizar desde el punto de vista analítico y genético un grupo de pacientes diagnosticados de DM1.

#### Pacientes y Métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo en niños diagnosticados de DM1 (N =97). Se recogieron datos de edad, gasometría, HbA1C, péptido C, anticuerpos ICA, IAA, GAD y haplotipo (DR3, DR4, DQ2, DQ8).

#### Resultados:

El 55,7% de la muestra eran niñas y el 44,3% niños. Tenían una edad media al debut de  $7,41 \pm 3,63$  años (0,84-14,2). El pH medio al debut era  $7,30 \pm 0,11$  (6,95-7,44) y el de bicarbonato  $19,28 \pm 6,70$  mmol/L (3-32). La media de HbA1C era  $10,7 \pm 2,4\%$  (5-13,7). El 33% presentaron cetoacidosis (grave 8,25%, moderada 8,25 %, leve 16,5%). El péptido C medio al debut era  $0,31 \pm 0,19$  pmol/ml (0,07-1,41), siendo bajo respecto a los valores normales en el 17,6%.

El 79% presentaban al menos un anticuerpo positivo; 28.4% solo 1 tipo de anticuerpo positivo, 26.7% 2 anticuerpos, y 23.9% tienen los 3 tipos de anticuerpos solicitados positivos. En lo referente al HLA el 73,2% tienen HLA de riesgo (14,1% DR3, 16,8% DR4 y 29,6% DR3/DR4). La asociación DR/DQ más frecuentes fue HLA-DR3-DR4-DQW2 (4,3%) segui-

da de HLA-DR4 DQW8 (2,8%), HLA-DR3-DQW2 (2,8%) y DR3-DR4-DQW2-DQW8 (2,8%).

De los 71 pacientes con HLA de riesgo el 61,7% tienen al menos un anticuerpo positivo frente al 11,5% que presentando haplotipo de riesgo no tienen anticuerpos positivos. El 7% no presentaban HLA de riesgo ni anticuerpos positivos al debut.

#### Conclusiones:

La mayoría de nuestros pacientes presenta autoinmunidad positiva y haplotipo de riesgo en el momento del debut. El debut de la DM1 con cetoacidosis es frecuente en nuestro medio. Un pequeño porcentaje de nuestra muestra (7%) no presenta HLA de riesgo ni autoinmunidad positiva por lo que precisan más estudios para caracterizar correctamente la diabetes

### P1/d2d3-063

#### CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS E INMUNOLÓGICAS AL DEBUT DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

Am. Padro Carro <sup>1</sup>, R. Saborido Fiaño <sup>2</sup>, G. Novoa Gonzalez <sup>3</sup>, J.L. Chamorro Martin <sup>4</sup>, A. Pavon Freire <sup>5</sup>, J. Barreiro Conde <sup>2</sup>, P. Cabanas Rodriguez P. <sup>6</sup>, P. Lázaro Lázaro. <sup>7</sup>, A. Cepedano Dans <sup>3</sup>, P. Fariña Guerrero <sup>8</sup>, Mm. Rodicio Garcia. <sup>9</sup>, Mi. Quintela Hernandez <sup>10</sup>, M. Santos Tapia <sup>11</sup>, Mj. Pita Perez <sup>12</sup>, Ma. Rodriguez Blanco <sup>4</sup>, L. Rey Cordo <sup>4</sup>, L. Piñeiro Rodriguez <sup>9</sup>, Grupo Galego Para O Estudo Da Diabete Infantojuvenil, Pediagal

<sup>(1)</sup> Hospital Materno Infantil Teresa Herrera, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, Pediatría.

<sup>(2)</sup> Complejo Hospitalario Universitario Santiago De Compostela. <sup>(3)</sup> Complejo Hospitalario Universitario De Ourense. <sup>(4)</sup> Complejo Hospitalario Universitario De Vigo. <sup>(5)</sup> Complejo Hospitalario De Pontevedra.

<sup>(6)</sup> Complejo Hospitalario Universitario A Coruña <sup>(7)</sup> Complejo Hospitalario Universitario Xeral Calde, Lugo. <sup>(8)</sup> Hospital Da Costa, Burela. <sup>(9)</sup> Hospital Virxe Da Xunqueira, Cee. <sup>(10)</sup> Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide, Novoa Santos, Ferrol. <sup>(11)</sup> Hospital De Monforte. <sup>(12)</sup> Hospital Do Barbanza.

<sup>(12)</sup> Hospital Do Barbanza.

#### Introducción:

La diabetes mellitus tipo 1(DM1) es una enfermedad autoinmune, pero aproximadamente en el 5-10% de los casos no se identifican autoanticuerpos reactivos contra la célula  $\beta$ -pancreática.

#### Objetivo:

Determinar la prevalencia de autoinmunidad al momento del diagnóstico de DM1 y comparar las características epidemiológicas y analíticas (péptido C, HbA1c, cetoacidosis diabética (CAD) y autoanticuerpos antiendomiso, anti-transglutaminasa y anti-tiroideos) entre el grupo de pacientes con

autoanticuerpos frente a las células  $\beta$ -pancreáticas positivos y negativos.

#### Material y Métodos:

Realizamos un estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes de 0 a 15 años, diagnosticados de DM1 en los hospitales de la comunidad gallega desde el 1 de Enero de 2010 al 31 de Diciembre de 2013 y en los que se había realizado estudio de autoinmunidad frente a células  $\beta$ -pancreáticas (autoanticuerpos anti-isletos, anti-insulina, anti-tirosinofosfatasa y/o anti-descarboxilasa del ácido glutámico).

#### Resultados:

Se estudiaron 215 pacientes, detectándose al menos un autoanticuerpo pancreático positivo en 187 pacientes (86.9%) y resultando todos negativos en 11 pacientes (5.1%). Se excluyeron del estudio 17 pacientes (7,9%) al no constar la determinación de los 4 anticuerpos disponibles, siendo los analizados negativos.

En la Tabla 1 se exponen las características epidemiológicas y analíticas en el momento del diagnóstico que se compararon en ambos grupos de pacientes, no detectándose diferencias estadísticamente significativas con respecto a edad, sexo, y resto de parámetros analizados.

Los pacientes con anticuerpos negativos presentaron péptido C más alto y menor frecuencia de CAD que los pacientes con anticuerpos positivos, sin alcanzar significación estadística.

Al analizar la muestra de pacientes con anticuerpos antipancreáticos positivos, se detectó que el 14% presentaban anticuerpos antitiroideos y el 4% anticuerpos antitransglutaminasa o antiendomiso positivos, no detectándose dichos anticuerpos al debut en ningún paciente con anticuerpos antipancreáticos negativos.

#### Conclusiones:

La prevalencia de autoinmunidad negativa en nuestra muestra es similar a otras series.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos grupos, en cuanto a valores de péptido C, HbA1c, ni en la frecuencia de

CAD en el momento del diagnóstico de DM1. Los pacientes con autoanticuerpos frente a célula  $\beta$ -pancreática negativos no asociaban autoinmunidad tiroidea ni de enfermedad celiaca al diagnóstico de DM1.

#### P1/d2d3-064

### ACTUALIZACIÓN DE HLA EN POBLACIÓN DIABÉTICA PEDIÁTRICA DE GRAN CANARIA

S. Alonso-Graña López-Manteola, Y. Nóvoa Medina, E. Caballero Fernández, O. Montes Ares, S. Quinteiro González, A. Domínguez García

Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria

#### Introducción:

El Sistema Mayor de Histocompatibilidad (HLA) representa el 40% de la base genética que influye en el desarrollo de DM1. Presentamos una actualización del HLA II en población pediátrica con DM1 en Gran Canaria (ampliando la muestra en un 42%).

#### Material y Métodos:

Se realizó tipaje HLA de 88 pacientes diagnosticados de DM1 (según criterios de la ADA), mediante extracción de ADN genómico (QIAamp, Qiagen) y tipaje HLA-DRB1 y DQB1 mediante PCR-SSP (INNOTRAIN, DiagnostikGmbH).

Edad media al debut: 6,75 años (1.1-14). Distribución por sexos: 54.5% varones y 45.5% mujeres

#### Objetivos:

Realizar caracterización HLA DRB1 y DQB1 de pacientes pediátricos con DM1 en Gran Canaria, y su relación con la edad de debut.

#### Resultados:

- 89.78% presentan DRB1\*03, DRB1\*04 ó ambos DRB1\*03 DRB1\*04 DRB1\*03/04 No DRB1\*03 ni \*04 56.81% 65.9% 31.81% 10.22%

#### • Otros DRB1

DRB1\* 01 DRB1\*07 DRB1 \*08 DRB1\* 09 DRB1\*11 DRB1\*13 DRB1\*15 DRB1\*16 14.77% 15.9% 9% 2.27% 3.4% 9% 3.4% 3.4%

- DQB1\*02, DQB\*03 DQB1\*02 DQB1\*03 D Q B 1 \* 02/03 No DQB1\*02 ni \*03 70.45% 61.36% 36.36% 1.13%

- Otros DQB1 DQB1\*04 DQB1\*05 DQB1\*06 6.8% 19.31% 12.5%

- 86,4% presentan DRB1\*03/ DQB1\*02 y/o DRB1 \*04/DQB1\*03 DRB1\*03/DQB1\*02 D R B 1 \* 0 4 / DQB1\*03 DRB1\* 03/04- DQB1\* 02/03 No DRB1\*03/ DQB1\*02 ni DRB1\*04/DQB1\*03 52.27% 56.8% 29.54% 13.6%

TABLA 1	Pacientes con anticuerpos negativos	Pacientes con $\geq 1$ anticuerpo positivo	P
n (%)	11 (5,1%)	187 (87%)	
Edad al diagnóstico (media $\pm$ DE)	9,07 $\pm$ 4,02	8,6 $\pm$ 3,9	P=0,693
Sexo (F/M)	5/6 (45%/55%)	100/87 (53%/47%)	P=0,604
Péptido C ng/ml (media $\pm$ DE)	1,37 $\pm$ 2,1	0,46 $\pm$ 0,4	P=0,256
pH (media $\pm$ DE)	7,30 $\pm$ 0,1	7,28 $\pm$ 0,1	P=0,43
HCO3 mmol/L (media $\pm$ DE)	18,5 $\pm$ 7,8	17,35 $\pm$ 7,6	P=0,65
CAD <sup>1</sup> n (%)	2 (18%)	73 (39%)	P=0,20
HbA1c % (media $\pm$ DE)	11,05 $\pm$ 2,7	11,32 $\pm$ 2,4	P=0,75
AC <sup>2</sup> ANTI TIROIDEOS (TPO <sup>3</sup> /Tg <sup>4</sup> ) + n (%)	0 (0%)	26 (14%)	P=0,085
AC <sup>2</sup> antitransglutaminasa/antiendomiso + n (%)	0(0%)	7 (4%)	P=0,494

(1) CAD: Cetoacidosis diabética (2) AC: anticuerpos (3)TPO: tiorperoxidasa (4) Tg: troglolubina

- Los pacientes con DRB1\*03/04-DQB1\*02/03 tienen una edad media de presentación 1,2 años menor que el resto (5,36 vs 6,78 años).
- Un 64% de pacientes con DRB1\*03/04-DQB1\*02/03 son menores de 6 años al debut y 40% < 4 años, frente al 38,7% y 29% respectivamente en el resto.

#### Conclusiones:

- \* Todos menos un paciente presentan DQB1\*02 ó DQB1\*03.
- \* 89.8% de los pacientes presentan DRB1\*03 ó DRB1\*04
- \* Los haplotipos más frecuentemente descritos (DRB1\*03-DQB1\*02 y DRB1\*04-DQB1\*03) aparecen en el 86.4% de los pacientes.
- \* El haplotipo de mayor riesgo para la aparición de DM1 (DRB1\*03/04 – DQB1\*02/03 en heterocigosis) aparece en un 29.54% de los pacientes, y se asocia a un debut temprano (64% de ellos debutan con < 6 años y 40% < 4 años).
- \* Mayor presencia de DRB1\*03 que en población con española con DM 1 con debut a edades más avanzadas (Type I Diabetes Consortium).

#### P1/d2d3-065

### ESTUDIO COMPARATIVO DEL ANÁLISIS DE AUTOANTICUERPOS ASOCIADOS A DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN DOS CENTROS DE TERCER NIVEL

C. Martínez Andaluz<sup>1</sup>, M. Melon Pardo<sup>1</sup>, I.M. Urrutia Etxebarria<sup>2</sup>, A.L. Gómez Gila<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>) H.U.V.Rocio. Sevilla. (<sup>2</sup>) Hospital de Cruces, Barakaldo, Vizcaya

#### Introducción:

La determinación de autoanticuerpos contra antígenos de la célula beta pancreática (AC) es válida para realizar el diagnóstico diferencial de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) con otros tipos de diabetes

#### Objetivo:

Comparar la concordancia en la positividad de AC asociados a DM1 en dos centros de tercer nivel y su prevalencia según la edad.

#### Material y Métodos:

Revisión de historias clínicas de 23 pacientes con debut DM1 durante los años 2012-2013, con una edad media al diagnóstico de 8,53 ± 3,84 años (1-13.3). 5 niños son menores de 4 años.

Se enviaron muestras sanguíneas a dos laboratorios para la determinación de AC.

Laboratorio 1: determinación de GAD, IAA, IA2, ZnT8A mediante radioinmunoensayo con antígeno recombinante (RIA).

Laboratorio 2: determinación de GAD e IA2 mediante enzimoimmunoanálisis en microplaca (ELISA).

#### Resultados:

Se resumen en la Tabla 1

Laboratorio 1: todos los pacientes presentan positividad para, al menos, uno de los cuatro AC, 13% para uno, 34.7% para dos, 21.7% para tres y 31.4% para cuatro. Los más prevalentes fueron IAA y GAD. La positividad conjunta de GAD e IA2 se obtuvo en un 52,1% (12 casos). En menores de 4 años el 80% tuvieron positividad para 2 AC y el 20% para 3.

Laboratorio 2: dos pacientes tuvieron AC negativos o indeterminados (ambos con IAA positivos) y de los 21 con positividad el 43% lo fue para uno y el 47.8% para dos. El más prevalente fue IA2 (36,9%). En menores de 4 años el 20% tuvieron positividad para 1 AC y el 80% para 2.

El índice de concordancia (Kappa) entre los dos laboratorios en la determinación de IA2 es 0.741 (IC 0.40-1, P<0.05) y para GAD es 0.77 (IC 0.47-1, P<0.05), lo cual supone una concordancia total de 0.91, significativamente distinta de la debida al azar.

#### Conclusiones:

- Hay una buena concordancia en la determinación de GAD e IA2 entre ambos métodos, que es estadísticamente significativa.
- Pacientes con GAD e IA2 negativos, tienen IAA positivo.
- El anticuerpo más prevalente para niños menores de 4 años es GAD que aparece en todos los casos.

Tabla 1: resumen resultados

	GAD	IA2	IAI	ZnT8A
<b>1-13.5 años (23)</b>				
Laboratorio 1	17 (74%)	16 (69%)	17 (74%)	12 (52%)
Laboratorio 2	15 (65%)	15 (65%)	-	-
<b>0-4 años (5)</b>				
Laboratorio 1	5 (100%)	2 (40%)	4 (80%)	1 (20%)
Laboratorio 2	5 (100%)	4 (80%)	-	-

#### P1/d2d3-066

### OLIGOANURIA EN EL ESTADO HIPERGLUCEMICO HIPEROSMOLAR NO CETÓSICO

P. Ruíz Ocaña, E. Romero Castillo, F. Rubio Quiñones, A. Hernández González, S. Quintero Otero

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz

#### Introducción:

Aunque la Diabetes Mellitus tipo 2 se ha considerado infrecuente hasta recientes fechas, es una entidad cuyo diagnóstico va en aumento. La forma de debut como estado hiperglucémico hiperosmolar no cetósico es rara en la edad pediátrica pero puede acompañarse de alteraciones metabólicas importantes y amenazantes para la vida como la Rabdomiolisis Aguda.

### Resumen de caso clínico:

Niña de 13 años con antecedentes de obesidad, hiperinsulinismo, hiperlipidemia, Síndrome de silla turca vacía e hiperprolactinemia. Tras proceso infeccioso de vías altas con buena evolución, acude a Urgencias por fiebre, dolor y debilidad en miembros inferiores, e incremento de diuresis en semanas previas. A la exploración destaca IMC de 26.67 kg/m<sup>2</sup> (+2.2DE), adiposidad generalizada y debilidad sin paresia de miembros inferiores. Mucosas pastosas, sin signo de pliegue.

- Bioquímica sanguínea: Glucosa: 818 mg/dl; Urea: 71 mg/dl; Creatinina: 1.6 mg/dl; Na: 172 mmol/l (corregido de 183.4 mmol/l); K: 3.21 mmol/dl; Ca: 10.3 mg/dl; LDH: 917 U/L; CK: 1107 U/L. Osmolaridad plasmática 401 mOsm/kg (275-295).

- Orina: glucosuria 1000 mg/dl, no cetonuria, Osmolaridad urinaria 704 mOsm/kg.

- Gasometría: pH: 7.28; pCO<sub>2</sub>: 48.4 mmHg; CO<sub>3</sub>H: 22.2 mmol/l

- HbA<sub>1c</sub> 11.6%. iHOMA 20.67. Ac Anti IA2: y Ac. Anti-GAD negativos.

A su ingreso en UCI-P se procede a monitorización, fluidoterapia para rehidratación y corrección electrolítica y administración de insulina en perfusión, precisando dosis altas para conseguir progresiva disminución de glucemia. Coincidiendo con disminución de diuresis, elevación de las cifras de CK hasta 39850 U/L, indicativas de Rabdomiolisis, realizándose hiperhidratación. Tratamiento antibiótico empírico y vasoactivo ante Sepsis Clínica de evolución tórpida, aislándose en sangre *Klebsiella pneumoniae*. La evolución fue finalmente favorable siendo alta con tratamiento insulínico subcutáneo con Insulina Glargina.

### Conclusiones:

La obesidad es un problema de salud pública en la edad pediátrica. Su aumento condiciona una mayor aparición de enfermedades asociadas a ésta. Es importante consensuar guías clínicas para el diagnóstico y manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2 en Pediatría para conocer y estar alertas ante un tipo de debut diabético distinto del acostumbrado, que puede estar acompañado de complicaciones potencialmente letales.

### P1/d2d3-067

#### CETOACIDOSIS DIABÉTICA AL DEBUT DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE 2009 A 2013

A. Sarasua Miranda, I. Diez Lopez, J. Vicarregui Olabarrieta, M. Garmendia Elizalde, S. Sanchez de Antonio, A. Lopez Picado

Hospital Txagorritxu, Vitoria-Gasteiz

### Introducción y objetivos:

La cetoacidosis diabética (CAD) representa la prin-

cipal causa de morbimortalidad en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Objetivo: Revisar la epidemiología de los casos de CAD en nuestro Hospital en los últimos cinco años, así como el manejo y evolución de estos pacientes.

### Métodos:

Estudio observacional retrospectivo de casos de CAD al debut de DM1 en niños entre 2009-2013.

### Resultados:

Se obtuvieron 21 casos de CAD al debut de DM1, un 27% del total de debuts en este periodo. El 71.5% fueron varones y 28.5% mujeres. No hubo predominio estacional significativo. Existían antecedentes familiares de diabetes en el 52.4%. Todos los pacientes debutaron con síntomas cardinales, con un inicio medio de 11.5 días previos al diagnóstico. El 4.8% tenían <2 años, 19% de 2-5 años, 66.6% de 5 años hasta pubertad y 9.6% adolescentes. Del total de debuts en <5 años, el 23.8% lo hizo con CAD, siendo más frecuente esta presentación que >5 años (p<0.005). Un tercio de los pacientes debutó con CAD leve, 1/3 con CAD moderada y 1/3 con CAD grave. La CAD grave fue más frecuente en pacientes con >2 semanas de evolución de síntomas (p<0.05). En la exploración, un 23.8% tenía Glasgow <15 y la media de IMC estaba en -0.63 desviaciones estándar para edad y sexo.

En cuanto al tratamiento, en todos se utilizó fluidoterapia inicial con SSF e insulino terapia intravenosa (iv), con un tiempo medio de 29.5 horas hasta tolerancia oral e insulino terapia subcutánea. Los pacientes con CAD grave precisaron más tiempo de insulina iv que en los casos leves y moderados (p<0.005), aunque ninguno precisó bicarbonato. Los niños con más de 10 días de síntomas precisaron más tiempo de insulina iv (p<0.005). Durante el tratamiento, en 3 pacientes (14.2%) se produjo hipoglucemia. Ninguno sufrió edema cerebral.

### Conclusiones:

La CAD es la forma de presentación en algo más de un cuarto de los debuts diabéticos en nuestro Hospital, siendo significativamente más frecuente en < 5 años. El diagnóstico precoz con menor tiempo de evolución disminuye la severidad de la CAD y acorta el tiempo del tratamiento intravenoso.

### P1/d2d3-068

#### LA INMIGRACIÓN COMO FACTOR DE RIESGO DE CETOACIDOSIS AL DEBUT EN NUESTROS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

V. Segarra Rey, M.R. Montero Alonso, A. Castellano Matamoros, X. Domingo Miro, R. Bermejo Arrieta, C. Vidal Palacios

Son Llàtzer, Palma de Mallorca

### *Introducción:*

La inmigración es un fenómeno sociosanitario importante en nuestra sociedad, siendo, según referencias oficiales, de hasta el 20% en nuestra comunidad autónoma.

En los últimos años se han realizado esfuerzos encaminados a reducir la incidencia de cetoacidosis (CAD) en los pacientes que debutan con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1).

### *Objetivos:*

Estudio retrospectivo (SPSS, estudio estadístico con Chi2 y T-student) de pacientes pediátricos que debutaron con DM1 en nuestro hospital, comparando grupo de pacientes autóctonos con inmigrantes; analizar si éstos, tienen mayor riesgo de CAD y presentar episodios de descompensación posteriormente.

### *Resultados:*

Entre Enero de 2002 y Diciembre de 2013 debutaron 56 pacientes en nuestro Hospital. Dos salieron del estudio. De los 54 restantes, el 17% eran inmigrantes (80% de origen marroquí). No se ha evidenciado diferencia estadísticamente significativa en distribución por sexos (70% de inmigrantes y 57% de autóctonos eran varones) ni por edad (media 7 años en inmigrantes y 8 en autóctonos) por lo que la muestra es homogénea.

El 80% de los pacientes inmigrantes y el 40,9 % de los autóctonos debutaron con CAD ( $p=0,022$ ) con un riesgo de sufrir CAD en los inmigrantes de 6 veces superior (IC95% 1.14-31.56). No hemos encontrado significación estadística ni en el valor de pH al debut (7,13 vs 7,04) ni en la Hemoglobina glicada (HbG) (11 vs 11,2) en inmigrantes y autóctonos respectivamente. La HbG al año del debut tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos; sin embargo, hemos hallado diferencias ( $p= 0.034$ ) en el riesgo de acudir a urgencias con una OD para los inmigrantes de 4.76 (IC 95% 1.03-22.02) así como en el riesgo de ingresar ( $p 0,002$ ): OD 17.18 (IC 95% 1.88-156.54) por descompensaciones posteriores.

### *Conclusiones:*

El 80% de los pacientes inmigrantes que debutaron en nuestro hospital eran de origen marroquí.

Observamos mayor incidencia de CAD entre pacientes inmigrantes sin que existan diferencias en la gravedad de las mismas. Los pacientes de este grupo realizaron más visitas a urgencias y precisaron más ingresos por descompensación.

Nuestros esfuerzos deben ir encaminados a disminuir la incidencia de CAD al debut en toda la población.

### **P1/d2d3-069**

### **PREVALENCIA DE HIPOPOTASEMIA EN EL TRATAMIENTO DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA**

AV. Ardanuy Pizarro, M. Melón Pardo, AL. Gómez Gila

*Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla*

### *Objetivo:*

Estudiar la prevalencia de hipopotasemia en los pacientes con cetoacidosis diabética y su posible asociación con factores epidemiológicos y/o analíticos.

### *Material:*

Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que debutaron con cetoacidosis durante los años 2011-2013 en nuestro hospital.

### *Método:*

Estudiamos las siguientes variables: edad, sexo, talla (cm y DE), peso (Kg y DE), IMC (DE), glucemia al ingreso (mg/dl), gravedad de la cetoacidosis (leve/moderada/grave), natremia inicial (mEq/L), HbA1C (%) y péptido C (ng/ml), potasio plasmático al ingreso y cifra mínima de potasio plasmático durante el ingreso (mEq/L),

### *Resultados:*

Se estudian 41 pacientes (20 M/21 F) con una edad media al debut de 6.77 (+/- 4.17) años, talla 119,37+/-24,42 cm; peso 23,24+/-11,88 kg e IMC 15,84+/- 1,81 DE.

Las cetoacidosis graves supusieron un 43.9% (18/41), leves 36,5% (15/41) y moderadas 19,5% (8/41).

Al ingreso, la glucemia media fue de 505,15 +/- 140,19 mg/dl, la kaliemia 4.61 +/-0.69 mEq/L y la natremia corregida 139,5 +/- 5.9 mEq/L. La media de las cifras de hemoglobina glicada fue de 11,79 +/- 2.12% y de péptido C, 0,32 +/- 0.19 ng/mL.

Ningún paciente presentaba hipopotasemia en la primera determinación. Posteriormente 14 la presentaron, con una mínima media de 2.78+/- 0.47 mEq/L .

No se encuentra correlación de la hipopotasemia con ninguna de las variables estudiadas, a excepción de la kaliemia al ingreso.

### *Conclusiones:*

La prevalencia de hipopotasemia en nuestra muestra fue del 34%.

Los pacientes con hipopotasemia presentaron unas cifras de potasio al ingreso inferiores, con un nivel de significación estadística del 0,001.

## P1/d2d3-070

### IMPACTO DE LA EDAD EN EL CONTROL DE LA DM1 EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

N. Portillo Nájera, N. Bárcena Rouse, G. Grau Bolado, A. Vela Desojo, A. Rodríguez Estévez, I. Rica Etxebarria

Hospital Universitario de Cruces-UPV/EHU, Barakaldo, Bizkaia

El objetivo del tratamiento de la DM1 es mantener un buen control metabólico evitando la aparición de descompensaciones agudas. La pubertad y la adolescencia, periodos parcialmente solapados en el tiempo, se caracterizan por conllevar aspectos específicos que pueden empeorar el control metabólico.

#### Objetivo:

Conocer el efecto de la edad en el control metabólico de una muestra de pacientes pediátricos con DM1 de más de 1 año de evolución, controlados en 2013 en un hospital terciario. Valorar el efecto en un grupo mayor incluyendo dos cohortes previas de pacientes.

#### Pacientes y Metodología:

Estudio transversal incluyendo las variables: HbA1c (media anual), edad, edad-debut, tiempo de evolución, pauta de insulino terapia y sexo. Ampliación del estudio incluyendo otras dos cohortes de pacientes controlados en los años 2000 (n=82) y 2008 (n=76).

#### Resultados:

Los 106 pacientes del año 2013 (49% mujeres) tienen  $12,7 \pm 3$  años, debutaron a los  $7,1 \pm 3$  años, la duración media de su diabetes es  $5,4 \pm 3$  años y su HbA1c media es  $7,8\% \pm 1,3$  ( $\leq 7,5\%$ : 44,5% de los pacientes). Insulino terapia: 92% multidosis y 8% infusor continuo de insulina. Relación de edad y HbA1c: La edad media del subgrupo de pacientes con  $HbA1c \leq 7,5\%$  es inferior a la del resto ( $11,6 \pm 3$  vs  $13,6 \pm 3$ ; T-Student,  $p=0,005$ ). La HbA1c se correlaciona con la edad, controlando la influencia del resto de las variables ( $r=0,26$ ;  $p=0,008$ ). La media de HbA1c aumenta con la edad (<10 años:  $7,3 \pm 0,6$ ; 10-14 años:  $7,5 \pm 1,1$ ; 14 años:  $8,3 \pm 1,5$ . T-Anova,  $p=0,01$ ). Los pacientes mayores de 14 años tienen superior HbA1c al resto ( $8,4 \pm 1,5$  vs  $7,5 \pm 0,9$ ; T-Student,  $p=0,01$ ). Muestra global: Se mantienen los mismos resultados. El subgrupo de pacientes con  $HbA1c \leq 7,5\%$  tiene menor edad. La HbA1c se correlaciona con la edad, controlando la influencia del resto de las variables. La media de HbA1c aumenta con la edad. Los pacientes mayores de 14 años tienen mayor HbA1c que el resto.

#### Conclusiones:

La edad superior a 14 años, constituye *per se* un

factor de riesgo para el empeoramiento del control metabólico en pacientes con DM1. La HbA1c media a partir de esa edad, es deficiente. Sería recomendable programar acciones de mejora para intentar minimizar el impacto perjudicial de la adolescencia.

## P1/d2d3-071

### ¿CÓMO MEJORAR EL CONTROL METABÓLICO DE LOS ADOLESCENTES AFECTOS DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM-1)?

N. López Andrés, G.M. Lou Francés, P. Díaz Fernández, S.F. Pinzón Mariño, M. Ferrer Lozano

Hospital Universitario Infantil Miguel Servet, Zaragoza

#### Introducción:

Es importante un adecuado control metabólico durante la adolescencia en los pacientes con DM-1, para disminuir la aparición de complicaciones futuras.

#### Material y métodos/Objetivos:

-Estudio descriptivo retrospectivo de los adolescentes con DM-1 (13-18 años) en seguimiento en nuestra unidad de Diabetes.

-Variables: edad, tiempo de evolución, tratamiento, glucemias/día, HbA1c y glucemia media, auxología, tensión arterial (TA), colesterol, descompensaciones agudas, patología asociada y complicaciones.

-Objetivo: Describir el control metabólico y adherencia al tratamiento de dichos pacientes.

#### Resultados:

Se analizan 88 adolescentes, con mediana de edad 15,4 años, y tiempo de evolución 6,6 años.

El 86% recibe múltiples dosis de insulina y el 14% infusor continuo de insulina (ISCI). La media de insulina administrada es 0,96 UI/kg/día (49% basal, 51% bolus), con administración de 4 bolus/día, y 4,6 determinaciones de glucemia/día.

La HbA1c media anual es 7,9 %, con  $HbA1c < 7,5\%$  en el 35,4%. La glucemia media del último mes es  $177,8 \text{ mg/dl} \pm 81 \text{ mg/dl}$ .

La HbA1c presenta correlación negativa con el número de glucemias ( $p < 0,01$ ), número de bolus y edad; y positiva con la dosis de insulina, porcentaje de insulina basal y tiempo de evolución.

En los portadores de ISCI se observa menor dosis de insulina, administración de más bolus, menor variabilidad glucémica (en DS) y menos hipoglucemias. Se aprecia mayor IMC en mujeres, y hay correlación positiva del IMC con el porcentaje de insulina basal. Tienen valor medio de TA 112/64 mmHg y colesterol de 171 mg/dl (LDL 99,3 mg/dl). En el último año presentaron hipoglucemia severa el 3,4 % y cetoacidosis el 2%. Complicaciones crónicas en el 5,6 %, la más frecuente limitación de la movilidad articular.

La patología asociada más frecuente es tiroiditis (8%), principalmente en mujeres. La valoración por unidad de salud mental ha sido precisa en el 6,8 % y han presentado trastorno de conducta alimentaria el 2,2%.

#### Conclusiones:

- Los adolescentes de nuestra unidad presentan un control metabólico aceptable, aunque únicamente un tercio presentan HbA1c < 7,5%.
- Dicho control mejora si el número de glucemias y bolus administrados es mayor.
- El tratamiento con ISCI asocia menor número de hipoglucemias y menor variabilidad glucémica.

### P1/d2d3-072 EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SATISFACCIÓN DEL GLUCÓMETRO CALCULADOR DE BOLO EN ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

A. Torralbo Carmona, AL. Gómez Gila

Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla

#### Introducción:

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es la enfermedad endocrino-metabólica más prevalente de la edad pediátrica. Requiere un tratamiento complejo cuyo cumplimiento puede deteriorarse durante la adolescencia.

#### Objetivos:

Conocer el efecto de la utilización de un calculador de bolos de insulina en adolescentes con DM1 sobre el control metabólico y la calidad de vida.

#### Material y Métodos:

Se selecciona un grupo de adolescentes con una edad de 14,45 años ( $\pm$  0,43 DS), incluidos en un módulo educativo de transición a adultos.

Se analizan los datos glucémicos exportados del calculador de bolos (Accu-Check Aviva Expert®) antes de la utilización y tras 4 meses de su uso para conocer las diferencias en cuanto a variabilidad glucémica, hemoglobina glicada (HbA1c) y calidad de vida.

Se utilizan los siguientes índices: desviación estándar (SD), índices de nivel bajo y alto de glucosa en sangre (LBGI, HBGI), HbA1c, número de hipoglucemias, número de hipoglucemias graves y cuestionario sobre calidad de vida (PedsQL Diabetes versión 3.0, adolescentes 13-18 años), que se subdivide en 5 bloques: Diabetes, Tratamiento I y II, Preocupación y Comunicación.

#### Resultados:

Se analizan 21 adolescentes (11 M/10 F). Los resultados obtenidos sobre el control glucémico y la calidad de vida se resumen en la Tabla 1.

#### Comentarios:

1. Se observa un control metabólico sin diferencias reseñables, con un ligero descenso de la HbA1c (0.1%, NS).
2. La media de hipoglucemias y el número de las graves que han sufrido desde la introducción del calculador de bolos ha aumentado (resultado estadísticamente significativo). Este hecho lo atribuimos a las escasas modificaciones en la configuración del glucómetro por parte del paciente; por lo que recomendamos incidir en este aspecto en la educación sobre el manejo del dispositivo.
3. La calidad de vida mejora en la mayoría de los pacientes en cuanto al conocimiento de su enfermedad, el tratamiento y la comunicación con sus familiares, con excepción del aumento de la preocupación acerca de la misma (no significativo).

	1ª Visita	2ª Visita	p
<b>Control glucémico</b>			
HbA1c	6,99 $\pm$ 0,61(5,5-7,7)	6,89 $\pm$ 0,55(5,7-8)	0,302 (NS)
Glucemia media	155,75 $\pm$ 25,14(112,35-226)	152,83 $\pm$ 25,11(119-221)	0,34 (NS)
DS	70,18 $\pm$ 19,89(42-128)	71,12 $\pm$ 15,63(49-100)	0,409 (NS)
LBGI	2,65 $\pm$ 1,19(0,8-5,6)	2,32 $\pm$ 1,16(0,6-4,5)	0,418 (NS)
HBGI	6,93 $\pm$ 4(1,6-18,2)	7,79 $\pm$ 4(2,5-18,9)	0,284 (NS)
Hipoglucemias ( $\leq$ 60mg/dl)	5,1 $\pm$ 4(1-14)	22,7 $\pm$ 19(4-79)	0,001 (S)
Hipoglucemias graves	0,04 $\pm$ 0,2(0-1)	0,13 $\pm$ 0,34(0-3)	0,33 (NS)
<b>Cuestionario*</b>			
Diabetes	75 $\pm$ 13,27(45,5- 95,5)	76,7 $\pm$ 14,26(38,6-95,5)	0,66 (NS)
Tratamiento 1	80,9 $\pm$ 17,7(31,25-100)	81,6 $\pm$ 16,1(37,5- 100)	0,89 (NS)
Tratamiento 2	79,5 $\pm$ 10,4(60,7- 96,4)	84,3 $\pm$ 14,5(39,3- 100)	0,086 (NS)
Preocupación	46,3 $\pm$ 39,9(0-100)	42,12 $\pm$ 29,2(0-100)	0,43 (NS)
Comunicación	83,3 $\pm$ 16,17(50-100)	85,65 $\pm$ 12,1(58,3-100)	0,63 (NS)

TABLA1. \*A mayor puntuación del cuestionario, menor problemática.

### P1/d2d3-073 EVALUACIÓN DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA TRAS EL USO DE GLUCÓMETRO CON CALCULADOR DE BOLO EN ADOLESCENTES CON DM1

I. Leiva Gea, B.M. Martín Tejedor, A.B. Ariza Jiménez, M.J. Martínez-Aedo Ollero, A.L. Urda Cardona, J.P. López Sigüero

Hospital Materno Infantil (Hospital Regional Universitario), Málaga

#### Introducción:

La terapia intensiva flexible (TIF) hace énfasis en la insulina administrada antes de cada comida, ajustándola al número de raciones y el control glucémico preprandial. Accu-check expert es un glucómetro con calculadora de bolo integrada que introduciéndole los datos de ratio insulina/carbohidrato, factor de sensibilidad a la insulina (FSI), glucemia ideal y duración a la insulina ajustada por franjas horarias, realiza el cálculo de insulina a administrar al introducirle a tiempo real el número de raciones de hidratos de carbono y el control glucémico obtenido.

#### Metodología:

Estudio de intervención prospectivo randomizado para determinar la efectividad de la calculadora de bolo Accu-check expert en niños adolescentes diabéticos tipo 1 con TIF con mas de 7 % de HbA1c en función de la disminución de hemoglobina glicosilada a los 0, 3 y 6 meses. Grupo control: 12 pacientes con DM1 en los que se realiza refuerzo educativo

en contaje de raciones, ratio, FSI en las distintas franjas horarias antes del estudio y a los 3 meses. Grupo de casos: 12 pacientes en los cuales se le realiza igual refuerzo educativo que al grupo control añadiendo glucómetro con apoyo de calculador de bolo y formación específica en este dispositivo antes de su inicio y a los 3 meses.

#### Resultados:

Los grupos son homogéneos en edad, tiempo de evolución y Hb1Ac antes de iniciar estudio. En los 2 grupos se evidencia una disminución de Hemoglobina glicosilada, siendo ésta mayor en el grupo de intervención con Accu-check expert. La mayor diferencia de HbA1c se evidencia en el grupo de casos a los 6 meses comparada con la del inicio con diferencia de 0,49 y una p 0,024.

#### Conclusiones:

Tras la intervención ambos grupos presentan un descenso de HbA1c a los 3 y 6 meses, siendo la diferencia mayor en el grupo de casos. Esta diferencia se hace clínicamente relevante y estadísticamente significativa en el grupo de casos al compararla a los 6 meses. Se necesitan más estudios de mayor tamaño muestral y más larga duración para valorar la eficacia de estos dispositivos en adolescentes.

Estadísticos de grupo							
	grupo	N	Media	Desviación típica.	Error tip. de la media	U Mann Whitney	T igualdad medias Levene0,3
edad actual	control	12	13,5342	1,80952	,52236		
	intervención	12	14,7092	1,24086	,35821		
tiempo de evolución	control	12	6,1833	3,79014	1,09412		
	intervención	12	8,2333	4,47424	1,29160		
HbA1c previo a Accucheck	control	12	8,0750	,30488	,08801		
	intervención	12	8,1167	,83212	,24021		
dif_0_3m	control	12	-,0667	,68799	,19861	,799	,685
	intervención	12	-,1667	,48492	,13999		95% IC 0,40-0,60
dif_3_6m	control	12	-,0917	,84473	,24385	,291	,502
	intervención	12	-,3000	,63389	,18299		95% IC 0,42-0,84
dif_0_6m	control	12	-,1583	,36794	,10621	,266	,196
	intervención	12	-,4667	,71138	,20536		95% IC 0,18-0,78

#### P1/d2d3-074

### ANÁLISIS DE LA UNIDAD DE DIABETES: CASUÍSTICA Y MARCADORES DE CONTROL ASISTENCIAL

A. Ariza Jiménez, I. Leiva Gea, B.M. Martín Tejedor, M.J. Martínez-Aedo Ollero, A.L. Urda Cardona, J.P. López Sigüero

Hospital Materno Infantil (Hospital Regional Universitario), Málaga

#### Objetivo:

El objetivo de nuestra revisión es conocer y analizar los datos de nuestra unidad con los recursos que disponemos y poder establecer líneas de mejora concretas.

#### Metodología:

Recogida de datos prospectiva en registro interno de los pacientes atendidos en la Unidad de diabe-

tes del HMI Carlos Hayas en el periodo comprendido entre Enero de 2013 y Enero de 2014.

#### Resultados:

En consulta se han atendido un total de 357 pacientes con DM1 con seguimiento cada 3 meses con realización de HbA1c capilar y control analítico anual. La edad mínima es de 20 meses y la máxima de 19 años (media: 10,07, dt 3,5). Existe un ligero predominio de sexo masculino (50,1%). Presentan enfermedad celiaca 16 pacientes (4,5%) y 17 pacientes (4,8 %) presentan alteraciones tiroideas, 15 pacientes presentan hipotiroidismo y 2 pacientes hipertiroidismo. 322 pacientes (90%) se encuentran en pauta basal bolus con MDI y 35 pacientes (9,8%) con ISCI. Se han realizado 6 monitorizaciones de glucosa continua con fines diagnósticos y 1 paciente se encuentra con monitorización continua. Se han atendido 38 debuts con edades comprendidas entre 1 año y 13 años (media 7,8 años dt 3,68), un 23% de CAD como forma de presentación y una estancia media hospitalaria de 5,7 días (dt 1,9). Los recursos humanos de los que se dispone es un endocrinólogo pediátrico contratado al 75% y 2 educadoras (1 con dedicación al 75% y otra con dedicación al 25%). El análisis de nuestros resultados muestra una HbA1c media de 7,007 (dt 0,8) con un mínimo de 5 y un máximo de 10,9%. 297 pacientes (83%) presentan una hemoglobina glicosilada inferior a 7,5%, 219 pacientes (68%) presentan cifras iguales o inferiores a 7%.

El análisis del grupo de pacientes con HbA1c superior a 7,5 % muestra un mayor predominio en el grupo etario entre 12 y 14 años y un ligero predominio femenino (51,6%)

#### Conclusiones:

Se necesitan registros de índole nacional que nos permitan conocer no solo nuestra casuística sino nuestros marcadores de calidad asistencial para establecer objetivos en nuestra práctica diaria.

#### P1/d2d3-075

### DEL CONTROL METABÓLICO ANTES Y DESPUÉS Y DE LA UTILIZACIÓN DE UN GLUCÓMETRO CON CALCULADOR DE BOLO DE ANÁLOGO DE INSULINA RÁPIDA

J. Cruz Rojo <sup>1</sup>, L. Garzón Lorenzo <sup>1</sup>, J. Agirregoitia Fernández <sup>2</sup>, M.E. Gallego Gómez <sup>1</sup>, J. Lorenzo Rojas <sup>1</sup>, J. Sánchez del Pozo <sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid.

<sup>(2)</sup> Hospital Universitario de Burgos, Burgos

#### Introducción:

En los últimos años se han incorporado al mercado glucómetros con algoritmos que ayudan al cálculo de las dosis de análogos de insulina rápida a utili-

zar en bolos preprandiales y/o correctores. La poca bibliografía que existe sobre el empleo de estos glucómetros en la edad pediátrica, sugiere que podría tener efectos beneficiosos en cuanto al control glucémico y a la mejoría de calidad de vida en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1).

#### *Hipótesis de trabajo:*

El empleo de un glucómetro (Accu-Chek®Aviva Expert) que incorpora un algoritmo para el cálculo de la dosis de insulina, mejora el control glucémico en niños adolescentes con DM1.

#### *Material y Métodos:*

Se recogieron datos de niños y adolescentes diagnosticados de DM1 seguidos y controlados en una consulta de Diabetología. Se requirió para la inclusión en el estudio la realización de al menos 4 glucemias capilares por día, y el conocimiento exhaustivo sobre el cálculo de raciones de hidratos de carbono. Se recogieron datos de HbA1C antes de empezar a usar el glucómetro, a los 3 meses y de la última HbA1C disponible. Se buscaron diferencias significativas entre estos 3 valores de HbA1C, mediante la T-Student para muestras pareadas.

#### *Resultados:*

Se recogieron datos de 38 pacientes (55% Varones; 45% Mujeres; Edad 12 +/- 4.5 años), todos con terapia bolo-basal con análogos de insulina de acción rápida y lenta. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los valores de HbA1c, antes, después de iniciar el glucómetro y en la última determinación (HbA1C Inicial: 6.9% +/- 0.6 DE; 3 meses 6.8%; HbA1C al finalizar 6.9% +/- 0.5 DE (p > 0.05)). El análisis de las HbA1C según el control metabólico (mal control: HbA1c > 7.5%; n = 7), tampoco mostró diferencias significativas (probablemente por el pequeño tamaño muestral), si bien es el grupo que más cerca se encuentra de las mismas (HbA1C Inicial 7.8 +/- 0. DE; ; 3 meses 7.05% (p > 0.05); HbA1C al finalizar 7.2% +/- 0.5 DE).

#### *Conclusiones:*

En nuestro estudio no se ha conseguido demostrar mejoría en los valores de HbA1C, tras el empleo de un glucómetro con recomendador de bolo, si bien esto posiblemente es debido a que la población incluida mostraba previamente un buen control glucémico. Quedaría pendiente de analizar si más allá de la HbA1C, el empleo de estos glucómetros puede disminuir la variabilidad glucémica o las excursiones hipo e hiperglucémicas.

#### **P1/d2d3-076**

### **DIFERENCIAS EN CUANTO A DESARROLLO PUBERAL Y ANTROPOMETRÍA ENTRE LA POBLACIÓN NORMAL Y DIABÉTICOS TIPO1 DE DEBUT INFANTIL**

S. Sánchez de Antonio, I. Díez López, A. Sarasua Miranda, I. Lorente Blázquez

Sección Endocrinología Infantil, Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Álava, Sede Txagorritxu, Vitoria

La DM tipo 1 provocaba deterioro del desarrollo antropométrico y puberal. Con tratamiento intensivo, mejores HbA1c y menos complicaciones microvasculares debería ser semejante a población normal.

#### *Objetivo:*

Estudiar el desarrollo puberal en nuestra población con DM1 y las variables somatométricas finales alcanzadas en relación a la población normal.

#### *Material y Métodos:*

Estudio retrospectivo debut de DM1a, desde el diagnóstico a talla final. Inclusión: Pacientes históricos Unidad desde 1973 hasta el año 2000 DM tipo 1a. Exclusión: otras DM, no talla final o Tanner V. Estudio t-Student bilateral y prueba T para muestras relacionadas IBM SPSS 18.0. Comparativa somatometría Orbegozo semilongitudinal 2004 (OL) a talla final. Desarrollo puberal Ferrández 2002 (DPF).

#### *Resultados:*

82 casos inicialmente seleccionados (38/82 ♂ - 46%). Edad media debut 8.24 años DS 4.27 [0.3-15]. IMC media 16.98 Kg/m<sup>2</sup> (-0.2 SDS) DS 4.27, talla media de 132 cm. (+0.3 SDS) DS 27.92. Tanner I.

HbA1c debut 11.11% DS 2.37 [8-15.5], diferencias ♂ 10.79 vs ♀ 11.87 p: 0.032

Talla diana ♂ de 171.5 cm. DS 2.1 con diferencia para población normal Δ -2.6 cm p: 0.01 y para ♀ 159.3 cm. SDS 2.3 con diferencia para OL Δ -2.5 cm p: 0.01

Evolutivo media seguimiento 9.6 años DS 2.8 con edad al alta media de 17.91 años SDS 3.1. HbA1c media 7.30% SDS 1.16 [5.8-9.6] a lo largo del seguimiento. No diferencias entre sexos.

Para ♂ edad media inicio T2 12.48 años DS 1.2 (+0.8 años respecto a PDF p: 0.02) y T5 a 14.60 años (semejante a PDF). Talla final alcanzada 174.33, ganancia +2.8 cm. respecto TD y talla equivalente a OL. IMC 23.48 Kg/m<sup>2</sup> (Z-score +0.51 SDS respecto OL p: 0.001).

Para ♀ edad media inicio T2 10.49 años DS 1.1 (-0.2 años respecto a PDF p: 0.45) y menarquia a 13.31 años (+0.7 años respecto PDF p: 0.02). Talla final alcanzada 161.74, ganancia +2.5 cm. respecto TD y +1.0 cm respecto a OL p: 0.010. IMC 23.59 Kg/m<sup>2</sup> (Z-score +0.85 SDS respecto a OL p: 0.001).

### Conclusiones:

Los niños DM1 comienzan pubertad algo más tarde, acabando a una edad y talla final equivalente a población normal; sin embargo existe más tendencia al sobrepeso, tal vez condicionado por la insulino-terapia. Las niñas inician telarquia a edad normal pero retrasan más de medio año la menarquia, acabando en una talla normal pero con tendencia al sobrepeso.

### P1/d2d3-077

#### PAUTA COMBINADA DE MULTIDOSIS Y BOMBA DE INSULINA: ADAPTACIÓN INDIVIDUAL EN UN ADOLESCENTE

PJ. Agón Banzo, F. Hermoso López, M. P. Bahillo Curieses, J. Villagómez Hidalgo

Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid

### Introducción:

En estudios recientes se ha podido constatar mejor control glucémico con bomba de insulina (ISCI) en comparación con multidosis (MDI), y menor variabilidad glucémica, si no se suspende la bomba de insulina. No obstante, de forma individual, algunos pacientes combinan ISCI y MDI.

### Caso clínico:

Varón de 19 años 10 meses de edad, diagnosticado de DM 1A a los 11 años 4 meses, por polidipsia, poliuria, astenia y pérdida de peso, con glucemia de 407 mg/dl, pH normal, HbA1c 12.6%, anticuerpos anti-GAD positivos, antiinsulina y anti-IA2 negativos. Se realizó tratamiento con pauta de MDI, con dos dosis basales y tres dosis de análogo rápido (0.8 UI/kg/día DTD), manteniendo HbA1c entre 6 y 7% de forma habitual.

Concomitantemente presentó inmunidad positiva a enfermedad celíaca, confirmándose el diagnóstico con biopsia intestinal. Ocho meses después inició hipotiroidismo primario autoinmune.

El paciente juega al tenis desde su etapa escolar, logrando niveles de alta competición, en torneos nacionales e internacionales. Ha adaptado la pauta MDI a sus necesidades deportivas, manteniendo buen control de HbA1c, sin presentar a lo largo de su evolución cetosis ni hipoglucemias severas.

A los 18 años de edad aceptó cambiar la pauta de MDI a ISCI, disminuyendo la dosis de insulina de 1 UI/kg/día a 0.7 UI/kg/día, con buen control metabólico y excelente adaptación personal. No obstante, durante los partidos desconecta el ISCI más tiempo de lo aconsejable (3 horas). Y algunos fines de semana, en su tiempo de ocio, desconecta el ISCI y se administra MDI.

Actualmente estudia Business-administration en la Universidad de Orlando (EE.UU.) con una beca para deportistas de alto nivel. A pesar de las irregularidades en la pauta de insulina, los controles metabólicos son excelentes, con HbA1c 7%. No ha presentado alteraciones del fondo de ojo ni microalbuminuria.

### Conclusiones:

Nuestro paciente combina MDI e ISCI obteniendo buenos resultados. Aunque se recomienda no suspender la bomba de insulina para evitar la variabilidad glucémica y lograr buen control metabólico, de forma individual, con un buen manejo de ambas pautas, nuestro paciente no ha presentado complicaciones agudas y consigue valores de HbA1c equivalentes a buen control glucémico.

### P1/d2d3-078

#### RELACIÓN ENTRE LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL, NIVELES DE GLUCEMIA Y MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES CON DM1

I. Leiva Gea<sup>1</sup>, B.M. Martín Tejedor<sup>1</sup>, M.I. Queipo Ortuño<sup>2</sup>, E. García Fuentes<sup>2</sup>, M.J. Martínez-Aedo Ollero<sup>1</sup>, A.L. Urda Cardona<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Materno Infantil (Hospital Regional Universitario), Servicio Endocrinología, Málaga. <sup>(2)</sup> Servicio Endocrinología, Hospital Regional Universitario, Málaga

### Objetivo:

Estudio de microbiota intestinal y su relación con niveles de glucemia así como marcadores de estrés oxidativo en pacientes con DM1

### Metodología:

Estudio transversal de casos y controles con identificación de microbiota intestinal (DGGE) y medición de NEFA e isopropano así como HbA1c.

### Resultados:

En los niños diabéticos hemos encontrado una correlación univariante entre la cantidad de grupos bacterianos específicos y los niveles de glucosa plasmática. (*Bifidobacteria*  $r=-0.797$ ,  $P=0.008$ ; *Lactobacillus*  $r=-0.698$ ,  $P<0.05$ ; *Firmicutes/Bacteroidetes*  $r=-0.473$ ,  $P<0.05$ ; y *Clostridium*  $r=0.676$ ,  $P<0.05$ ) y los niveles HbA1c (*Firmicutes/Bacteroidetes*  $r=-0.765$ ,  $P=0.012$ ; *Bifidobacterium*  $r=-0.573$ ,  $P<0.05$ ; *Firmicutes*  $r=-0.559$ ,  $P<0.05$ ; *Clostridium*  $r=0.452$ ,  $P<0.05$ ). Mediante, un análisis de regresión múltiple que incluyó todos los grupos bacterianos analizados se encontró que solo la reducción en el número de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* estuvo asociado al aumento de los niveles de glucosa plasmáticos ( $P<0.05$ ,  $\beta=-0.476$ ,  $R^2=0.587$ ; y  $P=0.012$ ,  $\beta=-0.687$ ,  $R^2=0.539$ , respectivamente) mientras que niveles

más altos de HbA1c estuvieron asociados con una disminución del cociente *Firmicutes/Bacteroidetes* ( $P<0.001$ ,  $\beta=-1.047$ ,  $R^2=0.781$ ) y un aumento en el número de *Clostridium* ( $P=0.016$ ,  $\beta=0.867$ ,  $R^2=0.499$ ). Tras el análisis de marcadores de estrés oxidativo como los NEFA y el isoprostano, hemos encontrado diferencias significativas en los valores de NEFA entre ambos grupos de estudio ( $p=0,03$ ). Tras realizar análisis de correlaciones, encontramos que en el grupo de diabéticos existe una correlación positiva entre los valores de NEFA y el número de enterococos ( $r=0,80$ ,  $p=0,02$ ) y una negativa con la cantidad de Bifidobacterias ( $r= -0,54$ ,  $p=0,04$ ). Con respecto a los valores de isoprostano, se encontraron correlaciones positivas con el número de *Firmicutes* ( $r=0,81$ ,  $P=0,01$ ), *Fusobacterias* ( $r=0,71$ ,  $P=0,03$ ) y *Bacteroides* ( $r= 0,71$ ,  $P=0,04$ ) y negativa con el número de enterobacterias ( $r=-0,71$ ,  $p=0,04$ ).

#### Conclusiones:

Ningún otro trabajo ha publicado previamente la asociación de marcadores de estrés oxidativo con la microbiota intestinal en relación a DM1. Se necesitan más estudios que nos permitan conocer el rol que juega la microbiota intestinal en el estrés oxidativo o viceversa.

#### P1/d2d3-079

##### FORMAS DE DEBUT EN DM1:IMPLICACION A MEDIO PLAZO

E. Martínez Cuevas, E. Lizarralde Atristain, G. Grau Bolado, A. Vela Desojo, A. Rodríguez Estévez, I. Rica Etxebarria

Hospital Universitario de Cruces-UPV/EHU, Barakaldo, Bizkaia

La cetoacidosis diabética (CAD) es una situación aún frecuente al debut de la DM1 en pacientes pediátricos. Numerosas sociedades científicas, incluyendo la ISPAD y la SEEP, han llevado a cabo campañas de concienciación para intentar prevenirla.

#### Objetivo:

Conocer la prevalencia de CAD al debut en pacientes pediátricos entre 1997-2013, en un hospital terciario. Estudiar si existe relación entre su presencia y la evolución posterior de los pacientes.

#### Pacientes y Metodología:

Recogida retrospectiva de datos: CAD al debut o no, y gravedad de la misma; edad, sexo, antropometría, sintomatología, datos del ingreso, UI/k/día de INS (al alta y evolución hasta 24 meses), HbA1c (debut y evolución hasta 24 meses) y existencia de periodo de remisión ( $HbA1c<7\%$  y dosis de  $INS<0,3$  UI/k/día). Comparación de variables en

función de presencia o no de CAD y estudio de la prevalencia de CAD con el paso del tiempo.

#### Resultados:

210 pacientes (49% mujeres) diagnosticados a los  $8,3\pm 3$  años, con una duración de síntomas de  $33\pm 2$  días e ingreso durante  $8,7\pm 3,2$  días. El 36% presentaron CAD (41% leve/35% moderada/23% grave). El 19% ingresan en CIP. Prevalencia de fase de remisión: 26% a los 6 meses, 14% al año y 5% a los 18 meses. La HbA1c del debut no se correlaciona con las HbA1c posteriores. Subgrupo con  $HbA1c>13\%$  ( $n=85$ ): mayores, más desnutridos, clínica más prolongada y dosis de INS superiores, pero no diferentes del resto en la evolución posterior de la enfermedad. Subgrupo con CAD ( $n=75$ ): mayor desnutrición, ingreso más prolongado, mayor HbA1c al debut y a los 6 meses, necesidades superiores de INS (al debut y posteriormente) y menor proporción de periodo de remisión. El subgrupo con CAD grave tiene mayor edad que el resto. La prevalencia de CAD al debut no ha variado al comparar dos periodos de tiempo (1997-2004 vs 2005-2013).

#### Conclusiones:

La CAD aparece en el 36% de los debuts de DM1 en nuestro medio, prevalencia estable desde el 1997. Su aparición se relaciona con una peor evolución clínica de la enfermedad a corto plazo. Las formas más graves de CAD se han dado en pacientes de edad superior a 10 años.

#### P1/d2d3-080

##### DIABETES TIPO 1 Y ENCEFALITIS AUTOINMUNE, A PROPÓSITO DE UN CASO

MC. Temboury Molina<sup>1</sup>, M.L. Ruiz Falcó<sup>2</sup>, A. Duat Rodríguez<sup>2</sup>, C. López Ortego<sup>1</sup>, A. González Fernández<sup>1</sup>, L. Álvarez- Cuervo Suárez<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario del Sureste, Servicio de Pediatría, Madrid. <sup>(2)</sup>Hospital Niño Jesús, Madrid, Neurología Pediátrica

La encefalitis límbica es un raro proceso inflamatorio que afecta al hipocampo y la amígdala, que se consideraba paraneoplásico, aunque recientemente se han descrito casos asociados a Ac anti GAD65, en diabéticos tipo 1. Estos presentan Ac. IgG1, en sangre o en LCR, que reconocen la subunidad B1 del receptor GABA de la superficie neuronal, cuyo bloqueo produce alteraciones progresivas neuropsiquiátricas, disfunción de memoria y epilepsia refractaria.

Presentamos una niña de 13 años, diagnosticada a los 4 de DM tipo 1, con desarrollo psicomotor normal hasta los 8 años. A esta edad comenzó con crisis de ausencias, que un año después pasaron

a clonías faciales, crisis parciales complejas, de hipertonia y tónico-clónicas generalizadas, cada vez más graves y resistentes al tratamiento con múltiples antiepilépticos. Simultáneamente, presentaba dificultades escolares progresivas, deterioro cognitivo, agresividad y alteraciones graves de conducta (pegaba a la profesora, se desnudaba). El control de su diabetes se complicaba por hiperglucemias tras las crisis.

A los 11 años, el informe neurológico refiere el diagnóstico de esclerosis mesial hipocampal bilateral. Video EEG: anomalías intercríticas y 26 crisis temporales derechas y 4 tónico clónicas generalizadas. RNM: atrofia de ambos hemisferios, esclerosis temporal medial bilateral, disminución volumen de la cabeza hipocampo izquierdo, cambios de señal severas en el derecho. PET\_TAC: hipometabolismo temporal bilateral, mayor en lóbulo temporal derecho, que afecta a región mesial, polo temporal y neocortex. Evaluación neuropsicológica: deterioro cognitivo, disfunción ejecutiva, dificultad en control emocional e impulsos, alteraciones de memoria y conducta disocial. Por la mala evolución se derivó para cirugía de la epilepsia.

A los 12 años fue intervenida de lobectomía temporal derecha de 5 cm, con amigdalotomía hipocampopectomía derecha. Tras esta, mejoraron las crisis y empeoró el cuadro psicótico. Biopsia operatoria: signos de encefalitis. LCR bandas oligoclonales. Se consideró autoinmune y se trató con megadosis de corticoides e inmunoglobulinas IV mensuales.

Desde el 2-3º ciclo de IgGIV, franca mejoría de la conducta, de escolaridad, memoria, cálculo y lenguaje, sin crisis. HbA1C 6.8%, microalbuminuria negativa, Ac antitiroideos y Ac antitransglutaminasa negativos.

Es importante reconocer la encefalitis límbica en diabéticos, por su buena respuesta al tratamiento médico.

#### **P1/d2d3-081** **DIABETES MELLITUS TIPO I Y OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES**

*M. García Sánchez, A.J. Pérez-Aranda Redondo, M. de Toro Codes, G. Martínez Moya, C. Arenas Bermúdez, J. de La Cruz Moreno*

*Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén*

##### *Introducción:*

La diabetes mellitus tipo 1 (DM 1) es considerada una patología de riesgo para desarrollar otras enfermedades autoinmunes como enfermedad tiroidea (ET) (1-5%) y enfermedad celíaca (EC) (1-10%).

##### *Objetivo:*

Describir los casos de DM 1 diagnosticados en nuestro hospital que asocian otras enfermedades autoinmunes.

##### *Material y Métodos:*

Estudio retrospectivo de los pacientes atendidos con DM tipo I y que asocian alguna otra patología autoinmune.

Variables analizadas: sexo, edad, antecedentes familiares, enfermedades autoinmunes asociadas, momento de aparición, clínica al ingreso y parámetros analíticos.

##### *Resultados:*

De 159 pacientes seguidos en consulta, se diagnosticaron 13 casos con patología autoinmune asociada (8.18%, el 6,29% EC y el 1,89% ET), con un predominio de mujeres (61,5% vs 38,5%). La edad media es  $6.77 \pm 4.2$  años. De ellos el 38,5% tiene antecedentes familiares. La presencia de enfermedad autoinmune asociada se detectó en el 23,1% de los casos antes del debut, en el 65,1% en el momento del mismo y en el 15,4% posteriormente. Todos los pacientes con ET estaban asintomáticos, siendo diagnosticados al debut por positividad de anticuerpos anti-TPO y antitiroglobulina. En el 70% de los pacientes con EC el diagnóstico se realizó por screening al momento del debut o en su seguimiento posterior; siendo portadores de HLA DQB1 0201-DQA1 0501 el 71,43%, sin que conste en el resto de los casos.

##### *Conclusiones:*

- En nuestra serie encontramos asociación con patología autoinmune en 8,17% de los casos, estos datos respaldan la recomendación de realizar cribado sistemático en todos los pacientes con DM tipo I.
- Encontramos una mayor coexistencia de ET y EC en el sexo femenino.
- No hemos encontrado asociación con otras patologías autoinmunes como Enfermedad de Addison, hepatitis autoinmune, gastritis autoinmune...
- El *screening* al debut de DM tipo 1 y periódicamente, permite un diagnóstico y tratamiento precoz en pacientes asintomáticos o paucisintomáticos.

#### **P1/d2d3-082** **CASO CLÍNICO DE ASOCIACIÓN DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES: ¿SÍNDROME POLIGLANDULAR?**

*R. Villamor Martín, C.M. Rivas Mercado, M.J. Ceñal González-Fierro, M. Sebastián Planas*

*Hospital de Móstoles, Servicio de Urgencias, Móstoles*

##### *Introducción:*

Los síndromes poliglandulares (SPA) abarcan un

grupo heterogéneo de enfermedades en las que las alteraciones genéticas ocasionan disfunción del sistema inmune, produciendo una alteración en diferentes glándulas endocrinológicas. En 1980 Neufeld y Blizzard desarrollaron la primera clasificación de los síndromes poliglandulares, distinguiéndose dos grupos: SPA tipo 1 (candidiasis crónica, hipoparatiroidismo crónico, enfermedad de Addison autoinmune) y SPA tipo 2 (enfermedad de Addison, enfermedad tiroidea autoinmune y/o diabetes tipo 1). Los tipos 3 (enfermedad tiroidea y otras enfermedades autoinmunes) y 4 (2 o más enfermedades autoinmunes órgano-específicas) fueron descritos posteriormente.

El SPA tipo 3 asocia enfermedad tiroidea autoinmune y diabetes tipo 1, anemia perniciosa, vitíligo, alopecia u otras enfermedades autoinmunes.

#### Caso clínico:

Presentamos el caso de una paciente de 18 años que presenta debut diabético a los 2 años 6 meses con síntomas cardinales y cetoacidosis grave. Dos años después, inicia dolor e inflamación de tobillo derecho y posteriormente de rodilla izquierda, por lo que es diagnosticada de artritis crónica juvenil oligoarticular, con anticuerpos antinucleares positivos, motivo por el que inicia tratamiento con Ibuprofeno y Metotrexato. Diecisiete meses más tarde, inicia clínica compatible con hipotiroidismo, confirmándose tiroiditis autoinmune con anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina positivos e iniciándose tratamiento sustitutivo. A la edad de 13 años y 9 meses se objetiva en sucesivas analíticas anemia macrocítica asociando leucopenia y trombopenia, siendo diagnosticada de anemia megaloblástica de origen multifactorial con anticuerpos antifactor intrínseco negativos e iniciándose tratamiento con vitamina B12. En la actualidad la paciente porta dispositivo de infusión continua de insulina, con buen control glucémico; en los últimos 2 años no ha presentado ningún brote de artritis, por lo que está en fase de retirada de tratamiento con Metotrexato; presenta un hipotiroidismo de muy difícil control, requiriendo numerosos cambios de dosis; buen control de anemia perniciosa, tratada con vitamina B12 intramuscular mensual y ácido fólico.

#### Discusión:

El caso clínico que presentamos, si bien, podría encuadrarse dentro del síndrome poliglandular autoinmune tipo 3, parece, no obstante, un cuadro clínico más amplio que asocia cuatro enfermedades autoinmunes hasta el momento: hipotiroidismo por tiroiditis autoinmune, diabetes tipo 1, artritis idiopática juvenil y anemia perniciosa.t

#### P1/d2d3-083

### COMPLICACIÓN INFRECUENTE EN LA DIABETES INFANTIL: CATARATA DIABÉTICA

A. Cardeno Morales, C. Sánchez González, M. Andrades Toledo, E. García García

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

#### Introducción:

Los síntomas visuales tienden a aparecer a una edad más temprana y progresan más rápidamente en diabéticos. En concreto la catarata diabética es una complicación poco común en la diabetes infantil con una prevalencia de aproximadamente un 1%. Sólo un pequeño porcentaje de niños diabéticos desarrollan catarata.

Presento los dos casos de catarata diabética infantil que se han diagnosticado en nuestro centro hospitalario en los últimos 15 años:

#### Resumen caso clínico:

##### CASO CLÍNICO 1

Varón 12 años.

Prepúber.

Tiempo de evolución de diabetes: 10 años.

Control metabólico previo: pésimo, glicosiladas 10-14%.

Mecanismo de producción: crónico.

##### CASO CLÍNICO 2

Mujer 14 años

Púber.

Tiempo de evolución de diabetes: 6 meses.

Control metabólico previo: óptimo, en fase de luna de miel, glicosiladas 5-6%.

Mecanismo de producción: agudo, hiperglucemia previa al diagnóstico.

#### Conclusiones:

- La catarata diabética tipo 1 está frecuentemente asociada a pacientes con una larga historia de pobre control metabólico.

-Incidir en el interés de un buen control metabólico para evitar complicaciones.

-Importancia de la revisión oftalmológica al diagnóstico en aquellos casos de hiperglucemia prolongada previa al diagnóstico.

-La catarata puede ser un síntoma inicial de diabetes en niños con catarata de etiología desconocida y por ello deben ser interrogados sobre los síntomas clásicos de la enfermedad y realizar control glucémico en estos casos.

	CASO 1 VARON 12 AÑOS	CASO 2 MUJER 14 AÑOS
SITUACIÓN PUBERAL	PREPÚBER	PÚBER
TIEMPO DE EVOLUCIÓN DIABETES	10 AÑOS	6 MESES
CONTROL METABÓLICO PREVIO	PESÍMO, GLICOSILADAS 10-14%	ÓPTIMO, EN FASE DE LUNA DE MIEL, GLICOSILADAS 5-6%
MECANISMO DE PRODUCCIÓN	CRÓNICO	AGUDO: HIPERGLUCEMIA PREVIA AL DIAGNÓSTICO

P1/d2d3-084

### CONVULSIONES E HIPONATREMIA EN PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 1: ALERTA AL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME POLIGLANDULAR TIPO II

E. Castro Resende <sup>1</sup>, M. Nascimento <sup>2</sup>, R. Saborido Fiaño <sup>3</sup>, G. Novoa Gomez <sup>4</sup>, L. Loidi <sup>5</sup>, J. Barreiro Conde <sup>6</sup>

<sup>(1)</sup> Departamento de Endocrinología - Hospital Central do Funchal, Portugal. <sup>(2)</sup> Serviço de Pediatria - Hospital Pedro Hispano. <sup>(3)</sup> Servicio de Pediatria - Complejo Hospitalario y Universitario de Santiago de Compostela. <sup>(4)</sup> Servicio de Pediatria, Complejo Hospitalario y Universitario de Ourense. <sup>(5)</sup> Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica. <sup>(6)</sup> Unidade de Endocrinología Pediátrica, Complejo Hospitalario y Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela

#### Introducción:

El Síndrome Poliglandular autoinmune (SPA) tipo II o Síndrome de Schmidt se caracteriza por la presencia de enfermedad de Addison en combinación con enfermedad tiroidea autoinmune y/o diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Afecta aproximadamente a 5 de cada 1.000.000 personas, siendo su prevalencia superior en el sexo femenino con una incidencia máxima entre los 20 y 60 años.

#### Caso clínico:

Niña de 8 años, diagnosticada a los 3 años de DM1 y portadora de sistema de perfusión continua de insulina, que inicia cuadro de cuatro días de evolución caracterizado por dolor abdominal, dolor muscular, vómitos e hipoglucemias. Acude al servicio de Urgencias Pediátricas donde presenta episodio de crisis convulsiva tónico-clónica generalizada detectándose glucemia de 330 mg/dL y sodio sérico de 111 mEq/L. Se realiza TAC craneal que no evidencia alteraciones. Posteriormente se analizaron niveles plasmáticos de cortisol que fueron indetectables con cifras de ACTH >1250 pg/ml, 11-desoxicortisol indetectable y 17-OH progesterona 0,06 ng/ml. La renina plasmática fue superior a 500 mcUI/ml con aldosterona inferior a 9 pg/ml. El test de estimulación con ACTH evidenció valores de cortisol basal y a los 60 minutos < 1 ug/dL. Se inició tratamiento con hidrocortisona y fludrocortisona.

El estudio de autoinmunidad fue positivo para anticuerpos anticorteza suprarrenal y negativo para anticuerpos antitiroideos, anticélulas parietales gástricas y antitransglutaminasa. El estudio genético del gen AIRE evidenció la mutación (NM\_000383.2:C.1411C>T(p. Arg471Cys) (rs7403920) en heterocigosis.

#### Conclusión:

Este caso destaca no sólo por su peculiar presentación, sino también por la rareza del diagnóstico

del SPA tipo II en este grupo de edad. La mutación del gen AIRE en homocigosis es responsable del SPA tipo I, y diversos autores relacionan dicha mutación en heterocigosis con la predisposición a enfermedades autoinmunes lo que podría explicar las manifestaciones clínicas que presenta esta paciente. (No se ha descrito en la literatura la asociación de esta mutación con el síndrome clásico Schmidt).

P1/d2d3-085

### HIPOGLUCEMIA AUTOINDUCIDA EN ADOLESCENTE DIABÉTICO

S. Conde Barreiro <sup>1</sup>, J.I. Perales Martínez <sup>2</sup>, A. Beisti Ortego <sup>2</sup>, M. Ferrer Lozano <sup>2</sup>, B. González Pelegrín <sup>1</sup>, R. Rubio Abella <sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Centro de Salud de Barbastro, Huesca. <sup>(2)</sup> Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza

#### Introducción:

Para los pacientes afectados de diabetes mellitus de tipo 1 (DM1), la adolescencia supone a menudo una época de cambios físicos y emocionales que pueden dar lugar a un peor control de la enfermedad.

#### Caso clínico:

Niño de 14 años de edad afecto de DM1, que durante la última noche de un campamento de niños diabéticos manifiesta después de la cena síntomas leves de hipoglucemia que no mejoran a pesar de la administración de hidratos de carbono de absorción rápida por parte de sus compañeros de habitación. Al preguntarle afirma haberse administrado una dosis de 15 UI de insulina aspártico (siendo su dosis habitual de 3 UI), junto a 14 UI de insulina glargina (dosis habitual). Glucemia capilar: 78 mg/dL. Se traslada a la sala de enfermería, donde se colocan placas de gel helado en el lugar de inyección y se canaliza vía venosa periférica, constatando glucemia venosa de 49 mg/dL, con constantes vitales normales. Se calcula factor de sensibilidad a la insulina: 80 mg/UI y se administran 30 ml de glucosa 33% en bolo lento, alcanzando glucemia de 197 mg/dL. Se continúa perfusión con suero glucosado para mantener glucemia según controles (137-159 mg/dL durante las 3 horas siguientes). Posteriormente presenta tendencia a la hiperglucemia, suspendiendo la perfusión de suero glucosado y manteniendo controles de glucemia cada 30 minutos, alcanzando un valor máximo de 308 mg/dL a las 8 horas de la administración de insulina, y volviendo a su pauta habitual en la mañana siguiente. Al preguntarle sobre la causa de la sobredosificación, el niño admitió realizarla por haber sufrido un rechazo amoroso por parte de una de las niñas del campamento, sin conocer la potencial gravedad de la dosis administrada.

### Conclusiones:

En los pacientes afectos de DM1, los cambios emocionales propios de la adolescencia a menudo dan lugar a un peor manejo de la enfermedad, que puede manifestarse en ocasiones como episodios de hipoglucemia autoinducida.

### P1/d2d3-086

#### UTILIDAD DEL TEST DE CLARKE EN EL NIÑO Y ADOLESCENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

V. Sánchez Escudero, A. González Vergaz, M. Fernández Fernández, C. Román India, B. García Cuartero

Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid

### Introducción:

El mal control metabólico y las hipoglucemias frecuentes en pacientes con DM T1 se relacionan con aumento del riesgo cardiovascular.

### Objetivo:

Analizar la utilidad del test de Clarke para despistaje rápido de hipoglucemias en la consulta de diabetes infantil.

### Materiales/Métodos:

Pacientes diagnosticados de DM T1 que acudieron a consulta en dos semanas consecutivas en diciembre 2013.

Se utilizó el test validado de Clarke (Hipoglucemia desapercibida). Datos analizados con SPSS13.0

### Resultados:

43 pacientes: edad media: 13 años (6,4-20); 52.3% varones; 50% Tanner V, 14%prepuberales; tiempo medio de evolución de diabetes 6,8 años (0.4-16); HbA1C 7.6% (6.2-9.4 %). Terapia bolo basal: MDI 31 (72.1%) vs ISCI 12 (27.9%)  
Test de Clarke (Tabla1).

Test de Clarke	MDI	ISCI
1. Presencia de síntomas con hipoglucemia	Siempre	33.3%
	A veces	66.7%
2. Pérdida de algún síntoma con hipoglucemia		16.7%
		25.8%
3. Hipoglucemia grave SIN pérdida de conciencia (últimos 6 meses)	Nunca	83.3%
	1-2	8.3%
	≥ 1/mes	8.3%
4. Hipoglucemia grave CON pérdida de conciencia (último año)	Nunca	100%
	1	0%
	3-5	0%
	Nunca	8.3%
5. Frecuencia de hipoglucemias CON síntomas (último mes)	1-3	66.7%
	2-3/sem	16.7%
	≥4/sem	0%
	Nunca	9.1%
6. Frecuencia de hipoglucemias SIN síntomas (último mes)	1-3	47.7%
	2-3/mes	25%
	Casi diaria	9.1%
7. Nivel de glucemia con el cual empiezan a notar síntomas	60-69 mg/dl	58.3%
	50-59 mg/dl	41.7%
	<49 mg/dl	0%
	Algunas veces	75%
8. Predicción por síntomas del nivel de glucosa	Siempre	8.3%
		0%

### Conclusiones:

- Las hipoglucemias forman parte del día a día del paciente con DM1 siendo las formas graves sin/

con pérdida de conciencia muy frecuentes en pacientes en tratamiento con MDI y excepcionales en tratados con ISCI.

- La predicción por síntomas del nivel de glucosa es inexacta

- El dintel de glucemia para notar síntomas es más bajo en tratados con MDI

- La utilización sistemática del test en pacientes con diabetes permite, de forma rápida, detectar aquellos con mayor riesgo de hipoglucemia y tomar medidas adecuadas para la prevención del riesgo cardiovascular.

### P1/d2d3-087

#### NIVELES DE 25 HIDROXI-VITAMINA D2d3 EN DIABETES TIPO 1 Y SU RELACIÓN CON MARCADORES DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y DE RIESGO CARDIOVASCULAR

E. Palomo Atance, M.E. Gourdet, M.J. Ballester Herrera, E. Martín Campagne, M.J. Sánchez Fernández, Giralt Muiña

Hospital General Universitario de Ciudad Real, Servicio de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica, Ciudad Real

### Introducción:

Se ha postulado que niveles bajos de vitamina D se relacionan en la diabetes tipo1 (DM1) con un aumento de la resistencia a la insulina y de las complicaciones vasculares.

Objetivos: establecer la prevalencia de déficit de vitamina D en un grupo de pacientes pediátricos con DM1 y su correlación con distintos marcadores de resistencia a la insulina y de riesgo cardiovascular.

### Material y Métodos:

Estudio transversal y observacional, recogiendo los datos de forma prospectiva según muestreo no aleatorizado consecutivo. Se incluyen pacientes diagnosticados de DM1 menores de 18 años seguidos en nuestra consulta. Variables recogidas: edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), perímetro abdominal y de cadera, niveles de 25 hidroxil vitamina D2d3 (25 OH D2d3) con fecha de extracción, dosis de insulina y tasa estimada de disposición de glucosa (TeDG), tensión arterial, hemoglobina glicosilada plasmática y perfil lipoproteico. Se analizan los datos con el programa SPSS.

### Resultados:

Se recogen 90 pacientes, el 27,8% muestran 25 OH D2d3 < 20 ng/ml. Los pacientes con 25 OH D2d3 < 20 ng/ml presentan valores significativamente mayores de IMC (0,81 DE ± 1,54 vs 0,62 DE ± 1,23; p 0,03) y de perímetro abdominal (0,96 DE ± 1,76 vs 0,81 DE ± 1,27; p 0,01) respecto al resto. Igualmente, presentan mayores necesidades de insulina en UI/kg/día (1,05 ± 0,34 vs 0,92 ± 0,22; p 0,02)

y menores valores de la TeDG ((9,67 mg/kg min  $\pm$  1,55 vs 9,88 mg/kg min  $\pm$  0,9; p 0,01) respecto al resto. Del perfil lipoproteico, se observa correlación negativa entre la 25 OH D2d3 y los triglicéridos (coeficiente de correlación -0,630; p 0,02).

#### Conclusiones:

1. En nuestra población de pacientes con DM1 se encuentra una prevalencia elevada de insuficiencia de vitamina D.
2. Se observa relación entre niveles bajos de vitamina D y elevación del IMC, del perímetro abdominal y de niveles de triglicéridos, así como con el aumento de la dosis de insulina y la disminución de la TeDG.
3. Son necesarios más estudios para conocer las repercusiones a largo plazo que puede tener la insuficiencia de vitamina D en pacientes con DM1.

#### P1/d2d3-088

### DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN PEDIATRÍA: UNA REALIDAD EMERGENTE EN NUESTRO MEDIO. PRIMEROS CASOS DESCRITOS

I. Díez López, A. Sarasua Miranda, I. Lorente Blazquez

Sección Endocrinología Infantil, Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Álava. Sede Txagorritxu. Vitoria

El diagnóstico de obesidad cada vez más grave en edades precoces de la vida ha experimentado un gran incremento epidemiológico a nivel mundial en las últimas décadas y en particular en nuestro país y en algunos colectivos. Muchas de las complicaciones metabólicas (SM) y cardiovasculares tienen sus orígenes durante la infancia y se relacionan estrechamente con la presencia de resistencia a insulina (RI), la cual asocia complicaciones: esteatosis hepática, disfunción endotelial, síndrome de ovario poliquístico (SOPQ), dislipemia, prediabetes, DM2, y asma. Hasta la fecha no se han descrito en nuestro medio DM tipo 2 en la infancia asociada a obesidad.

#### Objetivo:

Estudiar dentro de nuestra cohorte de niños obesos seguidos en el Hospital la prevalencia de RI y DM tipo 2.

#### Material y Métodos:

Estudio retrospectivo de la cohorte de niños obesos de la Consulta (2000-12). IMC > P97 (Orbegozo 2004). Realización de TTOG (criterios ADA) y criterios de la IFD 2007 de SM. Estadístico descriptivo IBM SPSS 18.0

#### Resultados:

250 casos inicialmente seleccionados. 54 % (n=135) niñas 46% (n=115) niños. Edad primera consulta:

10.1  $\pm$  2,2 (6-17). Peso y talla al nacimiento: 92% PAEG, 2,7% PEG, 5,4% MEG. IMC (Kg/m<sup>2</sup>) media Z-score +2.8, con DS 0.75 [2-8.5]. Tanner I (61%); T2-4 (35%) T5 (4%). Obesidad grado I (44%), grado II (46%), grado III (7%) severa/mórbida (3%). TTOG intolerantes 30/250 (12%), criterios SM 12/250 (5%) y DM tipo 2 2/250 (0.8%). Descripción casos (se aporta iconografía)

Caso 1: ♂ 12a7m. X-fragil (+). PEG disarmónico. Debut glucosa 580 mgr/dl Insulinemia 29 mcU/ml HbA1c: 11,8%. HLA DR3/DR4 (-/-). Ac GAD/IAA (-) Requiere insulinoterapia intensiva (glargina-lispro) + metformina. IMC inicial +4.3 SDS. Pérdida de peso a +2.2 SDS. Actual tratamiento ejercicio + metformina.

Caso 2: ♀ 13<sup>a</sup>8m. PEG disarmónico. Debut glucosa 385 mgr/dl Insulinemia 33 mcU/ml HbA1c: 10.6%. Requiere insulinoterapia intensiva (glargina-glisulide) + metformina. HLA DR3/DR4 (-/-). Ac GAD/IAA (-) IMC inicial +3.4 SDS. Pérdida de peso a +2.8 SDS. Actual tratamiento ejercicio + metformina + ensayo liraglutide.

#### Conclusiones:

La obesidad infantil en nuestro medio ha alcanzado tal prevalencia e intensidad que da a lugar a casos de DM tipo 2, ya descritos en otros colectivos de edad y regiones.

#### P1/d2d3-089

### UTILIDAD DE LA PROTEÍNA LIGADORA DE HORMONAS SEXUALES COMO MARCADOR PRECOZ DE INSULINRESISTENCIA EN ADOLESCENTES MUJERES

M. Murillo Valles, M. Granada Ybern, P. Ventura, J. Bel Comós

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Servicio de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica, Barcelona

#### Introducción:

En los últimos años se sugiere que la proteína ligadora de hormonas sexuales (SHBG) podría tener otra función biológica además de regular los niveles de las hormonas sexuales, implicándola en la homeostasis de la glucosa. Estudios clínicos asocian niveles bajos de SHBG con insulinresistencia (IR) sugiriendo una habilidad predictiva de DM2.

#### Objetivo:

Valorar en mujeres adolescentes la relación de la SHBG con marcadores de IR e hiperandrogenismo y el IMC.

#### Metodología:

Estudio observacional transversal sobre una muestra de 30 adolescentes mujeres con edad media de 14,4 años (12-18 años) y 3,1 años de media de

evolución desde menarquia, que consultan por alteraciones menstruales (63%) o hirsutismo (escala de Ferriman-Galwey). Se realizó análisis bioquímico y hormonal en fase folicular del ciclo menstrual. Se descartaron motivos que pudieran alterar el nivel de SHBG. Se consideró significativa  $p < 0,05$ .

#### Resultados:

La media de SHBG fue de  $31 \text{ nmol/L} \pm 16,1 \text{ nmol/L}$  (vn: 32-128 nmol/L). El nivel de SHBG se correlacionó de manera inversa (Rho de Spearman) con el IMC-DE ( $r: -0,61$ ;  $p < 0,01$ ), insulina ( $r: -0,55$ ;  $p < 0,01$ ), índice HOMA ( $r: -0,53$ ;  $p < 0,05$ ), índice de andrógenos libres (FAi) ( $r: -0,81$ ;  $p < 0,01$ ) y grado de hirsutismo ( $r: -0,38$ ;  $p < 0,05$ ). El estudio de regresión lineal múltiple, tras realizarse la transformación logarítmica del SHBG, mostró al índice HOMA como única variable independiente de variabilidad del SHBG ( $p < 0,001$ ).

El 50% de pacientes presentaron sobrepeso u obesidad ( $\text{IMC} > 25$ ). Se separaron a las pacientes en dos grupos según tuvieran normopeso o sobrepeso/obesidad ( $n: 15/15$ ); observándose diferencias significativas (U de Mann-Whitney) en ambos grupos en SHBG ( $39,3 \text{ nmol/L}$  vs  $22,6 \text{ nmol/L}$ ;  $p < 0,005$ ), FAi ( $4,4\%$  vs  $11,1\%$ ;  $p < 0,005$ ) y HOMA ( $2,3$  vs  $5,9$ ;  $p < 0,05$ ).

#### Conclusiones:

Estos resultados sugieren que durante la adolescencia se puede encontrar una relación inversa entre la SHBG con IR, IMC e hiperandrogenismo, con una mayor disminución del SHBG e incremento del HOMA en casos de sobrepeso/obesidad. El hecho de que el HOMA se comportase como factor independiente de variabilidad de la SHBG avalaría la hipótesis de esta hormona pudiera ser un marcador precoz de IR.

#### P1/d2d3-090

##### OBESIDAD Y DIABETES A PROPÓSITO DE UN CASO

Cerdan Oncala, R. Ruiz Cano, M.LI. Gonzalez Castillo, M. Doyle Sanchez, L. Garcia Villaescusa, A. Saez Sanchez

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (CHUAB)

#### Introducción:

El aumento de la obesidad ha incrementado en algunos países, los casos de DM tipo 2 en edad pediátrica. Estos pacientes tienen un riesgo mayor de padecer complicaciones que los adultos con DM2. Presentamos el caso de una paciente con obesidad y diagnóstico de diabetes.

#### Caso clínico:

Niña de 10 años que presenta hiperglucemia en

ayunas. Asocia polidipsia sin otra clínica. Antecedentes familiares de DM tipo 2 en rama paterna y hermano con DM tipo I. No otros antecedentes de interés.

En la exploración presenta obesidad troncular, con IMC de 28,3; (+4 SDS). Perímetro de cintura  $> p97$ . Resto normal.

Se completa estudio con test de tolerancia oral de glucosa que muestra una glucemia a los 120 min de 200 mg/dl. HbA1C 6,6%, insulina basal 41.4 microU/ml, peptido C 0,9 ng/ml, autoinmunidad negativa, incluyendo ac antiinsulina, anticélulas beta, y antiGAD. Análisis genético para diabetes tipo MODY 2 y 3 negativo.

Se insiste en la realización de dieta y ejercicio, iniciando tratamiento con Metformina. Control evolutivo, con disminución de IMC y HbA1c  $< 7\%$ . Tras cinco años de seguimiento, presenta clínica cardinal, glucemia  $> 200$  en ayunas y HbA1c 13.3%, por lo que iniciamos insulinoterapia. Tras 2 meses de tratamiento; asintomática con cifras aceptables de glucemia y HbA1c 7.4%

#### Conclusión:

Aunque la epidemia de obesidad infantil está produciendo un aumento de DM tipo II, en nuestro país representa una forma minoritaria. La evolución hacia la necesidad de insulinoterapia, al contrario que en adultos, es más rápida, como en el caso de nuestra paciente.

#### P1/d2d3-091

##### MUTACION EN EL GEN DE LA INSULINA; UNA RARA CAUSA DE DIABETES NEONATAL PERSISTENTE

MM. Roman del Rio<sup>1</sup>, B. Jimenez Crespo<sup>2</sup>, C. Perez Serralvo<sup>2</sup>, D. Mora Navarro<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Costa de La Luz, Huelva. <sup>(2)</sup> Hospital Juan Ramon Jimenez, Huelva

#### Introducción:

La diabetes neonatal (DN) se caracteriza por la aparición en el primer mes de vida de hiperglucemia que precisa insulina durante al menos 2 semanas. La incidencia estimada es 1/400.000 RN.

#### Caso clínico:

Neonato de 24 días de vida remitido a nuestro centro desde hospital comarcal por objetivarse hiperglucemia moderada en contexto de proceso febril. AP: RNT 40 semanas, oligoamnios en tercer trimestre, PN 2420 (P2, -2DS) Longitud 45cms (Evolución: A su ingreso se inicia tratamiento con insulina rápida iv a 0.01U/Kg/h precisando aportes hasta 0.09U/Kg/h durante 12 días. En los días su-

cesivos se inicia insulina subcutánea (inicialmente detemir a 0.15UI/Kg/d). Ante la sospecha de DN se solicita estudio genético que mostro una mutación no descrita previamente en heterocigosis en el exon 2 del gen de la insulina (INS) (c.128G>A) (p.Cys43Tyr) que no fue evidenciada en ninguno de los progenitores. Actualmente la paciente tiene 13 meses y presenta un adecuado control metabólico (ultima HbA1C 7.8%) con escasas hipoglucemias y buen desarrollo psicomotor. Recibe tratamiento con insulina subcutánea (detemir en 2 dosis y AAR) a 0.4UI/Kg/d

#### Conclusiones:

- La diabetes neonatal persistente es una entidad poco frecuente que cursa con hiperglucemia crónica severa debida a insulinoopenia no autoinmune que se diagnostica en el primer mes de vida
- El retraso del crecimiento intrauterino suele ser un dato frecuente en neonatos con diabetes neonatal persistente lo que sugiere un importante rol de la insulina en el desarrollo fetal.
- El estudio genético en la diabetes neonatal juega un papel primordial de cara a decidir el tratamiento mas adecuado y/o consejo genético.
- No existe un consenso claro en cuanto a manejo terapéutico (tipo insulina y pautas) a utilizar en pacientes con DNP debidas a mutación en el gen INS debido a su escasa frecuencia.

#### P1/d2d3-092

### PREVALENCIA DE LAS MUTACIONES GCK Y HNF1A EN UNA COHORTE DE NIÑOS ESPAÑOLES DIAGNOSTICADOS DE DIABETES MONOGENICA

J. Guerrero-Fernández <sup>1</sup>, A.C. Barreda Bonis <sup>1</sup>, L. Salamanca Fresno <sup>1</sup>, A. Gómez Núñez <sup>2</sup>, I. González Casado <sup>1</sup>, A. Campos Barros <sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario La Paz, Servicio de Endocrinología Pediátrica, Madrid. <sup>(2)</sup> INGEMM, IdiPAZ, UAM y CIBERER (U753), Instituto Carlos III, Hospital Universitario La Paz, Madrid

#### Introducción:

El diagnóstico de la diabetes monogénica tipo MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) está basado en criterios clínicos: aparición temprana, hiperglucemia no insulino dependiente, ausencia de autoinmunidad y herencia dominante.

#### Objetivos:

Establecer la correlación genotipo-fenotipo en una cohorte de pacientes pediátricos diagnosticados de diabetes tipo MODY.

#### Pacientes y Métodos:

Recogida retrospectiva de pacientes pediátricos menores de 18 años con el diagnóstico de hiper-

glucemia en cualquiera de sus formas y que cumplían los criterios clínicos de MODY. En todos ellos se analizaron, mediante HMR (*High Resolution Melting*) y secuenciación, las secuencias codificantes y reguladoras conocidas de los genes GCK y HNF1A, y se revisaron las historias clínicas.

#### Resultados:

Se detectaron mutaciones en 18/59 casos (25,4%), 15 de los cuales (83%) se correspondían con alteraciones en GCK (dos de ellas no descritas previamente), y 3/59 (16%) en HNF1A. La historia familiar de hiperglucemia estaba presente en todos los casos, en al menos 2 generaciones y con un mínimo de 3 miembros afectados. El antecedente de diabetes gestacional se recogió en el 44,4 % de los casos. Ninguno de los probandos tuvo hipoglucemia o diabetes neonatal. El peso neonatal promedio y la altura fueron de 2.900g (0.4 DE) y 47,7 cm (0.8 DE) respectivamente. Al momento del diagnóstico se recogieron los siguientes datos: IMC en  $0,13 \pm 0,94$  DE, HbA1c media de  $6,1 \pm 0,7$  %, péptido C  $1,3 \pm 0,7$  ng/ml, insulina / glucosa de  $0,25 \pm 0,20$  y HOMA de  $1,53 \pm 1,44$ . La sobrecarga oral de glucosa reveló hiperglucemia en ayunas en el 18,7%, alteración de tolerancia a la glucosa en el 6,3 % de los pacientes y ambas en el 43,8 %. En todos los casos la autoinmunidad resultó negativa y la necesidad de insulina solo se constató en un caso con mutación en HNF1A (p.Arg229Gln, exón 3).

#### Conclusiones:

Al igual que en otros estudios, las mutaciones en GCK representan mas del 75% de los casos de diabetes MODY en la población española. De igual forma, ninguno de los pacientes presentó complicaciones diabéticas asociadas hasta el momento.

#### P1/d2d3-093

### ¿LA IMPORTANCIA DE MONITORIZAR PERFIL GLUCÉMICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS TRATADOS CON L-ASPARRAGINASA?

E. Pozo García, I. Hernandez Sanjuan, M. Rivero Falero, C. Tripodi, J.M. Rial Rodriguez, C. Notario Mc Donnell

Servicio de Hematología del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife

#### Introducción:

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la leucemia aguda más frecuente en la infancia. Con una tasa de curación de hasta el 75% de los casos el tratamiento consiste en una fase de inducción, consolidación y mantenimiento. En la fase de inducción es frecuente el uso de corticoides y quimioterápicos, como L- asparraginasa, que producen resistencia a la insulina a nivel periférico y disminuyen

la secreción de insulina pancreática así como el número de receptores de insulina respectivamente. Por todo ello es necesaria una adecuada monitorización del perfil glucémico en estos pacientes y un tratamiento precoz para mejorar el control metabólico.

#### Caso clínico:

Mujer de 134/12 años diagnosticada de LLA. Al ingreso peso 45 Kgs (p25-50), Talla 152 cms(p10-25). IMC 19,4 kg/m<sup>2</sup> (p25-50). Tanner: A2M3P3. Menarquia a los 12 años. Tras 5 días del inicio de la fase de inducción con dexametasona y L-asparaginasa endovenosa comienza con pérdida de peso de hasta 4 kilos, poliuria y polidipsia constatándose hiperglucemias en ayunas (máxima 343 mg/dl), hemoglobina glicosilada 7,5% y fructosamina 382 micromol/L. Dado que presenta glucemias capilares >450 mg/dl con cetonemia positiva (sin acidosis) inicia tratamiento con insulina regular endovenosa (máxima 0,2UI/kg/h) para posteriormente cambiar a pauta en múltiples dosis con insulina basal y análogos de acción rápida subcutánea (máxima 0,9 UI/Kg/día).

Precisa 3 meses insulino terapia subcutánea y tras normalización glucémica se retira progresivamente con adecuado control metabólico. Al alta anticuerpos frente a decarboxilasa del ácido glutámico y frente a proteína tirosina fosfatasa negativos.

#### Conclusiones:

Es ya conocido los mecanismos por los que agentes quimioterápicos como L-asparaginasa y corticoides producen hiperglucemia en los pacientes afectos de Leucemia Linfoblástica Aguda por lo que debemos monitorizar el perfil glucémico a dichos pacientes. Dado las cifras de glucemias de nuestra paciente comenzamos tratamiento con insulina endovenosa para luego cambiar a pauta en múltiples dosis de insulina subcutánea, con duración máxima de 3 meses. Según la literatura el uso de metformina es segura y efectiva en la edad pediátrica, así reduciríamos el uso de insulina y sus complicaciones asociadas.

#### P1/d2d3-094

### SÍNDROME DE INSULINORESISTENCIA TIPO A DEBIDO A MUTACIÓN DEL GEN DEL RECEPTOR DE INSULINA

P. Ros Pérez<sup>1</sup>, E. Colino<sup>1</sup>, N. Lacámara<sup>1</sup>, V. Grasso<sup>2</sup>, F. Barbetti<sup>3</sup>, J. Argente<sup>4</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid. <sup>(2)</sup> Bambino Gesù Childrens Hospital, IRCCS, Rome, Italy. <sup>(3)</sup> Department of Experimental Medicine and Surgery, University of Tor Vergata, Rome, Italy. <sup>(4)</sup> Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Investigación la Princesa,

Universidad Autónoma de Madrid, CIBERobn, Madrid

#### Introducción:

Los síndromes monogénicos de insulino-resistencia sin lipodistrofia son infrecuentes. Se caracterizan por un amplio espectro fenotípico, incluyendo: síndromes de Donohue (leprechaunismo), Rabson-Mendenhall e insulino-resistencia Tipo A. Presentamos un caso de resistencia a la insulina tipo A, debido a una mutación en el exón 19 del gen del receptor de insulina (INS-R). Destacamos la correlación genotipo-fenotipo, así como la dificultad del manejo terapéutico y morbilidad asociada.

#### Paciente y Métodos:

Adolescente de 12 años y 8 meses remitida por hiperinsulinismo basal (231 µUI/ml). Natural de China y adoptada a los 9 meses de edad, sin antecedentes familiares ni personales. Refería episodios compatibles con hipoglucemias cuando espaciaba la ingesta (> 3-4horas), con recuperación inmediata tras la ingesta sin constar. No asociaba clínica cardinal de diabetes. Inició la pubertad a los 10 años con progresión normal y sangrado vaginal único a los 11,6/12 años, con amenorrea secundaria posterior. En el examen físico destacó: talla de 160 cm (+ 0,7 DE), peso de 58,8 Kg (+0,8 DE) e IMC de 22,9 kg/m<sup>2</sup> (+ 1,2 DE). Acantosis nigricans manifiesta en cuello, axilas e ingles, estadio puberal Tanner IV-V con clitoromegalia e hipoplasia mamaria bilateral. Sin hirsutismo, hipertrofia muscular ni lesiones en mucosa oral. En la analítica se objetivó una glucemia e insulinemia basal de 95 mg/dl y 266 µUI/ml, respectivamente, así como hiperandrogenismo ovárico y criterios de diabetes en la SOG y HbA1c (Tabla 1). Se estudiaron los 22 exones del gen INS-R mediante secuenciación directa (3700 ABI). Se detectó una mutación, en heterocigosis, en el residuo 1131 (1158 incluyendo el péptido señal) del dominio tirosín quinasa (exón 19), ya descrita como patogénica y crucial para la actividad catalítica del INS-R. Se inició tratamiento con metformina con respuesta inicial parcial, tanto del control glucémico como del hiperandrogenismo.

Tabla 1: determinaciones analíticas

	BASAL	SOG* (120 min)
▪ Glucemia (mg/dl)	95 /70	272
▪ Glicohemoglobina (VN % : 4,5 – 6,3 ) (VN IFCC: 25.7 - 45.4 mmol/mol )	6,5 (IFCC: 47)	
▪ Insulinemia (µUI/ml) (VN: 0 - 25)	257/266	1772
▪ Testosterona total (VN 14-76 ng/dl)	349	
▪ Índice andrógenos libres (VN < 4,5)	49,8	
▪ Δ4Androstendiona (VN 0,4-3,3 ng/ml)	> 10 (0,4-3,3)	
▪ 17 OH Progesterona (VN< 2 ng/l)	2,13	
▪ DHEAS (VN 35-430 mcg/dl)	55,21	
▪ SHBG (VN 18-114 nmol/L)	24,3	
▪ FSH (mU/ml) & LH (mU/ml) & 17βEstradiol (pg/ml)	2,7 & 6,4 & 44	

\*SOG: sobrecarga oral de glucosa (75g)

### Consideraciones finales:

- 1.- Se destaca la elevada morbilidad del síndrome de resistencia a la insulina tipo A, así como la ausencia de una terapia satisfactoria.
- 2.- El estudio molecular informa del pronóstico y la supervivencia, factores ligados a la función residual del receptor.

### P1/d2d3-095

#### LECCIONES DE LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA INTERSTICIAL (MCGI) EN EL CONTROL GLUCÉMICO DE LA DIABETES NEONATAL EN TRATAMIENTO CON SULFONILUREAS

MA. Santos Mata<sup>1</sup>, A. M. Lechuga Sancho<sup>2</sup>, N. Martínez Espinosa<sup>3</sup>, L. Castaño González<sup>4</sup>, F.J. Macías Lopez<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital SAS Jerez. *Pediatría, Jerez de la Frontera, Cádiz.* <sup>(2)</sup> Hospital Puerta del Mar. *Cádiz.* <sup>(3)</sup> C.S; San Benito, Jerez de la Frontera. <sup>(4)</sup> Hospital de Cruces, Barakaldo

#### Introducción:

El tratamiento de la diabetes neonatal sensible a sulfonilureas, es su administración en dos o tres dosis diarias. Dicho tratamiento mejora y facilita su control, pero no evita oscilaciones glucémicas que frecuentemente pasan inadvertidas.

#### Objetivo:

Comparar la administración de sulfonilureas en dos o tres dosis diarias, y con su administración una hora antes de la ingesta.

#### Paciente y Métodos:

Paciente varón con 8 meses diagnosticado de DN por mutación en heterocigosis del exón 1 del gen KCNJ11 (p.Arg201His, c602G>A). Se monitorizó la glucemia intersticial mediante el sensor ciego iPRO2 durante 7 días con cada una de las modalidades de posología, sin variar la dosis diaria/kg. Comparamos el número total de hiperglucemias y el área de la curva por encima de 140 mg/dl, el número total de hipoglucemias, y el área bajo la curva por debajo de 70 mg/dl, y los rangos de glucemia diaria como indicador de la variabilidad glucémica. Las lecturas de sensores se realizaron con al menos 2 meses de separación entre una y otra, y se compararon solo cuando a lo largo de la semana había un número superior a 1500 lecturas, con al menos 3 calibraciones/día.

#### Resultados:

En nuestro paciente, manteniendo una HbA1c entre 5,5 y 5,7%, la dosificación en tres dosis diarias, disminuye los episodios de hipoglucemias, pero no modifica significativamente las hiperglucemias, que ocurren principalmente en el periodo postprandial. Su administración en tres dosis, una hora antes de

las principales comidas, disminuye significativamente las hiperglucemias (en número y duración) ( $p=0.0029$ ), erradica totalmente las hipoglucemias (ninguna hipoglucemia en los 7 días de monitorización), y mejora significativamente la variabilidad glucémica ( $p=0.017$ ).

#### Conclusiones:

En los pacientes con DN en tratamiento con sulfonilureas, las cifras de HbA1c, no son el mejor indicador de control glucémico.

La administración de sulfonilureas en tres dosis disminuye significativamente las hipoglucemias, y si se administran una hora antes de la ingesta, las erradica.

La administración de sulfonilureas en tres dosis solo ayuda a disminuir las hiperglucemias si se administran una hora antes de la ingesta

La administración de sulfonilureas una hora antes de la ingesta disminuye significativamente la variabilidad glucémica diaria

### P1/d2d3-096

#### SÍNDROME DE DONOHUE, A PROPÓSITO DE UN CASO

A. Vela Desojo, M. Ortiz Espejo, R. Martínez Salazar, A. Rodríguez Estévez, L. Castaño González, I. Rica Echevarría

Hospital Universitario de Cruces, UPV/EHU, CIBERER, Barakaldo, Vizcaya

El síndrome de Donohue es una enfermedad autosómica recesiva producida por mutaciones en el gen del receptor de la insulina (gen INSR). La mayoría de los pacientes mueren antes del año de vida.

#### Caso clínico:

Niña de 3 años afecta de este síndrome cuya situación actual es estable. Embarazo sin problemas. Cesárea por falta de progresión del parto. PN: 2070 gr. Al mes hipertrofia de clítoris y lanugo. Estudio de hiperandrogenismo normal.

A los 8 meses remitida a neurología por hipotonía, refieren fenotipo toscó. Entre los 10 y 11 meses comienza con varios ingresos de larga duración en UCIP por bronquiolitis. Fenotipo: hipertricosis generalizada, mamilas hipertróficas, clitoromegalia, acantosis nígricans, abdomen globuloso, laxitud. Analíticamente hipoglucemias alternando con hiperglucemias, con valores muy elevados de Insulina (168-11430  $\mu$ U/ml) y péptido C (3-250 ng/ml). Tras poner presión positiva nocturna cesan los ingresos. A los 11 meses se palpa masa abdominal y se realiza ecografía en la que se objetiva aumento del

tamaño de ambos ovarios (7,2-60,6 cc). Primera dentición precoz con esmalte dentario defectuoso.

A los 10 meses se realiza estudio del gen INSR. La paciente presentó una heterocigosis combinada en los exones 2 y 3 consistente en c.[425G>A];[c.877T>C]. Ninguna de las alteraciones había sido descrita previamente. A los padres, abuela y tíos paternos portadores se les ha realizado estudio con sobrecarga oral de glucosa y estudio del perfil lipídico siendo normales en todos.

Escaso panículo adiposo y talla baja pero el crecimiento es mantenido y aumento en la maduración ósea en más de un año

El fenotipo no ha variado desde los 10 meses de vida. Desde el punto de vista metabólico está estable sin requerir ninguna intervención terapéutica, anda, manipula correctamente.

#### Comentarios:

- Es una patología rara pero es importante conocerla para llegar al diagnóstico y confirmación genética.
- Creemos que la asistencia respiratoria en los primeros meses ha jugado un papel fundamental en el hecho de que siga viva a los 3 años de edad.
- A pesar de la alteración del receptor los niveles elevados de insulina son los responsables de muchas características de la enfermedad.

#### P1/d2d3-097

### DIABETES TIPO MODY 2 DE DIAGNÓSTICO PRECOZ Y EXÓSTOSIS MÚLTIPLE HEREDITARIA

MM: Hawkins Solís, A. Alcalde de Alvaré, J. Yebra Yebra, M. Royo Gómez, A. Sancho Martínez, M. Pacheco Cummani

Hospital Infanta Sofía San Sebastián de los Reyes, Madrid

En la diabetes MODY los pacientes suelen tener una edad al debut menor de 25 años, su herencia es autosómica dominante y no necesitan insulina en los 5 años posteriores al diagnóstico. Existen 7 genes implicados. En la diabetes MODY 2 el defecto se encuentra en el gen de la glucokinasa que provocan menor actividad fosforiladora. Raramente presenta síntomas y no necesita tratamiento específico, excepto en el embarazo. Presentan una secreción de insulina en respuesta a glucosa retardada y un menor incremento de glucógeno hepático.

Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de Diabetes tipo Mody 2 en el primer año de vida que presenta asociada una Exostosis Múltiple Hereditaria.

#### Caso clínico:

Embarazo y Parto normales.

EG 39+2 s. PRN 3150 gr. LRN 48 cm. PCRN 35.5 cm. Madre 22 años. Osteocondromatosis múltiple. Mutación p.Leu656Serfs\*2 gen EXT1 (exostosis múltiple hereditaria)

Diabetes Mody tipo 2 (desde los 20 años) insulina durante el embarazo. Mutación c1270C>T (pHys-424Tyr en el exon 10 de la glucokinasa).

Hipotiroidismo subclínico autoinmune.

Abuela materna Diabetes tipo 2, estudio genético no compatible con MODY, tratamiento con ADO.

Hermanos de la madre, no diabetes ni genética de Mody.

1 mes: Glucosa 106 mg/dl HbA1c 4.7 % Insulina 1.61 µUI/ml Péptido C 0.19 ng/ml Ac. Antimicrosomales 75.30 UI/ml anti GAD Positivo (5.75 U/ml) anti Insulina Negativo U/ml anti células beta de los islotes pancreáticos Positivo. Mutación c.659G >T (p.Cys220Phe) en heterocigosis en el gen GCK.

12 meses: HbA1c 6.4 % Insulina 0.98 µUI/ml Péptido C 0.38 ng/ml anti GAD negativo anti Insulina negativo, anti células beta de los islotes pancreáticos Positivo tenue.

SOG: Glucosa basal 171 mg/dl, Glucosa 30´ 180 mg/dl, Glucosa 60´ 191 mg/dl, Glucosa 120 164 mg/dl, Insulina 30´ 11.99, 60 min 11.20, 120 11.9 µUI/ml.

16 meses: Glucosa 109 mg/dl Insulina 1.96 µUI/ml Péptido C 0.33 ng/ml Ac. Antitiroideos y Ac Antimicrosomales negativos

Ac. anti gliadina negativo, ATG negativo, anti GAD negativo, anti insulina negativo, anti células beta de los islotes pancreáticos positivo débil.

Mutación p.Leu656Serfs\*2 gen EXT1 (exostosis múltiple hereditaria).

Se trata con dieta exenta de azúcares refinados y posteriormente dieta por raciones. Mantiene glucemias 100 -142 mg/dl.

#### P1/d2d3-098

### SÍNDROME DE PEARSON Y ENDOCRINOPATÍA ASOCIADA

L.Salamanca Fresno <sup>1</sup>, F. J. Rodríguez Contreras <sup>1</sup>, A. C. Barreda Bonis <sup>1</sup>, J. Guerrero Fernández <sup>1</sup>, F. J. Climent Alcalá <sup>2</sup>, I. González Casado <sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario La Paz, Servicio de Endocrinología Pediátrica, Madrid. <sup>(2)</sup>Hospital Universitario La Paz, Servicio de Pediatría General y Patología Crónica, Madrid

#### Introducción:

Las alteraciones del DNA mitocondrial, como los síndromes de Pearson y Kearns-Sayre, presentan

cuadros clínicos solapados y pueden asociar endocrinopatía, aunque rara vez al inicio del cuadro. Se describe un caso de síndrome de Pearson que desarrolla dos endocrinopatías poco frecuentes: insuficiencia suprarrenal y diabetes mellitus.

#### *Caso clínico:*

Varón diagnosticado en periodo neonatal de anemia sideroblástica, trombopenia, neutropenia e hiperlactacidemia mantenida. Desarrolla tubulopatía de Fanconi, insuficiencia pancreática exocrina, hipertransaminasemia, colestasis, así como retraso motor y ponderoestatural llamativo. Se demostró la presencia de una delección de DNA mitocondrial de 6 Kb, siendo diagnosticado de síndrome de Pearson. Como alteraciones endocrinas presenta transitoriamente hipoparatiroidismo con normocalcemia, hipertirotoxicidad y niveles disminuidos de IGF-1 e IGFBP-3.

A los 3 años comienza con cuadro de insuficiencia suprarrenal primaria, con anticuerpos antiadrenales negativos, que precisa tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y 9 $\alpha$ -fluorhidrocortisona. 6 meses después se detectan cifras mantenidas de glucemia pre y postprandial en rango de diabetes. Anticuerpos anti-IA2 y anti-GAD65 negativos, HbA1c 6,2%.

Presenta una gran sensibilidad a la insulina, con hipoglucemias frecuentes y severas tras dosis mínimas de análogos de acción rápida, por lo que se maneja exclusivamente con dosis bajas de análogos de acción lenta, logrando aceptable control glucémico.

#### *Discusión:*

Muy pocos casos de síndrome de Pearson desarrollan diabetes mellitus, probablemente porque pocos superan la primera infancia. Otra enfermedad del DNA mitocondrial, el síndrome de Kearns-Sayre, incluye más frecuentemente diabetes e insuficiencia suprarrenal. Los casos de síndrome de Pearson que superan los primeros años suelen desarrollar progresivamente signos y síntomas de síndrome de Kearns-Sayre.

## **Metabolismo y Nutrición**

### **P1/d2d3-099**

#### **OBESIDAD MÓRBIDA Y ESCASA PROGRESIÓN DE VOLUMEN TESTICULAR**

MP. Bahillo Curieses <sup>1</sup>, F. Hermoso López <sup>2</sup>, G. Díaz Soto <sup>1</sup>, P.J. Agón Banzo <sup>1</sup>, E. Ortega Vicente <sup>1</sup>, L.M. Fiqueroa Ospina <sup>1</sup>

(<sup>1</sup>) Servicio Pediatría.Endocrinología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario Valladolid, Valladolid.

(<sup>2</sup>) Servicio de Endocrinología, HCUV, Valladolid

#### *Introducción:*

La obesidad infantil se asocia a diversas complicaciones que pueden perpetuarse en la edad adulta. Es un hecho conocido que la obesidad reduce los niveles de testosterona en varones adultos a través de varios mecanismos, siendo la obesidad por sí misma una causa conocida de hipogonadismo secundario.

#### *Caso clínico:*

Paciente de 13 años 5 meses con obesidad (IMC 42,82 kg/m<sup>2</sup>), de instauración progresiva desde los 6 años. Antecedentes familiares: Padre IMC 37 kg/m<sup>2</sup>, diabetes 2 e hipertensión arterial. Madre IMC 19,85 kg/m<sup>2</sup>. Múltiples antecedentes de obesidad. Exploración física: Peso 123,3 kg, talla 169,7 cm (+1.1 DS), IMC 42,82 kg/m<sup>2</sup>(+7 DS), perímetro cintura 132 cm, perímetro cadera 131 cm, TA 131/63. Acanthosis *nigricans* axilar y cervical, estrías abdominales, acné facial, adipomastia, genitales externos testículos 8 cc, vello pubiano estadio III, resto normal. Exploraciones complementarias: Hemograma normal. Bioquímica sanguínea: ácido úrico 7,6 mg/dl, resto normal. S.O.G glucemias normales, insulina basal 20 uU/ml, pico 127,90 uU/ml, a los 120 minutos 70.85 uU/ml. HbA1c 5,6 %. TSH, T4 libre, cortisol, ACTH normales. Evolución. Realización inicial de tratamiento dietético establecido y ejercicio físico, con reducción de IMC a 37,7 kg/m<sup>2</sup> al año, edad ósea de 15 años 4 meses (E.c. 13 años 10 meses), con testes mantenidos en 10-12 cc, vello III-IV, pene 11 cm, ritmo de crecimiento 0,89 cm/año. Olfato normal. Se realiza test LHRH con LH basal 3,64 mUI/ml, pico 56.76 mUI/ml, FSH basal 3,83 mUI/ml, pico 12,04 mUI/ml, cariotipo 46 XY, testosterona total 2,42 ng/ml, androstenediona 4 ng/ml, 17 OH progesterona, DHEAS, IGF-1 normales, estradiol 9 pg/ml. Al año y medio de seguimiento: recaída de peso con IMC 40 kg/m<sup>2</sup>, testes 10-12 cc, vello IV, ritmo de crecimiento 0,2 cm/año. LH basal 5,63 mUI/ml, FSH basal 4,46 mUI/ml, PRL basal normal. Testosterona total 2,25 ng/ml, estradiol 13,42 pg/ml, Androstenediona 2,73 ng/ml.

#### *Conclusiones:*

La obesidad masculina se asocia a niveles bajos de testosterona plasmática, existiendo una asociación entre testosterona plasmática y sensibilidad a insulina y entre IMC y testosterona. El hipogonadismo secundario a obesidad mórbida se ha asociado a varios mecanismos y puede ser reversible con la pérdida ponderal.

### **P1/d2d3-100**

#### **PROYECTO DE PREVENCIÓN DE LA OBESIDAD INFANTIL**

JM. Rodríguez Lara <sup>1</sup>, C. Marzo Duque <sup>1</sup>, M.J. Asencio Marchante <sup>2</sup>, A. Buj <sup>2</sup>, C. Sánchez Garre <sup>3</sup>, N. Sanz Marcos <sup>4</sup>

(1) ICS.CAP Creu Alta, Sabadell, Barcelona. (2) CST. CAP Sant Llatze, Terrassa, Barcelona. (3) CST, Hospital de Terrassa, Terrassa, Barcelona. (4) Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona

#### *Introducción y Objetivos:*

La obesidad es una enfermedad frecuente, progresiva, costosa y nada equitativa. En España, el estudio ALADINO del año 2011 en niños y niñas de 6 a 9,9 años, muestra que la prevalencia de sobrepeso en niños es 26,3% y en niñas del 25,9% y en obesidad se encuentra en un 22% y un 16.2% respectivamente.

El objetivo del estudio es valorar la capacidad del Score POIM 2013© para predecir que neonatos tendrán un mayor riesgo de ser obesos durante la infancia.

#### *Métodos:*

Se está aplicando el POIM 2013 a los neonatos sanos de dos CAPs de Barcelona. El Score se calcula puntuando tres secciones: 1) Características socioculturales de la familia(4-27):el tipo de familia, nivel de formación académica de ambos padres, tipo de trabajo de los padres, presencia de hábitos tóxicos, sociopatías, enfermedades familiares, etc., 2) Características del periodo gestacional (1-7): patología durante la gestación, incremento ponderal y 3) Características del nacimiento (1-4), peso del neonato en DS según edad gestacional y sexo. Los neonatos se dividen en dos grupos, y de forma aleatoria, a uno de ellos se les ofrece los cuidados habituales del recién nacido sano y al otro grupo se añaden unas intervenciones seriadas (preclínicas y proactivas) adecuadas a cada edad. La valoración final será al cuarto año de vida.

#### *Resultados:*

Se han recogidos 96 recién nacidos sanos (59.8% varones) con un peso medio de  $3.323 \pm 0.416$  g. La media del Score ha sido de  $11.4 \pm 3.4$  y separadamente 1) sociocultural  $8.7 \pm 3.1$ . 2) gestacional  $2.2 \pm 0.08$  y neonatal  $0.6 \pm 0.1$ . NO se han encontrado relaciones entre el Score total y las características familiares, ni entre el Score total y el peso al nacimiento.

#### *Conclusiones:*

Este estudio preliminar es el primero que relaciona un nuevo SCORE con factores determinantes de obesidad. La obesidad infantil NO se puede predecir en el momento de nacer, sino que se va instaurando en los primeros años de vida. Por lo tanto es en estos primeros tres años de vida, "Lo antes posible" que vamos a realizar las intervenciones Proactivas y Preclínicas.

#### **P1/d2d3-101**

#### **EVALUACIÓN DE LA ATENCIÓN A NIÑOS OBE-SOS EN UN HOSPITAL TERCIARIO**

A. Garza Espí, C. Fuertes Rodrigo, P. Díaz Fernandez, M. Ferrer Lozano, G. Lou Frances, J.I. Labarta Aizpún

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

#### *Introducción y objetivos:*

Identificar la evolución clínica y analítica en niños obesos controlados ambulatoriamente al inicio, a los 6 y 12 meses de haber comenzado el seguimiento en consultas especializadas.

#### *Material y Métodos:*

Estudio retrospectivo con una muestra de 74 pacientes derivados a la consulta preferentemente dedicada a la obesidad en la Unidad de Endocrinología Pediátrica de un Hospital terciario entre los años 2010 y 2011. A partir de la historia clínica se han obtenido datos clínicos y analíticos realizando controles tras haber iniciado un tratamiento orientado al cambio de estilo de vida.

#### *Resultados:*

La edad media de los 74 pacientes fue de  $12,12 \pm 2,1$  años, con un inicio medio de la obesidad a los 7.1 años, con un Índice de masa corporal (IMC) inicial de  $29,79 \pm 4.1$  kg/m<sup>2</sup>(+ 2,9 SDS). El 86,5% de los pacientes presentaban antecedentes de obesidad en los padres. Al inicio de los controles presentaban cifras de insulínemia basal superiores a 15  $\mu$ UI/mL el 93%, y un 63% índice HOMA >3, disminuyendo dichos porcentajes a los 12 meses sin objetivar diferencias significativas. Ninguno de nuestros pacientes cumplía criterios completos de síndrome metabólico en la edad pediátrica, pero un 70% presentaban alteración en algún criterio. El 54,4% de los pacientes continuaban acudiendo a controles al año de haber iniciado seguimiento, con un descenso significativo del IMC zScore ( $p < 0,000$ ), con respecto de los que no completaron el seguimiento.

#### *Conclusiones:*

La obesidad es hoy la enfermedad crónica más prevalente en la infancia y la adolescencia en nuestro medio, convirtiéndose en uno de los motivos de consulta más frecuentes en la práctica clínica pediátrica y en endocrinología infantil. La base del tratamiento debe implicar el cambio en el estilo de vida en el paciente y en su entorno familiar. Un alto porcentaje de los niños que consultan por obesidad presentan abandono del tratamiento convencional, siendo la adherencia el principal factor predictor de buena respuesta en nuestra serie. Es necesario mejorar dicha adherencia y así optimizar el rendimiento de la terapia, para disminuir el riesgo de futuras complicaciones debidas a la obesidad.

### P1/d2d3-102

#### INFLUENCIA DEL IMC DE LOS PADRES EN EL ÉXITO Y LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD EN NIÑOS OBESOS

L. Regueras Santos<sup>1</sup>, A. Díaz Moro<sup>2</sup>, C. Iglesias Blazquez<sup>1</sup>, R. Quiroga Gonzalez<sup>1</sup>, L.M. Rodriguez Fernandez<sup>1</sup>, J.A. De Paz Fernandez<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup> Complejo Asistencial Universitario de León, León.

<sup>(2)</sup> Centro de Salud de Cistierna. León. <sup>(3)</sup> Facultad de Ciencias de la actividad física y el deporte, Universidad de León, León

#### Introducción:

La obesidad en los progenitores es uno de los factores de riesgo de obesidad infantil, debido a la influencia familiar sobre la conducta alimentaria o a factores genéticos.

#### Objetivo:

Conocer si tener progenitores obesos influye en la respuesta y adherencia al tratamiento en niños obesos.

#### Material y Métodos:

Estudio analítico, prospectivo y longitudinal en niños obesos de 4-14 años, procedentes de la consulta de endocrinología infantil. Se determinó su IMC antes y 6 meses después de dar a sus padres pautas higiénico-dietéticas para el tratamiento de la obesidad. Se consideró éxito del tratamiento una disminución de 0,5 DS del IMC y adherencia acudir a la revisión semestral. Se determinó el IMC de los padres para identificarlos como obesos o no obesos (SEEDO). Para comparar las variables cualitativas obtenidas se realizó el test de la chi-cuadrado utilizando el programa estadístico SPSS V.8. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$

#### Resultados:

Se incluyeron en el estudio 100 niños (52 varones), edad media:  $9,9 \pm 2,7$  años y Z-Score del IMC:  $3,11 \pm ,98$ . Eran obesos 41 padres y 38 madres (59% tenían un o los dos progenitores obesos).

No acudieron a revisión 25 niños, el 64% de ellos tenían uno o ambos padres obesos. Si la madre no era obesa, aunque el padre lo fuera, la adherencia era mayor que si los dos padres estaban obesos ( $p=0,03$ ). La adherencia al tratamiento era peor si los dos padres eran obesos que si ninguno de los dos padres lo era ( $p = 0,04$ ).

El tratamiento tuvo éxito en 35 pacientes. Se comprobó que si la madre estaba obesa la posibilidad de éxito era menor que cuando ningún padre lo estaba ( $p=0,04$ ) y que cuando los dos padres lo estaban ( $p=0,05$ )

#### Conclusiones:

Un alto porcentaje de niños obesos tienen padres o madres obesos. La madre tiene gran influencia en

la adherencia de estos niños a las pautas higiénico-dietéticas. Si la madre no es obesa la adherencia al tratamiento es mayor y, si la madre lo es, la probabilidad de éxito es menor

### P1/d2d3-103

#### PSEUDOTUMOR CEREBRI Y OBESIDAD EN NUESTRA POBLACIÓN INFANTIL. ¿ES UNA PATOLOGÍA MÁS FRECUENTE DE LO QUE PENSAMOS?

IP Fernández Viseras, F.J. Macias Lopez, M.A. Santos Mata, S. Rodríguez Lopez, G. Gutiérrez Aguilar, J. Ortiz Tardio

Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera, Cádiz

#### Introducción:

Con el incremento de la pandemia de la obesidad infantil, además de los problemas de salud ya conocidos, observamos que en nuestro medio se ha producido, un aumento de una patología descrita mayormente en adultos y muy poco frecuente en la infancia, como es el Pseudotumor Cerebri.

#### Material y Métodos / objetivos:

Se ha realizado un estudio retrospectivo analizando las características clínicas y evolutivas de 8 pacientes 5 mujeres (62%) y 3 varones (38%) diagnosticados de hipertensión intracraneal benigna, con edades comprendidas entre los 4 y 13 años con una edad media de 10,3 años en los últimos 5 años. El objetivo de nuestra comunicación es analizar los casos de Pseudotumor Cerebri en nuestra población infantil y su relación con la obesidad.

#### Resultados:

Al analizar las características clínicas de los pacientes obesos (62,5% del total), de los cuales 3 fueron mujeres y 2 hombres, encontramos que los antecedentes familiares, personales, desarrollo psicomotor y escolaridad eran normales en todos ellos. Destacar que en ellos las pruebas de resonancia magnética y/o TAC, así como la citoquímica del líquido cefalorraquídeo fue normal en el 100% de los casos, con una presión de salida superior a 25cm de H2O. En la clínica el grupo de los obesos, presentaban (100%) cefaleas, (40%) nauseas y/o vómitos, (100%) pérdida de agudeza visual, (100%) edema de papila bilateral y (20%) estrabismo. Como comorbilidades asociaban (60%) hiperinsulinismo, (20%) tolerancia alterada de la glucosa, (40%) esteatosis hepática y (40%) hipercolesterolemia.

#### Comentarios:

En nuestra población obesa infantil, además de las comorbilidades frecuentes que se asocian, hemos observado un incremento de una patología infrecuente como es el Pseudotumor Cerebri en los últimos 5 años. Se trata de un problema de salud grave

que nos obliga a realizar un diagnóstico precoz y tratamiento inmediato, ya que su complicación más importante puede ser el deterioro de la función visual.

#### P1/d2d3-104

### OBESIDAD INFANTIL. ESTUDIO DEL METABOLISMO FÉRRICO EN NUESTRA POBLACIÓN

IP Fernández Viseras, F.J. Macías Lopez, D. Gómez-Pastrana Durán, B. Ruiz De Zárate Sanz, M.A. Santos Mata, J. Ortiz Tardío

Hospital de Jerez, Cádiz

#### Introducción y objetivo:

Se ha comunicado un riesgo aumentado de déficit de hierro en niños obesos mediado por un aumento de la hepcidina sistémica que disminuye su biodisponibilidad. Como la hepcidina es liberada en parte por el tejido adiposo, el déficit de hierro podría estar en relación con el grado de obesidad central. Nuestro objetivo es analizar el estado del hierro en nuestra población infantil obesa y comprobar su relación con la obesidad central determinada por el perímetro abdominal (PA).

#### Material y Métodos:

Estudio retrospectivo de niños obesos (z-score del IMC>2). Se recogió el PA y en niños mayores de 6 años se calculó su z-score (PAz), según Moreno 1999. Se clasificaron a los pacientes según el grado de alteración del metabolismo del hierro en anemia ferropénica (disminución de la hemoglobina para su edad junto con ferropenia), ferropenia sin anemia (hierro sérico <60 mcg/dl, transferrina 390-410 mcg/dl, saturación <20%) y ferropenia latente (hierro <115 mcg/dl, transferrina 360-390 mcg, saturación <30%). Se estudió la relación de los distintos parámetros del metabolismo del hierro con el IMC y el PA. El análisis de las variables se realizó con el programa SPSS 17.0 considerando una asociación significativa para una p<0.05.

#### Resultados:

Se incluyeron 85 pacientes (44.7% varones), con una edad media de 9.5 años (rango 1-13.7). Se identificó ferropenia latente en 51 pacientes (60%), ferropenia sin anemia en el 28.2%, anemia ferropénica en el 8.2%, siendo normal tan sólo en 3 pacientes. El grado de alteración del metabolismo del hierro tuvo una relación significativa con el PA (p=0.004) y el con el PAz (p=0.0001), pero no con el IMC (p=0.074) ni con el IMCz (p=0.348). Además, se encontró una correlación negativa del PA con el nivel de hierro (r= -0.248; p=0.03) y con la saturación (r= -0.341; p=0.002), y una correlación positiva del PA con la transferrina (r=0.275; p=0.027) y la capacidad de fijación (r=0.226; p=0.049). El IMC sólo tuvo una correlación significativa con la saturación (r= -0.252; p=0.02).

#### Conclusiones:

Encontramos una alta incidencia de alteraciones del metabolismo férrico en nuestra población de niños obesos estando relacionada con el grado de obesidad central.

#### P1/d2d3-105

### ¿SE PUEDE PREDECIR EL RIESGO DE DESARROLLAR OBESIDAD EN LA PRIMERA INFANCIA?

A. De Arriba Muñoz<sup>1</sup>, J. Pascual Terrel<sup>2</sup>, M. De Francisco Ruiz<sup>2</sup>, J. Asín Lafuente<sup>3</sup>, J.I. Labarta Aizpún<sup>1</sup>, I. Martínez Ruiz<sup>4</sup>

(<sup>1</sup>) Unidad Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Infantil Miguel Servet, Zaragoza. (<sup>2</sup>) Goodday Solutions SI, Zaragoza. (<sup>3</sup>) Departamento de Métodos Estadísticos, Universidad de Zaragoza, Zaragoza. (<sup>4</sup>) Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón, Universidad de Zaragoza, Zaragoza

#### Introducción:

Conocer en la población infantil el riesgo de desarrollar obesidad en el futuro es fundamental para poder implantar medidas preventivas y evitar el aumento de prevalencia de la obesidad en la edad adulta.

#### Materiales y Métodos:

Estudio de regresión logística de diferentes variables de composición corporal en una muestra de población normal compuesta por 122 varones y 120 mujeres seguidos longitudinalmente desde el nacimiento hasta la edad adulta. Se han utilizado datos estáticos como sus variaciones en diferentes periodos de tiempo (desde el nacimiento hasta los 3 años, valorados cada 3 meses) de las siguientes variables: peso, talla/longitud, talla sentada, índice de masa corporal (IMC), perímetro abdominal, pliegues grasos, perímetros cefálico/brazo/muslo, diámetro biacromial/bicrestal.

Tabla 1. Fórmula predictiva de desarrollo sobrepeso en mujeres y varones.

$$P(\text{sobrepeso}) = \frac{1}{1 + e^{-(25,4662 \times \text{imc}3 - 19,1074 \times \text{imc}2,75 - 3,3415 \times \text{talla}S1,5 - 10,9374 \times \text{wthip}0 + 2,6447 \times \text{pTri}0,75d025 + 1,6515 \times \text{talla}1,25 - 2,9011 \times \text{pBra}0,25 - 1,5789 \times \text{pCef}0,25 + 4,0726 \times \text{dBia}0,75d075 + 2,5140 \times \text{dBia}2)}}}$$
$$P(\text{sobrepeso}) = \frac{1}{1 + e^{-(27,3543 + 27,9645 \times \text{dBia}0,75d025: \text{dBic}3d025 - 23,7834 \times \text{wthip}0,5d025: \text{talla}S1d025 + 4,8652 \times \text{dBic}1d1 + 12,2667 \times \text{pMus}2,75d025 - 7,8747 \times \text{dBic}0,5d025 - 34,3391 \times \text{pSub}2,25d025 + 48,9172 \times \text{pSub}2,25d025: \text{pMus}2,75d025 - 0,8233 \times \text{pMus}1,5d1 - 3,0773 \times \text{dBia}0,75d025 - 2,5331 \times \text{talla}S1,25d025)}}}$$

e: función inversa del logaritmo (equivalente a 2.71828182846). IMC: índice de masa corporal. TallaS: talla sentada. wthip: waist-to-hip. pTri: pliegue tricipital. pBra: perímetro de brazo. pCef: perímetro cefálico. dBia: diámetro biacromial. dBic: diámetro bicrestal. pMus: perímetro muslo. pSub: pliegue subescapular. dBiac: diámetro biacromial. IMC3: índice de masa corporal a los 3 años. pTri0\_75d025: diferencia del pliegue tricipital a los 0.75 años y a los 0.25 años.

El umbral de sobrepeso ha sido establecido para cada instante temporal en función de los valores de IMC y perímetro abdominal de la muestra total cuando ambos eran mayores a +1DE.

*Resultados:*

Se han obtenido dos modelos predictivos, uno para mujeres y otro para varones capaces de expresar a los 3 años de edad la probabilidad de que un sujeto presente sobrepeso en su evolución (Tabla 1).

Las variables que mayor impacto tienen en la estimación del riesgo son el IMC a los 3 años en las mujeres, y en varones la interacción de la variación que presenta el pliegue subescapular entre los 2 años y 2 años-3 meses asociado a la diferencia existente entre el perímetro de muslo medido a los 2 años-6 meses y a los 2 años-9 meses.

Tales fórmulas presentan una sensibilidad del 92,13% para mujeres y un 91,86% para varones y una especificidad del 91,3% para mujeres y un 92,59% para varones.

*Conclusiones:*

1. Los estudios longitudinales aportan múltiples datos sobre el crecimiento y desarrollo de las poblaciones, que permiten diseñar modelos predictivos de sobrepeso/obesidad en edad adulta.
2. Se ha conseguido una fórmula con mucha sensibilidad y especificidad para cada sexo, predictiva del riesgo de desarrollar sobrepeso desde los 3 años de edad. Sin embargo, al tratarse de fórmulas complejas, son poco aplicables a la práctica clínica diaria, por lo que se está trabajando en la obtención de fórmulas más sencillas, procurando mantener la mayor fiabilidad estadística posible.

**P1/d2d3-106**

**PREVENCIÓN INTEGRAL DE LA OBESIDAD Y SOBREPESO EN NIÑOS DE 2 A 5 AÑOS**

*M. Alija Merillas, E. Cid París, Arriola Pereda, N. López Andrés, G. Galicia Poblet, P. Sevilla Ramos*

*Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara*

*Introducción:*

Evaluar la eficacia de un programa de prevención primaria del sobrepeso y obesidad, aplicado a una edad temprana. Se pretende conseguir cambios cualitativos en la dieta, y en la realización de actividad física continuada.

*Material y Método/Objetivos:*

Objetivo: introducir un estilo de vida saludable en la etapa preescolar como estrategia de prevención primaria de la obesidad infantil mediante abordaje familiar en el que se implique a todos sus miembros. Estudio prospectivo comunitario de intervención de

24 meses de duración (2011-2013). Muestra: Niños sanos (2-5 años), de ambos sexos, escolarizados en centros de educación infantil. Material: programa de 5 sesiones simultáneas de charlas para padres y juegos para niños en las que se abordan los siguientes temas: 1-Valoración inicial. 2-Desayuno. 3-Comidas. 4-Fruta y dulces. 5-Valoración final. Análisis estadístico mediante programa informático SPSS 19.

*Resultados:*

56 niños. El 42,3% varones. Edad media: 4 años y 1 mes. Ninguno presentaba sobrepeso u obesidad. El 84,6% de las madres tenían estudios superiores así como el 73% de los padres. De los 88,4% niños que desayunaban todos los días, el 38,46% lo hacía en el colegio y en días festivos el 53,8% en familia. Más del 90% tomaban leche en el desayuno. Tan solo el 19,23% tomaba fruta en el desayuno siendo el kiwi, ciruelas, fresas y naranjas las frutas menos apetecibles. Tras la charla aumentó el consumo de fruta un 69,2%. El consumo de bollos y galletas se redujo un 30,7%. Un 53,78% comenzó a tomar fruta a media mañana, reduciendo la toma de bebidas lácteas azucaradas y zumos artificiales. El 61,5% comían en el colegio. Tras la charla un 96,15% y un 88,46% comían y cenaban en familia en días festivos. Se aumentó el consumo de ensalada como guarnición un 80,77% siendo el tomate mejor aceptado que la lechuga. El consumo de chucherías disminuyó en un 65,39% a menos de 3 veces a la semana.

*Conclusiones:*

Objetivamos un aumento en la variedad de gustos respecto a una dieta sana y unos buenos hábitos saludables adquiridos que permitirán el día de mañana disminuir la prevalencia de obesidad en nuestra población de referencia.

**P1/d2d3-107**

**ALTERACIONES METABÓLICAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS Y FACTORES DE RESPUESTA INICIAL A TERAPIA DE REEDUCACIÓN CONDUCTUAL**

*L. Miñones Suárez, P. Floristán Resa*

*Hospital Reina Sofía, Tudela, Navarra*

*Introducción:*

La obesidad infantil se asocia con elevación de marcadores de riesgo cardiovascular y alteración del metabolismo hidrocarbonado identificables durante la edad pediátrica. Estrategias basadas en reeducación conductual de niños y adolescentes obesos han demostrado ser eficaces y existen factores que pueden influir en su éxito.

*Objetivo:*

Análisis descriptivo de una muestra de pacientes

diagnosticados de obesidad exógena. Análisis de factores que influyen en la respuesta inicial a terapia de reeducación conductual.

#### *Pacientes y Métodos:*

Estudio analítico, prospectivo de una cohorte de pacientes de entre 3 y 14 años, diagnosticados de obesidad exógena desde enero a junio de 2013, con IMC mayor de 2 desviaciones estándar (DE). Se registraron antecedentes de obesidad y DM2 en progenitores, parámetros antropométricos, bioquímicos (lípidos, índice HOMA) y cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos. Los pacientes fueron sometidos a reeducación de estilo de vida (alimentación adecuada y actividad física reglada), evaluando la respuesta pasados 6 meses.

#### *Resultados:*

Se incluyeron 20 pacientes (15 mujeres, 11 prepúberales). Constan antecedentes de obesidad en al menos un progenitor en el 70% de casos y de DM2 en el 60%. El 70% refirieron consumo insuficiente de lácteos y vegetales, el 80% consumían bebidas carbonatadas ó aperitivos dulces/salados diariamente. El 40% comían habitualmente fuera del ámbito familiar. La DE media del IMC (IMC-DE) fue de 3.85 (DE:1.53) y del perímetro abdominal 4.21 (DE:2.4). El tiempo medio de ganancia ponderal previo a la intervención fue de 4.3 años. La estratificación por edad mostró mayor adiposidad abdominal, descenso de HDLc y elevación del índice HOMA en el grupo de adolescentes, apreciando correlación positiva con el IMC-DE. Se observó descenso significativo del IMC-DE transcurridos 6 meses (pacientes respondedores) entre los preadolescentes (0.48;DE:0.32). Menor tiempo de evolución de obesidad, mayor actividad física e implicación familiar inicial predicen respuesta a la intervención, sin que ninguno de estos factores sea predictor independiente significativo en la muestra.

#### *Conclusiones:*

Los adolescentes obesos presentan mayor elevación en marcadores de riesgo metabólico respecto a preadolescentes, relacionada con la evolución prolongada de la excesiva ganancia ponderal. La reeducación conductual ofrece mejores resultados si se inicia durante la etapa escolar.

### **P1/d2d3-108**

#### **ANTIBIÓTICOS NATURALES: NUEVOS BIOMARCADORES DE OBESIDAD INFANTIL**

A. Prats Puig<sup>1</sup>, M. Gispert Saüch<sup>2</sup>, G. Carreras Badosa<sup>1</sup>, F. Díaz Roldán<sup>1</sup>, L. Ibáñez Toda<sup>3</sup>, J. Bassols Casadevall<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Instituto de Investigación Biomédica de Girona, Girona. <sup>(2)</sup> Hospital Dr. Josep Trueta, Girona. <sup>(3)</sup> Hospital Sant Joan de Déu y CIBERDEM, Barcelona

#### *Introducción:*

El sistema inmune innato es una de las primeras líneas de defensa contra los patógenos invasores. Las alfa-defensinas (DEFA1-3), péptidos pro-inflamatorios y la proteína bactericida incrementadora de la permeabilidad (BPI), péptido anti-inflamatorio, son antibióticos naturales producidos por neutrófilos que están relacionados con la obesidad, diabetes tipo 2 y riesgo cardiovascular en adultos.

#### *Material y Métodos/objetivos:*

Nuestra hipótesis es que las alfa-defensinas y la BPI pueden ser nuevos biomarcadores de obesidad y riesgo cardiovascular en niños. Se investigaron las asociaciones de alfa-defensinas y BPI en plasma (ELISA) con el índice de masa corporal (IMC), perímetro abdominal, tensión arterial sistólica (TAS), grosor de la íntima media carotídea (GIMc), resistencia a la insulina (HOMA-IR) y adiponectina de alto peso molecular (APM) en una muestra de 250 niños sanos caucásicos prepúberales (126 niños y 124 niñas; edad media 7 años; 21% de niños con sobrepeso u obesidad). Finalmente, se estudió longitudinalmente en una muestra de los sujetos de estudio (n=89) las asociaciones de alfa-defensinas y BPI basales (a los 7 años de edad) con diversos parámetros metabólicos a los 10 años.

#### *Resultados:*

Mayores concentraciones de alfa-defensinas en plasma se asociaron con un perfil metabólico menos favorable en población pediátrica, con correlaciones positivas con el IMC, perímetro abdominal, TAS, GIMc y HOMA-IR, y negativas con la adiponectina de APM (todos entre  $r=0.191$  y  $r=0.377$ ;  $p<0.01$  y  $p<0.0001$ ). Se observaron correlaciones opuestas para la BPI: mayores concentraciones se asociaron con un fenotipo metabólico y cardiovascular más favorable, con asociaciones negativas con el IMC, perímetro abdominal, TAS, GIMc y HOMA-IR, y positivas con la adiponectina de APM (todos entre  $r=-0.124$  y  $r=-0.329$ ;  $p<0.05$  y  $p<0.0001$ ). En el estudio longitudinal, concentraciones plasmáticas de alfa-defensinas, pero no de BPI, a los 7 años de edad predijeron el IMC ( $\beta=0.189$ ,  $p=0.002$ ;  $R^2=0.847$ ) y el perímetro abdominal ( $\beta=0.241$ ,  $p=0.001$ ;  $R^2=0.754$ ) a los 10 años de edad.

#### *Conclusiones:*

Nuestros resultados sugieren que las alfa-defensinas y la BPI son nuevos biomarcadores de obesidad infantil. La detección precoz de concentraciones aumentadas de alfa-defensinas puede contribuir a predecir el incremento de peso, especialmente de tipo abdominal, en niños prepúberales.

## P1/d2d3-109

### IDENTIFICACIÓN DE ETIOLOGÍAS MONOGÉNICAS EN PACIENTES SIN ESTIGMAS POLIMALFORMATIVOS AFECTOS DE OBESIDAD GRAVE DE INICIO PRECOZ: MUTACIONES EN MC4R Y SÍNDROME DE BECKWITH-WIEDEMANN

GA. Martos Moreno <sup>1</sup>, C. Serra-Juhé <sup>2</sup>, L.A. Pérez-Jurado <sup>2</sup>, J. Argente <sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, IIS La Princesa, Servicio de Endocrinología, UAM, Departamento de Pediatría, ISCIII, CIBERObn, Madrid.

<sup>(2)</sup> Universitat Pompeu Fabra, Instituto de Investigación Hospital del Mar (IMIM), Genética, ISCIII, CIBERER, Barcelona

Las causas monogénicas de obesidad constituyen una minoría respecto al total de la prevalencia de esta enfermedad, caracterizándose generalmente por su inicio precoz y gravedad y siendo las más frecuentes las mutaciones en MC4R. Algunas de ellas, asociadas a síndromes polimalformativos con fenotipo atenuado, que requieren un seguimiento clínico específico, pueden pasar desapercibidas.

Evaluar la incidencia de obesidad de etiología monogénica en una cohorte de niños afectados de obesidad grave aparentemente no sindrómica (IMC > +3DE) de inicio precoz (< 5 años) (OB-G-IP).

En una cohorte de 173 pacientes con OB-G-IP se realizó la secuenciación directa del gen MC4R y la cuantificación de niveles de metilación en zonas de metilación diferencial entre alelos materno y paterno mediante MS-MLPA (*methylation specific multiple ligand probe analysis*), analizándose los loci H19, KCNQ1 (Sd. Beckwith-Wiedemann), SNRNP (Sd. Prader-Willi) y GNAS (pseudohipoparatiroidismo).

Se diagnosticaron tres pacientes afectados de mutaciones en MC4R, no descritas como SNPs previamente. Estos pacientes presentaban IMCs extremos (+5,8 a +6,8 DE), una talla entre +2 y +4 DE por encima de su teórico percentil de crecimiento genético, acompañada de pubarquia precoz en dos casos y una aceleración de la maduración esquelética entre +2,5 y +3 años, si bien la talla definitiva no fue muy superior a la diana, presentando alteraciones metabólicas menores (TABLA).

Se identificaron dos niñas que presentaban hipometilación de KCNQ1 (60 y 33%, respectivamente). Entre los criterios propuestos para el diagnóstico de Síndrome de Beckwith-Wiedemann, ninguno estaba presente en la paciente con mayor porcentaje de hipometilación, mientras que la segunda paciente presentaba una obesidad más grave (+8,58 DE cumpliendo sólo un criterio mayor (macrosomía pre/postnatal) y dos menores (polihidramnios gestacio-

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Diagnóstico	MC4R	MC4R	MC4R	SBW	SBW
Alteración genética	chr18: c.815C>T (P272L)	chr18: 58.039.356 T>C (H79R)	chr18: 58.038.977 G>T (F202L)	Hipometilación (60%) en KCNQ1	Hipometilación (33%) en KCNQ1
AF de obesidad	Madre (infancia)	Ambas ramas	Ambas ramas	Rama materna	Rama materna
Alteración genética padres	Madre (IMC 28 kg/m <sup>2</sup> )	Madre (IMC 28 kg/m <sup>2</sup> )	Padre (IMC 36 kg/m <sup>2</sup> )	.....	.....
Edad cronológica	6,84	14,00	7,50	7,84	8,33
Peso neonatal	+3,17 DE	-0,17 DE	+0,04 DE	-0,43 DE	+1,94 DE
Inicio de la obesidad	Primera infancia	4 años	5 años	5 años	1 año
Edad ósea	9 años 6 meses	17 años	10 años	7 años 3 meses	10 años
Raza	Caucásica	Caucásica	Negra	Caucásica	Caucásica
Sexo	Masculino	Masculino	Femenino	Femenino	Femenino
Pubertad	Tanner I	Tanner V	Tanner I	Tanner I	Tanner I
Pubarquia precoz	Si	No recuerda	Si	No	No
IMC	27,6 kg/m <sup>2</sup> (+6,50 DE)	35,01 kg/m <sup>2</sup> (+5,79 DE)	31,16 kg/m <sup>2</sup> (+6,80 DE)	26,10 kg/m <sup>2</sup> (+3,55 DE)	36,58 kg/m <sup>2</sup> (+8,58 DE)
Talla	143,6 cm (+4,29 DE)	169 cm (+1,06 DE)	131,4 cm (+1,64 DE)	139,7 cm (+0,91 DE)	139,8 cm (+2,27 DE)
Talla diana	176,2 cm (+0,10 DE)	170,7 cm (-0,81 DE)	159,55 cm (-0,30 DE)	169 cm (+1,35 DE)	162,1 cm (+0,15 DE)
B&P inicial	195,6 cm (+3,30 DE)	170,7 cm (-0,81 DE)	158,70 cm (-0,48 DE)	181,02 cm (+3,50 DE)	159,96 cm (-0,23 DE)
Talla definitiva	181,2 cm (+1,05 DE)	171,4cm (-0,72 DE)	No alcanzada	164 cm (+0,42 DE)	164,1 cm (+0,43 DE)
Glucosa basal (mg/dl)	102	102	91	78	89
Insulina basal (μU/ml)	15,0	10,2	18,1	16,0	16,3
HOMA	3,78	2,57	4,34	3,08	3,58
HbA1c	5,5%	5,6%	6,1%	5,2%	5,6%
Alteración del metabolismo HC	RI	AGA	RI/ HbA1c > 5,7%	RI	RI
Dislipemia	HDL <35 mg/dl	No	No	No	HDL <35 mg/dl
Otras alteraciones	Hiperuricemia	Esteatosis hepática Hiperuricemia	No	No	No

Abreviaturas: AF: Antecedentes familiares; AGA: Alteración de la glucemia en ayunas; B&P: Predicción de talla adulta según el método de Bailey & Pinneau; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HDL: lipoproteína de alta densidad; HOMA: índice de resistencia a insulina; HC: hidratos de carbono; IMC: índice de masa corporal; RI: resistencia a insulina.

nal y edad ósea > +2 años sobre cronológica), insuficientes para el diagnóstico (Tabla). Ninguna de las dos mostró alteraciones ecográficas renales ni elevación de alfa-fetoproteína en la adolescencia, si bien estos estudios no se habían realizado en la edad de mayor riesgo de desarrollo tumoral (primera infancia).

La prevalencia de causas monogénicas infradiagnosticadas de OB-G-IP es considerable (2,9% en nuestra serie) y la estrategia diagnóstica propuesta puede contribuir a un seguimiento clínico más adecuado.

## P1/d2d3-110

### LA SHBG INTEGRA LA DISFUNCIÓN METABÓLICA Y EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN GESTANTES OBESAS

J. Bassols Casadevall <sup>1</sup>, P. Soriano Rodriguez <sup>2</sup>, A. Prats Puig <sup>1</sup>, G. Carreras Badosa <sup>1</sup>, L. Ibañez Toda <sup>3</sup>, A. Lopez Bermejo <sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> IDIBGI y Hospital Dr. Josep Trueta, Pediatría, Girona. <sup>(2)</sup> Hospital de Figueres, Figueres. <sup>(3)</sup> CIBERDEM y Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona

#### Introducción:

La SHBG es la principal proteína transportadora de esteroides sexuales. Su producción esta regulada negativamente por insulina y monosacáridos. La concentración de SHBG aumenta entre las 16 y 27 semanas de gestación y se asocia negativamente con el índice de masa corporal (IMC) pregestacional y el incremento de peso durante el embarazo. Se desconoce su relación con parámetros de riesgo

cardiovascular en situaciones de obesidad gestacional.

#### Objetivo:

Estudiar las asociaciones de la SHBG circulante con parámetros endocrino-metabólicos y de riesgo cardiovascular en mujeres embarazadas con normopeso y con obesidad.

#### Materiales y Métodos:

Se estudiaron en el segundo trimestre de gestación 160 mujeres embarazadas aparentemente sanas (87 con normopeso y 73 con obesidad pregestacional y/o gestacional). Se recogió el valor del O'Sullivan (para excluir las diabéticas gestacionales) y se cuantificaron en ayunas la SHBG sérica junto con parámetros metabólicos: hemoglobina glucosilada (HbA1c), glucosa, péptido C, insulina, HOMA-IR, triglicéridos y adiponectina de alto peso molecular (APM); parámetros endocrinos: testosterona total y estradiol; y parámetros de riesgo cardiovascular: tensión arterial (TA) y proteína C-reactiva (PCR).

#### Resultados:

Menores concentraciones de SHBG se asociaron con mayor índice de masa corporal, glucosa basal, glucosa O'Sullivan, HbA1c, péptido C, HOMA-IR, triglicéridos, con menor adiponectina de APM ( $p < 0.01$  a  $p < 0.0001$ ) y con mayor TA y PCR. Estas asociaciones fueron especialmente significativas en mujeres con obesidad, las cuales presentaron concentraciones más bajas de SHBG comparadas con las mujeres con normopeso ( $p < 0.0001$ ). En análisis multivariante en gestantes obesas, la PCR ( $B = -0.377$ ,  $p < 0.001$ ;  $R^2 = 16.7$ ) y la TA ( $B = -0.255$ ,  $p = 0.030$ ;  $R^2 = 6.4$ ) se relacionaron con la SHBG circulante independientemente de parámetros metabólicos como la HOMA-IR y la HbA1c, y de parámetros endocrinos como la testosterona y el estradiol.

#### Conclusiones:

La SHBG está disminuida en gestantes obesas en asociación con un perfil cardiovascular menos favorable. Hipotetizamos que la SHBG pueda integrar la disfunción metabólica y el riesgo cardiovascular en gestantes obesas.

#### P1/d2d3-111

### REVERSIBILIDAD DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA Y MEJORA DE LAS ALTERACIONES METABÓLICAS ASOCIADAS A LA OBESIDAD INFANTIL TRAS REDUCCIÓN PONDERAL

A. Bartuci<sup>1</sup>, C. Bello<sup>2</sup>, S. Sirvent<sup>2</sup>, V. Barrios<sup>3</sup>, G. Martínez<sup>4</sup>, F. Hawkins<sup>4</sup>, J. Argente<sup>3</sup>, G.A. Martos-Moreno<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, IIS La Princesa, Servicio de Endocrinología, Ma-

drid.<sup>(2)</sup> Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, IIS La Princesa, Servicio de Radiodiagnóstico, Madrid.<sup>(3)</sup> Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, IIS La Princesa, Servicio de Endocrinología, ISCIII, CIBERobn, Madrid.<sup>(4)</sup> Hospital Universitario 12 de Octubre, Servicio de Endocrinología, Universidad Complutense, Departamento de Medicina, Madrid

Obesidad, resistencia a insulina (RI) y dislipemia predisponen al desarrollo de esteatosis hepática (EH).

Investigamos la incidencia de EH (diagnóstico ecográfico) entre 2009 y 2013, evaluando las características demográficas, fenotípicas y metabólicas de aquellos casos asociados a obesidad (OB-EH) basalmente (B; n=88) y en su primer control ecográfico (1C; n=25).

#### Analizamos:

Edad, sexo, raza, estadio puberal, IMC, composición corporal (DEXA) y distribución de grasa abdominal (resonancia magnética [RM], n=27). Glucemia e insulinemia basal o tras TTOG (1,75 g/kg, máximo 75g, n=54) e índices derivados (HOMA, WBISI); HbA1c; perfil lipídico, apoproteína-A1 y B, transaminasas, ácido úrico y 25-OH-vitamina D.

Se diagnosticaron 123 EHs en 254 exploraciones (49,2%) indicadas mayoritariamente por el Servicio de Endocrinología (60,2%) en pacientes obesos (70,2%).

La edad e IMC medios en OB-EH fueron  $12,07 \pm 2,81$  años y  $4,60 \pm 2,81$  SDS, respectivamente; 71,6% niños / 28,4% niñas y 61,2% puberales / 28,8% prepuberales. Predominaron las etnias caucásica (56,5%) e hispana (41,2%), sin diferencias entre ambos grupos étnicos en edad, IMC-SDS ni estadio puberal. Las prevalencias de dislipemia, insuficiencia de 25-OH-vitamina D y RI fueron 30%, 79,4% y 65,8% (HOMA medio 4,62) y la incidencia de dislipemia e insuficiencia de 25-OH-vitamina D frecuente en pacientes hispanos ( $p < 0,05$ ), como la de acantosis nigricans ( $p < 0,01$ ).

La OB-EH era mayoritariamente difusa (4 casos de EH-focal). El 40,5% presentaban hipertransaminasemia, con menores niveles de transaminasas en el sexo femenino y en pacientes prepuberales ( $p < 0,05$ ). Entre las OB-EH difusas, aquellas diagnosticadas ecográficamente como moderadas-graves (31,8%) acompañaban menor WBISI y HDL ( $p < 0,05$ ); mayores GOT ( $p < 0,05$ ), GPT ( $p < 0,01$ ), apoproteína-B ( $p < 0,05$ ) y cociente LDL/HDL ( $p < 0,05$ ). Sus cocientes de grasa tronco/miembros inferiores (Tronco/MMII; DEXA) y visceral/subcutáneo (VIS/SC, RM) eran superiores ( $p < 0,05$ ) a los de las OB-EH difusas leves (65,9% del total).

En 1C (media 1,88 años tras B) 17 pacientes (68%) mejoraron su EH (10 resolvieron [40%]), con mayor descenso de IMC-SDS, apolipoproteína-B e insulina ( $p < 0,05$ ).

#### Conclusiones:

1. La OB-EH más graves se asocian a mayor adiposidad visceral y alteración metabólica, también influidas por sexo, etnia y estadio puberal; 2. La reducción ponderal puede revertir la EH mejorando las alteraciones metabólicas asociadas.

Comparativa: ETNIAS	HISPANOS	CAUCÁSICOS	Significación
EDAD (media $\pm$ DE)	11,57 $\pm$ 2,90	12,61 $\pm$ 2,70	NS
SEXO (%) FEMENINO MASCULINO	37 63	25 75	NS
PUBERTAD (%) Prepuberal Puberal	35,3 64,7	39,6 60,4	NS
IMC-DE	4,14 $\pm$ 1,59	4,88 $\pm$ 2,62	NS
HDL (mg/dl)	38,55 $\pm$ 11,20	44,63 $\pm$ 11,06	$p < 0,05$
Cociente LDL/HDL	2,78 $\pm$ 0,96	2,33 $\pm$ 0,94	$p < 0,05$
25-OH-vitamina D (ng/ml)	12,30 $\pm$ 4,96	22,36 $\pm$ 7,71	$p < 0,001$
Comparativa: GRAVEDAD	MODERADAS- GRAVES	LEVES	Significación
WBISI	0,78 $\pm$ 0,32	1,10 $\pm$ 0,64	$p < 0,05$
HDL (mg/dl)	38,10 $\pm$ 10,00	44,59 $\pm$ 11,24	$p < 0,05$
Cociente LDL/HDL	2,82 $\pm$ 1,03	2,32 $\pm$ 0,90	$p < 0,05$
GOT (U/l)	42,61 $\pm$ 19,22	33,72 $\pm$ 14,62	$p < 0,05$
GPT (U/l)	60,93 $\pm$ 35,03	38,59 $\pm$ 24,388	$p < 0,01$
Apoproteína-B (mg/dl)	90,02 $\pm$ 26,31	77,39 $\pm$ 17,02	$p < 0,05$
Cociente grasa Tronco/MMII	1,58 $\pm$ 0,33	1,32 $\pm$ 0,17	$p < 0,05$
Cociente grasa VIS/SC	0,28 $\pm$ 0,08	0,22 $\pm$ 0,05	$p < 0,05$

Abreviaturas: DE: desviación estándar; HDL: lipoproteína de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteína de baja densidad; MMII: Miembros inferiores; NS: no significativo; SC: Grasa abdominal subcutánea; VIS: Grasa abdominal visceral; WBISI: índice de sensibilidad corporal total de la insulina.

## P1/d2d3-112

### ESTUDIO DE UN GRUPO DE PACIENTES CON OBESIDAD INFANTIL: RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Mc Freijo Martín, M.L. Bertholt Zuber, A. Rebollo Rebollo, I. Palenzuela Revuelta

Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hu Marqués de Valdecilla, Santander.

#### Introducción:

La obesidad infantil constituye un motivo frecuente de consulta. Debido al aumento de dicha patología en la sociedad actual, la reeducación del paciente y la familia consume muchos recursos que no siempre se ven ampliamente recompensados.

#### Objetivo:

Estudiar a los niños obesos que acudieron durante el año 2012 valorando los resultados a los 4 y 8 meses.

#### Material y Métodos:

37 niños obesos, según el estudio de crecimiento transversal Orbegozo 2008. Valoramos: sexo, edad, antecedentes familiares (AF), datos antropométricos al nacimiento y en el momento del estudio, re-

lación P/T, IMC y la SDS, alimentación, ejercicio que realizaban, tensión arterial (TA), analítica que incluía CT, HDL-C y LDL-C, TGR, insulina, índice Homa y enfermedades asociadas no endocrinas. Se les indicó unas pautas de alimentación, ejercicio y ayuda de la enfermera educadora. Evolución a los 4 y a los 8 meses de seguimiento. El análisis estadístico se realizó mediante el SPSS.15

#### Resultados:

37 niños, 22 varones (59,5%), edad media 10,61 años (4,6-15,2). Existían AF en 32 (86,5%). Al nacimiento 25 (67,6%) tenían un PAG, 11 (29,7%) eran macrosómicos. Peso medio al inicio 63,67kg (32,8-101), SDS  $2,98 \pm 1$ , talla media 145cm (113-177), SDS  $0,84 \pm 1$ , P/T  $145,17 \pm 13,9\%$ , IMC  $28,25 \pm 2,71$  kg/m<sup>2</sup>, SDS IMC  $2,72 \pm 0,87$ . Alimentación rica en hidratos de carbono en el 97,3%, no tomaban frutas y/o verduras 73% y comían entre horas 65%, no realizaban ningún ejercicio 40,5%. La TA sistólica media  $113,16 \pm 10,43$ mmHg y la diastólica  $63,92 \pm 9,3$ mmHg. Estudios analíticos: CT  $160,25 \pm 30$ mg/dl, HDL-C  $51,43 \pm 12,1$ mg/dl, LDL-C  $92,69 \pm 22,47$ mg/dl, TGR  $81,97 \pm 44,3$ mg/dl respectivamente, Insulinemia  $15,68 \pm 8,9$ µU/ml, índice Homa  $3,41 \pm 2,12$  siendo en 13 (35%)  $> 3$  y con predominio en varones (61,5%). La enfermedad asociada más frecuente fue el asma (21,6%). Evolución Tabla 1.

#### Conclusiones:

Los hábitos alimenticios y el estilo de vida han producido un aumento de la obesidad infantil, con el riesgo futuro de diabetes tipo II, sobre todo en varones. A pesar de los esfuerzos realizados los resultados conseguidos son poco gratificantes: sería necesario dedicar más medios para intentar disminuir esta patología.

	Empeoramiento ↑ IMC	Igual =IMC	Mejoría Escasa ↓ IMC (0,5-1)	Mejoría Correcta ↓ IMC (>1)
4 Meses	18,9%	24,3%	32,4%	24,3%
8 Meses	45,9% (70% varones)	32,4%	16,2%	5,4%

Tabla 1. Evolución durante el seguimiento

## P1/d2d3-113

### CALIDAD DE LA DIETA Y GRADO DE ADIPOSIDAD EN NIÑOS

ML Leis Trabazo<sup>1</sup>, R. Vázquez Cobela<sup>1</sup>, J. Bedoya Carpena<sup>1</sup>, C. Aguilera García<sup>2</sup>, J. Olza Meneses<sup>2</sup>, G. Bueno Lozano<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>) Unidad de Nutrición y metabolismo pediátrico, Dpto Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago, A Estrada, Pontevedra. (<sup>2</sup>) Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular II. Inst. de Nutrición, Universidad de Granada, Granada. (<sup>3</sup>) Dpto. de Pediatría, Hospital Lozano Blesa, Zaragoza

#### Introducción:

La obesidad es la enfermedad nutricional más pre-

valente en la edad pediátrica. En Europa la máxima prevalencia se observa en los países del sur. Esta epidemia está en relación con factores genéticos, pero muy especialmente con los hábitos de vida alimentarios, de actividad física e inactividad.

*Objetivo:*

Conocer la relación entre la calidad de la dieta y el grado de adiposidad en niños.

*Material y Método:*

380 niños de 6-18 años ( $x=11.11$  años, 182(46%) varones y 214(54%) mujeres) que acuden a la consulta de Nutrición Pediátrica de un Hospital Terciario. Se realiza valoración antropométrica y se estratifica la muestra según el grado de adiposidad (Índice de masa corporal IMC, Cole et al 2000). Se valora la calidad de la dieta mediante Test Krece Plus (EnKid 2003). Análisis estadístico SPSS 19.

*Resultados:*

En la muestra 117(31.4%) presentan sobrepeso y 190(50.9%) obesidad. Solo 127(33.4%) presentan una dieta de calidad alta y 69 (18,2%) una dieta de calidad baja, con riesgo de déficit de al menos tres nutrientes. El porcentaje de niños con alto riesgo nutricional (dieta de calidad baja) aumenta con el grado de adiposidad (normopeso 10,5% vs sobrepeso 17,9% vs obesidad 20,5%). Además la media de la puntuación del krece Plus disminuye a medida que aumenta el grado de adiposidad (normopeso  $x=7.52$  vs sobrepeso  $x=7.30$  vs obesidad  $x=7.17$ ). Destaca que la puntuación media de los niños con dieta de calidad baja es inferior en aquellos que presentan sobrepeso y obesidad frente a la de los controles ( $x=3.40$  vs  $x=4.71$ ), aunque no se demuestran diferencias significativas.

*Conclusión:*

El riesgo nutricional es elevado en los niños estudiados, independientemente del grado de adiposidad, si bien es mayor el porcentaje de niños con sobrepeso y obesidad que tienen una dieta de calidad baja. Por tanto en nuestro estudio la dieta no justificaría por si sola la adiposidad, sería necesaria la aplicación de otros cuestionarios alimentarios más sensibles que permitan conocer el tamaño de las raciones consumidas, el aporte de macro y micronutrientes y el tipo de alimentos, así como la evaluación de otros factores implicados en el balance energético como el grado de actividad física y la inactividad.

**P1/d2d3-114**

**OBESIDAD INFANTO-JUVENIL Y ALTERACIONES EN LA MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE PRESIÓN ARTERIAL**

G.Herraiz Gastesi <sup>1</sup>, P. Samper Villagrasa <sup>2</sup>, M. Arqued Navaz <sup>1</sup>, P. González García <sup>1</sup>, M.G. Bueno Lozano <sup>1</sup>, J.M. Garagorri Otero <sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> HCU Lozano Blesa. <sup>(2)</sup> Universidad de Zaragoza, Zaragoza

*Introducción:*

La hipertensión arterial (HTA) es un componente importante de riesgo cardiometabólico en el adulto estando infravalorado en el niño y adolescente obeso. La Monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) podría ser útil para detectar alteraciones precoces, atenuación del descenso nocturno de presión arterial (PA), así como casos de HTA inadvertidos en la consulta (HTA enmascarada).

*Objetivos:*

Evaluar y comparar la presencia de alteraciones en la MAPA de pacientes pediátricos de acuerdo a su IMC. Comprobar si éstas tienen relación con datos antropométricos y analíticos asociados a riesgo cardiovascular.

*Material:*

Estudio preliminar en 146 pacientes entre 5,2 y 16,4 años de edad (media: 11,4), 75 varones y 71 mujeres. Divididos según IMC (IOTF 2000) en 2 grupos: 91 obesos (IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>), y 55 no obesos (IMC  $< 30$  Kg/m<sup>2</sup>). Monitorización de PA durante 24 horas (Diasys Integra®). Se define HTA cuando PA Sistólica y/o PA Diastólica  $\geq P95$  según el "Cuarto informe" para sexo, edad y talla. Se considera el descenso nocturno de presión arterial fisiológico si  $\geq 10\%$ . Análisis estadístico de la posible relación de datos de la MAPA con variables antropométricas (IMC, perímetros de cintura) y datos analíticos relacionados con riesgo metabólico (glucemia e insulina en ayunas, triglicéridos, leptina, homocisteína).

*Resultados:*

Se diagnostican de HTA, en registro de 24 horas, el 36,3% de los obesos y el 3,6% de los no obesos ( $p<0,05$ ). El 18,6% (17) de los pacientes obesos y el 3,6% (2) de los no obesos diagnosticados de HTA con MAPA, pasan desapercibidos en consulta ( $p<0,05$ ). La alteración más frecuentes de PA en ambos grupos es el insuficiente descenso nocturno de la PA sistólica: 58% (53) de los obesos y 40% (22) de los no obesos ( $p<0,05$ ). En los obesos la segunda alteración más frecuente se da en la PA diurna: 42,9%(39); correlacionándose la PA sistólica diurna con el IMC ( $p<0,05$ ), el perímetro de cintura ( $p<0,001$ ), y niveles de leptina ( $p<0,05$ ).

*Comentarios:*

Estos datos sugieren que el estudio de PA mediante MAPA no es invasivo y puede aportar datos de riesgo cardiovascular para el seguimiento de niños obesos y no obesos con antecedentes familiares de riesgo.

**P1/d2d3-115**  
**ASOCIACIÓN ENTRE PERFIL LIPÍDICO, ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y MARCADORES DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN NIÑOS OBESOS PREPÚBERES**

M. Valle Jiménez<sup>1</sup>, R. Montes Estepa<sup>2</sup>, M.D. Cañete Estrada<sup>3</sup>, R. Valle Montes<sup>4</sup>, Cañete Estrada<sup>5</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Valle de los Pedroches. <sup>(2)</sup> Centro de Salud, Pozoblanco. <sup>(3)</sup> IMIBIC, Grupo PAIDI CTS-329. <sup>(4)</sup> Facultad de Medicina. <sup>(5)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica. IMIBIC, HU Reina Sofía, Córdoba

*Introducción y objetivos:*

Es sabido que la obesidad se asocia frecuentemente a niveles elevados de insulina y resistencia a la acción de esta hormona. La insulina regula el metabolismo lipídico a varios niveles. Es probable que en niños con sobrepeso la resistencia a la insulina pueda ser más importante que la obesidad global en el desarrollo de las alteraciones lipídicas que la acompañan.

Se pretende valorar las posibles diferencias en lípidos entre niños obesos y no obesos y determinar si existe una relación entre los valores de lípidos y marcadores de resistencia a la insulina e IMC.

*Pacientes y Métodos:*

Es un estudio transversal en niños obesos prepúberes (6-9 años). Se incluyeron 58 niños obesos y 61 no obesos. A todos se determinó el perfil lipídico, insulina basal e índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR).

*Resultados:*

Ambos grupos fueron similares, no mostrando diferencias significativas por motivo de edad ni sexo. Los valores medios de la insulina ( $p=0,038$ ), HOMA-IR ( $p=0,009$ ) y triglicéridos ( $p<0,001$ ) fueron significativamente superiores en los niños obesos respecto del grupo control. El HDL-c ( $p=0,004$ ) y Apo A-1 ( $p<0,001$ ) fueron significativamente menores.

En un análisis de correlación lineal simple, para el grupo de obesos, el IMC se correlacionó de forma positiva con la concentración de triglicéridos y negativa con la de HDL-c y Apo-AI, todas significativas. Por otra parte, las concentraciones de triglicéridos, HDL- y Apo-AI, se asociaron de forma significativa tanto con el nivel de insulina basal como con el HOMA-IR. El colesterol total y el LDLc no se correlacionaron con la insulina ni con esta medida de resistencia a la misma.

En el estudio de regresión múltiple, las tres variables analizadas (IMC, insulina y HOMA) son factores de predicción independientes para los niveles de triglicéridos, en tanto que sólo la concentración

de insulina fue factor de predicción independiente para el HDL-c y la Apo-AI.

*Conclusiones:*

Los niños obesos presentan un perfil lipídico similar al descrito en el adulto obeso.

Los cambios en las variables lipídicas parecen depender más de la concentración de insulina que del grado de obesidad.

**P1/d2d3-116**  
**CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE 25-OH VITAMINA D Y PTH EN SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL. RELACIÓN CON LA ETNIA, HÁBITOS NUTRICIONALES Y GRADO DE EXPOSICIÓN SOLAR MATERNO**

S. Ortigosa Gómez<sup>1</sup>, O. García Algar<sup>1</sup>, A. Mur Sierra<sup>1</sup>, R. Ferrer Costa<sup>2</sup>, A. Carrascosa Lezcano<sup>2</sup>, D. Yeste Fernández<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital del Mar, Pediatría, Barcelona. <sup>(2)</sup> Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

*Introducción:*

En los últimos años se han publicado varios estudios que muestran una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en gestantes. El déficit de vitamina D durante el embarazo se ha relacionado con efectos adversos durante la gestación y sobre el recién nacido (RN). Los niveles plasmáticos de 25(OH)D del RN son completamente dependientes de los depósitos maternos y muestran una estrecha correlación con los niveles maternos, de forma que los RN de madres deficientes en vitamina D presentan mayor riesgo de hipocalcemia, raquitismo y mayor incidencia de infecciones durante el primer año de vida, especialmente si siguen lactancia materna exclusiva.

*Material y Métodos:*

Entre marzo y mayo de 2013 se reclutaron gestantes, en las que se determinó concentraciones plasmáticas de 25(OH)D (LIAISON® 25 OH Vitamin D Total Assay) y PTH (LIAISON® N-TACT® PTH II Assay) en sangre de cordón. Se recogieron datos sobre la historia clínica de la madre y RN y se realizó encuesta nutricional sobre ingesta de vitamina D, calcio y grado de exposición solar.

*Resultados:*

Se recogieron 99 muestras (45% de origen caucásico, 24% indopakistaní, 20% sudamericano, 11% otras etnias). El valor medio de 25(OH)D en sangre de cordón es  $10,4\pm 6,1$  ng/ml. El 94% de las gestantes presentan deficiencia de vitamina D (25(OH)D  $< 20$  ng/dl). El valor medio de PTH en sangre de cordón es  $6,1\pm 2,5$  pg/ml y no se correlacionaron con los niveles de 25(OH)D. La ingesta de vitamina D y calcio se han estimado como adecuados en la

mayoría de las gestantes pero la exposición solar fue considerada deficitaria en el 47%. Los niveles de 25(OH)D en sangre de cordón se relacionaron de forma significativa con la etnia, fototipo cutáneo, grado de exposición solar, uso de indumentaria tradicional e ingesta de calcio y vitamina D.

#### *Conclusiones:*

Existe una prevalencia muy elevada de déficit de 25(OH)D en gestantes tras los meses de invierno y en consecuencia en sus RN en nuestro entorno. Este déficit guarda relación con la etnia, el fototipo cutáneo y el grado de exposición solar. Se debería indicar la administración de suplementos de vitamina D durante la gestación.

#### **P1/d2d3-117**

#### **NEFROCALCINOSIS, POSIBLE EFECTO ADVERSO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D**

*Escolà Llop, N. Rodríguez Zaragoza, A. Sorni Hübner, A. Cardona Barberan, P. Genaró Jornet, J. Rosal Roig*

*Hospital Universitari Verge de la Cinta, Tortosa*

#### *Introducción:*

La nefrocalcinosis es la evidencia radiológica de depósitos de calcio en el parénquima renal (a diferencia de la nefrolitiasis que son acúmulos en vía urinaria). Las causas más frecuentes en la infancia son: acidosis tubular renal tipo I, hiperoxalurias, hipercalcurias, intoxicación por vitamina D, hipomagnesemia familiar e hiperparatiroidismo.

#### *Caso clínico:*

En recién nacido con diagnóstico ecográfico prenatal de ectasia piélica, se realiza seguimiento ecográfico postnatal el primer y segundo mes de vida con disminución progresiva de la ectasia, sin otros hallazgos patológicos. Al mes de vida se realiza CUMS que es normal. En el control ecográfico al cuarto mes de vida se objetiva en ambos riñones, en la confluencia pielocalicial, un leve y difuso aumento de la ecogenicidad no identificándose formaciones cálcicas definidas y resolución de la ectasia piélica. Se orienta como nefrocalcinosis y se inicia estudio etiológico. Antecedente de suplementación con vitamina D 400 U/día. Exploración física y constantes normales. Análisis orina 24 horas: calciuria 4.1mg/Kg/día, índice calcio/creatinina 0,186mg/mg, citaturia 284mg/24horas y oxaluria 14,5mg/24horas. Análisis sangre: gasometría venosa normal, urea 16mg/dL, creatinina 0.2 mg/dL, Na 141mmol/L, K 4.8mmol/L, FA 798UI/L, calcio 9.9mg/dL, fosfato 5.5mg/dL, Mg 2.2mg/dL, 25hidroxicolecalciferol 18,7ng/mL, parathormona intacta 37.3pg/mL, osteocalcina 18.7ng/mL. Ante los resultados se orienta como nefrocalcinosis idiopática o secundaria a suplementación con vitamina D; se

realiza controles ecográficos anuales hasta los 6 años de vida, persistiendo los depósitos estables. Se realiza analítica de sangre y orina anuales, sin alteraciones; la exploración física y el crecimiento son normales.

#### *Discusión:*

La nefrocalcinosis habitualmente es asintomática, siendo hallazgo casual por prueba de imagen. El tratamiento etiológico, si existe, puede prevenir el aumento de depósitos, pero raramente pueden eliminarse los depósitos ya formados. El pronóstico puede ser bueno (depósitos estables) o progresar a insuficiencia renal crónica terminal dependiendo principalmente de la etiología.

La sobredosis de vitamina D en lactantes puede presentarse con hipotonía, rechazo alimentación, hipoactividad y pocas horas de vigilia; en estos pacientes existe hipercalcemia e hipercalcúria. El tratamiento consiste en disminuir los aportes de calcio, suspender suplementos de vitamina D, aumentar la calciúria con furosemida y prednisona para reducir la absorción de calcio hasta normalizar calcemia.

#### **P1/d2d3-118**

#### **PREVALENCIA DEL DÉFICIT DE VITAMINA D EN PUÉRPERAS Y SANGRE DE CORDÓN**

*E. Blarduni Cardón, S. Iparraguirre Rodríguez, Pacho Beristain, M. Galar Senar, J. Calzada Barrena, F. Rodríguez Rodríguez*

*Hospital de Zumárraga, Zumárraga, Gipuzkoa*

#### *Introducción:*

En los últimos años el interés por la vitamina D se ha incrementado debido a múltiples estudios que muestran concentraciones séricas de vitamina D insuficientes en la población general sana. Así mismo este déficit durante el embarazo puede tener serias consecuencias para el estado de vitamina D en la descendencia y se asocia con un mayor riesgo de complicaciones del embarazo

#### *Objetivo:*

Estudiar la frecuencia del déficit de vitamina D en una población de puérperas sanas, su asociación con distintas variables y su relación con los niveles de vitamina D en sangre de cordón.

#### *Material y Métodos:*

Se evaluaron 779 puérperas sanas de edad media 32.8 años atendidas en un hospital comarcal entre agosto del 2012 y julio del 2013. La participación en el estudio fue del 93.7%. El nivel de 25 OH vitamina D se clasificó como suficiente (>20ng/ml), déficit leve (entre 10 y 20 ng/ml) y déficit grave (<10 ng/ml). La medición de la vitamina D se realizó con Inmunoanálisis quimioluminiscente. Para el análisis

estadístico se utilizaron los test habituales (Chi-cuadrado-t Student).

**Resultados:**

Presentaron déficit leve el 37.89% y déficit grave el 27.11% en el caso de las puérperas y déficit leve el 30.52% y déficit grave el 11.21% en el caso de la sangre de cordón. Existe una correlación lineal significativa de 0.88 entre los niveles de vitamina D del neonato y su madre. Los niveles de déficit grave en las puérperas varían estacionalmente desde un 14.7% en los partos de verano hasta un 40.0% en los nacimientos de invierno. La hipovitaminosis D de sangre de cordón se asoció de forma significativa con el fototipo de piel, el tiempo de exposición solar, el uso de filtro solar mayor de 50 y la actividad física de su madre.

**Conclusiones:**

El déficit de vitamina D en puérperas es frecuente lo que se traduce en un déficit también en sus neonatos. Más estudios son necesarios para determinar la población de embarazadas susceptible de ser suplementadas.

**P1/d2d3-119**

**VARIABILIDAD FENOTÍPICA DEL RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO**

MP. Rojo Portolés <sup>1</sup>, A.J. Carcavilla Urquí <sup>1</sup>, M.A. Fernández Maseda <sup>1</sup>, A. Berghezan Suárez <sup>1</sup>, L. Loídi Fernández <sup>2</sup>, A. Aragonés Gallego <sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Virgen de la Salud, Servicio Pediatría, Endocrinología pediátrica, Toledo. <sup>(2)</sup> Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica

El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (RHLX), es una enfermedad poco frecuente, con una prevalencia de 1/20.000 recién nacidos vivos. Tiene una transmisión dominante ligada al cromosoma X, con alteraciones en el gen PHEX (*Phosphate regulating endopeptidase on the X chromosome*), habiéndose descrito numerosas mutaciones, lo que determina una expresión clínica variable. Es característica la hipofosfatemia, presente en ocasiones en el momento del nacimiento, acompañada de deformidades óseas y talla baja que suelen aparecer en los primeros meses de vida.

El diagnóstico tardío de esta patología puede asociarse a complicaciones ortopédicas y renales; sin embargo, el tratamiento precoz puede contribuir a mejorar el pronóstico, con la desaparición de las deformidades óseas con el tiempo, por lo que el conocimiento y detección precoz son fundamentales.

**Casos clínicos:**

Presentamos una serie de tres casos de RHLX, un varón y dos mujeres. Todos ellos presentaban de-

formidades óseas en extremidades inferiores, que comenzaron en los primeros meses de vida, y talla baja. Ante la sospecha de raquitismo se realizaron estudios analíticos y serie ósea. Todos presentaban hipofosfatemia, con niveles normales de calcio y vitamina D, y aumento de pérdida de fósforo en orina. Las series óseas presentaban deformidades compatibles con raquitismo. Se detectó mutación en el gen PHEX en los pacientes 1 y 2, pero no pudo confirmarse en el tercero por falta de seguimiento.

El estudio familiar objetivó una hipofosfatemia en la madre del paciente 1 encontrándose actualmente pendiente de confirmación genética.

Tras el diagnóstico, se inició tratamiento con calcitriol y suplementos de fósforo, mejorando la velocidad de crecimiento aunque sin mejoría significativa de los niveles de fósforo en sangre. Ninguno de los pacientes ha presentado complicaciones renales hasta el momento.

**Conclusiones:**

La presencia de hipofosfatemia en un estudio por talla baja y/o deformidades óseas, debe hacer sospechar RHLX, ya que es la patología más frecuente de este grupo.

El estudio genético suele detectar mutación en el gen PHEX en la mayoría de los pacientes. El RHLX es una enfermedad ligada al cromosoma X sin embargo, en nuestros pacientes la mayor afectación la presentaba una niña, reflejando una gran variabilidad fenotípica.

	CASO 1	CASO 2	CASO 3
EDAD AL DIAGNÓSTICO	5 AÑOS	4 AÑOS Y 5 MESES	19 MESES
SEXO	VARÓN	MUJER	MUJER
ANTECEDENTES FAMILIARES	MADRE: DISMETRÍA LEVE MIEMBRO INFERIOR DERECHO Y ESTUDIO FOSFOCÁLCICO ALTERADO	No	No
DATOS PERINATALES	PRN: 2600g (-1,8 DE) LRN: 46 cm (-2,4 DE)	PRN: 4090 g (+2,17 DE) TRN: 53 cm (+1,92)	PRN: 3050 (-0,62) TRN: 49 cm (-0,49)
DEFORMIDADES ÓSEAS AL DIAGNÓSTICO	Genu varo y pies equino-varos	Genu varo	Genu varo
OTRAS ALTERACIONES ÓSEAS O DENTALES	No	No	ESCAFOCEFALIA FRACTURA PATOLÓGICA TOBILLO IZQUIERDO
VALORES ANALÍTICOS AL DIAGNÓSTICO			
CALCIO EN SANGRE	9,6 mg/dL	9,7 mg/dL	9,9 mg/dL
FÓSFORO EN SANGRE	3,1 mg/dL	2,8 mg/dL	2,1 mg/dL
FOSFATASA ALCALINA EN SANGRE	552 mU/mL	445 mU/mL	2636 mU/mL
PTH	49,89 pg/mL	49 pg/mL	162,8 pg/mL
25-OH VITAMINA D	26,7 ng/mL	31 ng/mL	36,5 ng/mL
REABSORCIÓN TUBULAR DE FÓSFORO (RTP)	89%	81%	68.8
ALTERACIONES RADIOLÓGICAS COMPATIBLES CON RAQUITISMO	Sí	Sí	Sí
ESTUDIO GENÉTICO	c. 1328G>A (p. Arg 443 His)	c. 2239C>T (p.Arg 747X)	No realizado

## P1/d2d3-120

### ¿A QUÉ PACIENTES DETERMINAMOS LA VITAMINA D?

M. Torrabías Roda, P. Rosique Samper, E. Sellarès Casas, M. Viñolas Tolosa, A. López de Aguilera Ibizate, P. Domenech Terricabras

Hospital General de Vic, Vic

#### Introducción:

El interés por la vitamina D ha crecido en los últimos años por la persistencia de raquitismo, por la hipótesis sobre nuevas funciones no relacionadas con el metabolismo mineral y por el concepto de deficiencia subclínica que afecta a determinados grupos de la población.

Nuestro objetivo es analizar la características de los pacientes con determinaciones de vitamina D y correlacionarlo con sus niveles.

#### Metodología:

Estudio descriptivo de las determinaciones de 25-OH-colecalciferol realizadas en la comarca de Osona en menores de 15 años entre abril del 2012 y octubre del 2013. Se ha registrado edad, sexo, color de piel, etnia y motivo de estudio. Se han definido niveles normales entre 30-80ng/ml, insuficiencia entre 12-29ng/ml y déficit inferior a 12ng/ml.

#### Resultados:

Se han realizado 188 determinaciones a 173 pacientes, con una edad media de 5.7 años, 51% de los cuales son niños. El 47% presentan niveles adecuados, el 45% insuficiencia y el 6% déficit. Se ha observado una correlación negativa entre edad y niveles de vitamina D ( $p < 0.001$ ), siendo el grupo entre 10 y 14 años el que presenta un porcentaje más alto de niveles anormales (65%,  $p < 0.001$ ) sin diferencias entre sexos. En el grupo de magrebíes se objetivaban valores más bajos que en los autóctonos o los de piel oscura (19 vs 31 y 33,  $p < 0.001$ ). 14 niños presentan déficit, 10 son magrebíes y 4 autóctonos. Los motivos de estudio más frecuentes han sido: bronquitis de repetición (13%), talla baja (10%), retraso ponderal (10%), celiaquía (9%), sobrepeso (7%), diarrea crónica (3%), dolores óseos (3%), alergia alimentaria (2%), malnutrición (2%) y diabetes tipo 1 (2%). Los diagnósticos con niveles más bajos de media son diabetes (18.3 vs 29.8,  $p = 0.028$ ) y sobrepeso (21.8 vs 30.1,  $p = 0.019$ ), y los niveles más altos el retraso ponderal (37.1 vs 28.7,  $p = 0.019$ ).

#### Conclusiones:

Los niños con déficit de vitamina D son mayoritariamente magrebíes. Encontramos una correlación entre los factores de riesgo adolescencia, diabetes tipo 1 y sobrepeso con niveles más bajos de vitamina D.

Estos resultados podrían ser útiles para definir los grupos de riesgo a los que realizar despistaje de hipovitaminosis D.

## P1/d2d3-121

### HIPOFOSFATASIA: HISTORIA NATURAL DE DOS PACIENTES

GA Martos Moreno <sup>1</sup>, S. Lerma <sup>2</sup>, E. Esparza <sup>3</sup>, J. Argente <sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, IIS La Princesa, Servicio de Endocrinología, UAM, Departamento de Pediatría, ISCIII, CIBERobn, Madrid.

<sup>(2)</sup> Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, IIS La Princesa, Laboratorio de Análisis del Movimiento, Servicio de Traumatología. <sup>(3)</sup> Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, IIS La Princesa, Servicio de Radiodiagnóstico

La hipofosfatasa (HPP) es un defecto congénito en la mineralización esquelética y dentaria, por deficiencia de fosfatasa alcalina (FA) no específica de tejido, de herencia AR con penetrancia variable. La edad de inicio determina seis formas clínicas, de gravedad y pronóstico variables, aunque con solapamiento fenotípico.

#### Caso-1:

Niño, nacido a las 38+5 semanas-EG con 2250g (-2,22DE) y 45cm (-2,60DE), deformidad raquítica costal desde los 4 meses, craneosinostosis coronal izquierda y malformación de Arnold-Chiari tipo 1 a los 10 meses; sin antecedentes familiares de alteraciones óseas ni dentales. Evaluado a los 17 meses por ausencia de gateo y bipedestación, con 73,9 cm (-2'65DE), 8,4 kg (-2'43DE) y perímetro cefálico 49 cm (+2DE para edad-talla), presentaba hipotonía axial, dolicocefalia, retraso en la dentición, tórax campaniforme, rosario costal, *pectus excavatum* y ensanchamiento distal de antebrazos; con deflecamiento metafisario radiológico en huesos largos. Acompañaba niveles marcados y reiteradamente disminuidos de FA y muy elevados de piridoxina sérica y fosfoetanolamina urinaria, con normalidad del resto de parámetros del metabolismo calcio-fósforo (TABLA), ocasionados por la presencia de las mutaciones c.542C>T (p.S181L) y c.644T>C (p.I215T), en heterocigosis compuesta en ALPL (HPP del lactante). A los 4,5 años se habían acentuado su hipotonía (mínima fuerza muscular); fallo de medro (peso -3,00DE; talla -3,80DE); deformidades torácicas [conllevando deterioro funcional (capacidad-vital-forzada 54,2%)], esqueléticas (craneolacunia) y dentales (pérdida y movilidad de piezas, más típico de HPP infante-juvenil); objetivándose grave afectación y patrón característico de la marcha (video y análisis de movimiento proyectables). Inició tratamiento con FA recombinante humana en ensayo clínico (Fase II).

### Caso-2:

Niña de 9 meses, nacida a término con antropometría adecuada, sin deformidades esqueléticas pero sin inicio de dentición: que presentaba niveles reiteradamente bajos de FA. Pese a la normalidad del estudio radiológico esquelético y del metabolismo fósforo-calcio (Tabla), mostró niveles elevados de piridoxina sérica, demostrándose la delección c.217-219delCTC (p.L73del), de origen materno, en heterocigosis simple en ALPL.

La HPP presenta un amplio espectro genético, sin correlato clínico estricto y con características fenotípicas compartidas entre las distintas formas. La determinación de piridoxina sérica ante niveles bajos de FA permite establecer el diagnóstico de sospecha de HPP.

	Caso 1	Caso 2	Rango de normalidad
Fosfatasa alcalina sérica	23 / 31 U/L	75 / 72 / 85 U/L	(122-290)
Piridoxina sérica	>300 µg/l	>300 µg/l	(4-18)
Fosfoetanolamina (orina)	1395 µmol/g creatinina	-----	(1-362)
Calcio total	9,6 mg/dl	9,8 mg/dl	(8,8-10,8)
Calcio iónico	1,2 mmol/l	1,3 mmol/l	(1,1-1,4)
Magnesio	2,3 mg/dl	2,1 mg/dl	(1,5-2,3)
Fósforo	6,5 mg/dl	6,5 mg/dl	(4,5-7,5)
25-OH-vitamina D	32,3 ng/ml	26,7 ng/ml	(20-100)
1-25 dihidroxi vitamina D	69,5 pg/ml	59,8 pg/ml	(18-78)
PTH intacta	22,3 pg/ml	41,3 pg/ml	(11-27)

### P1/d2d3-122

#### ¿EXISTE DÉFICIT DE VITAMINA D EN UNA CIUDAD DEL MEDITERRÁNEO?

D. Espadas Maciá<sup>1</sup>, A. Togo<sup>1</sup>, N. Sivó Díaz<sup>1</sup>, S. Blanes Segura<sup>1</sup>, C. Villalba Martínez<sup>2</sup>, M.J. López García<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Clínico Universitario de Valencia. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría, Valencia. <sup>(2)</sup> Hospital Clínico Universitario de Valencia, Departamento de laboratorio de bioquímica clínica, Valencia

#### Introducción:

Existe la idea que en zonas soleadas el déficit de vitamina D es prácticamente inexistente en niños. Sin embargo, debido a las recomendaciones actuales, la exposición solar es cada vez más baja. La existencia de otros factores asociados podría influir negativamente en su producción.

#### Objetivo/Métodos:

Conocer los niveles actuales de vitamina D en niños menores de 24 meses. En los casos de posible déficit, evaluar su relación con factores como el fototipo, hábitos alimentarios, época del año, exposición solar y suplementación con vitamina D.

Se estudiaron durante un año a todos los niños ingresados en nuestro hospital por enfermedades leves. Criterios de exclusión: casos de desnutrición y enfermedades graves, o no firmar el consentimiento informado o no completar la encuesta propuesta.

La valoración de la vitamina D se realizó por radioinmunoanálisis. Se aceptó como déficit un valor menor de 30 ng/mL.

#### Resultados:

De los 361 niños ingresados fueron incluidos 169 pacientes que reunieron los criterios exigidos y se obtuvo muestra sanguínea correcta. Valor medio de vitamina D: 38,70 ng/mL (IC 95% ±1,85).

Existió déficit en un 21,3% de los niños con una media: 21,22 ng/mL (IC 95% ±2,19). Este grupo se caracterizó por un predominio del sexo masculino (61,1%) y una edad de 8,67 meses (IC 95% ± 2,9). El 44,4% presentaban alteraciones tales como frente prominente, dentición tardía o fontanela con bordes blandos, sin encontrar signos claros de raquitismo. Seguían alimentación con lactancia materna el 75%, el 66% no recibía aportes de vitamina D. La mayoría de casos se dieron en invierno (47,2%) y primavera (30,5%), la exposición solar fue baja en el 41,6% (<1/2 hora/día) y el fototipo más prevalente fue el 3 (38,9%).

#### Comentarios y Conclusiones:

A pesar de vivir en una ciudad con 2505 horas de sol al año, hemos observado una alta prevalencia de déficit leve de vitamina D en la población menor de 24 meses, sobre todo en casos de alimentación con lactancia materna y de baja exposición solar.

Por tanto, es necesario seguir manteniendo un alto grado de sospecha en los niños con factores de riesgo y aplicar las medidas oportunas.

### P1/d2d3-123

#### ESTATUS SÉRICO DE VITAMINA D EN LA OBESIDAD PEDIÁTRICA Y RELACIONES PARADÓJICAS CON EL 'TURNOVER' Y LA MINERALIZACIÓN ÓSEA

A. Romero Urrutia<sup>1</sup>, M. Aguilar Quintero<sup>1</sup>, J. Caballero Villarraso<sup>1</sup>, M.D. Cañete Vázquez<sup>2</sup>, A.A. Alcobá Conde<sup>1</sup>, R. Cañete Estrada<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. <sup>(2)</sup> IMIBIC. Grupo de investigación PAIDI CTS-329.

#### Introducción:

La obesidad es un problema de salud pública de primer orden, pues supone el trastorno nutricional más prevalente en países desarrollados y representa la enfermedad crónica no trasmisible más frecuente.

Se han realizado numerosos estudios sobre las relaciones entre la obesidad y el metabolismo osteomineral, especialmente en adultos. En niños, la literatura es escasa y contradictoria pese a su especial relevancia al hallarse sus huesos en crecimiento.

#### Material y Métodos/Objetivos:

Estudio de casos-contróles: 60 pacientes con obesidad pediátrica y 53 controles (normopeso). Se realizó historia clínica y medidas antropométricas, registro de tensión arterial, bioimpedanciometría y densitometría ósea. Se extrajeron muestras para hematimetría y bioquímica incluyendo glucosa, urea, creatinina, iones, calcio y fósforo, magnesio, fosfatasa alcalina, urato, PTH, osteoclastina, T4, TSH, cortisol, insulina, albúmina, prealbúmina, proteínas, metabolismo lipídico y férrico, PCR, betacrosslaps, vitamina D, leptina y su receptor soluble, IL-6, factor de crecimiento de los fibroblastos FGF23, osteoprotegerina, esclerostina y RAN-L. Se realizó un estudio inter-grupo comparando las medias de los distintos parámetros (test t de Student ó U de Mann-Whitney) y un estudio intragrupo mediante análisis de regresión lineal múltiple en pasos sucesivos.

#### Resultados:

En el estudio intergrupo, los biomarcadores del perfil osteomineral mostraron diferencias entre ambos grupos (Tabla 1): los niños obesos mostraron globalmente un 'turnover' acelerado, con mayores niveles de marcadores de resorción ósea. No obstante, la 25(OH)vitamina-D estaba descendida con respecto al grupo normopeso. Sin embargo, la densidad mineral ósea (DMO) fue superior en obesos. Curiosamente, en el estudio intragrupo se observó que los obesos tenían una relación directa entre los niveles de 25(OH)vitamina-D y la DMO. La misma relación se observó entre los niveles séricos del receptor de leptina y la DMO en ambos grupos.

En el grupo de obesos, se observó que la concentración de 25(OH)vitamina-D tenía una relación inversa con las cifras de tensión arterial sistólica.

Tabla 1: Magnitudes bioquímicas de metabolismo osteomineral en obesos y controles.					
	Media Obesos	Desv Típica OB	Media Controles	Desv Típica C	Valor "p"
Ca(mg/ dL)	10,05	0,31	10,11	0,34	0,307
Ca corregido(mg/ dL)	10,02	0,32	10,18	0,29	0,008*
Fósforo (mg/ dL)	4,86	0,59	5,16	1,70	0,212
Mg (mg/ dL)	2,18	0,18	2,23	0,18	0,133
Fosfatasa Alcalina (U/L)	255,65	89,98	236,50	80,03	0,237
25-vitamina D (ng/mL)	47,61	24,57	57,09	29,18	0,064
PTH (pg/ml)	39,86	13,78	33,90	12,41	0,018*
Osteocalcina(ng/mL)	85,84	36,13	97,88	45,89	0,122
BetacrossLaps (ng/ml)	1,67	0,49	1,87	0,68	0,089
FGF-23 CT (pg/mL)	56,09	51,55	121,24	45,92	0,000*
Osteoprotegrina (pmol/mL)	3,49	1,04	3,46	1,21	0,907
Esclerostina(pmol/mL)	29,93	11,21	39,29	9,72	0,000*
RANK-L (pmol/mL)	0,47	0,17	0,37	0,19	0,008*

#### Conclusiones:

Se observan implicaciones recíprocas de la obesidad pediátrica y el metabolismo osteomineral. La obesidad pediátrica se asocia a una resorción ósea acelerada sin impacto en la DMO, así como una 25(OH)-vitamina D descendida respecto al normopeso. Tal descenso se relaciona con una mayor tensión arterial sistólica.

#### P1/d2d3-124

### DÉFICIT DE VITAMINA D COMO PRIMERA CAUSA DE HIPOCALCEMIA NEONATAL EN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

A. Campos Martorell, L. Geronés Domingo, E. Moga Viñals M. Clemente Leon, D. Yeste Fernandez, A. Carrascosa Lezcano.

Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

#### Introducción/Objetivos:

La hipocalcemia es un trastorno metabólico frecuente en el período neonatal, y puede entrañar riesgo vital. El objetivo de este trabajo es analizar las principales etiologías de este trastorno y su manejo.

#### Métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo, mediante revisión de historias clínicas, de 75 pacientes diagnosticados de hipocalcemia neonatal (Ca total < 7.6 mg/dl y/o iónico < 1 mmol/L) entre los años 2009-2013 en hospital de tercer nivel.

Se ha considerado déficit de vitamina D < 20 y grave <10 ng/ml.

#### Resultados:

De los 75 pacientes, 70% de casos son nacidos a término.

No había ninguna madre con alteraciones fosfocálicas. El 18% de las madres presentaron diabetes gestacional.

Calcemia plasmática media al diagnóstico 6.2 mg/dL; y fracción iónica 0.7mmol/L. Recuperan calcemia a los 9 días de media del diagnóstico.

Etiología por orden de frecuencia: déficit vitamina D (31 casos, 41% del total, 6 de los cuales eran prematuros, 11 de ellos (33%) asociaron hipoparatiroidismo transitorio), prematuridad (13, 17%), hipocalcemia transitoria idiopática (17, 22%), hipoparatiroidismo transitorio (4, 5%), HMD (5, 6%), hipoparatiroidismo primario (2, 2.6%), asfixia (2, 2.6%), e insuficiencia renal (1, 1.3%).

En cuanto a clínica, 93% fueron asintomáticos, 2 presentaron temblores y 4 convulsiones generalizadas. Éstos últimos, todos eran deficitarios graves de vitamina D (<4 ng/ml). Hubo 5 pacientes con signos radiológicos de raquitismo carencial.

Un 40% de pacientes deficitarios recibieron vitamina D a dosis profilácticas (400 UI/día) y 60% terapéuticas (1000-2000 UI/día). El 20% recibían calcio oral al alta.

En 7 (20%) de los pacientes deficitarios se realizó estudio materno. Todas presentaban déficit grave de vitamina D, ninguna había recibido suplementos durante la gestación, y la mayoría eran de piel oscura.

#### *Conclusiones:*

El déficit de vitamina D es la etiología de la hipocalcemia más frecuente en nuestra muestra.

El hipoparatiroidismo transitorio puede agravar las manifestaciones clínicas del déficit de vitamina D y dificultar su diagnóstico.

Es esencial la determinación de niveles de Vitamina D en aquellas embarazadas de riesgo para evitar complicaciones perinatales.

#### **P1/d2d3-125**

#### **INTERRELACIONES DE LA VITAMINA D Y LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA CON EL TEJIDO ÓSEO**

*M. Aguilar Quintero<sup>1</sup>, A. Romero Urrutia<sup>1</sup>, J. Caballero Villarraso<sup>2</sup>, M.D. Cañete Vázquez<sup>3</sup>, R. Molero Payán<sup>3</sup>, R. Cañete Estrada<sup>1</sup>.*

*(<sup>1</sup>) Sección Endocrinología Pediátrica-Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. (<sup>2</sup>) Servicio de Análisis Clínicos-IMIBIC/Hospital Reina Sofía/Universidad de Córdoba. (<sup>3</sup>)IMIBIC/Hospital Reina Sofía/Universidad de Córdoba*

#### *Introducción:*

Se ha descrito el carácter nocivo que la propia actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) representa para el tejido óseo, promoviendo la actividad osteoclástica mediada por citoquinas proinflamatorias. Además, una EII activa puede suponer la malabsorción de micronutrientes, incluidos calcio y vitamina D (fundamentales en el metabolismo mineral).

En pacientes EII se ha observado una prevalente reducción en la mineralización ósea, capaz de traducirse en osteopenia (40-50%) e incluso osteoporosis (5-30%), con su inherente riesgo de fractura. Ésta es una relevante comorbilidad extradigestiva de la EII, que se ha relacionado con la corticoterapia, la propia actividad de la EII, su tiempo de evolución y los hábitos de vida, entre otros.

#### *Material y Métodos:*

Estudio de casos-contrroles: 85 niños de 3 a 17 años (39 casos EII y 46 controles). Se realizaron historia clínica, densitometría ósea y determinación en sangre de hemograma, glucosa, urea, creatinina,

calcio, fósforo, magnesio, fosfatasa alcalina (FA), urato, PTH, osteoclastina, T4, TSH, cortisol, insulina, albúmina, prealbúmina, proteínas, metabolismo lipídico y férrico, PCR, orosomucoide, betacrosslaps, 25(OH)vitamina D, leptina y su receptor soluble, IL-6, FGF23, osteoprotegerina, esclerostina y RANK-L. Se realizó un estudio inter-grupo comparando las medias de los distintos parámetros (test t de Student ó U de Mann-Whitney) y un estudio intra-grupo mediante un análisis de regresión lineal múltiple en pasos sucesivos.

#### *Resultados:*

El perfil bioquímico osteo-mineral es diferente a la población control, mostrando los casos menores concentraciones de calcio y FA, pero mayores de RANKL. La 25(OH)-vitamina D se correlaciona negativamente con marcadores de actividad de EII, sugiriendo su acción antiinflamatoria e inmunomoduladora. Se confirma el efecto deletéreo que en el tejido óseo (según z-score de la densitometría) supone una mayor actividad de la EII y/o una mayor dosis corticoidea (ésta fue el factor más osteopenizante).

#### *Conclusión:*

La EII en la edad pediátrica posee rasgos diferenciales en la esfera metabólica ósea con implicaciones en otras vertientes. Para mejor control de la EII, en lugar de escalar la dosis corticoidea, se propugna el empleo de calcidiol por su doble impacto en hueso: directo (acción osificante) e indirecto (al atenuar el estatus inflamatorio, que resulta osteopenizante).

#### **P1/d2d3-126**

#### **MUCOLIPIDOSIS TIPO II: PRESENTACIÓN COMO DISPLASIA ÓSEA PRENATAL E HIPERPARATIROIDISMO**

*M.E. Rueda Valencia, D. Lopez de Lara, M. Fenollar Cortes, O. Pérez Rodríguez, C. Aranda Cazón, M. Illan Ramos.*

*Hospital Clínico San Carlos. Madrid*

#### *Introducción:*

La mucopolipidosis tipo II es una enfermedad de depósito lisosomal rara y fatal con herencia recesiva caracterizada por fenotipo pseudoHurler, enanismo con alteraciones esqueléticas, retraso psicomotor, hiperplasia gingival, y cardiopatía. Es debido a mutaciones en el gen GNPTAB.

#### *Caso clínico:*

Neonata con osteopenia severa e hiperparatiroidismo grave. Padres consanguíneos, con AF de dos abortos tempranos, un hijo pretérmino de 30 sem fallecido a las 3 meses. EF: 36 semanas EG con peso y talla bajos, facies tosca con filtrum largo y

puente nasal deprimido y ancho, acortamiento de 4º dedo de ambas manos, incurvamiento en varo en ambas tibias. Serie ósea con marcada osteopenia difusa y resorción superiosteal en fémur, tibia y húmeros con ensanchamiento metafisario, callos de fractura en arcos costales, pérdida de densidad ósea severa, ausencia de huesos wormianos. Ca y P normal con elevación importante de FA y PTH intacta. 25-OH vit D y 1,25 hidrox Vit D fueron normales. El cociente ca/crea y P/crea urinarios fueron normales. Estas mismas determinaciones eran normales en la madre. Eco abdominal y cerebral normal. Examen oftalmológico normal. Cariotipo femenino normal. Cribado de mucopolisacáridos en orina normal. Se inició tratamiento con suplementos de calcio y vitD normalizándose los valores de PTH y FA. Se da el alta pendiente de eco cardíaca. A los 5 meses ingresa por bronquitis e hipertensión pulmonar y se visualiza una insuficiencia mitral con depósitos valvulares en la eco cardíaca. Se realiza frotis sanguíneo en el que se visualizan depósitos linfocitarios característicos de la Mucopolidosis tipo II, diagnóstico que se confirma con la determinación de alfa-iduronidasa y beta glucuronidasa (ambas muy elevadas) y por la presencia de una mutación en homocigosis c.3503\_3504delTC [L1168QfsX5] del gen GNPTAB. COMENTARIOS: presenta buena evolución hasta los 11 meses donde la eco cardíaca evidenció una insuficiencia mitral grave. A raíz de una infección respiratoria comienza con dificultad en la alimentación y necesidad de oxígeno progresivo falleciendo por edema agudo de pulmón en el contexto de una insuficiencia cardíaca congestiva a los 13 meses. La mutación encontrada en la paciente manifiesta las formas más severas de la enfermedad.

#### P1/d2d3-127

### LOS ÁCIDOS GRASOS LIBRES ACTIVAN LOS ASTROCITOS HIPOTALÁMICOS CON UN MARCADO DIMORFISMO SEXUAL

P. Argente Arizón, E. de la Fuente Martín, F. Díaz, J. Argente, J.A. Chowen

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Investigación La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, CIBERobn

#### Introducción:

Recientemente, se describió la "inflamación hipotalámica" como respuesta a una dieta rica en grasa (HFD), proponiendo su participación en la resistencia a la insulina/leptina y en la perpetuación del incremento de peso y afección sistémica. La ganancia de peso y las respuestas centrales a la HFD son diferentes en machos y hembras. Las células hipotalámicas gliales, los astrocitos y microglia, participan en las respuestas centrales inflamatorias, y además responden a factores metabólicos.

#### Hipótesis:

La respuesta de los astrocitos a los ácidos grasos libres (FFAs) es sexualmente dimórfica.

#### Metodología:

Se efectuaron cultivos primarios de astrocitos, empleando hipotálamos de ratas Wistar de ambos sexos. Las células se trataron con vehículo o con una combinación de ácido oléico (AO) y palmítico (AP) a 1 y 2mM durante 24 horas. Se cuantificaron los nitritos y nitratos liberados al medio de cultivo, como indicadores de estrés oxidativo, así como los niveles de ARNm de CPT1, de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), del transportador de glucosa 2 (GLUT2), IL6, IL1 y TNF.

#### Resultados:

Tras 24 horas de tratamiento combinado con AO y AP (1:1): CPT1 aumentó de acuerdo a la dosis de FFAs. Asimismo, la cantidad de nitritos y nitratos liberados al medio, aumentó de manera proporcional a la dosis de FFAs en ambos sexos ( $p < 0,0001$ ). Los niveles de ARNm de GFAP disminuyeron en los machos a la concentración 1X, mientras que la concentración más alta se requirió para disminuir estos niveles en las hembras. Respecto a IL6, IL1 y TNF sus niveles basales se encontraron más altos en machos que en hembras ( $p < 0,0001$ ). IL6 aumentó en machos y hembras en respuesta a los FFAs ( $p < 0,0001$ ). Sin embargo, solamente los machos presentaron un incremento en IL1 y TNF ( $p < 0,0001$  ambos).

#### Conclusión:

1. El incremento de estrés oxidativo y de citoquinas en los astrocitos, indica la implicación de la glía en respuesta a una dieta rica en grasa.; 2. Los astrocitos de los machos son más sensibles a los ácidos grasos libres, explicando en parte la razón por la que los machos son más sensibles a una dieta rica en grasa.

#### P1/d2d3-128

### ONTOGENIA DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS-21 (FIBROBLAST GROWTH FACTOR-21; FGF21) EN RECIÉN NACIDOS SANOS

D. Sanchez-Infantes Sánchez<sup>1</sup>, J.M. Gallego-Escuredo<sup>2</sup>, R. Cereijo<sup>2</sup>, M. Díaz Silva<sup>1</sup>, F. Villaroya Gombau<sup>2</sup>, L. Ibañez Toda<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona. <sup>(2)</sup>Departament de Bioquímica i Biologia Molecular y Institut de Biomedicina (IBUB), Universitat de Barcelona

#### Antecedentes:

El *Fibroblast growth factor-21* (FGF21) es un factor endocrino que se produce principalmente en hígado y que promueve la oxidación de la glucosa

tisular. Ejerce un papel protector frente a la obesidad y diabetes tipo 2 en modelos animales. Paradójicamente, los adultos obesos con diabetes tipo 2 presentan concentraciones elevadas de FGF21, atribuidas a resistencia a este factor. En roedores, FGF21 es detectable en suero inmediatamente después del nacimiento en respuesta al estímulo de la lactancia. Se desconoce la ontogenia de FGF21 en el neonato humano.

#### *Objetivo:*

Evaluar los niveles de FGF21 en sangre de cordón y en suero a los 4 meses en recién nacidos a término de peso adecuado (AEG), bajo (PEG) y elevado (LGA) para la edad gestacional, producto de gestaciones no complicadas y alimentados con lactancia materna exclusiva hasta los 4 meses.

#### *Pacientes y Métodos:*

Se estudiaron 66 recién nacidos (22 AEG, 22 PEG, 22 LGA). Se recogió sangre de cordón y se realizó extracción en ayunas a los 4 meses de vida; en ambas muestras de determinaron parámetros endocrino-metabólicos (glucosa, insulina, IGF-I) y las concentraciones de FGF21. Se realizó además estudio de composición corporal a los 15 días y 4 meses de vida (DXA).

#### *Resultados:*

Los niveles de FGF21 en sangre de cordón fueron prácticamente indetectables en los tres grupos. Sin embargo, se observó una inducción marcada de este factor a los 4 meses de vida, con concentraciones en el mismo rango o incluso superior a las detectadas en adultos. Las concentraciones de FGF21 fueron similares en los tres grupos de pacientes estudiados, y por tanto, independientes del peso al nacer.

#### *Conclusión:*

Los niveles de FGF21 en neonatos podrían estar regulados por factores nutricionales relacionados con el inicio de la alimentación postnatal, y son independientes del peso al nacer. Este factor podría tener un papel endocrino en la adaptación metabólica a la lactancia y en la disponibilidad hepática de ácidos grasos. El estudio de las concentraciones de FGF21 en lactantes alimentados con fórmula artificial permitirá determinar si las concentraciones de FGF21 se modifican en función de la calidad de la lactancia.

### **P1/d2d3-129**

#### **DETECCIÓN PRECOZ DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA EN LA POBLACIÓN INFANTIL: PROYECTO DECOPIN**

A. Feliu Rovira, D. Ibaratxe Guerediaga, C. Marimon Blanch, I. Porcar Cardona, J. Escribano Subias, N. Plana Gil

Hospital Universitari Sant Joan. Reus. Reus.

#### *Introducción:*

La Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota (HFH) es una de las alteraciones genéticas más frecuentes (1/300-500), está infra diagnosticada y tiene graves repercusiones. El cribado es una herramienta fundamental para la prevención. La mayoría de guías lo recomiendan de forma universal en la infancia, no existen estrategias que optimicen los recursos y no se realiza.

El proyecto DECOPIN utiliza las consultas de Endocrinología pediátrica como nexo de unión entre las unidades de lípidos y la pediatría primaria mediante el Diagnóstico de Cascada Inversa como herramienta diagnóstica de HFH.

#### *Material y Métodos:*

Las comarcas de Tarragona tienen una población infantil (0-14 años) de 71.186, calculándose que deberían haber, 140-230 niños afectados de HFH. Se realizó una campaña informativa entre los pediatras ambulatorios de zona coordinados por las unidades de endocrinología pediátrica. Si se detectaba un colesterol total de >200mg/dl, se debía confirmar y un perfil lipídico completo, descartando hipercolesterolemias secundarias.

A los pacientes con colesterol LDL >135 mg/dl + Antecedentes de enfermedad cardiovascular precoz en familiar de primer o segundo grado (< 65 años mujer o < 55 años hombre) o Progenitor con colesterol total >300 mg/dl y/o en tratamiento hipolipemiante o Progenitor desconocido, se les aplicó un cribado en cascada inversa: estudio genético al progenitor sospechoso y en caso de positividad, estudio genético al niño. Se aplicó también cribado en cascada de adultos diagnosticados.

#### *Resultados:*

En 6 meses, se estudiaron 61 niños: 36 (59%) positivos a HFH y 25 (41%) no HFH. Las edades medias fueron de 10.7 y 10.4 respectivamente. Las mutaciones LDLr fueron 35.3% de clase A, 32.4% de clase B.

En un 23% el estudio genético fue negativo, el diagnóstico fue por criterios clínicos (DLCN) en el progenitor. El Diagnóstico por Cascada Inversa obtuvo una positividad del 44.1%. Se diagnosticaron entre un 15-25% de los niños con HFH teóricos de la zona y un total de 10 nuevas familias con HFH.

#### *Conclusiones:*

Tras un periodo corto de aplicación, DECOPIN ya muestra una alta eficacia en la detección de HFH permitiendo ahorro de recursos, inicio precoz de recomendaciones dietéticas, práctica de ejercicio físico y tratamiento farmacológico.

### P1/d2d3-130

#### SITOSTEROLEMIA EN UNA NIÑA. EFECTO DEL TRATAMIENTO CON EZETIMIBE SEGÚN DOSIS

F.J. Núñez Rodríguez, M.J. García Barcina, B. Lejona Martínez de Lecea, C. Fernández Ramos, A. Partidas Perich, E. Sánchez Gonzalez

Hospital Universitario de Basurto. Bilbao

Presentamos una sitosterolemia en niña de 2 años con xantomas tuberosos y alteraciones hematológicas. De acuerdo con la literatura consultada, puede tratarse del primer caso con esta entidad en un niño en nuestro país, así como en la etnia magrebi.

#### Caso clínico:

Niña que presenta xantomas tuberosos asociando valores de colesterol llamativamente elevados.

Embarazo y parto normal. Padres consanguíneos (primos) de etnia magrebi. No historia familiar de alteraciones lipídicas ni patología cardiovascular temprana.

Exploración física normal exceptuando la presencia de xantomas tuberosos localizados de forma simétrica sobre codos, muñecas, rodillas y tobillos. El estudio anatomopatológico de las lesiones mostró la presencia de histiocitos con abundante contenido lipídico.

Lípidos en suero: CT 623 mg/dl, LDLc 570 mg/dl, APO B 319 mg/dl B.

Esteroles vegetales por cromatografía de gases: Sitosterol 927  $\mu\text{mol/L}$  ( $< 3.0$ ), Campesterol 387  $\mu\text{mol/L}$  ( $< 3.0$ ) lo que representa un incremento muy significativo sobre los valores normales. En el estudio hematológico se observaron hematias con anisocitosis y macrotrombocitosis. La bioquímica general y el estudio endocrinológico fue normal, así como la electroforesis de la hemoglobina y el genotipo de las cadenas alfa de los hematias.

Estudio de tronco carotideo por eco dopler y estudio cardiológico fué normal.

Estudio genético: Mutation en homocigosis (p.Gly574Arg) en el gen ABCG8. Los padres son portadores de la misma mutación en heterocigosis.



Sorprendentemente y antes del inicio del tratamiento farmacológico, se observó una regresión de las lesiones dermatológicas coincidiendo con el descenso de los niveles de colesterol hasta valores prácticamente normales.

A los 3 años de edad, se inició tratamiento con Ezetimibe 5 mg/día presentando un descenso del 57% en los niveles de sitosterol (954 a 403  $\mu\text{mol/L}$ ) y un 22% en los de Campesterol (376 a 293  $\mu\text{mol/L}$ ). Posteriormente, con dosis de 10 mg, el sitosterol se mantiene (429  $\mu\text{mol/L}$ ) descendiendo el campesterol (171  $\mu\text{mol/L}$ ). No efectos secundarios al tratamiento.

#### Conclusiones:

En la presentación de esta rara enfermedad del metabolismo lipídico en una niña pequeña, queremos destacar la regresión espontánea de las lesiones cutáneas y de la hipercolesterolemia (siempre comunicadas en relación al tratamiento) y el efecto del Ezetimibe a distintas dosis, sobre los esteroides vegetales.

### P1/d2d3-131

#### ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS EN PACIENTES CON ANOREXIA NERVIOSA

M. Antón Martín, J.L. Castellano Pérez, Y. Dueñas Disotuar, M. Murray Hurtado, M. Lopez Garcia, J.P. González Díaz

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife

#### Introducción:

La anorexia nerviosa (AN) es una patología psiquiátrica que puede cursar con múltiples anomalías a nivel endocrinológico.

#### Objetivo:

Describir las características principales desde el punto de vista endocrinológico de los pacientes pediátricos afectados de AN en nuestro medio.

#### Pacientes y Métodos:

Estudio retrospectivo y descriptivo, en el que se incluyeron 28 escolares y adolescentes menores de 17 años ingresados en un hospital de tercer nivel en los últimos 6 años con diagnóstico de AN.

#### Resultados:

Durante el periodo de estudio se registraron veintiocho ingresos por AN, 86% mujeres, con edad media de 13,5 años (10,2 -15,9). En su mayoría (89%) se trataba de anorexia nerviosa de tipo restrictivo, mientras que el 11% restante correspondía al tipo compulsivo/purgativo. Al ingreso presentaban un IMC de 16,4 (-0.65 DE), tras una media de 11 meses de clínica previa. El porcentaje de pérdida de peso fue del 24.2%. Las alteraciones analíticas más

frecuentes fueron el déficit de proteína fijadora del retinol (53%) y la hipovitaminosis D (50%). El 79% presentaba amenorrea durante una media de 5,3 meses. En un 10 % se objetivaron alteraciones en la función tiroidea, principalmente hipertirotoxinemia, con un caso de tiroiditis autoinmune que precisó tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea. Durante el ingreso se tomaron medidas para la prevención del síndrome de realimentación. Tras una media de 46.33 días de ingreso (3 – 168 días), el IMC al alta fue 17.86, significativamente mayor que al ingreso (p= 0,002, IC 95%).

#### Conclusiones:

La anorexia nerviosa en la edad pediátrica es una enfermedad grave, en la que la pérdida ponderal previa suele ser severa, lo cual conlleva un alto riesgo de complicaciones, que son el resultado directo de la pérdida de peso y la malnutrición secundaria. Entre ellas es importante realizar despistaje de alteraciones a nivel endocrinológico. Es frecuente detectar amenorrea e hipovitaminosis D, que pueden afectar a la densidad mineral ósea. Prácticamente todo el espectro de alteraciones endocrinológicas es reversible tras la recuperación nutricional, si bien los efectos deletéreos en la salud ósea a largo plazo pueden ser irreversibles.

#### P1/d2d3-132

### ANOREXIA NERVIOSA, UN DIAGNÓSTICO A TENER EN CUENTA EN LA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA

P. Romero García, P. Gimeno Pita, M.J. Gonzalez Iglesias, E. Arrontes Caballero

Hospital San Rafael, Madrid

En los últimos años se ha producido un aumento en la incidencia de los trastornos de la conducta alimentaria. Suponen la tercera enfermedad crónica entre los adolescentes. La edad de aparición se está adelantando, de modo que es más frecuente su debut en la preadolescencia.

A continuación se describen varios pacientes que acuden a la consulta de endocrino por distintos motivos de consulta (MC) cuyo diagnóstico final tras interconsulta a psiquiatría, fue el de AN. Se adjunta una tabla con los parámetros bioquímicos y pruebas complementarias realizadas.

#### Caso 1.

MC: Amenorrea secundaria. ♀ 13 años. Pérdida de peso de un 10% en los últimos 3 meses, astenia, hiporexia. EF:Tanner III.

#### Caso 2.

MC: Caída de pelo. ♀ 8 años. Refiere caída de pelo desde hace 7 meses. Hiporexia. Muy selectiva con

	CASO 1	CASO2	CASO3	CASO4
IMC	14.2	16.3	14.7	15.6
TA mmHg	95/49	105/60	95/60	108/65
Fc lpm	65	62	55	57
T4L ng/dl (0.7-1.8)	1.2	1.8	1.6	1.7
TSH uU/ml (0.4-3.7)	3.2	3.3	2.7	3.4
T3 L pg/ml (3.56.1)	3.1	5	2.9	3.7
IGF-1ng/ml	470			490
IGF.BP3 ug/ml	3.2			3.9
FSHmUI/ml	1.56		5.6	3.59
LH mUI/ml	0.51		2.3	1.2
Estradiolpg/ml	<10		20	25
PRL ng/ml	6.53		15	8
ACTH pg/ml			42	40
Cortisol basal mcg/dl			35	39
SDHEA ug/dl			135	150
Androstendiona ng/ml			2	2.3
Ecoabdominal			Normal	
Eco ovárica	puberal			puberal
Colesterol total mg/dl	174	250	230	180
HDLc/LDLc	45/103	52/165	48/155	60/102
Triglic. mg/dl	50	35	42	35
Metabolismo fosfo calcio(Calcio total e iónico, P, Mg)	normal	normal	normal	normal
Vit D3 ng/ml (>30)	27	32	20	35
Proteínasgr/dl	7	7.2	6.8	7.1
Albúmina gr/dl	3.9	3.6	3.2	3.8
Prealbúminang/dl	19	18	15	22
PTR mg/dl (2.67)	2.9	2.7	2.1	3.5
Transferrina mg/dl (250-380)	302	257	202	273

la comida. AP de sobrepeso. Preocupada por su imagen corporal. EF:Pliegues subescapular, braquial y tricpital en p25. Tanner I.PC:

#### Caso 3.

MC: Pérdida de peso. ♀ 14 años. Pérdida de un 20% de peso en el último año asociado a hiporexia. Dolor abdominal, hábito estreñido, intolerancia al frío, amenorrea secundaria desde hace 4 meses. EF:Laguno. Piel seca. Hipercarotinemias. Frialidad en partes acras. Pliegues subescapular, braquial y tricpital en p10-25. Tanner IV PC: ECG: bradicardia sinusal.

#### Caso 4.

MC: Amenorrea primaria. ♀ 15 años, bailarina profesional. No pérdida de peso. EF Escaso panículo adiposo. Hipertrofia de parótidas. Tanner III.

Entre las numerosas disregulaciones de los sistemas hormonales aparecen trastornos en el eje hipotálamo-hipófiso (H-H)-tiroideo (TSH normal con T3 libre baja), H-H gonadal con un hipogonadismo hipogonadotropo y cortisol aumentado. Entre las alteraciones metabólicas/bioquímicas a destacar un aumento del Colesterol total y LDLc con disminución de los triglicéridos. La proteína transportadora del retinol (PTR) es muy útil para valorar la recuperación nutricional.

#### Comentarios:

- El mayor condicionante del pronóstico es su diagnóstico precoz.
- Especial atención en los signos y síntomas de

alarma: pérdida de peso excesiva (>10%), IMC <17, hiporexia, realización de dietas hipocalóricas, amenorrea secundaria...para poder establecer un diagnóstico precoz y poder derivar a los distintos especialistas.

- Es necesario un abordaje multidisciplinar e integral (endocrinología, ginecología, psiquiatría, psicología, entre otros).

### P1/d2d3-133

#### HIPOGLUCEMIA NEONATAL ¿ES NECESARIO REALIZAR CONTROLES GLUCÉMICOS AL NACIMIENTO A TODOS LOS HIJOS DE MADRE DIABÉTICA?

M.J. Olmos Jiménez, A.M. González Fernández, F.J. Chicano Marín, E.J. González Sánchez, J. Valverde Molina, M.P. Díez Lorenzo

Hospital Universitario los Arcos del Mar Menor. San Javier-Murcia

#### Introducción:

Las recomendaciones acerca de realizar cribado de hipoglucemia a los recién nacidos incluyen aquellos pequeños y grandes para la EG, prematuros y a los todos los hijos de madre diabética (HMD) sea gestacional, DM1, DM2, insulino dependiente o no.

#### Objetivo:

Conocer la incidencia de la hipoglucemia en los HMD de nuestra unidad y establecer relaciones entre el tipo de diabetes y el riesgo de hipoglucemia.

#### Material y Métodos:

Estudio descriptivo observacional retrospectivo-prospectivo. El ámbito un hospital comarcal (1200 partos anuales). Periodo Enero 2012-Enero 2013.

Se incluyeron los RNT hijos de madre con diabetes independientemente del tipo (DG, DM1, DM2) y con test de O'Sullivan patológico sin SOG. Como criterios de exclusión se consideró la prematuridad, el bajo peso, la pérdida de bienestar fetal, y patología intercurrente con riesgo de hipoglucemia.

Las variables estudiadas en los RN fueron EG, sexo, peso, presencia/ausencia de hipoglucemia. En las madres edad, Hb1AC, tipo de diabetes y tratamiento recibido. Análisis estadístico SPSS 15.0 para Windows.

#### Resultados:

52 RN cumplían criterios de inclusión. 57.7% varones. El 21.2% tenía peso >p90 (PEEG). La edad media de las madres fue de 34.6 años, 40 fueron diagnosticadas de DG, 3 DM2 y 2 DM1. Siete tenían un test de O'Sullivan patológico sin SOG realizada. Del grupo con DG el 82.5% fueron tratadas con dieta, 10% con metformina y 7.5% con insulina.

Se objetivó hipoglucemia en 5RN (9.6%). Tres eran hijos de madre con DG en tratamiento con dieta, uno hijo de madre con DM2 tratada con insulina y el quinto era hijo de una paciente con O'Sullivan patológico. Sólo dos pacientes tenían un PEEG. El paciente que más tiempo precisó glucosa intravenosa fue el hijo de madre sin SOG. El hijo de madre con DM2 tenía un PEEG y se diagnosticó de miocardiopatía hipertrófica.

#### Conclusiones:

Aunque el tamaño muestral es limitado, la diabetes gestacional parece ser un factor de riesgo de hipoglucemia independientemente del tratamiento recibido y del peso al nacimiento. Tal vez, se debería incluir en los protocolos a los hijos de madres con test de O'Sullivan patológico sin SOG realizada.

### P1/d2d3-134

#### MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA EN HIPERINSULINISMO CONGÉNITO. A PROPÓSITO DE UN CASO

M.J. Olmos Jiménez, A.M. González Fernández, F.J. Chicano Marín, E.J. González Sánchez, J. Valverde Molina, M.P. Díez Lorenzo

Hospital Universitario los Arcos del Mar Menor. San Javier-Murcia

#### Introducción:

El objetivo del tratamiento en el hiperinsulinismo congénito es evitar las hipoglucemias y secuelas neurológicas derivadas de éstas. En el periodo neonatal los síntomas de hipoglucemia son muchas veces inespecíficos y obligan a realizar múltiples controles.

#### Caso clínico:

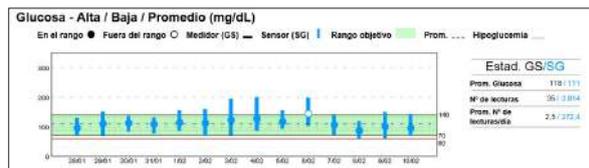
RNT (38+4 sem EG) de PAEG (3120gr), sin antecedentes de interés que ingresa a las 72 horas de vida por hipoglucemia sintomática (hipotonía y dificultades en la alimentación). Al ingreso se inició sueroterapia con buena respuesta inicial (aportes máximos de glucosa intravenosa 7 mg/kg/min), tras conseguir buena tolerancia se suspendió sin éxito por presentar hipoglucemias. Las exploraciones complementarias resultaron compatibles con hiperinsulinismo congénito: glucosa plasmática 34 mg/dl, insulina 22.6 uUI/ml, péptido C 1.5 ng/ml, Insulina/glucosa>0.3, B-Hidroxibutirato no detectado, acetoacetato 0.12 mM (VN<0.1mM), aminoácidos en suero, actividad biotinidasa, perfil de carnitinas y acilcarnitinas normales. Se envió muestra para estudio genético e inició tratamiento con diazóxido (dosis inicial 5mg/kg/día), que fue necesario aumentar hasta 15 mg/kg/día para mantener controles de glucemia >70 mg/dl. Durante todo el ingreso el RN se sometió a múltiples controles de glucemia capilar (cada 3 horas). Los padres, de nivel cultural

alto, se sentían inseguros para el manejo en domicilio y solicitaron la colocación de un sensor continuo de glucosa intersticial. Se instaló Guardia real time® (Medtronic MiniMed) y fue dado de alta a los 37 días de vida.

Desde el alta han consultado en una ocasión por hipoglucemia asintomática (glucemia capilar 32 mg/dl) de escasa duración que corrigió en domicilio con aporte oral. La alarma de hipoglucemia se encuentra fijada en 60 mg/dl lo que permite a los padres estar alerta y dar alimentación si la tendencia es hacia la hipoglucemia. Actualmente tiene 60 días de vida, la dieta es libre y se ha reducido la dosis de diazóxido a 10mg/kg/día de forma ambulatoria sin incidencias.

#### Conclusiones:

La monitorización continua de glucosa resulta de gran ayuda en el seguimiento de los pacientes con hiperinsulinismo congénito. La ansiedad familiar se reduce y les permite ser más flexibles con los horarios de descanso y alimentación. En nuestro caso ha permitido ajustar el tratamiento de forma ambulatoria con seguridad.



#### P1/d2d3-135

### HIPERINSULINISMO CONGÉNITO: USO DE ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA DE LARGA ACCIÓN

P. Cabanas Rodríguez, L. Castro-Feijóo, R. Saborido Fiaño, A. González Fernández, M. Pombo Arias, J. Barreiro Conde

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

El Hiperinsulinismo Congénito comprende un grupo de alteraciones genéticas que ocasionan una secreción anormal de insulina de las células  $\beta$ -pancreáticas. El tratamiento médico incluye agonistas de los canales de potasio (diazóxido), glucagón, y análogos de somatostatina. De este último grupo, el administrado con mayor frecuencia ha sido el octreótide, vía subcutánea 3-4 v/día o en infusión continua. Recientemente, han sido referidas nuevas opciones terapéuticas con análogos de somatostatina de larga acción.

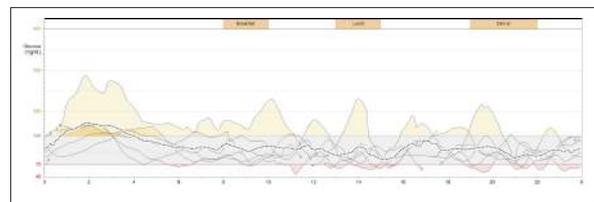
#### Caso clínico:

Antecedentes personales: Parto a las 34 semanas. Peso al nacimiento 4075 gr. Distrés respiratorio. Miocardiopatía hipertrófica. Hipoglucemia neonatal persistente. Se realizó pancreatetomía subtotal en

el primer mes de vida. Estudio anátomo-patológico: Nesidioblastosis difusa. Exploración física: macrosomía armónica, abundante panículo adiposo, buen desarrollo psicomotor, porta gastrostomía. Datos somatométricos: Peso +1.97 SDS; talla -0.98 SDS; velocidad de crecimiento -1.35 SDS. Tratamiento: Recibe de manera continua desde el período neonatal octeótide sc en 3-4 dosis/día (11.7  $\mu$ g/kg/día); levotiroxina 25  $\mu$ g/día; ácido ursodeoxicólico: 2 compr/día; alimentación continua nocturna por gastrostomía. Se inició tratamiento con análogos de somatostatina de larga acción: acetato de lanreótida (Somatuline Autogel®) administrado por inyecciones profundas vía subcutánea en dosis de 30 mg (49.8  $\mu$ g/kg/día) en dosis única cada cuatro semanas. Se realiza monitorización continua de glucemia objetivando tendencia a hipoglucemia (Figura 1), por lo que precisó administración suplementaria de octeótide durante un mes. Aumento de dosis: 60 mg/mes (99.6  $\mu$ g/kg/día). Presentó buen control glucémico posterior y retirada de octeótide sc.

#### Comentarios:

El tratamiento con análogos de somatostatina de larga acción parece ser una buena y segura opción terapéutica, ofreciendo una mejoría significativa en su calidad de vida respecto al octeótide. Es importante el desarrollo de nuevas estrategias para el mejor control glucémico y mejoría en la calidad de vida en esta entidad.



#### P1/d2d3-136

### SÍNDROME DE DUMPING EN PEDIATRÍA

MC. De Mingo Alemany, S. Leon Cariñena, F. Moreno Macian

Hospital la Fe. Valencia

#### Introducción:

En pediatría el síndrome de Dumping (SD) se ha descrito tras cirugía antirreflujo. El cuadro se ha atribuido a un rápido vaciamiento gástrico, aunque la etiología es multifactorial. El SD temprano ocurre en los primeros 20 minutos tras la ingesta, se relaciona con hiperglucemia postprandial, asocia síntomas vasomotores (debilidad, palidez, palpitaciones, sudoración) y gastrointestinales (distensión abdominal, diarrea urgente). El SD tardío ocurre entre 2 y 4 horas tras la ingesta, se debe a hipoglucemia reactiva, resultado de una respuesta insulínica a la hiperglucemia inicial, asocia síntomas vasomotores (taquicardia, síncope, diaforesis).

### Pacientes:

Presentamos 6 pacientes varones con SD, en 5 se había realizado funduplicatura, en 4 piloroplastia. Todos han mejorado con tratamiento dietético.

### Conclusión:

El seguimiento de los pacientes sometidos a funduplicatura es importante para descartar que asocien SD. Se ha detectado SD sintomático en 25-30% de niños sometidos a funduplicatura de Nissen. El diagnóstico es clínico, pero la sobrecarga oral de glucosa (SOG) puede ser de utilidad si existen dudas. La SOG puede desencadenar sintomatología de Dumping temprano y permite detectar hipoglucemia tardía. Tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 92%. Lo habitual es hallar hiperglucemia durante los primeros 60 minutos, e hipoglucemia 1-4 horas después. El tratamiento dietético es efectivo en la mayoría de los pacientes.

Casos	1	2	3	4	5	6
Enfermedad de base	S de Down, hernia diafragmática	CHARGE, RGE	Atresia esófago	Atresia esófago	RGE	Atresia esófago
Cirugías	Herniorrafia, traqueoplastia, Nissen, piloroplastia.	PEG, Nissen	Anastomosis esófago-gástrica, gastrostomía, funduplicatura anterior 180°.	Anastomosis esófago-gástrica, antirreflujo Boix-Ochoa, piloroplastia.	Nissen, reconversión de funduplicatura a 180°, piloroplastia	Ascenso gástrico, relajación diafragmática, piloroplastia
Edad funduplicatura	11 meses	9 meses	10 meses	3 años	3 años, 4 años	
Edad piloroplastia	12 meses			3 años	5 años	5 meses
Edad diagnóstico SD	13 meses	5 años	2 años	7 años	4 años	5 años
Clínica de SD temprano	si	si	si	si	si	si
Clínica de SD tardío	si	si	si	no	no	si
Glucemia máxima/mínima SOG (mg/dl)	223/62	294/42	280/45	310/65	141/51	302/76
Índice Glucemia/insulina mínimo	2.7	3	2.6	0.91	3.9	2.03

RGE (reflujo gastroesofágico), PEG (gastrostomía percutánea endoscópica).

### P1/d2d3-137

#### SÍNDROME DE ALSTRÖM: RARA ASOCIACIÓN DE RETINOSIS PIGMENTARIA Y RESISTENCIA A LA INSULINA

E. Lara Orejas, M. Rodríguez Mesa, J.L. Ruibal Francisco

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla. Madrid

El síndrome de Alström (SA) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la afectación progresiva de diferentes órganos. Con una prevalencia estimada de 1.4 casos por millón de habitantes, este síndrome está causado por una mutación en el gen ALMS1 (cromosoma 2p13). Los síntomas aparecen inicialmente en la infancia con gran variabilidad en la severidad y en la edad de aparición, lo que en ocasiones retrasa su diagnóstico. Es una enfermedad grave en la que se produce afectación

neurosensorial con distrofia retiniana y sordera, obesidad infantil con insulinoresistencia grave y diabetes mellitus tipo 2. Más de la mitad de los pacientes desarrollan a lo largo de la vida afectación cardiaca, hepática, renal y pulmonar, reduciendo su esperanza de vida que generalmente no llega a sobrepasar la quinta década. No existe tratamiento curativo, el propósito ha ser el manejo multidisciplinar de los síntomas y controlar la diabetes.

Presentamos el caso de un paciente de 7 años y 2 meses de edad que acude a la consulta de Endocrinología remitido por su pediatra por obesidad progresiva desde lactante, diagnosticado de distrofia de conos con seguimiento en Oftalmología. Nacido de padres no consanguíneos, embarazo de curso normal con peso y talla adecuado a edad gestacional. Adenoidectomizado y amigdalectomizado a los 5 años por otitis recurrentes. A la exploración física peso 65Kg (+ 7.87DE), Talla 145cm (+3.73DE), IMC 30.9 Kg/m<sup>2</sup> (+ 6.01DE), TA: 110/53mmHg (< p90), obesidad generalizada con marcada acantosis en pliegues, nistagmus, no megalias, no signos de virilización ni desarrollo puberal. En el estudio analítico, hemograma normal, bioquímica con glucemia de 99mg/dl, función hepática y renal normal, perfil lipídico normal, función tiroidea normal, insulinemia de 78.48 µUI/ml, hemoglobina glicada 5.2%, ecografía abdominal con signos de esteatohepatitis y esplenomegalia sin signos de hipertensión portal.

Ante la sospecha de SA se ha realizado estudio molecular encontrando mutaciones en heterocigosis no descritas previamente en el gen ALMS1, cambio nucleotídico c.2666C>G (pSer889\*) y delección c4252del (p.Arg1418Glyfs\*55). Actualmente seguimiento en la consulta de Endocrinología, en Cardiología infantil sin signos de cardiopatía, seguimiento en otorrinolaringología, en oftalmología y en la ONCE, y seguimiento en Neumología.

### P1/d2d3-138

#### SÍNDROME DE KABUKI, UNA CAUSA RARA DE HIPERINSULINISMO

M. Torrabías Rodas, N. Esteva Nuto, T. Nunes Cabrera, E. Sellarès Casas, A. Costa Ramírez, P. Domenech Terricabras

Hospital General de Vic. Vic

### Introducción:

Ante un neonato con hipoglucemia grave por hiperinsulinismo e hipotonía se nos plantea el diagnóstico diferencial con diferentes entidades: la propia hipoglucemia o diferentes síndromes que asocian hiperinsulinismo y alteración del neurodesarrollo como son el de Beckwith-Wiedemann, Sotos, Costello, Timothy, Kabuki y los trastornos de la glicosilación.

El diagnóstico del síndrome de Kabuki se basa en hallazgos clínicos: rasgos faciales peculiares, talla baja, retraso mental, persistencia del almohadillado fetal de los dedos y anomalías esqueléticas. En un 45-80% puede identificarse una mutación genética en MLL2 o en KDM6A.

#### *Caso clínico:*

Exponemos el caso de una recién nacida con hipoglucemias e hipotonía desde de la primera hora de vida. Nació a término (38 semanas) con un peso y talla adecuados (3175g y 47 cm), fruto de una segunda gestación que cursó sin diabetes. Se realizó estudio de sangre y orina en hipoglucemia (37 mg/dl) que mostraban hiperinsulinismo (18.2 mcU/ml), inhibición de la lipólisis (triglicéridos 29mg/dl, ácidos grasos libres 0.05 mmol/l) y de la cetogénesis ( $\beta$ -hidroxibutirato <1mg/dl), con alanina, lactato, cortisol, GH y aminoácidos normales. El sensor continuo de glucosa objetivó hipoglucemias preprandiales que revertían con la ingesta oral. Se realizó cariotipo que fue 46 XX y estudio genético del hiperinsulinismo (SUR1, KIR6.2, GCK y HNF4a) así como del síndrome de Beckwith-Wiedemann que resultaron normales. Se controló con glucosa endovenosa (máximo 6 mg/kg/min) 2 meses y diazóxido (7.5 mg/kg) hasta los 12 meses pudiendo retirarlo. Otros hallazgos clínicos fueron cejas arqueadas con tercio lateral más despoblado, orejas displásicas con sordera moderada, retraso mental leve-moderado, duplicidad renal, hernia umbilical, talla baja, malformación de Arnold-Chiari, siringomielia, braquidactilia del quinto dedo y persistencia del almohadillado fetal de los dedos. Por todo ello se diagnostica de síndrome de Kabuki a los 6 años por el servicio de genética y está pendiente de estudio molecular.

#### *Comentarios:*

Es importante conocer el síndrome de Kabuki como causa de hiperinsulinismo neonatal transitorio, que está presente en un 8%, y que asociado a otras anomalías congénitas nos pueden orientar al diagnóstico y en algunos casos confirmarlo genéticamente.

#### **P1/d2d3-139**

#### **ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS EN PACIENTES CON DEFECTOS CONGÉNITOS DE LA GLICOSILACION PROTEICA**

*J. Guerrero-Fernández, L. Salamanca Fresno, A.C.I Barreda Bonis, J. Rodríguez Contreras, L. Hierro Llanillo, I. González Casado*

*Hospital Universitario La Paz. Servicio de Endocrinología Pediátrica. Madrid.*

#### *Introducción:*

Los defectos congénitos de la glicosilación proteica (CDG) tienen repercusiones variables sobre el

organismo que dependen de la enzima afecta. A nivel endocrinológico algunos de tales defectos enzimáticos, subtipos Ia, Ib y Ic, suponen alteraciones en la glicosilación de hormonas, de sus proteínas transportadoras y/o de sus receptores, conllevando disfunción endocrina. Las endocrinopatías descritas son el hipogonadismo hipergonadotropo en la mujer, la criptorquidia en el varón, el hipocortisolismo, el hipotiroidismo, el hipocrecimiento, la hipoglucemia no cetósica y la hipocolesterolemia.

#### *Objetivos:*

describir la disfunción endocrina en tres casos con CDG.

#### *Casística:*

**Caso 1:** Mujer de 9 años que padece CDG Ia (retraso psicomotor moderado con hipotonía, coagulopatía por defecto leve de antitrombina III y disfunción hepática moderada) y remiten para valoración endocrinológica. No ha presentado antecedentes de hipoglucemia, el crecimiento se ha situado siempre en el p25-50 y el desarrollo puberal se encuentra en Tanner I. El estudio endocrinológico mostró niveles de FSH de 129.20 mUI/mL, LH 26.40 mUI/mL y estradiol < 10 pg/mL. En su evolución acaba requiriendo terapia sustitutiva estrogénica sin llegar a normalizarse el hipergonadotropismo.

**Caso 2:** Varón de 5 años que padece CDG Ia (retraso psicomotor leve, coagulopatía moderada por defecto de proteína C y antitrombina II y disfunción hepática leve). El estudio endocrinológico demuestra una hipertirotrópinemia moderada mantenida que precisa terapia sustitutiva, en ausencia de autoinmunidad positiva y alteración de la morfología tiroidea.

**Caso 3:** Varón de 7 meses que padece CDG Ia (retraso psicomotor moderado y disfunción hepática moderada con colestasis). La exploración física muestra pezones invertidos, distribución típica de la grasa a nivel suprapúbico y criptorquidia bilateral intraabdominal. Durante su ingreso se constatan hipoglucémicas no cetósicas controladas con nutrición enteral, hipertirotrópinemia con T4L baja e hipocortisolismo.

#### *Conclusiones:*

Los casos descritos muestran 4 de las 7 endocrinopatías descritas en los pacientes con CDG: hipogonadismo hipergonadotropo en una niña y criptorquidia bilateral en un varón (defectos en la glicosilación de FSH y/o su receptor), hipertirotrópinemia con T4L baja (defecto de la glicosilación de la TBG y/o receptor de TSH) e hipocortisolismo (defecto de la glicosilación de su proteína transportadora).

---

**P1/d2d3-140**  
**EFFECTOS DE UNA DIETA MODERADAMENTE RICA EN GRASA EN EL METABOLISMO PLACENTARIO EN UN MODELO ANIMAL**

*F.J. Suárez Carrascosa, F. Visiedo García, G. Jiménez Gómez, A. López Sampalo, G. Perdomo Hernández, A.M. Lechuga Sancho*

*Unidad de Investigación Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz*

*Introducción:*

La placenta es un órgano metabólicamente activo, que regula la cantidad de nutrientes que pasan al feto. En gestantes obesas, aun sin diabetes gestacional, existe mayor riesgo de tener recién nacidos grandes para su edad gestacional, lo que se explica, al menos en parte, por la modificación del metabolismo placentario hacia una mayor utilización de glucosa en detrimento de la oxidación de ácidos grasos. Nuestro objetivo es determinar, mediante el uso de un modelo animal, el efecto de una dieta moderadamente rica en grasa (DMRG) en el metabolismo placentario de la glucosa y de los ácidos grasos.

*Material y Métodos:*

Empleamos ratones hembra C57B6, de 4 semanas de vida. Se dividieron en dos grupos (n=6); el grupo experimental se alimentó con una dieta que contenía el 32% de las calorías en forma de grasa, por el 12% del grupo control. Ambos grupos se mantuvieron con esta dieta 4 semanas antes del apareamiento y durante la gestación. Se tomaron medidas del peso, glucemia e insulinemia durante la exposición a la dieta diferenciada. El día 18,5 de gestación se sacrificaron y se extrajeron las placentas para el análisis del metabolismo placentario. El transporte de glucosa se midió mediante la incorporación de 2-desoxiglucosa tritiada mientras que la tasa de oxidación y esterificación de ácidos grasos se determinó empleando palmitato tritiado.

*Resultados:*

El grupo experimental no presentó un aumento de peso significativamente mayor que el grupo control, ni hubo diferencias significativas en los niveles de glucosa e insulina. Así mismo, el peso de los fetos y las placentas fue similar en los dos grupos. Las placentas de ratones hembra alimentadas con DMRG utilizan menos glucosa ( $p=0.01$ ) y oxidan más grasas ( $p=0.03$ ), sin observarse cambios estadísticamente significativos en los niveles de esterificación de ácidos grasos.

*Conclusiones:*

Una dieta moderadamente rica en grasa, sin llegar a inducir resistencia insulínica, provoca un cambio en el metabolismo placentario hacia la utilización de grasa como fuente de energía. Este cambio en

el metabolismo placentario podría representar un mecanismo adaptativo frente a la nueva dieta que funcionaría como mecanismo de defensa frente a la excesiva ganancia ponderal fetal.

**Tiroides**

**P1/d2d3-141**  
**HIPOTIROIDISMO PRIMARIO EN EL CONTEXTO DE DISPLASIA SEPTO-ÓPTICA Y HEMANGIOMATOSIS MULTIFOCAL**

*E. Pozo García, M. Rivero Falero, M.E. Ruiz Yepe, C. Tripodí, J.M. Rial Rodríguez, Lopez Mendoza*

*Servicio de Pediatría-Endocrinología Infantil Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife*

*Introducción:*

La displasia septo-óptica es una enfermedad poco usual que consiste en la asociación de hipoplasia de los nervios ópticos, alteraciones de la línea media como agenesia del septo *pellucidum* y con frecuencia anomalías en el tallo hipofisario que explicaría deficiencias hormonales a dicho nivel provocando hipoglucemia neonatal, micropene, talla baja, hipotiroidismo central, diabetes insípida, etc.

Por otra parte, los hemangiomas son tumores frecuentes en la infancia, sobre todo en la raza caucásica, sexo femenino y pretérminos, hasta un 10% en el primer año de vida. No suelen estar presentes al nacer, si ocurre es en forma de mácula eritematosa de pequeño tamaño. Se sabe que los hemangiomas hepáticos sobreexpresan la enzima deiodinasa de iodotironina tipo 3 (DIO3) que se encarga de inactivar la hormona tiroidea provocando hipotiroidismo de origen primario, llamado hipotiroidismo de consumo.

*Caso clínico:*

Varón con antecedentes personales de prematuridad (31+5 semanas, peso 1419 gr (p30), longitud 41,5 cms (p62), perímetro cefálico 27,5 cms (p18)) micropene y displasia broncopulmonar moderada. No episodios de hipoglucemia en el periodo neonatal. Presenta hemangiomas múltiples localizados en cara, tronco y extremidades de aparición postnatal y 3 lesiones hipoecogénicas hepáticas sugestivas de angiomas atípicos. Desde los 5 meses de vida hiperprolactinemia y posteriormente hipotiroidismo primario (TSH 10,6 mcUI/ml, T4L 0,75 ng/dl, tiroides de localización y morfología normal) en tratamiento con levotiroxina 25 mcg/día desde los 20 meses. Tras la búsqueda de angiomas intracraneales, a los 23 meses se realiza resonancia magnética nuclear, siendo diagnosticado de Displasia septo-óptica y

Neurohipófisis ectópica. En la actualidad crecimiento ponderoestatural adecuado, eje corticotropo y gonadotropo normal sin síntomas ni alteraciones analíticas sugestivas de diabetes insípida. Los hemangiomas están en remisión sin precisar tratamiento farmacológico ni quirúrgico.

#### Conclusiones:

No hemos encontrado en la literatura asociaciones entre la displasia septo-óptica y la hemangiomatosis multifocal. En la actualidad el hipotiroidismo que presenta nuestro paciente es de origen primario, el cual podría explicarse como hipotiroidismo de consumo dada la existencia de hemangiomas múltiples con afectación hepática. No obstante, la disfunción endocrina progresiva asociada a Displasia Septo-Óptica requiere de un enfoque multidisciplinar y seguimiento estricto en estos pacientes

#### P1/d2d3-142

### ETIOLOGÍA FINAL DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO DETECTADO POR CRIBADO NEONATAL. COMUNIDAD VALENCIANA (2005-2011)

N. Pons Fernández<sup>1</sup>, E. Gonzalez Oliva<sup>2</sup>, F. Alexandre Blanquer<sup>2</sup>, F. Calvo Rigual<sup>3</sup>, F. Moreno Macián<sup>4</sup>, M. Pont Colomer<sup>5</sup>, J. Alcón<sup>6</sup>, M. Ardid<sup>7</sup>, L. Blasco<sup>8</sup>, Ma, Calzado<sup>9</sup>, I. Costa<sup>10</sup>, C. De Mingo<sup>4</sup>, L. Escrivá<sup>14</sup>, N. Espinosa<sup>15</sup>, Ma. Fuentes<sup>16</sup>, E. Gastaldo<sup>14</sup>, Jm. Gea<sup>15</sup>, N. Gilabert<sup>16</sup>, K. Hervás<sup>17</sup>, S. León<sup>4</sup>, M<sup>a</sup>. López<sup>18</sup>, M<sup>a</sup>. Llácer<sup>19</sup>, A. Martínez<sup>20</sup>, A. Mingo-rance,<sup>21</sup> A. Navarro<sup>22</sup>, Ap. Nso<sup>23</sup>, P. Pérez<sup>15</sup>, A. Pico<sup>21</sup>, A. Plasencia<sup>24</sup>, C. Rodríguez<sup>25</sup>, L. Ruíz<sup>21</sup>, J. Sánchez<sup>18</sup>, L. Santos<sup>11</sup>, Av. Santos<sup>12</sup>, F. Vargas<sup>13</sup>, P. Valverde<sup>9</sup>.

(<sup>1</sup>) Hospital Lluís Alcanyis de Xàtiva. Valencia, Servicio Pediatría. (<sup>2</sup>) Hospital General Universitario Elda, Alicante. (<sup>3</sup>) Hospital Lluís Alcanyis de Xàtiva, Valencia. (<sup>4</sup>) Hospital Universitario La Fe, Valencia. (<sup>5</sup>) Hospital General de Castellón. (<sup>6</sup>) H.General de Valencia. (<sup>7</sup>) H.Villareal, Castellón. (<sup>8</sup>) H.Sagunto, Valencia. (<sup>9</sup>) H.Vinalopó, Alicante. (<sup>10</sup>) H. Peset, Valencia. (<sup>11</sup>) H. Denia, Alicante. (<sup>12</sup>) H. Orihuela, Alicante. (<sup>13</sup>) H. Elche, Alicante. (<sup>14</sup>) H. Alzira, Valencia. (<sup>15</sup>) H. Villajoyosa, Alicante. (<sup>16</sup>) H.T orrevieja, Alicante. (<sup>17</sup>) H. Vinaroz, Castellón. (<sup>18</sup>) H.Clinico, Valencia. (<sup>19</sup>) H. Alcoi, Valencia. (<sup>20</sup>) H. Requena, Valencia. (<sup>21</sup>) H. General, Alicante. (<sup>22</sup>) Quirón, Valencia. (<sup>23</sup>) H. San Juan, Alicante. (<sup>24</sup>) Consuelo, Valencia. (<sup>25</sup>) H. Gandia, Valencia

#### Introducción:

Ante la ausencia de datos en nuestra Comunidad, nos propusimos conocer el diagnóstico final de los casos de hipotiroidismo congénito (HC) detectados por el Programa de Cribado Neonatal (2005-2011). Desde su inicio la incidencia del HC varía entre 1/2000 a 1/4000 recién nacidos (RN). El punto de corte actual para TSH es de < 9 mU/L.

#### Material y método:

Estudio descriptivo retrospectivo. Pacientes: todos los RN con cifras de TSH papel y confirmadas en suero > 9 mU/l por las Unidades de Cribado de Valencia y Alicante. Ámbito: Castellón, Valencia y Alicante. Se envió un cuestionario a cada Pediatra Endocrinólogo responsable del cuidado de los niños. Paquete estadístico SPSS 21. Se realizaron pruebas no paramétricas. Estudio aprobado por el CEIC del Hospital General Universitario de Elda.

#### Resultados:

Analizamos 92/ 97 casos (95% exhaustividad). El 3,3% de niños tenían un progenitor afecto, un 4,3% un hermano (no gemelo y un 1,1 % síndrome de Down. El 4,4% portaban otras enfermedades genéticas y 4% malformaciones mayores. La edad media de tratamiento fue 12 días (2-25). Las cifras hormonales en papel, suero inicial y en la reevaluación constan en la Tabla 1. En el periodo neonatal un 28,3% fue sometido a gammagrafía y un 34% a ecografía; a los tres años un 38% y un 29% respectivamente. Sin reevaluar seis niños. El diagnóstico final mostró 16 HC transitorio (17,4%). Entre los permanentes (75,7%): 14 agenesias (15,2%), 11 hipoplasias (12%), 24 ectopias (26%), 20 dishormonogénesis (22%) y 1 caso autoinmune (1,1%). La cifra media de TSH en papel, en suero inicial y a los 3 años fue significativamente más elevada en las agenesias que en las hipoplasias, ectopias, dis-

	N	Media ± sd	Rango
<b>TSH PAPEL µU/ml</b>	91	129.0±122.2	0.73-601.0
Agnesias	13	226.12±163.6	
Hipoplasia	11	140.82±76.98	
Ectopia	24	119.95±88.47	
Dishormonogenesis	20	121.85±106.50	
Transitorios	16	47.84±62.63	
Autoinmune	1	15.7	
<b>TSH suero (1ª) µU/ml</b>	91	228.93±209.08	4.70-946.0
Agnesias	13	347.99±275.83	
Hipoplasia	11	302.29±177.53	
Ectopia	24	232.00±168.97	
Dishormonogenesis	20	247.12±247.18	
Transitorios	16	104.51±125.69	
Autoinmune	1	30.6	
<b>ft4 suero (1ª) ng/dl</b>	43	0.73±10.51	0.02-2.0
<b>T4 suero (1ª) µg/dl</b>	62	4.72±3.80	0.05-14.60
<b>Tiroglobulina suero (1ª) ng/ml</b>	9	320.03±350.69	1.18-1054.00
<b>Edad 1ª TSH suero</b>	81	12.30±4.91	2.0-25.0
<b>Edad gamma RN (días)</b>	20	14.85±6.57	4.0-32.0
<b>Edad ecografía RN (días)</b>	31	52.29±63.02	4.0-240.0
<b>TSH suero reevaluación µU/ml</b>	49	102.00±117.78	0.5-395.30
Agnesias	8	249.84±109.87	
Hipoplasia	2	106.60±53.17	
Ectopia	14	121.96±88.76	
Dishormonogenesis	11	92.81±127.79	
Transitorios	11	3.95±2.05	
Autoinmune	1	13.00	
<b>ft4 suero reevaluación ng/dl</b>	49	0.85±0.48	0.00-1.93
Agnesias	8	0.30±0.18	
Hipoplasia	2	0.76±0.51	
Ectopia	14	0.71±0.42	
Dishormonogenesis	11	0.94±0.53	
Transitorios	11	1.24±0.24	
Autoinmune	1	1.20	
<b>Tiroglobulina reevaluación</b>	13	147.45±217.09	0.20-653.0
<b>Edad reevaluación (años)</b>	44	3.15±0.75	0.5-4.70

hormonogénesis y transitorios. Los valores de fT4 fueron significativamente más bajos en las agenesias que en otras categorías.

#### *Conclusiones:*

Nuestros resultados concuerdan con la bibliografía española y de otras comunidades. Como ejemplo, en Zaragoza (1996-2004) los HC permanentes más frecuentes fueron las disgenesias y dishormonogénesis. Pese a contar con protocolos bien conocidos, se han observado diferencias importantes en el seguimiento. Posiblemente se expliquen por las diferentes dotaciones en cada uno de los hospitales.

#### **P1/d2d3-143**

#### **TIROIDES LINGUAL NORMOFUNCIONANTE COMO DIAGNÓSTICO DE UNA MASA LINGUAL**

*C.M. López López, E. Martín Campagn, M. Eunide Gourdet, P. Sánchez Ruiz, M.J. Ballester Herrera, E. Palomo Atance*

*Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real*

#### *Introducción:*

La tiroides lingual es una alteración poco común de origen embriológico que se genera como resultado de un fallo en el descenso de una parte o de todo el tejido tiroideo, siendo su patogenia desconocida. El 90% de los casos de tiroides ectópica están localizados en la base de la lengua (sublingual), con una prevalencia 1 cada 100.000-300.000, 7 veces más frecuente en mujeres.

#### *Caso clínico:*

Presentamos el caso de una niña de 5 años que acudía a nuestro centro para seguimiento de tiroides lingual diagnosticada en su país de origen a los 4 años de vida, tras detectarse una masa en parte media de la lengua. En estudio inicial se halló una función tiroidea normal (TSH 4,89 mcU/ml y T4 libre 1,26 ng/dl) con una gammagrafía que mostraba tejido tiroideo ectópico. Refería disfagia con la ingesta de alimentos, sin referir síntomas respiratorios obstructivos. Antecedentes personales y familiares sin interés. Desarrollo psicomotor y ponderoestatural normal.

#### *Exploración física:*

Peso 18,9 kg (p15), tala 110 cm (p4,-1.15DE), IMC 15,6 (-0.29 DE). Normocofigurada, masa en base de la lengua en parte media de unos 2 cm de diámetro. No se palpa tiroides. Tanner 1. Pruebas complementarias: Gammagrafía tiroidea que muestra tejido tiroideo ectópico (lingual/sublingual) sin evidencia de tejido tiroideo en localización normal. Función tiroidea normal: TSH 3,56 mcU/ml, Ac anti-tiroglobulina y antitiroperoxidasa negativos.

#### *Evolución:*

Se inicia tratamiento con levotiroxina 25 µg/día que posteriormente se sube a 37,5 µg/día, con disminución del tamaño de la tiroides lingual y desaparición de la disfagia inicial, manteniendo función tiroidea normal en todo momento.

#### *Conclusiones:*

La presentación clínica de esta patología puede consistir en disfagia, disfonía, síntomas respiratorios de vías altas o hemorragias. En cuanto a la función tiroidea, en un 33% de los pacientes se detecta hipotiroidismo. Las opciones de tratamiento incluyen terapia supresora con levotiroxina con el fin de disminuir el tamaño de la glándula, radioablación con yodo y tiroidectomía. La decisión se basa en los síntomas que presente el paciente así como en el crecimiento de la glándula ectópica.

#### **P1/d2d3-144**

#### **HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO: ANÁLISIS RETROSPECTIVO EN NUESTRO MEDIO**

*M. Rivero Falero<sup>1</sup>, E. Pozo Garcia<sup>2</sup>, M.E. Ruiz Yepe<sup>2</sup>, J.M. Rial Rodriguez<sup>1</sup>, I. Rodriguez Rodriguez<sup>1</sup>*

*(<sup>1</sup>) Servicio de Pediatría-Endocrinología Infantil Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. (<sup>2</sup>) Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife*

Revisamos los casos de hipotiroidismo congénito diagnosticados en nuestro centro durante los últimos 15 años. El cribado neonatal existe en nuestra Comunidad desde 1981, y abarca el 97-99% de los recién nacidos desde 1983, siendo nuestro centro de diagnóstico de referencia para los hipotiroidismos congénitos.

#### *Método:*

Estudio retrospectivo, abarcando los años 1998 a 2012, de todos los casos de hipotiroidismo congénito seguidos en la Unidad de Endocrinología.

#### *Resultados:*

Se diagnosticaron 25 casos de hipotiroidismo congénito (18 mujeres, 7 varones). En 2 de ellos, el cribado había sido normal, siendo diagnosticados a las edades de 8 y de 9 años. En los detectados por cribado, la edad al diagnóstico fue de 32,08 días (9- 110). 3 casos fueron pretérmino, en el resto la EG fue de 39,5 (38-42) semanas, con un peso medio al nacer (términos) de 3449g en niñas, y de 3233g en varones, y una longitud de 51cm (48-53) en niñas y de 50cm (49-51) en varones. El valor de TSH en el cribado fue de 118,76 (27-617), y en suero de 173,8mcU/ml, con un 64% > de 100mcU/ml. Los diagnósticos definitivos fueron 4(16 %) atireosis, 11(44%) ectopias, 3(12%) hipoplasias y 6(24%)

dishormonogénesis. La dosis de Levotiroxina fue de 7-15 mcg/kg/día en los recién nacidos. La TSH se normalizó a los 2,9 meses, exceptuando dos casos con seguimiento irregular. La talla a los dos años en niñas estaba a +0,14DS (-2,68-2,56), y en varones +0,52ds (-0,71-2,47). El inicio de la pubertad en niñas fue a los 10,38 (8,3-12) años. En 12 niñas próximas a talla final, la DS de talla era -0,54. Un caso con seguimiento irregular presentó retraso psicomotor asociado a TDAH.

#### *Discusión:*

Según los datos del centro de cribado, la incidencia anual del hipotiroidismo congénito en nuestra Comunidad es de 1/2633 RN. Se subrayan dos aspectos: 1) La edad de diagnóstico tardía obedece a problemas logísticos. 2) Las dosis iniciales fueron bajas en algunos casos, ajustándose en los controles posteriores a los 10-15mcg. Excepto en los casos de adherencia deficiente, los resultados clínicos han sido satisfactorios.

#### **P1/d2d3-145**

#### **VARIABLES QUE PUEDEN PREDECIR LA DOSIS DE L-TIROXINA EN EL TRATAMIENTO DE LOS HIPOTIROIDISMOS PRIMARIOS**

*B. Bautista Mezquita, A. Tapia Gómez, T. Sánchez Vélez, M. Martín Alonso, J. Bote Mohedano, P. Prieto Matos*

*Hospital Universitario de Salamanca*

#### *Introducción:*

El hipotiroidismo primario resulta de la disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular secundario a un fallo a nivel glandular. En la práctica clínica habitual, observamos que pacientes con este diagnóstico precisan una dosis inicial de tratamiento de levotiroxina diferente, en ocasiones difícil de predecir.

#### *Objetivo:*

Analizar si existe algún determinante de la dosis inicial de Levotiroxina en el tratamiento del hipotiroidismo primario.

#### *Pacientes y método:*

Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo de una muestra de 58 pacientes hipotiroideos, de edades comprendidas entre 2 y 14 años. Recogemos datos de filiación, antropometría, hormonas tiroideas, autoinmunidad tiroidea, dosis de tratamiento antecedentes familiares y patologías asociadas. Analizamos los datos con el programa SPSS 17.0. Los datos se muestran como media±desviación estándar o como mediana y p25-p75.

#### *Resultados:*

La edad media al diagnóstico es de 9,55±3,6 años.

El 53,4% son mujeres, el 60,3% presentan anticuerpos positivos al diagnóstico, y el 45,6% tienen antecedentes familiares de patología tiroidea. La mediana de la TSH inicial es de 10,31 mU/mL (7,6-15,35), y la de T4L es de 1,2 µg/dL (0,9-1,4). Los anticuerpos antitiroideos están presentes en un 71% de las niñas y en un 48% de los niños. La dosis media de fármaco requerida tras el ajuste inicial de la dosis es de 1,8±1,3 µg/kg.

La dosis media de tratamiento que reciben los niños es de 2,15± 1,47µg/kg, mientras que las niñas reciben 1,5±1µg/kg. La dosis del fármaco se correlacionan de forma positiva con el nivel inicial de TSH (r=0,43; p=0,001) y de forma negativa con la edad del paciente (r= -0,404; p=0,002). Los pacientes que presentan anticuerpos precisan una dosis media de Levotiroxina de 2,2 µg/kg y los que no los presentan de 1,6 µg/kg, no existiendo diferencia significativa (p=0,06). El valor total de anticuerpos TPO se correlaciona de forma significativa con la dosis de levotiroxina (r=0,46; p=0,04).

#### *Conclusiones:*

La presencia de autoinmunidad tiroidea (sobre todo de anticuerpos TPO), sexo varón, menor edad y un mayor nivel inicial de TSH se relacionan con dosis más elevadas de levotiroxina.

#### **P1/d2d3-146**

#### **RECIÉN NACIDOS DE MADRES CON ENFERMEDAD GRAVES A PROPÓSITO DE 7 CASOS CLÍNICOS**

*E. Lizarralde Atristain<sup>1</sup>, E. Martínez Cuevas<sup>2</sup>, A. Vela Desojo<sup>2</sup>, G. Grau Bolado<sup>2</sup>, A. Rodríguez Estávez<sup>2</sup>, I. Rica Echevarría<sup>2</sup>*

*(<sup>1</sup>) Hospital Universitario de Cruces. UPV/EHU.CIBERER. (<sup>2</sup>) Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo*

#### *Introducción:*

La enfermedad de Graves materna puede producir en el recién nacido un estado de hipertiroidismo (HT) por el paso transplacentario de anticuerpos estimulantes frente al receptor de la TSH (TSI). El riesgo aumenta cuando los niveles de TSI maternos superan 3-5 veces el valor normal en el tercer trimestre del embarazo. El hipertiroidismo neonatal grave requiere tratamiento intensivo por aumento de la morbimortalidad a corto y largo plazo.

#### *Objetivo:*

Presentar 7 recién nacidos hijos de madres con enfermedad de Graves que han nacido en un hospital terciario comprendidos en el periodo de tiempo de noviembre de 2011 a diciembre de 2013.

#### *Resultados:*

Un 70% (5/7) de las madres habían recibido abla-

ción con radioyodo y dos recibieron antitiroideos durante el embarazo. Ninguno presentó clínica detectada intraútero. Tres neonatos tuvieron HT analítico; solo uno de ellos ingresó para observación y recibió tratamiento con Lugol durante 24 horas. Todos los casos han presentado una evolución favorable (Tabla 1).

	Antecedentes materno-obstétricos	EG	Peso	Clínica	Función Tiroidea (T4I: ng/dl; TSH: mcU/ml)	Anticuerpos TSI: U/L; TPO: UI
1	Antitiroideos+propranolol	40	PAG	No	24h - T4L 1,5 - TSH 97 96h - T4L 3,1 - TSH 0,45	TSI: 22 TPO (-)
2	Antitiroideos	37	PAG	No	48 h: normal	TSI: 2 TPO: 149
3	Radioyodo	40	PAG	No	56 h - T4L 4,1 - TSH <0,01	TSI: 7
4	Radioyodo	35	PAG	No	48 h - T4L 1,9 - TSH 15,2	TSI (-) TPO 116
5	Radioyodo	35	PAG	No	48 <sup>h</sup> normal	TSI - TPO 127
6	Radioyodo	40	PBG	No	48 h T4L 3,1 TSH 0,02	TSI 6 TPO -
7	Radioyodo	38	PAG	No	48 h T4L 1,9 TSH 17	TSI - TPO -

#### Comentarios:

La realización de analítica a partir de las 48 horas de vida a recién nacidos de madres con enfermedad de Graves que están asintomáticos, detecta hipertiroidismos analíticos que precisan control clínico estrecho no siendo necesario en la mayoría de las ocasiones iniciar un tratamiento farmacológico ya que presentan una evolución favorable.

#### P1/d2d3-147

### CRISIS TIROTÓXICA EN LA EDAD PEDIÁTRICA: CASO CLÍNICO

E. Castro Resende, M. Morna Ferreira, M. Pontes Sá, S. Figueira Abreu

Departamento de Endocrinología - Hospital Central do Funchal

#### Introducción:

El 95% de los casos de hipertiroidismo en la edad pediátrica se deben a la enfermedad de Graves. Es una enfermedad rara en la edad pediátrica, con una frecuencia estimada de 1 en cada 5.000 niños, sendo más frecuente en las mujeres.

#### Caso clínico:

Niña de 9 años, prepuberal, previamente sana, remitida a las Urgencias de Pediatría por presentar taquicardia, hipertermia y aumento de volumen del cuello. La madre refería también pérdida de peso de 2 Kg en 2 días (su peso habitual era de 28,2 Kg). En la exploración física de valorar exoftalmia, temblor, frecuencia cardíaca de 180 en ritmo sinusal, fiebre de 38,8°C y bocio difuso (tres veces mayor que lo tamaño normal). Perante este cuadro fue pedida una analítica: TSH de 0,02 µUI/L, T4 libre de 5,4 ng/dl, T3 libre de 27,2 pg/ml, anticuerpos antireceptor

da TSH (TSI) de 36,16 U/L, anticuerpos antiperoxi-dasa > 3000 UI/ml y antitiroglobulina de 533,3 UI/ml. La ecografía de tiroides mostraba una glándula voluminosa, con vascularización exuberante en el estudio Doppler. Empezó terapéutica con tiamazol 30 mg, propranolol 40 mg y hidrocortisona 100 mg de 8 en 8 horas, con mejoría de lo estado de la paciente. Ahora lleva aproximadamente 1 año y medio de terapéutica. A dosis de tiamazol fue gradualmente disminuída (actualmente esta solamente con una pastilla al día) y ha iniciado levotiroxina (50ug/día) 3 meses después de la crisis tireotóxica (por presentar una TSH de 104 µUI/l). La analítica más reciente revela una TSH de 2,71µUI/L, T4 libre de 0,9 ng/dl, TSI < 0,30 U/L.

#### Comentario:

La crisis tireotóxica es una situación rara, además en la edad pediátrica. La primera opción terapéutica de la enfermedad de Graves es, de una forma general, los fármacos antitiroideos. Dado el alto riesgo de recaída, muchas veces el tratamiento definitivo suele ser la tiroidectomía o el radioyodo (1131).

#### P1/d2d3-148

### ESTUDIO CLÍNICO Y MOLECULAR DE UNA FAMILIA CON RESISTENCIA A HORMONAS TIROIDEAS

A. González Jimeno, M. Marbán Calzón, A. García Bermejo, L. Domínguez Hidalgo, R. Sánchez-Ne-breda Arias, J. Ventura León

Hospital La Mancha Centro. Servicio de Pediatría. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Alcázar de San Juan. Ciudad Real

La resistencia a la hormona tiroidea (RHT) se trata de un síndrome genético poco frecuente, de herencia generalmente autosómica dominante y caracterizado por la disminución de la sensibilidad tisular a las hormonas tiroideas.

Presentamos una familia diagnosticada a partir del diagnóstico inicial de dos hermanas gemelas a los 20 meses de edad:

#### CASO 1 y 2:

Hermandas de 20 meses seguidas en nuestra Consulta de Pediatría por prematuridad, gemelaridad (gestación monocorial biamniótica) y bajo peso.

Entre los antecedentes personales de ambas destaca:

-Ingreso a los 3 meses por episodio de taquicardia, cuyo estudio descartó organicidad.

-Discreto retraso en lenguaje expresivo.

-Curva de peso y talla en percentiles inferiores.

En la exploración física destaca la presencia de un soplo sistólico I-II/VI multifocal (presente en ambas) y sequedad generalizada de la piel.

A los 20 meses, coincidiendo con escasa ganancia ponderal:

1ª gemela: TSH 6,22 µ/ml, T4L 1,96 ng/dl, T3L 5,58 pg/ml.

2ª gemela : TSH 7,72 µ/ml, T4L 1,93 ng/dl, T3L 5,02 pg/ml.

Estos hallazgos se confirman en sucesivos controles analíticos, con datos de autoinmunidad tiroidea negativa. Ante la sospecha de RHT y como parte del diagnóstico diferencial se solicita estudio a ambas:

-Ecografía tiroidea, ecocardiografía, resonancia magnética cerebral y potenciales evocados auditivos de tronco son informados como normales, salvo discreto retraso en la edad ósea.

-Realizado estudio familiar que evidencia igual alteración en la hermana mayor y el padre con normalidad del perfil tiroideo en la madre.

Se solicita estudio genético: Secuenciación de los exones 3-10 del gen del receptor receptor β de hormonas tiroideas situado en el cromosoma 3p24. Todos (padre e hijas) presentan una mutación en el exón 10, consistente en c.1148G>A p.Arg383His; mutación previamente descrita y asociada a la patología.

#### Conclusiones:

El síndrome de RHT debe sospecharse en pacientes que presentan concentraciones altas de hormonas tiroideas en suero, junto a una TSH normal o elevada.

En la RHT coexisten signos de deficiencia y exceso hormonal, siendo la taquicardia el 2º síntoma más frecuente, por lo que la realización de un perfil tiroideo en el episodio ocurrido a los 3 meses nos podría haber sugerido el diagnóstico.

#### P1/d2d3-149

#### SÍNDROME DE RESISTENCIA A HORMONAS TIROIDEAS

A. Vela Desojo <sup>1</sup>, I. Ríos Orbañanos <sup>2</sup>, A. Aguayo Calcena <sup>3</sup>, G. Pérez de Nanclares Leal <sup>1</sup>, I. Rica Echevarria <sup>1</sup>, L. Castaño Gonzalez <sup>3</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario Cruces/ Servicio de Endocrinología Infantil/CIBERER. <sup>(2)</sup> Hospital Universitario Cruces. <sup>(3)</sup> Hospital Universitario Cruces/UPV/EHU/ CIBERER

#### Introducción:

El síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas (RHT) se caracteriza por niveles séricos elevados de hormonas tiroideas asociados con niveles de TSH no suprimidos. La clínica es muy variable. En el 85% de los casos se detectan mutaciones en el gen del receptor beta de las hormonas tiroideas.

#### Objetivos:

Describir las características epidemiológicas y clínicas al diagnóstico de los pacientes con RHT, así como valorar la evolución tras la realización del estudio genético.

#### Material y Métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes cuyas muestras se enviaron al laboratorio para estudio genético por sospecha de RHT o por estudio familiar en los últimos 10 años. La evolución posterior de los pacientes se estudia mediante una encuesta completada por los facultativos responsables del paciente incluyendo variables analíticas, clínicas y antropométricas.

#### Resultados:

Se estudiaron 41 individuos con sospecha de RHT, siendo el 46% hombres. Excluyendo 6 neonatos (4 de ellos pretérminos), la media de edad al diagnóstico es de 33.34 ± 15.19 años. Los motivos de estudio son estudio familiar (31.7%), hallazgo analítico casual (36.6%) y manifestaciones clínicas (29.3%): bocio (36.6%), síntomas de hipertiroidismo (35%) o hipotiroidismo (4.9%). Las medias en la analítica de función tiroidea son: T4-libre 2.76 ± 0.64 ng/dL, TSH 4.26 ± 3.66 mU/mL. De 29 pacientes adultos, 7 presentan anticuerpos antiTPO y 2 presentan anticuerpos antireceptor de TSH. Se realizó densitometría ósea en cinco pacientes (2 casos de osteopenia y 2 de osteoporosis). En el estudio del gen del receptor β de TSH existe mutación en el 68.3%, siendo más frecuente en el exón 10 (46.3%). De las 12 mutaciones descritas, 3 no se han descrito previamente. Ocho pacientes están recibiendo tratamiento tiroideo: dos con levotiroxina por hipotiroidismo tras yodo radiactivo y seis con anti-tiroideos. Ningún paciente ha precisado tiroidectomía total, aunque se ha realizado una istmectomía y una hemitiroidectomía por adenoma.

#### Conclusiones:

El bocio es el hallazgo clínico más frecuente y los síntomas de hipertiroidismo los que condicionan la necesidad de tratamiento. En nuestra serie el 68% de los pacientes con RHT presenta mutación en el gen THRB, estando la mayoría en el exón 10.

#### P1/d2d3-150

#### ESTUDIO GENÉTICO E INTERFERENCIAS EN EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE RESISTENCIA A HORMONAS TIROIDEAS

A. Aguayo Calcena <sup>1</sup>, A. Vela Desojo <sup>2</sup>, I. Ríos Orbañanos <sup>3</sup>, T. Velayos Gainza <sup>4</sup>, G. Pérez de Nanclares Leal <sup>2</sup>, L. Castaño Gonzalez <sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario Cruces. UPV/EHU. CIBERER. <sup>(2)</sup> Hospital Universitario Cruces/CIBERER. <sup>(3)</sup> Hospital Universitario Cruces. <sup>(4)</sup> Hospital Universitario Cruces. UPV/EHU

### Introducción:

El síndrome de resistencia de los tejidos diana a las hormonas tiroideas (RHT) está considerado una alteración genética causada por mutaciones en el gen que codifica el receptor beta de las hormonas tiroideas y debe sospecharse ante el hallazgo de niveles séricos elevados de hormonas tiroideas y niveles de TSH no suprimidos.

### Objetivos:

Conocer los resultados del estudio genético y describir los factores que pueden interferir en el diagnóstico de RHT en los pacientes de nuestra muestra.

### Material y Métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes en los que se ha realizado estudio genético en nuestro hospital por sospecha de RHT o por estudio familiar en los últimos 10 años, valorando la evolución posterior de los pacientes mediante una encuesta completada por los facultativos que realizan su seguimiento.

### Resultados:

Se valoraron 70 individuos con sospecha de sensibilidad reducida a las hormonas tiroideas (datos analíticos o como parte de un estudio familiar). En un caso asociado a clínica neurológica (sospecha de síndrome de Allan-Herndon-Dudley), se analizó el gen SLC16A2, que codifica el transportador de hormonas tiroideas T3 y T4 (sin alteración); en 3 casos el gen ALB, que codifica para la albúmina sérica humana (diagnosticándose dos casos de disalbuminemia) y en 66 casos se secuenciaron los exones 3-10 del gen del receptor beta para hormonas tiroideas (THRB). En 28 pacientes se detectó alguna mutación en el gen THRB: dos casos en el exón 7, dos en el exón 8, seis en el exón 9 y 18 casos en el exón 10. De los 38 casos restantes negativos, con información sobre su evolución posterior excluimos seis casos con diagnóstico final de hipotiroidismo y 19 familiares estudiados sin alteración analítica ni genética. El resultado final fue 41 pacientes con RHT, 13 de ellos sin alteración genética conocida.

### Conclusiones:

En nuestra serie el 68,3% de los pacientes con diagnóstico de sospecha de RHT presentan mutación en el gen THRB, estando la mayoría en el exón 10. Ante pacientes con sospecha de RHT, debe realizarse un correcto diagnóstico diferencial, precisando en ocasiones un seguimiento a largo plazo para llegar al diagnóstico final.

### P1/d2d3-151

## ADENOMA TÓXICO TIROIDEO. DIAGNÓSTICO Y OPCIONES TERAPEÚTICAS

E. Heras Sánchez, C. Bezanilla López

Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid.

### Caso clínico:

Niña de 12 años y 5 meses enviada a la consulta de Endocrinología Infantil por nódulo tiroideo izquierdo. Aparición de masa cervical anterior izquierda en los 4 meses previos sin otra sintomatología. Aporta ecografía tiroidea que objetiva lesión nodular sólida de 21x19x25mm isoecogénica con mínimas áreas quísticas en su interior. AP y AF sin interés. Menarquia a los 10 años.

EF: Peso:62.6kg (p90,1.3DE). Talla: 168.5cm (p98, 2.09DE). TannerV. Bociolla, nódulo tiroideo en parte inferior de lóbulo izquierdo, indurado, 2 cm de diámetro.

Tras la primera consulta se extrae analítica que muestra hiperfunción del nódulo (T4L:1.57ng/dl, T3L:6.6pg/ml, TSH:0.01µU/ml), con anticuerpos antitiroglobulina (<15UI/ml) y antiperoxidasa (37UI/ml) negativos. Posteriormente se realiza una PAAF y gammagrafía tiroidea, descartándose patología tumoral y mostrando la naturaleza hipercaptante del nódulo.

Realizado el diagnóstico de adenoma tóxico, se plantea la mejor opción terapéutica. Debido a la edad, antropometría adulta y menarquia establecida; el tratamiento elegido tras informar a la familia, fue terapia con radioyodo sin fármaco antitiroideo previo, recibiendo únicamente tratamiento con beta-bloqueante. Último control de hormonas tiroideas 6 meses postratamiento normal ecografía con ligera disminución de tamaño del nódulo y menor flujo.

### Discusión:

Para el diagnóstico del nódulo tiroideo son precisas una anamnesis y EF detalladas, determinación de hormonas y anticuerpos tiroideos, ecografía y gammagrafía tiroideas.

El adenoma tóxico es una entidad infrecuente en la edad pediátrica que produce hiperfunción de la glándula tiroidea (T3L y T4L aumentadas con supresión de TSH), con imagen de nódulo caliente en la gammagrafía.

En niños el riesgo de malignización es elevado, y se ve influenciado por la radiación previa, edad < 10 años, varones, AF de cáncer de tiroides, nódulo frío, de rápido crecimiento, o único y adherido a tejido adyacente. El tratamiento que suprima la función tiroidea debe ser instaurado precozmente. Los dos pilares claves son la cirugía y el radioyodo. Si bien

el yodo radiactivo presenta la ventaja de su bajo coste, no existe mucha experiencia en su uso debido al miedo extendido por los efectos adversos que la radiación pueda tener a largo plazo (mayores a menor edad y mayor área expuesta). Por otra parte, la cirugía tiroidea ocasiona daño del nervio laríngeo recurrente e hipoparatiroidismo en hasta un 40% y 32% respectivamente.

#### P1/d2d3-152

### NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2B. EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA TIROSIN KINASA DE ÚLTIMA GENERACIÓN

R. Hidalgo Cebrián<sup>1</sup>, C. Mata Fernández<sup>1</sup>, E. González Ruiz de León<sup>1</sup>, E. Blarduni Cardón<sup>2</sup>, A. Rodríguez Sánchez<sup>1</sup>, M.D. Rodríguez Arnao<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> H. G. U. Gregorio Marañón, Madrid. <sup>(2)</sup> Hospital de Zumárraga. Guipúzcoa.

#### Introducción:

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2B (MEN 2B), producida por mutación del protooncogén RET, se caracteriza por un fenotipo peculiar y el desarrollo de carcinoma medular de tiroides (CMT) en la primera infancia. El reconocimiento del fenotipo es crucial para el diagnóstico precoz antes de que la enfermedad esté avanzada.

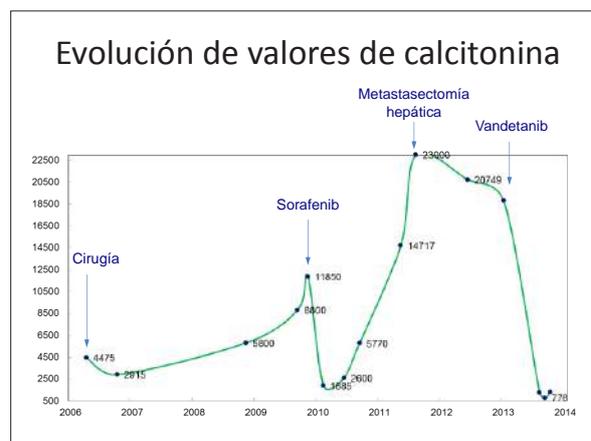
#### Caso clínico:

Niña de 10 años en la que se observa en una revisión casual hábito marfanoide y nódulos cutaneomucosos en labios, lengua y párpados. Debido al fenotipo referido se realiza analítica, con valores de calcitonina de 4475 pg/ml (valores normales < 14). La ecografía cervical evidenciaba nódulos en ambos lóbulos tiroideos, así como adenopatías laterocervicales. La mutación met918tre del protooncogén RET confirmó el diagnóstico de MEN 2B esporádico (excluida la mutación en los padres). El TAC no mostraba enfermedad a distancia. Se realizó tiroidectomía total y linfadenectomía, con anatomía patológica compatible con CMT con extensión linfática. Se inició tratamiento sustitutivo con levotiroxina y con inhibidor de tirosinkinasa de primera generación (sorafenib), con descenso inmediato del 84% en los valores de calcitonina. La aparición de disestesia palmoplantar como efecto secundario obligó a suspender sorafenib a pesar de la buena respuesta. En la evolución se ha observado un ascenso progresivo de las cifras de calcitonina y el desarrollo de metástasis hepáticas y pulmonares. Recientemente ha comenzado tratamiento con vandetanib, un inhibidor de tercera generación que inactiva específicamente el receptor de membrana tirosinkinasa codificado por el gen RET, crucial para el crecimiento, invasión y metástasis del tumor. Salvo necesidad de incrementar la dosis de levotiroxina, ha mostrado

buna tolerancia, con descenso radical de la calcitonina desde los primeros meses de tratamiento (de 18821 a 776pg/ml) y disminución del tamaño de las metástasis pulmonares y hepáticas.

#### Comentarios:

Reconocer el fenotipo de MEN 2B es necesario para la realización de tiroidectomía profiláctica antes del año de edad como único tratamiento definitivo posible para la enfermedad. Cuando el CMT es localmente avanzado o metastásico no responde a quimioterapia, radioterapia o supresión de TSH. El tratamiento con inhibidores de tirosinkinasa es la única opción terapéutica que podría controlar de la progresión de la enfermedad.



#### P1/d2d3-153

### CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES EN LA EDAD PEDIÁTRICA Y ADOLESCENCIA

S. Leon Cariñena<sup>1</sup>, C. De Mingo Alemany<sup>1</sup>, F. Moreno Macian<sup>1</sup>, S. Kalbouza<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Infantil La Fe, Valencia. <sup>(2)</sup> Hospital Francisc de Borja, Gandía

#### Introducción:

El carcinoma diferenciado de tiroides es una enfermedad infrecuente en niños y adolescentes, representa el 1.5-3% de todos los cánceres a esta edad, siendo el carcinoma papilar (CPT) el más frecuente. Características típicas pediátricas son una mayor incidencia de metástasis ganglionares cervicales (40-80%) y pulmonares (20%) al diagnóstico, y un mayor riesgo de recurrencias, a pesar de lo cual presenta un buen pronóstico.

#### Material y Métodos:

Estudio retrospectivo. Análisis de las características clínicas, tratamiento y evolución de los pacientes afectados de CPT controlados en el Hospital Infantil la Fe desde el año 2003-2013.

#### Resultados:

10 pacientes (60% mujeres, 40% varones) con

edad media al diagnóstico de 11 años (rango 6.7-14 años). Seguimiento 5.3 años (rango 0.9-10.5 años)

Dos pacientes presentaban antecedentes de radioterapia cervical y una paciente estaba afectada de tiroiditis de Hashimoto. No había antecedentes familiares de interés. El motivo de consulta más frecuente fue la presencia de una tumoración cervical (70%), el 10% fue un hallazgo casual y en un 20% un hallazgo ecográfico en los controles rutinarios.

La PAAF fue diagnóstica en el 70% de los casos y sugestiva de malignidad en el 30%. En el 90% se realizó tiroidectomía total. Se realizó disección cervical central completa y de ganglios laterales afectados en el 70%. El tamaño medio del tumor primario fue de 3.2 cm y el 70% eran formas multifocales. Al diagnóstico el 80% presentaban metástasis ganglionares cervicales y el 20% metástasis pulmonares. Complicaciones postquirúrgicas: 10% de hipoparatiroidismo definitivo y 20% hipoparatiroidismo transitorio. Todos los pacientes recibieron ablación con Radioyodo y tratamiento supresor con L-Tiroxina.

Actualmente hay dos pacientes con enfermedad persistente (pulmonar), que han precisado 227 y 305 mCi de Radioyodo y varias reintervenciones quirúrgicas. 4 pacientes libres de enfermedad, dos pacientes con menos de 12 meses de evolución y otros dos que tras tratamiento inicial son controlados en otro hospital.

#### *Conclusiones:*

-La tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar adecuado en manos de un cirujano experto mejora el pronóstico.

-La tiroglobulina estimulada postquirúrgica sigue siendo el test más sensible para el seguimiento de estos pacientes.

#### **P1/d2d3-154**

#### **TIROIDES ECTÓPICO Y ADENOPATÍAS CERVICALES: METÁSTASIS CERVICALES DE UN CARCINOMA PAPILAR TIROIDEO OCULTO**

*R. Tomasini, M.A. Mate Garcia, D. Sanchez Garvin, L. García Pascual*

*Hospital Universitario Mutua de Terrassa, Barcelona*

El carcinoma diferenciado de tiroides es la tercera neoplasia sólida más frecuente en los niños y adolescentes y constituye el 0,3 al 5 % de todas las neoplasias de la infancia. La forma de presentación más común son los Nódulos Tiroideos aunque también deben hacerlos sospechar adenopatías en la zona lateral del tiroides o en zonas poco frecuentes (supraclavicular, axilar).

#### *Caso clínico:*

Niña de 13 años que es derivada al servicio de endocrino para estudio de dos tumoraciones laterocervicales derechas, no dolorosas y sin síntomas asociados. Trae estudios realizados por pediatra: analítica tiroidea y vírica normal. Ecografía con dos nódulos de unos 2x3 cm con dudas si hay contacto con tiroides o no y PAAF no concluyente.

Se deriva en ese momento a endocrinología donde se completa los estudios realizándose:

- Biopsia de tumoración más accesible: demuestra tiroides ectópico

- Gamagrafía tiroidea: tiroides normocaptante, los demás nódulos no captan.

- Nueva ecografía y RMN de cuello: 6 imágenes nodulares de mayores que en ecografía previa

- Se repite PAAF que no es concluyente.

En comité conjunto con endocrinología y cirugía de adultos se decide: hemitiroidectomía y extracción de adenopatías. Con biopsia intraoperatoria es normal. La anatomía patológica demuestra finalmente: Tumoraciones incluidas en ganglios, con células que corresponden a un carcinoma papilar de tiroides con patrón folicular. Se reinterviene realizando tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar derecho. Rastreo gammagráfico y posterior radioyodo, sin detectarse metástasis.

Actualmente está con Levotiroxina para mantener valores correctos de T4I y TSH suprimidas. Tres años después no presenta complicaciones.

#### *Conclusión:*

La presentación en un adulto joven de una masa latero cervical, suele corresponderse frecuentemente con un proceso benigno. Los quistes latero cervicales malignos son muy raros y suelen tener su origen en tumores metastásicos. En este caso lo que desconcertó inicialmente fue la aparición de un tiroides ectópico. Valorar siempre la posibilidad de estar ante la infrecuente presentación primaria de un carcinoma papilar oculto tiroideo. La conducta inicial de este paciente fue conservadora, quizás debido a la baja incidencia de esta presentación en niños.

#### **P1/d2d3-155**

#### **BOCIO Y ADENOMA TIROIDEO EN ADOLESCENTE CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO BIEN CONTROLADO**

*A.P. Nso Roca, F. Sánchez Ferrer, M. Juste Ruiz*

*Hospital Universitario San Juan de Alicante, Alicante*

El bocio es un crecimiento de la glándula tiroidea. Puede ser secundario a una elevación crónica de la TSH que induce una hiperplasia glandular. Esta elevación crónica de TSH podría conllevar, así mis-

mo, el desarrollo de un crecimiento adenomatoso y, más raramente, de una transformación maligna. Por este motivo, es importante el adecuado control evolutivo del hipotiroidismo con terapia sustitutiva con hormona tiroidea.

Presentamos un caso de adenoma tiroideo en una paciente con hipotiroidismo congénito secundario a dishormonogénesis. Se trata de una niña, sin antecedentes perinatales de interés, diagnosticada de hipotiroidismo congénito el octavo día de vida por elevación de la TSH en papel de filtro. La exploración física es normal y en la analítica de confirmación se objetiva T4L 0.48 ng/ml y TSH 92 mcU/ml. Inicia tratamiento con levotiroxina y se completa estudio etiológico. La ecografía y la gammagrafía neonatales muestran un tiroides normotópico, normocaptante. La re-evaluación a los 3 años de vida confirma el diagnóstico de hipotiroidismo congénito secundario a dishormonogénesis. La terapia sustitutiva fue monitorizada cada 6-12 meses permaneciendo la TSH por debajo de 10 mcU/ml en los años siguientes salvo en una ocasión (a la edad de 11 años) en que aumentó transitoriamente hasta 16 mcU/ml y estando la tiroglobulina elevada desde los 13 meses (rango 86-1877 ng/ml). En el control a los 11 años y 7 meses, se objetiva la aparición de un bocio grado I y la ecografía muestra un bocio difuso, un patrón proliferativo zonal y un nódulo de 2 x 2,4 cm en el lóbulo izquierdo. El nódulo no es captante en la gammagrafía por lo que se realiza PAAF que confirma adenoma tiroideo que crece hasta 4,6 x 4 cm en controles posteriores.

El buen control del tratamiento hormonal sustitutivo en los pacientes con hipotiroidismo congénito es importante para evitar, entre otras cosas, el desarrollo de un bocio nodular. Sin embargo, nuestra paciente ha desarrollado un bocio y un adenoma tiroideo a pesar de un adecuado tratamiento. El seguimiento estrecho y a largo plazo de estos pacientes es fundamental para detectar posibles complicaciones a pesar de un adecuado control analítico.

#### **P1/d2d3-156**

#### **BOCIO MULTINODULAR NO TÓXICO: PATOLOGÍA BENIGNA QUE SUPONE UN RETO TERAPÉUTICO**

*P. Sánchez Moreno, M. López González, M.D. Moreno Mejías, A.V. Ardanuy Pizarro, L. Navarro Marchena, E. García García*

*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

#### *Introducción:*

El bocio multinodular no tóxico (BMNT) es poco frecuente en la edad pediátrica en áreas bien suplidas de yodo, afectando sobre todo a mujeres tanto en edades puberales como prepuberales. Las tasas de recurrencia tras tiroidectomía total son muy ba-

jas, casi inexistentes (< 1%), aumentando esta cifra a medida que la cirugía es menos agresiva.

El tratamiento supresivo con hormona tiroidea (HT) para evitar recidivas postquirúrgicas sigue siendo un elemento de debate.

#### *Resumen del caso:*

Presentamos dos casos de BMNT que recidivaron tras la cirugía, ambos en un periodo de tiempo similar (unos 4 años). Se trataba de dos mujeres, una de 5 años, prepúber, y otra de 10, púber, de una zona sin déficit de yodo.

Una de las pacientes fue sometida a hemitiroidectomía derecha y la otra a tiroidectomía aparentemente total. Ninguna de las dos recibió terapia supresora con HT tras la cirugía. En el primer caso, tras descartar de forma consistente mediante PAAF datos de malignidad, se optó por tratamiento médico (HT) de la recidiva, apreciándose una disminución de los nódulos tiroideos en un periodo de 10 meses. En el segundo caso, la paciente presentaba tras la recidiva síntomas locales, por lo que está a la espera de nueva intervención quirúrgica. Resto de datos en Tabla 1.

#### *Conclusiones:*

1. A pesar de las bajas tasas de recidiva de BMNT tras cirugía, debe valorarse mantener un seguimiento de estos pacientes a largo plazo.
2. Nuevos estudios sobre la eficacia del tratamiento supresor con HT para prevenir estas recidivas se hacen necesarios, con el objeto de sumar una nueva herramienta al control de estos pacientes.

#### **P1/d2d3-157**

#### **BOCIO MULTINODULAR: LA NECESIDAD DE UN SEGUIMIENTO ESTRECHO**

*A. Faus Pérez<sup>1</sup>, A. Navarro Ruiz<sup>2</sup>, C. del Castillo Villaescusa<sup>1</sup>*

*(<sup>1</sup>) Hospital Universitari Dr. Peset, Valencia. (<sup>2</sup>) Hospital Universitari Dr. Peset*

#### *Introducción:*

El bocio multinodular es una patología poco frecuente en pediatría. Hasta 20% prevalencia malignización en niños (carcinoma papilar: 80%). Relación niñas/niños 2:1. Tiroiditis linfocitaria crónica, causa frecuente en infancia, asociada a enfermedades autoinmunes como celiaquía o diabetes. Puede ser eutirodeo o no, en cuyo caso tratamiento médico precoz. Exéresis de fibrosos o multinodulares con síntomas compresivos locales. Seguimiento por riesgo de malignización.

#### *Caso 1:*

Paciente mujer de 11 años, celiaca, valorada por

tumoración cervical de 2 años, con aumento progresivo 2 meses. Estancamiento ponderal último semestre. Episodios autolimitados de palpitaciones y sudoración profusa, sin otra sintomatología. Peso 35 kg (-1DS), Talla 147.7 cm (-0.4DS).TA 110/70mmHg, FC88lpm. EF normal salvo bocio grado 3, no doloroso ni signos externos inflamatorios. A1 S2 P2. TSH entre 0.84 – 1.69, T4 libre 0.77-1.26, T3 1.41-3.1, Ac antimicrosomales 961-775 UI/ml. Ac antitiroglobulina 75.2-1337.

Ecografía: tiroides aumentado con múltiples nódulos hipoecogénicos en su interior, ninguno dominante. Aumento de vascularización sugestiva de tiroiditis.

Gammagrafía: distribución heterogénea, zonas hipo e hiperactivas, compatible con bocio multinodular. En su evolución, asintomática. Bocio estable. Ecografías similares. Descenso progresivo Ac antitiroideos manteniendo normofunción.

#### Caso 2:

Paciente mujer de 12 años valorada por bocio grado la sin nódulos palpables. Peso 47.1kg (+0.38DE), Talla 149.6cm (-0.49DE), TA 102/60mmHg, FC70lpm, A2 S3 P3. Asintomática. Estudio inicial TSH 0.71, T4 libre 1.1, Ac antitiroglobulina, antireceptor TSH y antiperoxidasa negativos. Ecografía y gammagrafía normales. Tras un año, aumento tamaño del bocio grado 3 no doloroso, sin adenopatías ni síntomas compresivos.

Ecografía: tiroides aumentado con nódulos bilaterales de menos de 1 cm sin aumento de vascularización.

Gammagrafía: captación homogénea. Ac antitiroglobulina 143.6UI con normofunción tiroidea.

Ecografía a los 6 meses, tiroides multinodular, el mayor de 1.1x0.51 cm. Permanece asintomática, con marcadores tumorales negativos y pendiente control de imagen.

#### Conclusiones:

El bocio multinodular es poco frecuente en la infancia y no implica disfunción tiroidea. El riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos es mayor en niños que adultos. Las pruebas de imagen y datos de laboratorio tienen limitaciones, obligando a seguimiento estrecho y diagnóstico secuencial determinado por la evolución clínica individualizada.

#### P1/d2d3-158

### FUNCIÓN TIROIDEA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES EN RELACIÓN A SU ESTATUS DE PESO. ESTUDIO POBLACIONAL

E. García García<sup>1</sup>, R. Galera Martínez<sup>2</sup>, P. Oliva Pérez<sup>2</sup>, I. García Escobar<sup>2</sup>, M.A. Vázquez López<sup>2</sup>, A. Bonillo Perales<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>) Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. (<sup>2</sup>) Hospital Torrecárdenas, Almería

#### Introducción:

Las interrelaciones entre la función tiroidea y el estatus de peso son complejas. Se ha descrito una ligera hipertirotropinemia asociada a la obesidad de origen multifactorial.

#### Objetivos:

Analizar si la función tiroidea y la prevalencia de patología tiroidea autoinmune son distintas en una población sana de niños y adolescentes entre los subgrupos con normopeso, sobrepeso y obesidad. Comprobar si la hipertirotropinemia se asocia con algún factor de riesgo cardiovascular.

#### Pacientes y Métodos.

Muestra representativa de 1.317 niños y adolescentes entre 2 y 17 años de nuestra ciudad seleccionados para un estudio de prevalencia de varias enfermedades relacionadas con la alimentación. Se calculó el índice de masa corporal y se definió sobrepeso y obesidad según los umbrales propuestos por la *International Obesity Task Force*. Se midió el perímetro de cintura y la presión arterial y se extrajo una analítica incluyendo glucosa, insulina, perfil lipídico, hormonas tiroideas, anticuerpos antitiroideos y yoduria. Las variables cualitativas se expresan como porcentaje y las cuantitativas como media (desviación típica). Pruebas estadísticas chi-cuadrado y ANOVA.

#### Resultados:

Los niños y adolescentes obesos tienen unos niveles de TSH (tirotropina) (mU/L) de 3,12 (2,44), mayores que los niños con sobrepeso 2,79 (1,51) y normopeso 2,73 (1,30) (p=0,02), mientras que los niveles de tiroxina libre y yoduria no son significativamente diferentes. La prevalencia de autoinmunidad tiroidea es menor en individuos con normopeso (2,9%) que en aquellos con sobrepeso (6,3%) y obesidad (5,6%) (p=0,02). Si excluimos a los sujetos con autoinmunidad, los niveles de TSH se diferencian menos entre los tres subgrupos: obesos 2,98 (1,17), sobrepeso 2,73 (1,17) y normopeso 2,72 (1,19) (p=0,09). La hipertirotropinemia que presentan los niños y adolescentes con exceso de peso no se asocia con ninguna de las variables clínicas ni analíticas estudiadas.

#### Conclusiones:

Los niños y adolescentes obesos tienen unos niveles de TSH más altos que aquellos con sobrepeso y normopeso. Estas diferencias, que son estadísticamente significativas, pero de muy escasa significación clínica, vienen en parte explicadas por la mayor prevalencia de autoinmunidad tiroidea en estos sujetos. Esta hipertirotropinemia no se asocia a ningún factor de riesgo cardiovascular.

P1/d2d3-159

### ALTERACIONES TIROIDEAS EN 17 NIÑOS CON SÍNDROME DE WILLIAMS

J. Sanchez del Pozo <sup>1</sup>, L. Garzón Lorenzo <sup>1</sup>, C. Martínez del Pozo <sup>1</sup>, J. Cruz Rojo <sup>1</sup>, J. Agirregoitia Fernandez <sup>2</sup>, M.E. Gallego Gómez <sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario 12 Octubre. Madrid. <sup>(2)</sup> Hospital Universitario de Burgos. Burgos.

#### Introducción:

El síndrome de Williams es un cuadro dismórfico caracterizado por facies característica, cardiopatía, retraso mental, hipercalcemia y talla baja. Su origen está en la delección del cromosoma 7q11.23. Estudios recientes han demostrado alteraciones tiroideas en este síndrome.

#### Objetivo:

Estudiar la prevalencia de alteraciones de la función tiroidea en niños con síndrome de Williams en una cohorte de 17 pacientes.

#### Materiales y Métodos:

Estudio retrospectivo observacional de 17 pacientes con confirmación genética de síndrome de Williams. Se evaluó la función tiroidea mediante monitorización de hormonas tiroideas y autoinmunidad.

#### Resultados:

17 pacientes fueron incluidos en el estudio, 12 varones (70,5%) y 5 mujeres (29,5%). Presentaban cardiopatía el 82,2% (n 14) de los pacientes (71,4% correspondía a estenosis aórtica supra valvular y 28,6% a estenosis de ramas pulmonares). La talla media de los pacientes en la última visita estaba en - 1,47 DE y en 29,4% de ellos era menor de - 2 DE.

Las concentraciones séricas de TSH y T4L fueron normales en 10 pacientes (58,82%). El resto de los pacientes (n 7; 41,2%) fueron diagnosticados de hipotiroidismo subclínico, siendo para estos pacientes el valor medio al diagnóstico de TSH y T4L 7,76 µU/ml y 1,04 ng/dl respectivamente. La edad media al diagnóstico de las alteraciones tiroideas fue de 5 años, el 50% de los pacientes se diagnosticaron en los 2 primeros años de vida. Ninguno de los pacientes con hipotiroidismo presentaba síntomas al diagnóstico. Un total de 4 pacientes recibieron tratamiento sustitutivo, con una dosis media de Levotiroxina de 0,9 µg/kg/día. Los anticuerpos fueron negativos en todos los pacientes.

P1/d2d3-160

### NIVELES DE YODO EN ORINA EN UNA POBLACIÓN ESCOLAR ENTRE 6 Y 12 AÑOS DE EDAD

A. Muñoz Serrano <sup>1</sup>, A. González González <sup>2</sup>, J.M. Tenias Burillo <sup>3</sup>, M.P. Falero Gallego <sup>1</sup>, R. Cañete Estrada <sup>4</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Mancha Centro. Alcázar de San Juan C. Real. <sup>(2)</sup> Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Ciudad Real. <sup>(3)</sup> Unidad de Investigación, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real. <sup>(4)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Reina Sofía (IMIBIC), Córdoba

#### Introducción:

El déficit de yodo es la principal causa de bocio endémico. Globalmente, el 29,8% de los niños en edad escolar tienen ingesta insuficiente de yodo. Una población es suficiente en yodo, cuando la mediana de la yoduria es superior a 100 µg/L. La yoduria sirve de criterio diagnóstico del grado de epidemia de bocio e indicador de proceso de eliminación de los trastornos por déficit de yodo.

#### Materiales y Métodos:

Estudio transversal. Población de 13.896. Muestra representativa de escolares de 6 a 12 años residentes en el área sanitaria de La Mancha Centro. Se realizó encuesta que incluía el consumo de yodo en la dieta. Se recogió muestra de la primera orina de la mañana. Las muestras fueron congeladas hasta su procesamiento. La concentración de yodo en orina se determinó por el método modificado de Benotti y Benotti

#### Objetivos:

Valorar el grado de deficiencia de yodo. Evaluar consumo de sal yodada, pescado marino y alimentos bociógenos.

#### Resultados:

Los niveles de yodo en orina se determinaron en 1110 niños. La mediana de yoduria fue de 184 µg/L. El porcentaje de yodurias, menores de 100 µg/L fue del 14,1%. Los valores de yoduria fueron mayores en niños que en niñas y guardaron estrecha relación con el consumo de determinados alimentos. Niveles incrementados entre los consumidores de sal yodada y de lácteos. Los niveles de yoduria y el aporte exógeno de yodo mostraron cierta estacionalidad, con menor yoduria y consumo de sal y pescado en noviembre. La relación funcional de la edad con la yoduria muestra que es cercana a la linealidad con un discreto y constante descenso de los niveles de yoduria con cada año de edad adicional. Prácticamente la mitad de los escolares consumían sal yodada. Algo mayor fue el porcentaje de consumo de pescado y en menor medida la de alimentos bociógenos

#### Conclusiones:

- En este estudio la ingesta de yodo es adecuada.
- Las yodurias se relacionan positivamente con consumo de alimentos ricos en yodo. Los que más han influido en la yoduria han sido los lácteos.
- La yoduria se relaciona con la edad y género de los escolares.

## Paratiroides

P1/d2d3-161

### HIOPARATIROIDISMO NEONATAL TRANSITORIO SECUNDARIO A ADENOMA PARATIROIDEO MATERNO DESCONOCIDO

M.T. Pérez Menéndez<sup>1</sup>, R. Labra Alvarez<sup>2</sup>, L. Rodríguez García<sup>1</sup>, L. Rodríguez García<sup>1</sup>, L. Rodríguez García<sup>1</sup>, V. Moya Dionisio<sup>1</sup>, A. Llorente Torres<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario Central de Asturias. Servicio de Pediatría. Oviedo, <sup>(2)</sup> Hospital Valle del Nalón, Riaño. <sup>(3)</sup> Hospital de Cabueñes. Gijón

#### Introducción:

El hipoparatiroidismo (hPT) neonatal transitorio por inhibición de las paratiroides fetales secundario a un hiperparatiroidismo (HPT) materno asintomático no diagnosticado, frecuentemente debuta con convulsiones neonatales tardías.

#### Objetivo:

Remarcar la indicación del estudio metabólico materno (Ca, P y PTH) en el abordaje de la hipocalcemia neonatal tardía, especialmente en el caso de convulsiones neonatales tardías hipocalcémicas.

#### Material y Métodos:

Exponemos el caso de un RN varón, fruto de una gestación y parto sin incidencias. Madre de 33 años, sana, 2 episodios de cólicos nefríticos. Ingreso por sepsis neonatal precoz clínica al 2º día de vida, presentando al 9º día postnatal crisis parciales en forma de clonías multifocales. En el chequeo metabólico, hipocalcemia de 5.4 mg/dL e hipomagnesemia de 1.2 mg/dL. Recibe gluconato cálcico en bolos y en perfusión además de corrección de magnesio. Las crisis persisten 24 horas. Ecografía craneal y EEG normales. PTHi en límites bajos de la normalidad (15 pg/mL). Recibió aportes orales de Ca, Mg y colecalciferol hasta completa normalización metabólica al 4º mes de vida.

En la extensión del estudio a la madre se objetivan calcemias entre 10.2-10.5 mg/dL, P y Mg normales, PTHi elevadas (entre 95-113 pg/mL) e hipercalcemia. Ecográficamente se evidencia un adenoma paratiroideo superior izquierdo de 2.5 cm y un acúmulo redondeado del radiotrazador en la gammagrafía. Se realiza paratiroidectomía videoasistida, con posterior normalización analítica.

#### Conclusiones:

- 1) En una hipocalcemia neonatal tardía, el estudio del metabolismo fosfo-cálcico materno es obligado ya que el HPT materno suele ser asintomático en la mayoría de los casos y manifestarse como una convulsión neonatal tardía.
- 2) El diagnóstico de un HPT hipercalcémico materno es sencillo, siendo más inusual el diagnóstico

de HPT con Ca normal-levemente elevado y P normal como es el caso que presentamos. Las convulsiones neonatales tardías pueden ser la primera expresión de un adenoma paratiroideo materno no diagnosticado, por ello el estudio de una aparentemente madre sana es un beneficio para ambos.

3) El enfoque terapéutico de un hPT neonatal transitorio incluye aportes de Ca y vitamina D y frecuentemente de Mg por el déficit asociado, siendo la evolución a la normalización metabólica en unas pocas semanas.

P1/d2d3-162

### CRISIS CONVULSIVAS REFRACTARIAS COMO FORMA DE DEBUT DE UN HIOPARATIROIDISMO

M.E. Gourdet, M. J. Ballester Herrera, P. Sanchez Ruiz, C. M. Lopez Lopez, E. Martin Campagne, E. Palomo Atance

Hospital General Universitario Ciudad Real

#### Introducción:

El hipoparatiroidismo congénito puede tener distintas formas de manifestación clínica. La asociación a otros signos o síntomas puede orientarnos hacia la entidad genética que lo asocia.

#### Caso clínico:

Lactante de 45 días de vida que ingresa en Cuidados intensivos por crisis convulsivas refractarias al tratamiento anticonvulsivo, habiendo presentado en menos de 24 horas dos crisis de hipertensión generalizada y otras dos crisis con movimientos tónico-clónicos de brazo izquierdo. No existen antecedentes familiares de interés. Entre los antecedentes personales solo cabe resaltar dificultad para la lactancia desde el nacimiento con atragantamientos frecuentes e irritabilidad en los días previos que habían relacionado con cólicos del lactante. En la exploración física destaca un fenotipo peculiar con hendidura palpebral pequeña, epicantus, orejas de implantación baja, en ligera anteversión, boca pequeña y microretrognatia. Presenta un soplo sistólico II/VI en la auscultación y criptorquidia derecha. Se objetiva hipocalcemia de 6,7mg/dl con Calcio iónico de 1.1mg/dl, magnesio 1,72 mg/dl. A pesar de la corrección de los niveles de calcio persisten las crisis convulsivas, precisando la asociación de varios antiepilépticos, intubación orotraqueal y perfusión de drogas vasoactivas por repercusión hemodinámica.

Ante la sospecha de hipoparatiroidismo, se solicita PTH <2,5 pg/ml y 25 OH vitamina D 23.27 ng/ml con lo que se confirma el diagnóstico, y se pauta tratamiento con calcio, magnesio y alfacalcidol oral. Debido a la refractariedad en el tratamiento anticonvulsivo se completa estudio neurológico con

EEG, estudio bioquímico, microbiológico y metabólico del LCR, TAC craneal urgente y RNM craneal sin encontrar hallazgos significativos.

En estudio cardiológico se detecta presencia de arco aórtico derecho lo que junto a la asociación fenotípica del niño hace sospechar síndrome de DiGeorge, confirmado por estudio genético (mutación 22p 11.2).

#### *Conclusión:*

La expresión clínica del síndrome de DiGeorge es muy variable siendo el hipoparatiroidismo una de las manifestaciones más frecuentes. La asociación en nuestro caso de fenotipo peculiar y arco aórtico derecho estableció un alto índice de sospecha. Se han descrito asociados al síndrome, alteraciones de la migración neuronal que podrían verse relacionadas con actividad epiléptica refractaria.

### **P1/d2d3-163**

#### **DISFUNCIONES EN EL SENSOR RECEPTOR DEL CALCIO; HIPO E HIPERPARATIROIDISMO CONGÉNITO**

*B. Jimenez Crespo*<sup>1</sup>, *M.M. Roman del Rio*<sup>2</sup>, *M.L. Dominguez Quintero*<sup>2</sup>, *E. Garcia Soblechero*<sup>2</sup>, *M.C. Bustamante Liñan*<sup>1</sup>

*(1) Hospital Juan Ramon Jimenez, Huelva, 2 Hospital Costa de La Luz.Huelva*

#### *Introducción:*

El sensor receptor del calcio (CasR) es fundamental en la homeostasis de la calcemia inhibiendo PTH y favoreciendo la excreción renal de calcio en respuesta a hipercalcemia. Presentamos dos casos de alteración de la calcemia de comienzo neonatal por mutaciones en el CasR ( inactivadora y activadora respectivamente)

#### *Caso 1.*

Neonato 23 días de vida, que acude por hipotonía progresiva y rechazo de alimentación. Embarazo y parto normal, lactancia materna. Padres consanguíneos. Exploración: hipotonía global, no aspecto séptico y constantes vitales normales. Despistaje infeccioso y metabólico normal salvo calcemia 23.2 mg/dl (ionico 3.6mmol/l). Vitamina D normal y PTH muy elevada (518pg/ml) hipercalcemia marcada (0.77). Ambos padres tenían hipercalcemia leve con hipocalciuria significativa. El estudio genético identifico: delección del exon 5 en el CasR en homocigosis ( en heterocigosis en ambos padres). Se trató 24 días con calciomimético sin respuesta por lo que se realizó paratiroidectomía.

#### *Caso 2.*

Neonato mujer, 11 días de vida que ingresa por clonias de mmi y lateralización de cabeza ipsilateral.

Análítica con despistaje infeccioso normal salvo calcemia 5.1 mg/dl , ionico 0.66mmol/l fosforemia 10.3mg/dl, magnesio 1.64 mg/dl. PTH 16.9pg/ml (inapropiadamente bajo). Vitamina D normal. Metabolismo fosfocálcico materno normal. Hipocalcemia resistente a aportes de calcio hasta introducción de calcitriol. Seguida en consulta manteniendo calcemia normal-baja sin hipercalcemia con suplementos de calcitriol mínimos (0.018mcg/kg/d). Estudio genético: mutación en heterocigosis (c.1541A>G) en el CasR que ocasiona hipocalcemia hipercalcémica familiar también encontrada en el padre.

#### *Discusión:*

Incidencia real de trastornos del CasR desconocida. Existen formas de expresividad clínica variable y formas asintomáticas. El primer caso supone una presentación muy infrecuente en el que la hipercalcemia severa supone una amenaza para la vida. Los calciomiméticos son un avance en el tratamiento de estos pacientes sólo efectivos en mutaciones inactivadoras parciales y heterocigotos.

En la hipocalcemia hipercalcémica la mayoría son asintomáticos y los esfuerzos deben dirigirse a controlar la hipercalcemia más que la hipocalcemia

#### *Conclusiones:*

-El descubrimiento del CasR supone un avance en el mejor conocimiento del metabolismo fosfocálcico y búsqueda de nuevas dianas terapéuticas (calciomiméticos y calciolíticos).

-La genética es una importante ayuda para determinar el mejor tratamiento en cada caso.

### **P1/d2d3-164**

#### **CLÍNICA NEUROLÓGICA QUE ENMASCARA EL DIAGNÓSTICO DE PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO**

*M.T. Pérez Menéndez*<sup>1</sup>, *R. Labra Alvarez*<sup>2</sup>, *Z.A. García Amorín*<sup>3</sup>, *A. Llorente Torres*<sup>4</sup>

*(1) Hospital Universitario Central de Asturias. Servicio de Pediatría. Oviedo, (2) Hospital Valle del Nalón. Riaño. (3) C de S de Pola de Lena. Lena. (4) Hospital de Cabueñes. Gijón*

#### *Introducción:*

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) engloba un grupo heterogéneo de entidades clínicas causadas por un defecto en la acción periférica de la parathormona (PTH). Bioquímicamente se manifiesta con hipocalcemia, hiperfosfatemia y PTH elevada. El PHP-Ia es la forma más frecuente y asocia resistencia hormonal múltiple, signos de osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA) y mutaciones en el gen GNAS codificador de la proteína Gs $\alpha$ .

### Caso clínico:

Varón de 6 años con episodio de ataxia, incoordinación y enlentecimiento. AF: Madre CIR, talla baja, fenotipo normal. AP: pretermino PAEG. Neonatalmente presentó hipoglucemia, ictericia precoz e hipotiroidismo congénito iniciando levotiroxina en la tercera semana de vida. A partir del 4<sup>o</sup> mes, ganancia ponderal y crecimiento de perímetro cefálico desmesurados, pasando de P3 a P95. En los estudios practicados, alteración de las pruebas hepáticas y atrofia cortico-subcortical con ventriculomegalia. Cariotipo y estudio subtelomérico normal, se descartaron síndromes de gigantismo. Evolución: eutiroideo con terapia sustitutiva; fenotipo tosco, obesidad y macrocefalia, braquidactilia, retraso psicomotor. A los 5 1/2 años se diagnostica de posible epilepsia benigna de la infancia tras 2 crisis y EEG compatible, iniciando valproico. A los 6 años, episodio de ataxia, incoordinación y enlentecimiento. Destacan: Ca 4.6 mg/dL (iónico 0.67 mmol/L), P 10.8 mg/dL, Mg 1.3 mg/dL, PTH i 689 pg/mL, calciuria 0 y fosfaturia elevada. Radiológicamente, hiperclaridad ósea, corticales adelgazadas y correlación con la edad cronológica. Ante sospecha de PHP1A por fenotipo OHA y alteraciones metabólicas, inicia tratamiento con calcio y calcitriol. En el estudio genético, delección de 4 nucleótidos en heterocigosis en el exón 10 (c.568\_571 del) del gen GNAS1 (Cr 20q13.2). Madre portadora en heterocigosis de dicha mutación, *de novo*.

### Conclusiones:

1. En un niño con convulsiones o clínica neurológica aguda, deberían descartarse alteraciones metabólicas. Estas pueden ser las responsables de un registro EEG patológico, como en nuestro paciente, con normalización EEG y clínica cuando se normalizó metabolismo fosfocálcico.

2. En el PHP-IA distintas alteraciones en el locus GNAS determinan fenotipos variables, y posible resistencia combinada a otras hormonas por lo que estos pacientes deben ser chequeados globalmente. Nuestro paciente presenta fenotipo Albright y resistencia a la PTH y TSH.

## Hipotálamo-Hipófisis

### P1/d2d3-165

#### HIPERNATREMIA POR ADIPSIA HIPOTALÁMICA

V. Cancela Muñiz<sup>1</sup>, E. Artola Aizalde<sup>2</sup>, A. Irureta Uria<sup>3</sup>, J.J. Uriz Monaut<sup>2</sup>, N. Pacho Beristain<sup>4</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario Donostia, Pediatría, Lezo, Guipúzcoa. <sup>(2)</sup> Hospital Universitario Donostia, Donostia. <sup>(3)</sup> Policlínica Gipuzkoa, Donostia. <sup>(4)</sup> Hospital de Zumárraga, Zumárraga

### Caso clínico:

Motivo de consulta: niño de 4 años de edad remitido desde Clínica Externa por hipernatremia detectada en analítica realizada en contexto de estudio de obesidad. Cansancio de dos meses de evolución. Varios episodios de pérdida de equilibrio y alteración de la marcha. Ingresa en planta.

Antecedentes personales: periodo neonatal normal. Aumento de peso desde los 2 años de edad. Sudoración abundante. Escasa ingesta hídrica por falta de sed. Resto sin interés.

Antecedentes familiares: padres sanos. Hijo único. Exploración física: Peso 22,700 Kg (+1,51 DS), Talla 102 cm (-1,17 DS). Obesidad central. Cara redonda. No estrías. Piel sudorosa y fría. Resto normal. Analítica al ingreso: BQ: Na 187,8 mEq/L, Cl 155 mEq/L. Resto normal. Hormonas: cortisol, ACTH, aldosterona, renina, función tiroidea normal.

Función renal: hipernatremia grave secundaria a adipsia. El paciente se encuentra en situación de reabsorción de agua libre que es indicativo de que la hipófisis segrega ADH y de que el riñón responde a ella. Todo ello iría a favor de que existe una alteración de los osmorreceptores reguladores de la sed y no de los barorreceptores.

Prueba combinada de dilución y sobrecarga salina: hipernatremia esencial secundaria a la adipsia y alteración de los osmorreceptores. En situación basal caracterizada por hiperosmolaridad sanguínea, la hipófisis ha respondido liberando ADH en cantidad suficiente para normalizar la hiperosmolaridad (por lo que se descarta una diabetes insípida).

Exploraciones complementarias: EEG, Ecografía abdominal, Rx cráneo y tórax, RM craneal normal. Evolución: tratamiento con ingesta hídrica pautada. Normalización de cifras de sodio. IGF-1 e IGF-BP3 bajos con VC normal. Dolor abdominal recurrente y de extremidades.

### Comentarios:

La hipernatremia crónica por adipsia, sin alteración de la ADH y sin lesión estructural hipotalámica, es una rara entidad descrita en pocos casos en la literatura. Se trata de una alteración de los osmorreceptores en la cual el paciente no tiene sed.

El síndrome de ROHHAD (*rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction and autonomic dysregulation presenting in childhood*) cursa con las alteraciones descritas en el paciente pero además presenta una hipoventilación central que puede aparecer a partir de los dos años de vida.

## P1/d2d3-166

### TRATAMIENTO CON GONADOTROPINAS EN EL HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO CONGÉNITO NEONATAL

R. Reis Iglesias<sup>1</sup>, E. Martínez Cuevas<sup>2</sup>, M. Medina Navarro<sup>3</sup>, M.J. Pérez Ortega<sup>4</sup>, M.J. Martínez-Aedo Ollero<sup>5</sup>, J.P. López Sigüero<sup>5</sup>

<sup>(1)</sup> Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense. <sup>(2)</sup> Hospital Universitario Cruces. Baracaldo. <sup>(3)</sup> Hospital Virgen de las Nieves. Granada. <sup>(4)</sup> Hospital Torrecárdenas, Almería. <sup>(5)</sup> Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga

#### Introducción:

El hipogonadismo hipogonadotropo congénito se presenta como entidad de sospecha en neonatos con micropene y/o criptorquidia e hipoglucemias, formando parte a veces de un panhipopituitarismo. El tratamiento es administrar una terapia sustitutiva fisiológica y en el caso del hipogonadismo imitar la "minipubertad" del lactante con el fin de tratar el hipogonadismo y facilitar una posterior fertilidad.

#### Material y Métodos:

Descripción de dos casos de hipogonadismo hipogonadotropo congénito debidos a panhipopituitarismo y tratados con gonadotropina coriónica humana y FSH en el primer año de vida.

#### Objetivo:

Valorar la respuesta clínica y bioquímica al tratamiento combinado con FSH y HCG en el periodo lactante, con diferentes pautas de dosificación.

#### Resultados:

Se presentan dos varones con hipoglucemia neonatal e hipogonadismo. Con el diagnóstico de panhipopituitarismo, inician terapia sustitutiva con Hidrocortisona y Levotiroxina.

La resonancia magnética cerebral fue normal en el primer caso, mostrando una neurohipófisis ectópica en el segundo.

Ambos casos iniciaron tratamiento a los dos meses de vida, en el primer caso con HCG (500 UI) 2 veces a la semana, asociado a FSH en dosis decrecientes, de 75 UI hasta 25 UI, 3 veces a la semana y en segundo caso con 250 UI de HCG 2 veces por semana, aumentándose hasta 500 UI y asociada 25 UI de FSH en dosis crecientes hasta 50 UI/3 veces por semana. Los resultados clínicos y bioquímicos tras el tratamiento se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Evolución clínica y analítica en 5 meses de tratamiento.

Variables (mín/máx.)	Pene (mm)	Vol. Testicular (ml)	Testosterona (ng/ml)
Caso 1	1.5x0.8/4.2x1.4	1 / 2	0.03/14.56
Caso 2	1.7x0.7/4x1	0.5 / 2	0.03/12.62

#### Conclusión:

Los niveles elevados de testosterona indican que son necesarios más estudios para determinar las dosis óptimas de hCG humana y FSH, así como una pauta adecuada de administración.

El aumento del volumen testicular indica un incremento de tubos seminíferos y células de Sertoli, aunque lo ideal hubiera sido determinar en estos pacientes los niveles de Inhibina B y de AMH.

## P1/d2d3-167

### LA MALDICIÓN DE ONDINA DESPUÉS DEL PERIODO NEONATAL

JL. Castellano Pérez, M. Antón Martín, C. Ontoria Betancort, R. López Almaraz, V. Velasco González, J.P. González Díaz

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife

#### Caso clínico:

1997. Mujer 11 años. 4 meses de ganancia ponderal (25 kg, +4SD) y agresividad; amenorrea secundaria, hipodipsia y nicturia. Ante estrés: astenia, somnolencia, disregulación térmica, y convulsiones autolimitadas. Urgencias: disminución del nivel de conciencia y bradipsiquia. EF: Hipotermia, bradicardia, midriasis arreactiva. PC: Hipernatremia, osmolalidad plasmática alta, hiponatriuria, osmolalidad urinaria baja. pH 7,3, pCO<sub>2</sub> 64 mmHg, HCO<sub>3</sub> 33 meq/L. Megatest de estimulación hormonal: déficit GH y cortisol. Tiroides normal. Hiperprolactinemia. FSH 0,34 mU/ml, LH menor a 0,7 mU/ml. EEG: Actividad de fondo regular e inestable, brotes lentos y bilaterales. RM craneal: normal. Polisomnografía: apneas mixtas. Test de estimulación con CO<sub>2</sub>: patológico. Evolución: Disfunción hipotalámica, tratamiento hormonal sustitutivo, anticomicial y VMNI nocturna. Clorimipramina por disregulación autonómica. Labilidad emocional, agresividad e hipersomnolencia. Ingresos por apnea/hipoventilación, crisis convulsivas, bradicardia y disregulación térmica. Fallece con 17 años por insuficiencia respiratoria en contexto infeccioso.

#### Discusión:

Amplio es el diagnóstico diferencial del caso descrito. En 1965 Fishman describe un síndrome que engloba la sintomatología relatada: Síndrome de hipoventilación central de debut tardío (diferenciándola del congénito o Mal de Ondine) con disfunción hipotalámica. Amplian el concepto a ROHHAD (*Rapid-onset Obesity with Hypoventilation, hypothalamic dysfunction and autonomic dysregulation*). También ROHHADNET (35% asociados a tumores neuroendocrinos, principalmente ganglioneuroblastomas). Asintomáticos los primeros años de vida, inician hiperfagia, obesidad exagerada, hi-

poventilación central, disregulación respiratoria y térmica, desbalances hídricos, hiposensibilidad al dolor, trastornos de comportamiento, estrabismo, alteraciones pupilares, hiperprolactinemia y alteraciones en el desarrollo puberal. Precisa enfoque multidisciplinar y tratamiento de soporte. La mayoría fallece por fallo respiratorio. Posible relación genética (HTR1A, OTP, PACAP; relacionados con la embriogénesis hipotalámica y del sistema nervioso autónomo), inmunológica (aparente respuesta a inmunoterapia), y tumoral (exéresis y antineoplásicos parecen mejorar el curso).

#### Conclusiones:

- ROHHADNET, rara entidad cuya difusión probablemente ponga nombre a la clínica de más pacientes.
- El diagnóstico puede verse retrasado si se cataloga de obesidad simple.
- Debemos vigilar disfunción hipotalámica ante obesidad brusca.
- Prima el estudio de la dinámica respiratoria dado el frecuente desenlace fatal que puede conllevar.
- Habremos de buscar tumores asociados.
- Además de terapias de soporte, están en auge nuevos abordajes como inmunomoduladores y antineoplásicos.

#### P1/d2d3-168

##### **MALFORMACIÓN DE ARNOLD-CHIARI TIPO 1 Y DEFICIENCIA COMBINADA DE HORMONAS HIPOFISARIAS SIN MUTACIONES EN LHX4**

H. Méndez del Sol<sup>1</sup>, M. García<sup>1</sup>, A.C. Barreda Bonis<sup>2</sup>, I. Martínez Badás<sup>3</sup>, B. Lecumberri<sup>3</sup>, I. Gonzalez Casado<sup>3</sup>, R. Barrio<sup>4</sup>, J.C. Moreno<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>) Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid. (<sup>2</sup>) Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. (<sup>3</sup>) Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Puerta de Hierro, Madrid. (<sup>4</sup>) Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Ramón y Cajal, Madrid

El desarrollo embriológico de la hipófisis implica la actividad de factores de transcripción esenciales como Hesx1, Sox2, Sox3, Lhx3, Lhx4, Pitx1 y Pitx2. Estos factores se expresan además en otras estructuras del sistema nervioso. Mutaciones en dichos factores causan diversas deficiencias combinadas de hormonas hipofisarias (DCHH). Sin embargo, en muchos casos el defecto genético es desconocido, lo que sugiere que la base genética de DCHH sólo es parcialmente conocida. La malformación de Arnold-Chiari tipo 1 (AC1) es un desplazamiento de las amígdalas cerebelosas hacia el canal medular y causa síntomas neurológicos progresivos. El ligamiento genético familiar apoya su origen genético, aunque los genes implicados aún no se han identi-

ficado. Se han descrito sólo 2 casos de asociación de DCHH y AC1 debidas a mutaciones en el gen LHX4.

#### Objetivo:

Caracterización clínica y genética de pacientes con DCHH asociado a AC1.

#### Pacientes y Métodos:

Caracterización clínica, hormonal, test de TRH e imagen (RMN) de una cohorte de 5 pacientes con panhipopituitarismo asociado a AC1. PCR y secuenciación Sanger de los genes LHX4 y su parálogo LHX3.

#### Resultados:

Estudiamos 5 pacientes (2 mujeres, 3 varones) con edades comprendidas entre 6 y 26 años. Los pacientes presentaban: hipotiroidismo central (4/5), FSH y LH disminuidas (4/5), deficiencia de GH (3/4) hipoplasia hipofisaria (3/4), neurohipófisis ectópica (3/4) junto a AC1 (4/5). Las dos mujeres del estudio son hermanas, una de ellas presenta DCHH y la otra presenta AC1. Los tres varones del estudio presentaban ambos fenotipos. La secuenciación directa de la región codificante completa de los genes LHX4 y LHX3 no identificó mutaciones patogénicas en estos pacientes.

#### Conclusiones:

A pesar de que las únicas publicaciones relacionadas con pacientes que presentan DCHH y AC1 sugieren posibles defectos en LHX4, en nuestra cohorte homogénea de pacientes no se encontró ninguna mutación en dicho gen, ni en su parálogo LHX3. Nuestro estudio sugiere que la base genética que causa esta asociación clínica es más amplia de lo que se conoce, y apoya el estudio de factores precursores de la expresión de LHX4 o bien genes diana de LHX4 como candidatos a explicar globalmente esta asociación fenotípica en humanos.

#### P1/d2d3-169

##### **DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO CON GHR PRECOZ EN DOS NEONATOS DE SEXO FEMENINO CON HIPOPITUITARISMO CONGÉNITO**

L. Golmayo Gaztelu, S. Ruiz González, M. Riaza Gómez, M. Muro Brussí, I. Martínez Badás, P. Ros Pérez

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid

#### Introducción:

La necesidad de tratamiento precoz con hormona de crecimiento (GHR) en el primer mes de vida es infrecuente (menos de un tercio de los pacientes), planteándose dificultades para el ajuste y dosificación adecuados. Presentamos dos neonatos de

sexo femenino con hipopituitarismo congénito y necesidad de tratamiento precoz con GHr por hipoglucemias persistentes, destacando las dificultades de manejo precoz perinatal.

#### Pacientes y Métodos:

Caso 1: recién nacido a término-RNT(EG 41+2) con PRN: 2.910g(-1.29 ZS); LRN: 47cm(-1.98 ZS); PC: 34.0cm(P25). Fenotipo peculiar con frente amplia y desproporción craneofacial. Genitales externos femeninos normoconfigurados. Hipoglucemia sintomática de 21mg/dl a las 10 horas de vida. Con sensor continuo de glucemia subcutáneo se objetivaron hipoglucemias sintomáticas persistentes a la semana de vida confirmadas en sangre venosa, a pesar de adecuada ingesta y aportes de glucosa (max: 5 mg/Kg/min). Asociaba ictericia no isoimmun e hipertransaminasemia con patrón colestático. En el estudio endocrino-metabólico y de imagen (Tabla1) se objetiva insuficiencia hipofisaria múltiple (déficit de GH, ACTH e hipotiroidismo centrales), hipoplasia hipofisaria y del infundíbulo selar con neurohipófisis ectópica. A los 21 día de vida (ddv) se inició tratamiento con Hidrocortisona (8-10 mg/m2) y Levotiroxina (7mcg/Kg/día). Por hipoglucemias persistentes se inició tratamiento con GHr a los 28 ddv (0.10mg), normalizándose posteriormente las glucemias.

Caso 2: RNT(EG 38+5) de bajo peso para la edad gestacional (BPEG). CIR asimétrico con PRN: 2.186g(-2.7 ZS). TRN: 45.5cm(-1.3 ZS). PC: 33.3 cm(0.12 ZS). Fenotipo peculiar con frente amplia y desproporción craneofacial. Filtrum largo. Genitales externos femeninos normoconfigurados. Hipoglucemia sintomática de 20 mg/dl a las 3 horas de vida, persistiendo hipoglucemias esporádicas. En el estudio endocrino-metabólico se objetivó insuficiencia hipofisaria múltiple y en la RMN hipoplasia de adenohipófisis y tallo hipofisario con neurohipófisis ectópica (Tabla 1). Al mes de vida se inició

Tabla 1. Pruebas complementarias en el primer mes de vida:

	Caso 1	Caso 2
<b>Eje tiroideo:</b> Valores normales: -TSH 1.7±0.9 µIU/mL -T4 libre 1.8±0.34ng/dl -T3 libre 1.47±0.33pg/ml	-TSH 7.7 µIU/mL -T4 libre 0.79 ng/dl -T3 libre 2.38 pg/ml	-TSH 6.3 µIU/mL -T4 libre 1.1 ng/dl -T3 libre 3.31 pg/ml -Test de TRH: -TSH 4.36; 6.14; 5.97; 4.11µIU/mL (tiempos 0', 30', 60', 180') -T4 libre 0.83; 0.76; 0.83; 0.97ng/dl (tiempos 0', 30', 60', 180') -T3 libre 3.39; 3.86 pg/ml (tiempos 30 y 60')
<b>Eje ACTH-SR:</b> (glucemias venosas: 24 y 29 mg/dl) Valores normales: -ACTH basal 9.0 - 55.0pg/ml -Cortisol >18 µg/dL	-ACTH basal 9.65 pg/ml -Cortisol 0.60 µg/dL	-ACTH basal 9.72 pg/ml -Cortisol 3.7 µg/dL
<b>Eje GH-RH-GH-IGF1:</b> (glucemias venosas: 24 y 29 mg/dl) Valores normales: -GH >10ng/ml -IGFBP3 1.5±0.3 ug/ml -IGF-1 (Somatomedina-C): 66±22 ng/ml	-GH 0.27 ng/ml -IGFBP3 1 ug/ml -IGF-1 (Somatomedina-C) <25ng/ml	-GH 0.11 ng/ml -IGFBP3 1 ug/ml
<b>Pruebas de imagen:</b> <b>RMN craneo:</b>	Aplasia/ hipoplasia hipofisaria y del tallo hipofisario con aplastamiento de la silla turca y neurohipófisis ectópica.	Ectopia de la neurohipófisis de localización en el tuber cinereum con hipoplasia de la adenohipófisis y del tallo hipofisario. Aplastamiento significativo de la silla turca.

tratamiento con Hidrocortisona (6-8mg/m2) y con Levotiroxina (6mcg/Kg/día), cediendo las hipoglucemias. A los 2 meses de vida se objetivan nuevas hipoglucemias, por lo que se inicia tratamiento con GHr (0.10mg). Estudio genético de ambos casos pendiente.

#### Consideraciones:

La necesidad de tratamiento precoz con GHr en el hipopituitarismo neonatal es infrecuente y plantea dificultades de ajuste y dosificación, precisando un estrecho seguimiento.

#### P1/d2d3-170

#### DUPLICIDAD HIPOFISARIA ASOCIADA A OTRAS MALFORMACIONES DE LA LÍNEA MEDIA

L. Garzón Lorenzo <sup>1</sup>, J. Agirregoitia Fernández <sup>2</sup>, J. Cruz Rojo <sup>1</sup>, G. Cañar Parra <sup>1</sup>, M.E. Gallego Gómez <sup>1</sup>, J. Sánchez del Pozo <sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Doce de Octubre, Madrid. <sup>(2)</sup> Hospital Universitario de Burgos, Burgos

#### Introducción:

La duplicación hipofisaria es una entidad extremadamente infrecuente, con solo unos 50 casos descritos en el mundo, aunque probablemente esté infradiagnosticada. Se acompaña de un patrón de anomalías del desarrollo craneo-facial, del sistema nervioso central y vertebrales. Se cree que es secundaria a una división temprana de la notocorda durante la blastogénesis.

#### Caso clínico:

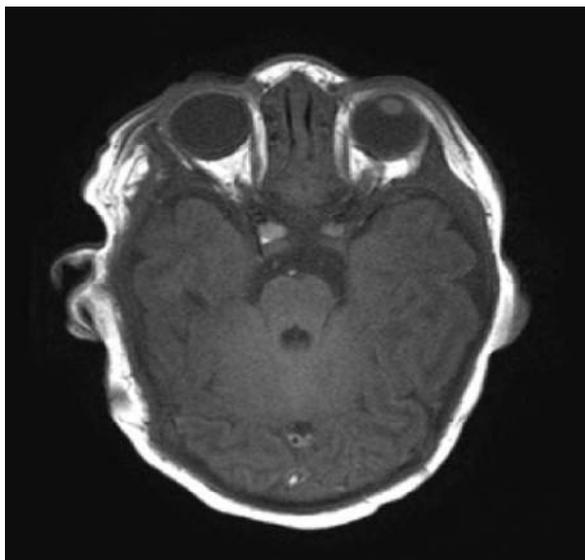
Neonato varón que ingresa a las 48 horas de vida por dificultad respiratoria intermitente, sugerente de obstrucción nasal por cornaje llamativo. Fenotipo peculiar con braquicefalia, raíz nasal ancha, *telecantus*, paladar alto y cuello corto. Radiografía de cráneo y tórax, ecocardiograma y ecografía cerebral normales. La nasofibroendoscopia y el TAC craneal evidencian una masa polipoidea limitada al *cavum* nasofaríngeo. No atresia de coanas. Se realiza RMN cerebral que muestra una escisión del cuerpo del esfenoides en línea media, dos nódulos sugerentes de glándulas hipofisarias a ambos lados de la silla turca ensanchada, en la parte posterior de una de ellas se identifica la neurohipófisis, siendo ectópica en el otro lado, un hamartoma hipotalámico e hipoplasia del *septum pelucidum*. No se identifican los bulbos olfatorios. A las tres semanas de vida se practica una resección transnasal de la tumoración nasofaríngea y el resultado de la anatomía patológica reportó un granuloma. Cariotipo 46XY. El estudio de MLPA no detectó reordenamientos subteloméricos. En la evolución presenta un retraso psicomotor severo con hipotonía axial y llanto inconsolable. No alteraciones hormonales.

### Discusión:

La duplicación hipofisaria se ha visto asociada a anomalías de la línea media, siguiendo un patrón repetitivo aunque de espectro variable, conocido como Síndrome de Duplicación de la Glándula Pituitaria (DPG)-Plus. Se describen alteraciones craneales (hamartoma hipotalámico, agenesia del cuerpo calloso, ausencia de bulbos olfatorios, defectos del esfenoideas, encefalocele), anomalías craneofaciales (hipertelorismo, paladar hendido, punta nasal bifida, lengua bifida), malformaciones vertebrales (fusiones o hendiduras en la columna cervical, meningocele), masas nasales u orofaríngeas, alteraciones endocrinológicas (pubertad precoz, hiperprolactinemia con o sin adenoma, hipopituitarismo) y otras malformaciones.

### Conclusiones:

Ante el hallazgo de una duplicación hipofisaria es necesario descartar otras anomalías de la línea media asociadas, así como alteraciones endocrinológicas que pueden aparecer a lo largo de la evolución.



### P1/d2d3-171 INCIDENTALOMAS HIPOFISARIOS Y PATOLOGÍA ENDOCRINOLÓGICA EN PEDIATRÍA

MJ. Rivero Martín, M.J. Alcázar Villar, C. Navarro Moreno, P. Pérez Segura

Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid

### Introducción:

La frecuencia de adenomas hipofisarios en Pediatría es muy baja, representan un 2-3% de los tumores supratentoriales pediátricos, y un 3-6% de todos los adenomas hipofisarios tratados quirúrgicamente a cualquier edad. Hablamos de incidentalomas hipofisarios en el caso de adenomas no funcionantes, asintomáticos, puestos en evidencia al realizar

una prueba de imagen (generalmente RNM), en la que no esperábamos encontrar dicho hallazgo. La incidencia de incidentalomas en población adulta puede ascender hasta un 10-25%, según estudios obtenidos de autopsias y datos de RNM. Estos incidentalomas, en la mayoría de los casos, son < 1 cm de diámetro y se corresponderían con microadenomas.

### Material y Métodos:

Revisamos las historias clínicas de los pacientes atendidos en una consulta de Endocrinología Infantil con hallazgos morfológicos en RNM de hipófisis, compatibles con microadenoma. Se analizan características clínicas, radiológicas y evolutivas.

### Resultados:

Se recogen 9 pacientes mujeres con edades comprendidas entre 7 y 16 años de edad (edad media: 11.16, DE: 2.99). Los síntomas por los que consultaron fueron pubertad precoz o adelantada en 6 casos (66.7%), cefalea 1 caso (11.1%), galactorrea 1 caso (11.1%) e hirsutismo (11.1%). La niña cuyo síntoma de consulta fue la cefalea había presentado pubertad precoz, pero no consultó por este motivo. Sólo una paciente presentó elevación de prolactina (cifra máxima: 63.7 ng/ml al diagnóstico, disminuyendo posteriormente a valores dentro del rango de la normalidad). 3 niñas (33,3%) presentaban obesidad; 44.4% presentaba cefalea; ninguna tuvo alteraciones visuales. No hubo otras alteraciones hormonales del eje hipofisario.

El tamaño medio del microadenoma fue 5.5 mm (rango: 3-9 mm). En un caso se acompañó de un quiste pineal. El tiempo medio de seguimiento de las pacientes fue de 2.1 años (rango: 0.5-7 años). En el seguimiento de RNM, uno de los casos disminuyó espontáneamente y uno aumentó de tamaño sin llegar a superar 1 cm. En 2 pacientes había signos sugestivos de sangrado intralesional.

### Discusión-conclusiones:

Más del 75% de los casos de incidentalomas tenían sintomatología relacionada con pubertad adelantada o precoz. Dada la evolución de los casos, el control radiológico (RNM) podría ser anual y posteriormente bianual.

### P1/d2d3-172 QUISTE DE LA GLÁNDULA PINEAL Y PUBERTAD PRECOZ CENTRAL: ¿ASOCIACIÓN CAUSAL O CASUAL?

C. Navarro Moreno<sup>1</sup>, M.J. Alcázar Villar<sup>2</sup>, M.J. Rivero Martín<sup>2</sup>, P. Pérez Segura<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>) Hospital Universitario de Fuenlabrada, Pediatría, Fuenlabrada, Madrid. (<sup>2</sup>) Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid

### Introducción:

Los quistes de la glándula pineal (QP) se detectan de forma casual hasta en el 23-26% de las RM de alta resolución. Su historia natural es permanecer estables y asintomáticos en la mayoría de los casos. Se ha descrito una posible asociación con la pubertad precoz central (PPC), sin embargo, existen pocos casos comunicados y esta relación es aún controvertida. Presentamos 2 casos en los que coexisten PPC y QP.

### Casos clínicos:

- Niña de 6 años y 5 meses con telarquia desde siempre, que ha progresado. Presenta desarrollo puberal Tanner III (S3, P2, A1), y talla 129 cm (+1.98 SDS). La edad ósea es de 8 años y 4 meses. En la ecografía el útero presenta una longitud de 32 mm y volumen de 3.3 ml; el volumen del ovario derecho es de 3.8 ml y el del izquierdo de 4.2 ml. Se realiza analítica hormonal basal: LH <0.1 UI/mL, estradiol 57 pg/ml. En la RM presenta un QP de 5 mm. Los marcadores tumorales son negativos. Se inicia tratamiento con triptorelina. En la RM de control (10 años y 9 meses) el QP se encuentra estable.
- Niña de 7 años y 8 meses con telarquia desde los 6 años y 2 meses. Presenta estadio puberal Tanner II (S2, P1, A1), y mide 127.5 cm (+0.18 SDS). La edad ósea es de 10 años. En la ecografía el útero presenta una longitud de 28 mm y volumen de 1.1 ml; el volumen del ovario derecho es de 4.7 ml y el del izquierdo de 6 ml. Se realiza test de LHRH: LH pico 24.8 UI/L. La RM muestra un QP de 4 mm. Los marcadores tumorales son negativos. Se decide con los padres no iniciar tratamiento. En la última RM (10 años y 1 mes) el QP se encuentra estable.

### Conclusiones:

Existen distintas hipótesis que intentan justificar la asociación QP-PPC: efecto masa; secreción alterada de melatonina; secreción de gonadotropinas o sustancias similares. Serían necesarios estudios con un mayor número de casos y multicéntricos para aclarar si dicha relación es de tipo casual o causal.

### P1/d2d3-173

#### HAMARTOMAS HIPOTALÁMICOS: TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

E. González Ruís de León, R. Hidalgo Cebrián, M. Sanz Fernández, M.C. Miranda Herrero, A. Rodríguez Sánchez, M. D. Rodríguez Arnao

H.G.U. Gregorio Marañón. Madrid

### Introducción:

Los hamartomas hipotalámicos (HH) son tumores benignos compuestos por tejido ectópico neuronal y glial. La prevalencia estimada es 1-2 casos/100.000 habitantes. Pueden ser pedunculados,

habitualmente asociados a pubertad precoz central por la presencia en el hamartoma de neuronas liberadoras de GnRH; o sésiles, relacionados desde la primera infancia con crisis gelásticas de difícil control farmacológico. Pueden asociar trastornos de conducta y encefalopatía epiléptica. El 30-40% de los HH con crisis gelásticas producen además pubertad precoz.

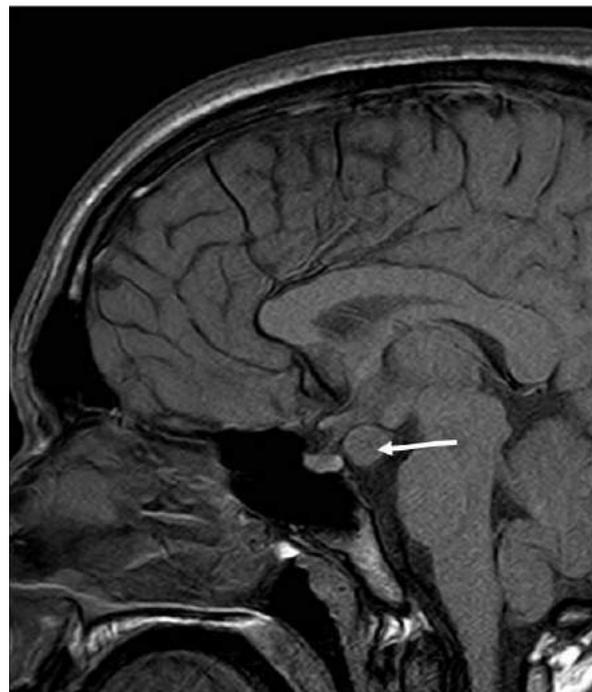
### Casos clínicos:

Se revisan cuatro pacientes diagnosticados de HH en nuestro centro.

Paciente 1: Niño de 3 años y 10 meses con pubarquia grado 2 de Tanner, testes de 5cc y crecimiento y edad ósea acelerados. Estudio hormonal: pico LH 13 mUI/ml tras LHRH iv, testosterona 1.6 ng/ml. RNM: HH pedunculado de 17mm. Inició tratamiento con análogos de GnRH (AnGnRH), con mejoría clínica y bioquímica. Se suspendió a los 12 años de edad ósea, reiniciando pubertad y alcanzando talla 160 cm a los 14 años. El tamaño del HH ha disminuido.

Paciente 2: Niña de 4 años con telarquia desde los 3, talla en +2,3 DS (talla diana -0.57 DS), edad ósea acelerada. Útero de 50 mm y ovarios de 2.5 cc. Pico LH 29 mUI/ml tras LHRH iv. RNM: HH pedunculado de 11mm. Se trató con AnGnRH hasta edad ósea de 12 años. Actualmente: 13 años, estadio Tanner 2 y talla 148,5cm.

Paciente 3: Niña de 2 años con telarquia y crecimiento acelerado. Estradiol 31 ng/L, LH y FSH prepuberales. Edad ósea: 4 años. Útero 52 mm, ovarios normales. RNM: HH pedunculado de 8mm.



Inició tratamiento con AnGnRH que mantiene. Actualmente: 10 años, edad ósea 8 años, Tanner 1 y talla 134.7 cm.

Paciente 4: Niño de 6 años derivado de Neurología por TDAH y crisis gelásticas con mal control farmacológico, secundarios a HH sésil de 13 mm. Presenta estadio Tanner 1, edad ósea coincidente con cronológica y estudio hormonal prepuberal. Puede precisar tratamiento quirúrgico.

#### *Conclusiones:*

Los HH son causa infrecuente de pubertad precoz central. El tratamiento con AnGnRH es altamente eficaz. Los síntomas neurológicos refractarios son la única indicación de tratamiento quirúrgico.

#### **P1/d2d3-174**

#### **DIABETES INSÍPIDA CENTRAL. DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN INICIAL**

*N. Rodríguez Zaragoza, M. Escolà Llop, M.A. Cardona Barberan, A. Sorní Hubretch, P. Genaró Jornet, J. Mercè Gratacós*

*Hospital de Tortosa Verge de la Cinta, Servicio Pediatría. Tortosa.*

#### *Introducción:*

La proporción de agua de nuestro cuerpo se mantiene estable mediante un equilibrio entre mecanismos que concentran/diluyen la orina. Intervienen la hormona antidiurética (ADH), el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el péptido natriurético atrial. El más importante es la ADH, sintetizada en el hipotálamo y acumulada en la neurohipófisis hasta su secreción. Actúa a nivel renal favoreciendo la reabsorción de agua. La diabetes insípida es una enfermedad infrecuente producida por un déficit parcial o total de secreción o acción de ADH.

#### *Caso:*

Niño de 6 años sin antecedentes de interés, consulta por polidipsia y poliúria de 1,5 meses de evolución. Exploración: normal. Peso 24.8 kg, Talla 122 cm, FC 76 bpm, TA 115/58 mmHg. Glicemia capilar 76 mg/dl. Análisis sanguínea: Na 146 mmol/l, Calcio 9.4 mg/dl, Osmolalidad 300 mOsm/kg. Bioquímica orina: Na 26 mmo/l. Ingresa para estudio. Confirmamos polidipsia de 5,2 litros/24horas y poliúria 5,8 litros/24horas. Realizamos test de restricción hídrica con monitorización de Na, osmolalidad plasmática y osmolalidad urinaria horaria y vigilancia estricta de pérdida de peso, TA, FC, T<sup>a</sup> y signos de deshidratación. Inicialmente en plasma Na 139mmol/l, Osmolalidad 292 mOsm/kg y osmolalidad urinaria 61mOsm/kg. Presenta aumento progresivo de natremia y osmolalidad, llegando a las 6 horas de test con valores de Na 148mmol/l, osmolalidad plasmática 308mOsm/kg y urinaria

de 138mOsm/kg. Seguidamente administramos 0.1mcg/kg desmopresina sc, controlándose el volumen y osmolalidad urinaria cada media hora durante 2 horas, obteniéndose un aumento de osmolalidad urinaria hasta 656 mOsm/kg. Ante estos resultados orientamos como diabetes insípida central (DIC). Se complementa con RMN craneal que muestra ausencia de hiperseñal en la neurohipófisis y estudio de hormonas hipofisarias que es normal. Iniciamos desmopresina sublingual 120 mcg/8-12 horas, mejorando clínicamente.

#### *Discusión:*

La poliúria-polidipsia es motivo de consulta muy frecuente. Descartada la diabetes mellitus tipo 1, debe considerarse la potomania y la DIC o nefrogénica. Inicialmente debe objetivarse un balance hídrico alterado y posteriormente realizarse el test de deprivación hídrica para el diagnóstico etiológico. La causa más frecuente de DIC es la idiopática (50%), en estos casos deben realizarse pruebas de imagen durante 2-3 años. La dosis de desmopresina necesaria es muy variable, en función de la vía de administración y de la respuesta clínica de cada paciente.

#### **P1/d2d3-175**

#### **AFECTACIÓN ENDOCRINOLÓGICA EN NIÑOS CON TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: UN ESTUDIO RETROSPECTIVO**

*BM. Martín Tejedor, A. B. Ariza Jiménez, I. Leiva Gea, O. Escobosa Sánchez, M. J. Martínez-Aedo Ollero, J. P. López Sigüero*

*Hospital Materno Infantil (Hospital Regional Universitario), Málaga*

#### *Introducción:*

Las neoplasias del SNC son las segundas más frecuentes en niños, tras las hematológicas. Su supervivencia ha aumentado en los últimos 25 años desde 55% a 70%, con el consiguiente aumento de las secuelas a largo plazo, como las endocrinológicas, que llegan hasta 65% según diferentes series.

#### *Materiales y Métodos:*

Estudio descriptivo retrospectivo que incluye pacientes de 0 a 14 años diagnosticados de tumor del SNC entre Enero de 2008 y Diciembre de 2012, analizando características tumorales, tratamientos y afectación endocrinológica.

#### *Resultados:*

Se incluyeron 91 pacientes, con edad media al diagnóstico 6,7+/-3,7 años y seguimiento 2,9+/-1,7 años, con 17 *exitus* y 5 traslados a otros centros. Los tumores más frecuentes fueron gliomas (55%) y embrionarios (17,6%), localizados preferentemente en fosa posterior (50%) y diencéfalo (40%).

Los tratamientos más frecuentes fueron cirugía exclusiva (37,4%) y cirugía con quimioterapia y radioterapia (18,7%). De los 32 pacientes que recibieron radioterapia, 53% fue craneal localizada y 31,4% en neuroeje, con dosis de 50-60 Gy, salvo un germinoma que recibió 27 Gy.

Se derivaron a consulta de endocrinología 26 pacientes (28,6%), hallando endocrinopatía en 16 (61,5%). Se constató déficit de GH (50%), ACTH (43,7%), diabetes insípida (43,7%), hipotiroidismo central (37,5%), hipotiroidismo primario (25%), pubertad precoz (25%) y pubertad retrasada (18,7%). En 5 pacientes, la alteración ocurrió antes del diagnóstico oncológico: 2 tallas bajas, 1 diabetes insípida, 1 pubertad precoz y 1 obesidad.

La localización diencefálica se relacionó con afectación endocrinológica con una Odds Ratio (OR) 3,1 (1,03–9,61 con 95% confianza). El 60% de los embrionarios tuvieron endocrinopatía. La radioterapia obtuvo una OR 2,9 (0,97–8,76 con 95% confianza); la QT una OR 2,5 (0,82–7,60 con 95% confianza); la cirugía una OR 1,9 (0,49–7,37 con 95% confianza).

#### Conclusiones:

- El 61,5% de los pacientes derivados a nuestra consulta tuvieron alteración endocrinológica.
- La más frecuente fue la deficiencia de GH, seguida por el hipocorticismismo central.
- El riesgo mayor de endocrinopatía se asoció a localización diencefálica e histología embrionaria.
- Los pacientes que recibieron radioterapia tuvieron casi 3 veces más posibilidades de tener endocrinopatía con una significación límite por el pequeño tamaño muestral.

#### P1/d2d3-176

### POLIDIPSIA PRIMARIA Y DIABETES INSÍPIDA CENTRAL PARCIAL: DOS ENTIDADES NO EXCLUYENTES

ME. Rueda Valencia, A. Llana Martínez, O. Pérez Rodríguez, D. López de Lara

Hospital Clínico San Carlos. Servicio de Pediatría, Madrid

#### Caso clínico:

Varón sano, de siete años acude a endocrinología pediátrica por poliuria y polidipsia de diez meses de evolución. Presenta nicturia con escapes ocasionales asociados a astenia y ganancia ponderal progresiva los meses previos. Tras descartar diabetes mellitus y alteraciones en el sedimento urinario, se realiza prueba de deprivación hídrica.

Se inicia partiendo de sodio de 140mmol/L, osmolalidad plasmática de 286 mOsm/kg y osmolalidad urinaria de 85mOsm/kg. Se realizan determinacio-

nes horarias, alcanzando a las siete horas valores de natremia de 148 mmol/l, con osmolalidad plasmática de 312 mOsm/kg y urinaria de 389 mOsm/kg durante la fase de restricción hídrica. Tras once horas de restricción se comienza la segunda fase por presentar pérdida de peso superior al 5% respecto al inicio de la prueba, administrándose 20µg de desmopresina intranasal e iniciándose ingesta hídrica proporcional a la diuresis.

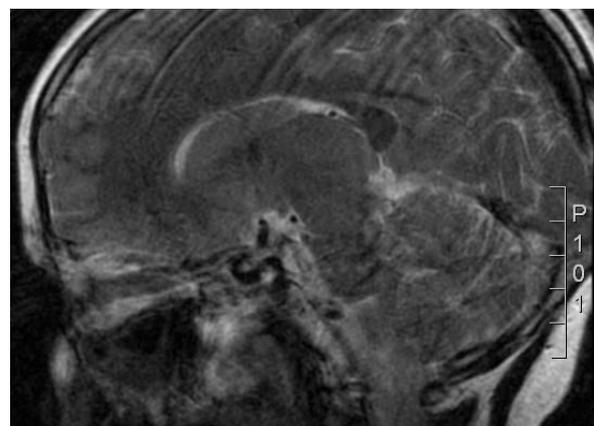
Durante esta fase la osmolalidad urinaria aumentó hasta 605mOsm/kg, con natremia de 143 mmol/L y osmolalidad plasmática de 297mOsm/kg, diagnosticándose de diabetes insípida central parcial.

Tras esta prueba se realizó RM cerebral, donde no se identificó la neurohipófisis. La adenohipófisis y el tallo hipofisario no mostraban alteraciones, ni tampoco la región supraselar.

Al no ser concluyentes los resultados iniciales del test, se estableció ingesta máxima diaria de líquidos de 2.5 litros y se deriva a psiquiatría infantojuvenil. Se instaura tratamiento con desmopresina intranasal, aportando en controles posteriores balances de ingesta y diuresis de 1,5 litros diarios, cediendo la nicturia aunque persistiendo el comportamiento impulsivo. Tras varias semanas de tratamiento se pudo comprobar cómo la osmolalidad en suero y orina eran normales.

#### Conclusiones:

La polidipsia primaria y las formas parciales de diabetes insípida no necesariamente son excluyentes. Ante una prueba de restricción no concluyente, en la que se se mantiene la osmolalidad plasmática por encima de 300 mOsm/kg y la de la orina en el rango bajo de la normalidad, no podemos descartar la asociación de ambas entidades, confirmándose al aumentar en un 50% la osmolalidad urinaria tras administrar vasopresina. Es esencial la realización de RM para llegar a un diagnóstico etiológico, así como el tratamiento multidisciplinar de la causa psicógena y orgánica.



### P1/d2d3-177

#### **OBESIDAD INFANTIL: NO SIEMPRE ES LO QUE PARECE. A PROPÓSITO DE UN CASO DE MACROPROLACTINOMA INFILTRATIVO**

*D. Mazagatos Angulo, C. Bezanilla Lopez*

*Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid*

Varón 13 años y 9 meses derivado desde Atención primaria por obesidad severa y progresiva desde los 4 años. No otros antecedentes de interés. Objetivada además ginecomastia de un año de evolución sin sintomatología asociada. No cefalea ni alteraciones visuales.

Exploración física: Peso: 93.3 kg (3.18 DE). Talla: 163.2 cm (0.03 DE). IMC: 35.5% (3.92 DS) TA: 121/59. Obesidad generalizada, adipomastia, acantosis severa y estrías vinosas en abdomen. Tanner: G1 P3 A+ Testes simétricos de consistencia normal. Ginecomastia bilateral (S4). Areolas no hiperpigmentadas sin retracción. No adenopatías locorreionales.

Realizada analítica por obesidad severa y ginecomastia patológica (niño prepuberal): prolactina 2222.9 ng/ml (4367 ng/ml una semana después), insulina 56.44 uUI/ml, LH < 0.07 mUI/ml FSH 0.48 mUI/ml testosterona 0.28 ng/ml. Resto de parámetros (incluidos cariotipo y marcadores tumorales) normales. Solicitada RMN se confirma la presencia de una tumoración hipofisaria con extensión supraselar, infiltración del seno esfenoidal y cavernoso derecho y con desplazamiento del tallo. Resto de hormonas hipofisarias normales. Campimetría con cuadrantanopsia superior izquierda con hemianopsia temporal derecha.

Ante sospecha de prolactinoma como primer diagnóstico, se inicia tratamiento con agonista dopaminérgico. Al mes prolactina 292 ng/ml (32 ng/ml a los tres meses), normalización campimétrica e importante reducción tumoral.

#### *Conclusión:*

Ante el hallazgo de una ginecomastia patológica se debe descartar la existencia de hiperprolactinemia. Las causas más frecuentes de ésta, son las fisiológicas (*stress*) y las farmacológicas, pero ante cifras > 150 ng/ml es obligado descartar una tumoración hipofisaria que puede corresponder bien a un tumor productor de prolactina (prolactinoma), bien a un tumor de otra estirpe que eleva la prolactina al desplazar el tallo hipofisario, interrumpiéndose el estímulo inhibitorio dopaminérgico desde el hipotálamo.

Los prolactinomas presentan valores hormonales mucho más altos que los tumores hipofisarios que

desplazan el tallo y además sus valores se correlacionan con el tamaño tumoral, debiéndose dudar del diagnóstico de prolactinoma ante lesiones visibles en RMN con cifras no elevadas de la prolactina.

El tratamiento de elección son los agonistas dopaminérgicos con los que se obtiene excelente respuesta (reducción hormonal y tumoral), debiéndose replantear el diagnóstico en caso de no producirse esta.

### P1/d2d3-178

#### **GIGANTISMO: UNA ENDOCRINOPATÍA INFRECUENTE**

*M. López González, P. Sánchez Moreno, M. Melón Pardo, C. Martínez Andaluz, M.D. Moreno Mejias, M.D. Moreno Mejias*

*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

#### *Introducción:*

Los adenomas productores de GH (Hormona de crecimiento) en población pediátrica representan un 5-15% de los tumores hipofisarios. La clínica principal viene dada por excesivo crecimiento longitudinal de los huesos, sobretodo de regiones acras. El tratamiento es la cirugía transesfenoidal, asociando previamente análogos de la somatostatina para disminuir tamaño tumoral.

#### *Resumen del caso:*

Niño de 12 años que presenta astenia de meses de evolución e incremento de talla y región distal de extremidades en los últimos tres años (calzando un 47 a los 9 años y actualmente un 49).

Antecedentes familiares: Talla paterna 169 cm (percentil 12), talla materna 168 cm (percentil 73), talla diana 175 cm (percentil 36). No patología endocrinológica. Antecedentes personales sin interés.

Antropometría: Peso 80,7 kg Talla 187 cm (+4,56 DE). Aspecto acromegálico. Proporciones corporales normales. No signos cutáneos de Mc Albright ni de Corney.

#### *Se solicitan:*

- Hormona de crecimiento (GH) 37 ng/ml, Factor de crecimiento asociado a la insulina (IGF-1) 999 ng/ml, IGFBP3 9650 ng/ml, resto de hormonas en rango normal

- Resonancia magnética nuclear cerebral: adenoma hipofisario de dimensiones 12 x 13x 23 mm.

Se inicia tratamiento con octeótrido y cabergolina, sin presentar cambios significativos en las cifras de GH, IGF, IGFBP3. A los tres meses del diagnóstico se somete a cirugía mediante abordaje endonasal endoscópico expandido a la región selar sin incidencias.

En RMN craneal postquirúrgica, resección aparentemente completa de macroadenoma hipofisario. Tras 3 meses de la cirugía, sobrecarga oral de glucosa normal (GH basal 0,36 ng/ml y tras 2 horas 0.19 ng/ml) e IGFs normalizadas implicando así remisión completa del adenoma.

*Conclusiones / Comentarios:*

1. Sospechar adenoma productor de GH en niños con tallas muy superiores a la talla diana, y rasgos peculiares
2. Buen pronóstico con tratamiento quirúrgico, que sigue siendo el de primera elección en manos de equipos quirúrgicos con experiencia

**P1/d2d3-179**

**PUBERTAD PRECOZ CENTRAL COMO MANIFESTACIÓN INICIAL DE UN ASTROCITOMA PILOCÍTICO CON DISEMINACIÓN LEPTOMENINGEA QUE SIMULA DISGERMINOMA HIPOTALÁMICO**

B.L. Galo <sup>1</sup>, D. Yeste Fernandez <sup>1</sup>, A. Campos Martorell <sup>1</sup>, M. Clemente León <sup>1</sup>, A. Llord Sales <sup>2</sup>, A. Carrascosa Lezcano <sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Departamento de Endocrinología Pediátrica, Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>(2)</sup> Departamento de Oncohematología Pediátrica Vall d'Hebron, Barcelona

*Introducción:*

El Astrocitoma Pilocítico (AP) es el tipo más común de astrocitoma del SNC en la edad pediátrica. Sus manifestaciones clínicas dependen de su localización y tamaño siendo habitual que los síntomas iniciales estén en relación a déficits neurológicos o signos y síntomas de hipertensión endocraneal. Es excepcional la afectación del área hipotálamica y del infundíbulo hipofisario y su diseminación leptomenígea. Presentamos un paciente afecto de pubertad precoz central en el que el estudio de neuroimagen inicial orienta el diagnóstico de disgerminoma con metástasis menígeas. La biopsia aracnoidea de la lesión nodular es diagnóstica de diseminación leptomenígea de un astrocitoma pilocítico.

*Caso Clínico:*

Paciente varón de 4 años de edad remitido para estudio de pilosidad pubiana de 3 meses de evolución sin otra sintomatología acompañante. Antecedentes familiares y personales sin interés. Exploración física: peso: 17.5 Kg (-0,7 DE), talla: 116.8 cm. (+2,4 DE), Tanner: G1P2, volumen testicular: 4-5 cc, edad ósea: 4 años y 6 meses. Estudio hormonal basal: andrógenos suprarrenales y hormonas tiroideas normales. Test LHRH: LH basal: 1.4 UI/L; pico máximo LH: 23.0 UI/L y FSH basal: 2.3 UI/L, pico máximo 4.4 UI/L, testosterona: 65.9 ng/dl, prolactina: 6.0 ng/ml, IGF-1: 139.2 ng/ml, ACTH: 52.4

pg/ml, cortisol basal: 15.0 mcg/dl y osmolaridad en orina tras cena seca de 875 mOsm/Kg. Estudio de marcadores tumorales séricos (Subunidad beta hCG y alfafetoproteína): negativos. RM cerebral: engrosamiento hipotalámico de predominio izquierdo coherente con tumor germinal. Imágenes nodulares de diseminación leptomenígea supra e infratentorial. Punción lumbar: citoquímica normal, citología acelular y marcadores tumorales LCR (subunidad beta hCG, ACE y alfafetoproteína): negativos. Biopsia de aracnoides: tejido leptomenígeo que presenta un nódulo con células tumorales que expresan GFAP y p16. Ki67 inferior al 3 %. Marcadores epiteliales negativos. Diagnóstico AP: diseminación leptomenígea para astrocitoma pilocítico.

*Conclusiones:*

La afectación hipotálamica e infundibular del astrocitoma pilocítico y su asociación a pubertad precoz central es excepcional. Debe considerarse esta entidad en el diagnóstico diferencial de los procesos infiltrativos del área hipotalámica y del infundíbulo hipofisario.



**P1/d2d3-180**

**COMPLICACIONES ENDOCRINOLÓGICAS EN LOS NIÑOS CON GLIOMAS DEL QUIASMA ÓPTICO**

V. Hernando Jiménez, M.M. Melón Pardo, M. López González, M. Andrades Toledo, C. Sánchez González, E García García

Hospital Virgen del Rocío, Sevilla

*Introducción:*

Los gliomas del quiasma óptico pueden producir alteraciones hipofisarias por vecindad. Nuestros objetivos son describir la presencia de endocrinopatías en el momento de presentación y a lo largo de la evolución en estos tumores y analizar los factores relacionados.

*Sujetos y Métodos:*

Estudio retrospectivo de los pacientes menores de 14 años remitidos por glioma del quiasma óptico

durante un periodo de 10 años. Se recogieron las variables sexo, edad al diagnóstico, antecedente de neurofibromatosis (NF), síntomas y signos de presentación clínica, tratamiento primario del tumor, presencia de endocrinopatías al diagnóstico y al final del seguimiento. Las variables cuantitativas se expresaron con sus medias  $\pm$  desviación típica y se compararon mediante la prueba de Wilcoxon. Las cualitativas como proporciones mediante la prueba de Fisher.

#### Resultados:

Se incluyen 14 pacientes (6 mujeres) con un rango de edad al diagnóstico de 6 meses a 7 años (media  $2,97 \pm 2,32$  años) y un tiempo de seguimiento de  $8,64 \pm 3,30$  años (rango 4,0-14,0 años). 6 padecían NF. El motivo de consulta fueron síntomas o signos neurológicos y visuales en 8 casos y hormonales en 3 (pubertad precoz en los tres). Se diagnosticaron de forma subclínica por neuroimagen otros 3. Solamente en 8 niños el glioma fue tratado de forma quirúrgica u oncológica. La necesidad de tratamiento primario de la neoplasia fue significativamente más frecuente en NF ( $p=0,02$ ). La proporción de pacientes con alguna alteración hormonal ascendía a 12/14 al final del seguimiento: 8 niños con pubertad precoz y 5 con déficits. La aparición de déficits hormonales se relacionó con la clínica neurooftalmológica antes de los cinco años de edad ( $p=0,02$ ) y con el requerimiento de tratamiento primario para la lesión ( $p=0,03$ ), mientras que la pubertad precoz no se relacionó con ninguna de las variables estudiadas.

#### Conclusiones:

Los niños con gliomas del quiasma óptico pueden presentar endocrinopatías desde el diagnóstico del tumor y sobre todo a lo largo de su evolución. La más frecuente es la pubertad precoz. Los déficits hipofisarios se presentan en los tumores más agresivos (aquellos que debutan con clínica neurooftalmológica antes de los cinco años de edad y que requieren tratamiento primario).

#### P1/d2d3-181

#### ENGROSAMIENTO DE TALLO HIPOFISARIO E HISTIOCITOSIS X

I. Tarjuelo García <sup>1</sup>, J. Guerrero Fernández <sup>2</sup>, L. Salamanca Fresno <sup>2</sup>, P. Rubio Aparicio <sup>3</sup>, F. Carceller Benito <sup>4</sup>, I. González Casado <sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Infantil La Paz, Madrid. <sup>(2)</sup> Endocrinología Hospital La Paz, Madrid. <sup>(3)</sup> Oncología Hospital La Paz Madrid. <sup>(4)</sup> Neurocirugía Hospital La Paz Madrid

Ante una diabetes insípida hay que buscar una lesión en la zona hipotálamo-hipofisaria. Sus causas fundamentales son inflamatorias, neoplásicas y

congénitas. Presentamos dos casos de histiocitosis X con engrosamiento de tallo.

#### Caso 1:

Niña de 6 años derivada de hemato-oncología por poliuria y polidipsia de aparición brusca.

Antecedente de Histiocitosis de células de Langerhans diagnosticada a los 6 meses de edad por lesiones dérmicas sugestivas. Seguida por hemato-oncología. Nunca requirió tratamiento.

Exploración física Tanner I, peso + 0.04 DE, talla +0.68DE, mácula hiperocrómica en muslo derecho y resto normal.

Exploraciones complementarias:

- Sistemático de sangre y orina normal.
- Test de restricción hídrica que confirma diabetes insípida.
- Niveles de somatomedinas y cortisol en límite bajo de la normalidad y patrón hormonal de hipotiroidismo central.
- RM cerebral: engrosamiento de tallo hipofisario de 1.2cmx1cm que asciende a hipotálamo y base quiasmática.

Se comenta con oncólogos y neurocirujanos y se decide realizar biopsia de la lesión para diagnóstico. La anatomía patológica confirma histiocitosis X y se inicia tratamiento.

Actualmente está con tratamiento hormonal sustitutivo tiroideo y corticoideo. Se encuentra en 4º ciclo de quimioterapia y en última resonancia se evidencia disminución de la lesión.

#### Caso 2:

Niña de 10 años sin antecedentes de interés que consulta por poliuria, polidipsia y nicturia brusca.

Exploración física : tanner II, peso + 0.1 DE y talla +0.91 DE y mancha café con leche en hipocondrio derecho de 0,6 cm, otra en hipocondrio izquierdo de 0,1 cm y nevus hipocromo circular en cara interna muslo izquierdo.

- Sistemático de sangre normal.
- Test de restricción hídrica compatible con diabetes insípida.
- RM: engrosamiento tallo hipofisario de 4 mm.

Se decide seguimiento clínico y radiológico. Progresivamente aparecen déficits hormonales estancamiento estatural y de la pubertad, cefalea intensa y aumento del tamaño de la lesión hasta 16x8x17mm. Aparición de cuadro de fiebre y dispepsia de larga evolución sin signos infecciosos que finalmente precisa endoscopia y biopsia gástrica. En dicha biopsia se confirma Histiocitosis X y se inicia tratamiento. Actualmente se encuentra con tratamiento sustitutivo y asintomática. Disminución de la lesión en última prueba de imagen.

**P1/d2d3-182**  
**HEMORRAGIA HIPOFISARIA**

L. Garzón Lorenzo<sup>1</sup>, C. Martínez del Pozo<sup>1</sup>, J. Cruz Rojo<sup>1</sup>, J. Agirregoitia Fernández<sup>2</sup>, M.E. Gallego Gómez<sup>1</sup>, J. Sánchez del Pozo<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Doce de Octubre, Madrid. <sup>(2)</sup> Hospital Universitario de Burgos, Burgos

**Introducción:**

Los adenomas hipofisarios son una patología poco frecuente en la edad pediátrica. El prolactinoma es el más frecuente de ellos, siendo más prevalente en mujeres, sobre todo en la adolescencia. Puede producir síntomas por exceso de prolactina como retraso puberal, amenorrea, galactorrea o ginecomastia y síntomas neurológicos por efecto de masa intracraneal, sobre todo en varones, en los que son más frecuentes los macroadenomas. El sangrado hipofisario aparece únicamente en el 2 al 7% de los adenomas. Son factores de riesgo el tamaño del adenoma, cambios del mismo o el inicio o retirada del tratamiento con agonistas dopaminérgicos, entre otros. En la mayoría de casos se comporta de manera silente, pero puede producir apoplejía hipofisaria con los subsiguientes déficits hormonales hipofisarios y la morbilidad que conllevan.

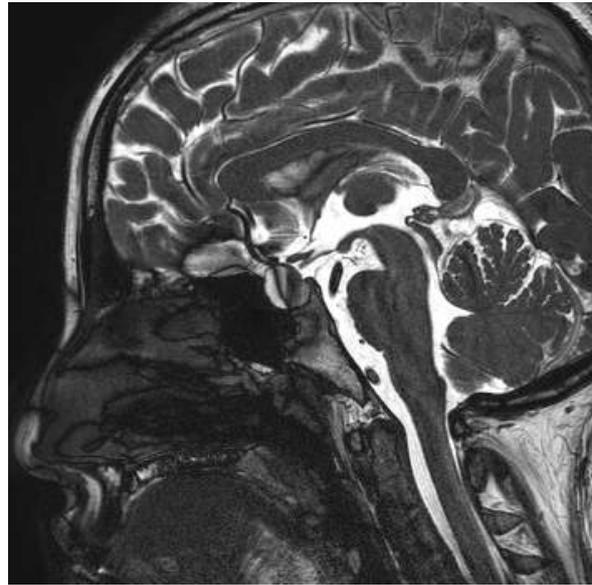
**Caso clínico:**

Niña de 14 años que consulta por telorrea bilateral desde el inicio de tratamiento con Isoniacida y Rifampicina por Tuberculosis pulmonar. Menarquia 10 años. Menstruaciones regulares. No pérdida de agudeza visual. Cefalea sin características de organicidad al inicio del cuadro. Análítica inicial: Prolactina 51.16 ng/ml. TSH 3.7mcU/ml, T4 libre 0.9ng/ml. Resto de estudio hormonal hipofisario normal. Se comprueba hiperprolactinemia tras reposo: 82.5ng/ml. RMN cerebral: tumoración en región anterior de la silla turca de 10x13mm con tres componentes bien delimitados. No capta contraste. Probable microadenoma con sangrado. Inicia tratamiento con Cabergolina a dosis crecientes hasta 1mg lunes y 0.5mg jueves. Presenta progresivo descenso de los valores de prolactina hasta 5ng/ml en 3 meses y desaparición de la galactorrea. No asocia déficits hormonales hipofisarios. RMN de control: cambios en la intensidad de señal, en relación con cambios evolutivos del contenido hemático.

**Conclusion:**

La hemorragia asociada a un adenoma hipofisario es un hallazgo muy infrecuente, especialmente en pediatría donde los adenomas hipofisarios suponen menos del 4% de los tumores intracraneales. Se deben tener en cuenta los factores de riesgo para su aparición como macroprolactinoma, inicio o retirada del tratamiento con agonistas dopaminérgicos o cambios en el tamaño del adenoma. Es imprescindible evaluar la función hipofisaria ya que pue-

den producir apoplejía hipofisaria. La resolución completa de la hemorragia se suele alcanzar a los 2 años.



**P1/d2d3-183**  
**TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE LHRH EN LA PUBERTAD PRECOZ CENTRAL: RESULTADOS A LARGO PLAZO**

M. López Úbeda<sup>1</sup>, M. Gemeli Cano<sup>2</sup>, A. De Arriba Muñoz<sup>2</sup>, M.A. Monroy Cárdenas<sup>3</sup>, M. Ferrer Lozano<sup>2</sup>, J.I. Labarta Aizpún<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. <sup>(2)</sup> Hospital Universitario Miguel Servet, Servicio de Pediatría, Zaragoza. <sup>(3)</sup> Universidad de Medicina La Sabana. Bogotá, Colombia

**Introducción:**

El tratamiento con análogos de LHRH en la pubertad precoz central (PPC) tiene como principal objetivo mejorar la talla adulta (TA), pero se discute su

	TRATAMIENTO aLHRH (n=28)	VARONES (n=5)	MUJERES (n=23)	p
		Media±DE	Media±DE	
DIAGNÓSTICO	Pronóstico de crecimiento (PC) (cm)	165,9±12,1	154,8±7,5	
	Pronóstico de crecimiento (DE)	-1,72±1,99	-1,42±1,2	
	Talla genética (TH) (cm)	164,4±6,1	160,1±5,7	
	Talla genética (DE)	-1,02±0,8	-0,67±0,9	
	Talla (cm)	139,4±5,7	128,2±7,4	
	Talla (DE)	0,54±1,0	0,32±1,2	
	Peso (DE)	0,15±1,03	0,23±1	
	IMC (DE)	-0,06±1	0,12±0,85	ns
	Testosterona/Estradiol (pg/mL)	2,4±2,3	24,4±23	
	LH basal (mUI/mL)	1,1±0,7	2,6±5,8	
	LH pico (mUI/mL)	14,7±5,1	14,8±11,9	
	FSH basal (mUI/mL)	2,1±1,0	4,4±2,7	
FSH pico (mUI/mL)	4,1±1,93	12,1±5,3		
ÚLTIMA EXPLORACIÓN*	Edad menarquia (años)		11,8±0,9	
	Talla (cm)	165,4±4,8	153,5±6,6	
	Talla (DE)	-0,97±0,6	-1,3±0,9	
	Peso (DE)	0,18±0,55	0,18±0,89	
	IMC (DE)	0,42±0,74	0,46±0,82	ns
	Talla última exploración - PC (cm)	-0,4±10,7	-1,3±4,2	ns
Talla última exploración - TH (cm)	1,3±11,3	-4,6±3,4	ns	
IMC última exploración - IMC inicial (DE)	0,1±0,8	0,34±0,8	ns	

\* Edad ósea > 14 años en mujeres y >15,5 años en varones. ns: No significativo.

indicación y el impacto que tiene en la composición corporal (IMC).

**Objetivo:**

Evaluar la respuesta a largo plazo de una serie de pacientes con PPC seguidos hasta la edad adulta.

**Material y Métodos:**

Estudio retrospectivo de 28 pacientes (23 mujeres y 5 varones) con PPC controladas en nuestra Unidad hasta la edad adulta. Variables estudiadas: peso, talla, IMC, edad ósea, pronóstico de crecimiento, talla genética, talla adulta (última talla con EO>14 años en mujeres y 15.5 años en varones), ganancia de talla y seguimiento hormonal (estradiol, testosterona, LH y FSH). Se expresan los resultados en desviaciones estándar (DE).

**Resultados:**

Los resultados se muestran en la Tabla 1. La edad media de inicio de tratamiento fue de 9.3±0.4 años en varones vs 7.7±0.8 años en mujeres. Tras el tratamiento se observa una talla próxima a la adulta acorde con el pronóstico de talla inicial y de la talla genética en ambos sexos, siendo más importante en los varones. En nuestra serie no observamos un importante aumento del IMC tras el tratamiento en ninguno de los grupos (0.48 ±0.3 en varones vs 0.34±0.03 en mujeres).

**Conclusiones:**

Nuestro grupo mujeres afectas con PPC, el tratamiento con análogos de LHRH no consigue alcanzar la talla genética pero sí el pronóstico de crecimiento inicial. El tratamiento no se asocia con una modificación del IMC.

**P1/d2d3-184  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANALÍTICAS Y RADIOLÓGICAS DE 136 PACIENTES AFECTOS DE PUBERTAD PRECOZ CENTRAL**

M. López Úbeda <sup>1</sup>, M. Cemeli Cano <sup>2</sup>, A. De Arriba Muñoz <sup>2</sup>, J.M. Martínez De Zabarte Fernández <sup>2</sup>, M. Ferrer Lozano <sup>2</sup>, J.I. Labarta Aizpún <sup>2</sup>

(<sup>1</sup>) Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.  
(<sup>2</sup>) Hospital Universitario Miguel Servet, Servicio de Pediatría, Zaragoza

**Introducción:**

La pubertad precoz central (PPC) se define como el inicio de la pubertad antes de -2 desviaciones estándar para los estándares poblacionales y se trata de una patología frecuente en las consultas de Endocrinología Pediátrica.

**Objetivo:**

Describir los antecedentes familiares y personales, y las características clínicas, analíticas y radiológi-

cas al diagnóstico de pacientes con PPC controlados en nuestra Unidad.

**Material y Métodos:**

Estudio descriptivo retrospectivo mediante revisión de historias clínicas de 136 pacientes (13 varones (9,6%) y 123 mujeres (90,4%) controlados en nuestra consulta durante los últimos 10 años con diagnóstico de PPC.

**Resultados:**

La edad media al diagnóstico fue de 9.1 ± 0.89 en los varones y 7.7 ± 1,22 en las mujeres con un adelanto de la edad ósea de 2.06 años y 2.08 respectivamente.

El 25% de los pacientes eran adoptados (47.1% de la India, 8.8% de China). El 35.30% de los pacientes presentaban antecedentes familiares de pubertad precoz, y 10.6% presentaban alguna patología neurológica asociada.

Las características clínicas y los resultados analíticos en función del sexo y estadio puberal se reflejan en la Tabla 1. En las mujeres existen diferencias significativas entre los niveles de estradiol, LH basal y LH pico en función del estadio puberal.

Se realizó RM en 62,5% de los pacientes objetivándose alteraciones en un 16.5% de los casos en los que se realizó resonancia magnética. La edad media de realización de RM fue de 9,1±0.9 en el caso de los varones y de 7,4±1,3 en las mujeres. En el 83,8% de los pacientes se inició tratamiento con análogos de la GnRH.

**Conclusiones:**

En la PPC es frecuente el antecedente familiar y/o de adopción internacional. En la mayoría de los casos se trata de PPC idiopáticas que no se asocian con alteraciones en la neuroimagen. En nuestro medio los pacientes son remitidos en los estadios iniciales de la pubertad, lo que denota la existencia de una buena coordinación entre Atención Primaria y Especializada.

MUESTRA TOTAL	VARONES						MUJERES			
	N total (13)	Volumen testis 4-8cc (1)	Volumen testis 9-12cc (2)	N Total (123)	Telarquia II (70)	Telarquia III (46)	Telarquia IV (7)			
	Media±DE	Media±DE	Media±DE	Media±DE	Media±DE	Media±DE	Media±DE	Media±DE	p	
Edad cronológica(años)	9.1±0.89	9.16±0.88	9.25±0.91	7.7±1.22	7.8±1.03	7.7±1.33	8.8±1.54			
Edad ósea (años)	11.16±1.61	11.31±1.38	10.3±3.25	9.78±1.72	9.27±1.51	10.23±1.69	11.88±1.29			
Pronóstico de crecimiento (cm)	167.36±10.5	167.57±11.53	166.25±2.05	156.88±8.9	157.83±6.7	155.47±7.29	155.75±6.32			
Pronóstico de crecimiento (cm)	-1.47±1.7	-1.43±1.89	-1.65±0.33	-1.29±0.9	-1.18±0.68	-1.85±0.97	-2.09±0.45			
DE	168.8±6.9	168±7.4	172.6±2.2	160.3±5.2	159.7±5.5	160.5±4.8	151.4±4.7			
Talla genética (cm)	-0.7±0.61	-0.9±0.7	-0.7±0.3	-0.6±0.8	-0.7±0.9	-0.5±0.8	-0.4±0.7			
Testosterona / Estradiol (pg/mL)	2.35±0.58	2.19±0.67	2.5±1.39	27.59±2.88	20.41±1.94	34.48±5.84	57.06±14.66		0.001	
LH basal (mUI/mL)	1.5±0.28	1.4±0.32	2.09±0.6	1.9±0.37	0.95±0.11	3.17±0.94	3.37±0.71		0.011	
LH pico (mUI/mL)	16.78±1.89	16.7±2.16	17.26±4.83	14.76±1.1	12.32±1.15	18.06±2.25	23.7±6.3		0.009	
FSH basal (mUI/mL)	2.49±0.48	2.46±0.56	2.64±1.15	4.38±0.22	3.95±0.26	4.91±0.41	5.2±0.91		ns	
FSH pico (mUI/mL)	8.13±0.98	8.25±1.01	4.4±2.28	13.47±0.73	13.46±0.87	14.12±1.45	8.1±1.38		ns	
Edad media RM realizada (años)	9.1±0.9	9.1±1	9.2±0.2	7.4±1.3	7.3±1.2	7.4±1.3	8.7±1.9			
Edad media RM no realizada (años)	9.1±1	9.1±1		8.1±0.7	7.9±0.5	8.6±0.6	9.2±0.5			

ns: no significativo

## Gónadas

### P1/d2d3-185

#### UTILIDAD DEL TEST DE ESTIMULACIÓN CON LEUPROLIDE COMO MÉTODO DE DIAGNÓSTICO EN LA PUBERTAD PRECOZ CENTRAL IDIOPÁTICA EN NIÑAS

M. Murillo Vallés<sup>1</sup>, F. Carretto<sup>2</sup>, J. Bel Comós<sup>3</sup>, M. Martínez Barahona<sup>3</sup>, M. Granada Ybern<sup>4</sup>, I. Salinas Vert<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Servicio de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica, Barcelona. <sup>(2)</sup> Beca Fundación L. Messi, Servicio de Endocrinología, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona. <sup>(3)</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona. <sup>(4)</sup> Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Germans Trias i Pujol

#### Introducción:

El diagnóstico de la Pubertad Precoz central (PPC) se basa en criterios clínicos, pero en fases iniciales éste puede ser difícil por lo que la confirmación analítica es crucial.

#### Objetivos:

Evaluar la utilidad del test de estimulación gonadal con leuprolide como método de diagnóstico de la PPC idiopática.

#### Método:

Se evaluaron retrospectivamente 61 niñas (edad entre 5 y 8 años) que consultaban por telarquia precoz. Se dividieron en dos grupos según la evolución clínica a los 6 meses, pubertad progresiva (n = 28) y pubertad no-progresiva (n = 33). En la primera visita se realiza determinación de FSH, LH y estradiol (E) basal y determinación de FSH y LH a las 3 horas y E a las 24 horas tras la administración de 0,5mg de leuprolide sc.

Para seleccionar el mejor punto de corte que pudiera predecir la progresividad de la pubertad, se utilizaron las curvas ROC (*Receiver operating characteristic*). En ambos grupos se evaluó la sensibilidad y especificidad del test para predecir la evolución de la pubertad.

#### Resultados:

Definimos respuesta hormonal puberal con alguno de los siguientes valores: LH basal: > 0,1mUI/L, FSH basal: > 2,3mUI/L, pico de LH: > 5,5mU /L, E basal > 12pg/ml, pico de E: >79.67pg/mL, cociente LH/FSH basal > 0,23 o estimulado > 0,24.

Los valores de LH basal y estimulado, E basal y estimulado y cociente LH/FSH basal y estimulado fueron significativamente mayores en las niñas con pubertad progresiva con respecto a las niñas con

pubertad no-progresiva. El cociente LH/FSH estimulado tuvo un 100% de sensibilidad y un 94,3% de especificidad para clasificar la pubertad como progresiva basado en la curva ROC (área bajo la curva de 0,992).

#### Conclusiones:

A pesar de que la medición de las gonadotropinas basales podría permitir la discriminación entre valores puberales o prepuberales ante una sospecha de PPC, la medición de los valores estimulados (LH/FSH, E y LH) puede ser muy útil en fases iniciales; sin embargo el criterio clínico y seguimiento evolutivo sigue siendo de gran importancia.

### P1/d2d3-186

#### TEST-LHRH EN EL DIAGNÓSTICO DE LA PUBERTAD PRECOZ CENTRAL: SIMPLIFICANDO

C. Fernández Ramos<sup>1</sup>, F.J. Aguayo Gredilla<sup>2</sup>, M. Arrieta Elorza<sup>2</sup>, A. Zurutuza Bengoa<sup>3</sup>, M. Pavía Lafuente<sup>3</sup>, F.J. Nuñez Rodríguez<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario Basurto, Endocrinología Pediátrica, Bilbao. <sup>(2)</sup> Laboratorio Central, HUB, Bilbao. <sup>(3)</sup> Servicio Pediatría, HUB, Bilbao

#### Introducción:

El test de estimulación de LHRH (Test-LHRH) es la prueba analítica *gold standard* en el diagnóstico diferencial de la pubertad precoz. En la última década los métodos analíticos para gonadotropinas han mejorado mucho. Por ello nos planteamos si debemos seguir realizando el Test-LHRH con el esquema clásico.

#### Objetivo:

Estudiar la eficiencia del Test-LHRH, evaluando los diferentes tiempos y determinando el punto de corte (*cut-off*) de mayor rentabilidad diagnóstica.

#### Material y Método:

Estudio retrospectivo de todos los Test-LHRH realizados entre 2004-2013(n: 64) en niñas < 9 años cuyo motivo de consulta fue la telarquia iniciada antes de los 8 años con edad ósea avanzada, velocidad de crecimiento compatible con estirón puberal y progresión del cuadro de al menos 4 meses. El diagnóstico de PPC estaba establecido en 34 de estas niñas. Test-LHRH: determinación de LH y FSH tras administración 100 mcg/m<sup>2</sup> gonadorelina iv. Análisis: electroquimioluminiscencia en un autoanalizador E.170 (Roche). Estadística: curvas ROC para el cálculo del área bajo la curva (ABC) y el *cut-off* para cada tiempo mediante el programa SPSS-21

#### Resultados:

En la Tabla se muestran todos los resultados. Se observa como el mejor dato es la LH-30min con las

mejores ABC (0,991), VPP (100%) e I. Youden (0,96). La LH-Basal tiene un VPP=93,3% la sensibilidad fue baja (82,3%) por lo que hubiéramos dejado de diagnosticar a 6 pacientes si no hubiéramos hecho el Test-LHRH. Los resultados de FSH y cocientes LH/FSH tuvieron ABC y sensibilidad notablemente inferior, sin que aportaran datos adicionales.

#### Conclusiones:

- Un valor de LH basal > 0,35 tiene un alto VPP, por lo que con frecuencia esto sería suficiente para diagnosticar al paciente aunando clínica, analítica y progresión.
- El test-LHRH aporta valor en los casos que exista discrepancia entre datos clínicos y LH
- La LH-30 min >6,05 es el mejor punto de corte de los estudiados, sin que los datos posteriores aporten mayor rentabilidad diagnóstica.
- La determinación de FSH y por tanto del ratio LH/FSH tampoco aporta más información que la que da la LH exclusivamente.

	ABC (95% IC)	Cut-Off	Sensibilidad	Especificidad	I.Youden	VPP
LH basal	0,907(0,830-0,98)	0,35	0,82	0,93	0,75	93,3
LH 30 min	0,991 (0,970-1)	6,05	0,961	1	0,96	100
LH 60 min	0,987(0,969-1)	4,5	0,97	0,92	0,89	94,2
LH 90 min	0,981(0,953-1)	5,65	0,86	1	0,86	100
FSH basal	0,865(0,77-0,95)	2,65	0,73	0,86	0,59	86,2
FSH 30min	0,747(0,607-0,888)	6,45	0,88	0,52	0,40	69,7
LH/FSH basal	0,815(0,707-0,924)	0,238	0,765	0,833	0,60	86,7
LH/FSH 30 min	0,786(0,660-0,91)	0,89	0,647	1	0,65	100

#### P1/d2d3-187

### PUBERTAD PRECOZ CENTRAL EN DOS HERMANAS CON MALFORMACIÓN DE ARNOLD-CHIARI TIPO I

JM. Donate Legaz<sup>1</sup>, S. De Murcia Lemauviel<sup>2</sup>, A.P. Nso Roca<sup>3</sup>, A. Lorente Nicolas<sup>2</sup>, M. Sorli Garcia<sup>2</sup>, F. Martinez Esparza<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>) Hospital General Universitario Santa Lucía, Pediatría, Cartagena. (<sup>2</sup>) Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena. (<sup>3</sup>) Hospital San Juan, Alicante

#### Introducción:

La pubertad precoz central (PPC) en la mujer se presenta con organicidad tan solo en un 25% de los casos. Hasta el momento solo se han publicado 3 casos de PPC asociada a malformación de Arnold-Chiari tipo I (MAC-I) y en nuestro caso además son hermanas.

#### Casos Clínicos

##### Caso 1

Niña adoptada de origen africano que consulta a los 4 años 9 meses por telarquia aislada. Peso: 19 (0.16 DE) Talla: 108 (- 0.06 DE) IMC: 16.3 (0.3 DE) Tanner: M2-3P1A1  
Estradiol: 29.6 pg/ml DHEA: 14 µg/dl  
Test de Leuprorelina: LH: 3.6 / 43 U/L FSH: 4.9 / 26 U/L  
Ecografía genital: Útero de 40 mm de longitud. Volumen ovárico de 3.4 y 2.3 ml.

Edad ósea (EO) inicial igual a edad cronológica (EC) que un año después fue 3 años superior.

RMN: MAC-I con discreto aumento de los ventrículos laterales.

Tras 4 años de tratamiento con triptorelina EO solo 1.5 años superior a EC e involución clínica, analítica y ecográfica.

##### Caso 2

Niña hermana 2 años menor del caso 1 que consulta con 6 años 6 meses por telarquia aislada.

Peso: 31 kg (1.58 DE) Talla: 132.8 (2.58 DE) IMC: 17.5 (0.42 DE) Tanner: M2P1A1

Estradiol: 27 pg/ml Test de Leuprorelina: LH: 0.4 / 6.9 U/L FSH: 4.6 / 31 U/L

Ecografía genital: Útero de 34 mms tubular sin línea endometrial. Volumen ovárico de 3.4 y 2.3 ml.

EO inicial 3.5 años superior a EC.

RMN: MAC-I sin hidrocefalia.

Tras 1 año de tratamiento EO estabilizada e involución clínica y analítica.

#### Discusión:

La MAC-I consiste en un desplazamiento > 3-5 mm de las amígdalas cerebelosas a través del agujero magno hacia el canal medular. Su aparición es generalmente esporádica aunque puede tener asociación familiar entre un 3 -12% según las series. La coincidencia en dos hermanas que desarrollan PPC apoya la relación de causalidad.

La detección precoz de la MAC-1 puede evitar el retraso diagnóstico y prevenir complicaciones por lo que apoyaría las tesis que abogan por la realización de RMN cerebral en toda paciente con PPC menor de 8 años.

#### P1/d2d3-188

### ESTUDIO DE PACIENTES REMITIDOS A CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA POR SOSPECHA DE APARICIÓN PRECOZ DE CARACTERES SEXUALES SECUNDARIOS

P. Sevilla Ramos, M.J. Alija Merillas, N. López Andrés, A. Andrés Bartolomé, A. Losada Pajares

Hospital Universitario de Guadalajara

#### Introducción:

La pubertad es un fenómeno biológico complejo a través del cual se desarrollan los caracteres sexuales secundarios y se obtiene la maduración sexual completa. Estudios recientes muestran un adelanto secular del momento de inicio de la pubertad, esto se traduce en una mayor preocupación familiar y un aumento de solicitud de consultas.

#### Material y Métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes remitidos por sospecha de inicio precoz de caracteres

sexuales secundarios a consulta de endocrinología pediátrica entre 1-1-2009 y 31-12-2011. Variables recogidas: sexo, edad, motivo de consulta, exploración física, diagnóstico final y tratamiento administrado. Objetivo: Describir las características clínicas, diagnósticos asociados y diagnósticos finales de estos pacientes.

#### Resultados:

En el periodo de estudio fueron remitidos a consulta de endocrinología pediátrica por sospecha de aparición precoz de caracteres sexuales secundarios 149 pacientes (91.3% Mujeres/8.7% Varones). La edad media en el momento de primera consulta fue de 7.03 años (+/-2.5DE). Los motivos de consulta por orden de frecuencia fueron: pubarquia 42.3% (n=63), telarquia 35.6% (n=53), sospecha de pubertad precoz 16.1% (n=24) y menarquia 6% (n=9). A la exploración por orden de frecuencia encontramos los siguientes hallazgos: Pubarquia precoz/adelantada 42.9%, telarquia precoz/adelantada 41.7%, pubertad precoz/adelantada 5.1%, sobrepeso/obesidad 4.5%, normalidad 3.8%, otros 1.8%. Los diagnósticos finales fueron: Adrenarquia prematura 42.3% (n=63), telarquia prematura 28.9% (n=43), pubertad adelantada 11.4% (n=17), pubertad precoz central idiopática (PPCI) 9.4% (n=14,) menarquia precoz aislada 5.4% (n=8) e Hiperplasia Suprarrenal Congénita forma no clásica (HSCNC) 2.7% (n=4). Del total de pacientes valorados un 6% requirió tratamiento: 7 pacientes con diagnóstico de PPCI recibieron tratamiento con Triptorelina (4,7% del total) y 2 pacientes con HSCNC recibieron tratamiento con Hidrocortisona (1.3% del total).

#### Conclusiones:

El desarrollo de caracteres sexuales secundarios en un motivo de consulta muy frecuente en endocrinología pediátrica. En nuestro estudio, el 87.9% de los pacientes valorados presentaron variantes normales de la pubertad. La elaboración de protocolos conjuntos con atención primaria con criterios claros de derivación podría ser de utilidad para seleccionar y remitir a consulta de endocrinología pediátrica sólo aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar patología.

DIAGNÓSTICOS FINALES	Varón	% Varón	Mujer	% Mujer	Total	% Total	Signif. Estadíst.
Pubertad precoz central idiopática	1	7.1%	13	92.9%	14	9.4%	P<0.001
Pubertad adelantada	3	17.6%	14	82.4%	17	11.4%	P<0.001
Adrenarquia prematura	6	9.5%	57	90.5%	63	42.3%	P<0.001
Telarquia prematura	--	--	43	100%	43	28.9%	---
Menarquia prematura aislada	--	--	8	100%	8	5.4%	---
H.S.C. no Clásica	3	75%	1	25%	4	2.7%	NS
<b>TOTAL</b>	<b>13</b>	<b>8.7%</b>	<b>136</b>	<b>91.3%</b>	<b>149</b>	<b>100%</b>	

#### P1/d2d3-189

#### CAUSA INFRECUENTE DE SANGRADO VAGINAL PREPUBERAL: GRANULOMA PIÓGENO

A. Barasoain Millán <sup>1</sup>, F. Rodríguez Contreras <sup>2</sup>, J. Guerrero Fernandez <sup>2</sup>, A.C. Barreda Bonis <sup>2</sup>, M. Beato Merino <sup>2</sup>, I. Gonzalez Casado <sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón. <sup>(2)</sup> Hospital La Paz, Madrid.

#### Introducción:

La aparición de sangrado vaginal en una paciente prepuberal supone simultáneamente un motivo de alarma familiar y un reto diagnóstico para el médico especialista. Esto es debido a las múltiples patologías que la originan y a las dificultades generadas por la limitación anatómica y psicológica. Relatamos el caso de una paciente con sangrado vaginal recidivante cuya etiología y manifestaciones no se han descrito en edad pediátrica previamente en la literatura médica.

#### Caso:

Niña de 7 años adoptada de origen chino, referida a consulta por sangrado vaginal moderado e intermitente de 10 días de evolución sin presentar dolor pélvico, ni síntomas miccionales. Los padres niegan la aparición de otros caracteres sexuales compatibles con inicio puberal. Ausencia de síndrome constitucional, ni otros hallazgos de discrasia sanguínea. La paciente no relata traumatismos, ni inserción de cuerpo extraño. El ambiente familiar y social hacen improbable el abuso sexual.

La analítica sanguínea inicial descarta el desarrollo de anemia o trastornos de la coagulación. Sus niveles tiroideos, gonatróficos (FSH: 2.63 mUI/ml, LH 0.08 mUI/ml), y Estradiol <10 pg/ml no sugieren disrupción hormonal. No se manifiesta activación hipofiso-gonadal tras LHRH (100 mcg/m2): LH/FSH: <0.5, LH max: 3.2mU/ml.

La edad ósea corresponde a una niña de 6 años y 10 meses. El estudio ecográfico no objetiva tumores o masas uterinas o anexiales. Tras 20 días la persistencia del sangrado se realiza RNM sin objetivarse hallazgos destacables. Dada la negatividad de las pruebas complementarias, se procede a vaginoscopia con fibra óptica bajo sedación. En receso posterior vaginal, se identifica una estructura polipoidea, friable y de aspecto vascular de 1x1 cm. El estudio anatomopatológico releva un endotelio vascular prominente y mitótico con tinción CD31+ y CD34+ compatible con granuloma piógeno. Tras la resección, no se evidencia nuevos sangrados, si bien la paciente evidencia signos de pubertad adelantada.

#### Conclusiones:

El sangrado vaginal prepuberal siempre debe se-

guirse de un amplio estudio que descarte patología genital u hormonal grave. Los métodos de imagen no invasivos son inferiores a la vaginoscopia directa en esta patología. El granuloma piógeno aunque infrecuente puede localizarse en mucosa genital y manifestarse por sangrado intermitente.

### **P1/d2d3-190** **TUMOR TESTICULAR COMO CAUSA DE PUBERTAD PRECOZ EN UN VARÓN**

*M. Medina Navarro, L. Zamorano Bonilla, R. Hoyos Gurrea, M.J. Ortega Acosta, I. Medina Martínez, J.L. Barrionuevo Porras*

*Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada*

#### *Introducción:*

La etiología más frecuente de la pubertad precoz en varones, a diferencia de las mujeres, tiene origen orgánico.

Aquellas que son además periféricas se deben a un exceso de esteroides sexuales de origen suprarrenal o gonadal (tumores testiculares).

Los tumores testiculares son muy infrecuentes (0.5-2 casos/100.000 <18 años)

#### *Caso clínico:*

Varón de 8 años y 10 meses de edad derivado por presentar desde hace un mes signos puberales y crecimiento acelerado.

#### *Antecedentes personales:*

Ginecomastia derecha autolimitada de 4 meses de evolución a los 6 años.

#### *Antecedentes familiares:*

-Madre: cáncer epidermoide de CAE izquierdo y menarquia con 11 años.

-Tío y abuelo materno: fallecimiento con 35 y 60 años por carcinoma renal.

-Abuela paterna: fallecida con 32 años por tumor hepático.

#### *Exploración:*

Peso 33,2 Kg (2 SDS); talla 140.5 cm (2.5 SDS). Tanner G3P2, pene de 7 cm de longitud, volumen testicular mayor 10 cc, con marcada asimetría (teste derecho 6 cc), palpándose masa no dolorosa bien delimitada a nivel del izquierdo. Pronóstico de talla genético: 166.5 +/- 5cm (-1.71SDS)

#### *Pruebas complementarias:*

Hemograma y bioquímica normal.

Perfil gonadal basal: estradiol 25,80 pg/ml; FSH: 0,30 mUI/ml; LH: 1,65 mUI/ml; testosterona libre: 1,05 ng/ml; 17OH-P: 3,30 ng/ml (VN 0.5-1.7); DHEAS: 1750 ng/ml (VN 100-800); Alfetoproteína: 2ng/ml,  $\beta$ -hCG: 0mUI/ml, CEA: 0.5 ng/ml (negativos) Ecografía abdomino-testicular: teste izquierdo, le-

sión ovoidea hipoecogénica, bien delimitada, ligeramente inhomogénea (16x15x15mm) muy vascularizada. Edad ósea: 13,5 años (Greulich & Pyle).

#### *Evolución y tratamiento:*

Se inicia Triptorelina depot y se realiza orquiectomía izquierda con exéresis de adenopatías inguinales. Los resultados de anatomía patológica confirman el diagnóstico de adenoma de células de Leydig (no malignidad). Buena evolución posterior sin terapia coadyuvante, sin progresión de signos puberales y velocidad de crecimiento disminuida suspendiéndose tratamiento a los 9 años y 11 meses.

#### *Conclusiones:*

Ante el hallazgo de signos puberales precoces en un varón es obligatorio investigar la causa exhaustivamente, dado el alto porcentaje de organicidad subyacente.

Los tumores de células de Leydig suelen producir andrógenos aunque también pueden secretar estrógenos. La traducción clínica sería la de una pseudopubertad precoz isosexual.

### **P1/d2d3-191** **HIPERANDROGENISMO POR EXPOSICIÓN A TESTOSTERONA TÓPICA: PRESENTACIÓN DE DOS CASOS**

*M. Andrades Toledo, A. Cárdeno Morales, C. Sánchez Gonzalez, E. García García*

*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Toledo*

#### *Introducción:*

La pubertad precoz (PP) se define como la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en niñas y de los 9 años en niños. Cuando la pubertad se inicia en la edad límite, se denomina pubertad adelantada y la actitud terapéutica es la misma si existe repercusión negativa para la talla fina.

La pubertad central tiene su origen en la activación hipotalámico-hipofisaria gonadal, con la consiguiente secreción de hormonas sexuales y la maduración sexual progresiva.

La exposición a testosterona puede producir hiperandrogenismo en los niños y en ocasiones desencadenar el inicio de una pubertad central.

#### *Caso 1:*

Varón de 2 años que consulta por continuas erecciones, crecimiento del pene, pubarquia e hipercrecimiento en los últimos meses. Exploración: talla +3.04 sds para su edad, cuerpo musculado, pubarquia 2, axilarquia 1, con testes de 3 cc y pene de 70x26 mm con escroto rugoso y pigmentado. Análisis

tica testosterona total de 3.3 nmol/l con LH y FSH suprimidas. La edad ósea estaba adelantada 3 años. Padre orquidectomía hace 6 años por seminoma en tratamiento sustitutivo con gel de testosterona.

#### Caso 2:

Paciente en seguimiento en consulta de Endocrinología por talla baja con un retraso de 1,5 en la edad ósea. Con 10 años tratamiento con testosterona tópica durante 2 meses prescrita por cirugía previa a nueva intervención de hipospadias. A los 4 meses de finalizar dicho tratamiento presenta una velocidad de crecimiento puberal con pubarquia completa y axilarquia incipiente, presentando un pene grueso y teste derecho de 4 cc. La edad ósea se había igualado a la cronológica. Analítica aumento de la testosterona y de la FSH y LH, por lo que se diagnóstica de PP central secundaria a la administración tópica de testosterona.

#### Conclusiones:

1. El hiperandrogenismo requiere un diagnóstico temprano porque el retraso de su tratamiento puede tener consecuencias negativas en la talla final.
2. Cada vez son más frecuentes los casos por testosterona exógena.
3. Esta exposición puede desencadenar una pubertad central, por lo que hay que seguir vigilando a estos niños tras su cese.

#### P1/d2d3-192

### DESARROLLO PUBERAL ESPONTÁNEO/MENARQUIA Y PATOLOGÍA ASOCIADA EL SÍNDROME DE TURNER. IMPORTANCIA DEL SCREENING DE COMPLICACIONES

A. Rodríguez Estévez <sup>1</sup>, A. Vela De Sojo <sup>1</sup>, I. Díez López <sup>2</sup>, E. Artola Aizalde <sup>3</sup>, G. Grau Bolado <sup>1</sup>, L. Martínez Indart <sup>4</sup>

(<sup>1</sup>) Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Vizcaya. (<sup>2</sup>) Hospital Universitario de Alava, Vitoria. (<sup>3</sup>) Hospital Universitario de Donostia, San Sebastián. (<sup>4</sup>) Hospital Universitario de Cruces, Epidemiología Clínica, Barakaldo, Vizcaya

#### Introducción:

El síndrome de Turner (ST) afecta a 1/2.500 RN mujeres. Asocia talla baja, disgenesia gonadal, anomalías cardíacas y renales; y enfermedades autoinmunes.

#### Objetivo:

Valoración de menarquía espontánea y enfermedades asociadas al ST. Comparación con los datos publicados

#### Pacientes y Métodos:

20 ST que finalizaron el crecimiento en los últimos 8 años, controladas en 4 hospitales de nuestra Comunidad. Cariotipo: 45,X0 (n=5); mosaicos (n=8),

2/8 con 47,XXX; y alteraciones estructurales (n=7), 2/7 con cromosoma X en anillo (Xr). Se registraron datos de los protocolos del Comité de GH y se contactó con los médicos responsables para completarlos. Variables categóricas descritas mediante porcentajes y tablas de frecuencias. Comparación entre obesos y no obesos mediante prueba estadística chi-cuadrado o su correspondiente corrección de Fisher. SPSS vs 21.0.

#### Resultados:

La patología asociada más frecuente fue la Enfermedad Tiroidea Autoinmune 45%, seguida de Retraso Psicomotor 25%, Hiperlipemia 20%, Anomalías Congénitas Cardiovasculares 10%, Celiaquía 5%, Nefropatía 5% y Alteraciones del Metabolismo Hidrocarbonado 5%. Presentan obesidad (IMC 2 DE) previo al inicio de GH el 10%; y al final del crecimiento 21%. De las no obesas presentan dislipemia el 13.3% frente al 50% de las obesas, aunque no hay diferencias significativas (p=0.178). Únicamente presentaban cardiopatía las pacientes con 45,X0 (2/5). El retraso psicomotor en el grupo con Alteraciones Estructurales fue 42.9% versus mosaico 12.5% y 45,X 20% (p=0.449). Una paciente Xr presentaba retraso mental. La obesidad fue más frecuente en las que presentaban retraso psicomotor -60%- frente a las que no lo presentaban -7.1%- (p=0.037)

#### Conclusiones:

1.-Nuestros datos son comparables a los publicados excepto en la frecuencia de anomalías cardiovasculares y renales. 2.-Debemos realizar un *screening* regular y programado de estas patologías dada su importante morbimortalidad.

	Men Esp* (45,X)	Men Esp* (mos/estruc)	Enf Tiroidea Autoinm	Anomalías CardioVasc	Anomalías Renales	Retraso Psicomotor
Pacientes	20%	60%	45%	10%	5%	25%
Publicación	11% <sup>1</sup>	35-84% <sup>2</sup>	45-58% <sup>2</sup>	50% <sup>3</sup>	30-40% <sup>4</sup>	10% (33% en Xr) <sup>5</sup>

MenEsp\*: Menarquía Espontánea. 1 Sybert VP 2002; 2 Montersen KH 2009; 3 Ho VB 2004; 4Bilge I 2000; 5 Christopoulos P 2008

#### P1/d2d3-193

### SÍNDROME DE KLINEFELTER (SK): DIAGNÓSTICO EN LA EDAD PEDIÁTRICA

B. Huidobro Fernández <sup>1</sup>, A.C. Rodríguez Dehli <sup>1</sup>, A.I. Fernández Castro <sup>1</sup>, D. Pérez Solís <sup>1</sup>, J. Fernández Toral <sup>2</sup>, I. Riaño Galán <sup>3</sup>

(<sup>1</sup>) Hospital V. Álvarez-Buylla, Servicio de Pediatría, Mieres, Asturias. (<sup>2</sup>) Servicio de Genética, Hospital Universitario Central de Asturias, Universidad de Oviedo, Oviedo. (<sup>3</sup>) Servicio de Pediatría Hospital San Agustín, Avilés

#### Introducción:

El SK es una patología infradiagnosticada. Sólo una minoría se diagnostican antes de la pubertad debido a las diferentes formas de presentación.

#### Caso 1 (47, XXY):

Se trata de un diagnóstico prenatal (amniocentesis por edad materna). A los 15 meses se encuentra asintomático, excepto por un escroto poco desarrollado.

#### Casos 2 y 3 (47, XXY):

El motivo de consulta fue obesidad abdominal asociada a dificultades escolares con 11 y 10 años, respectivamente. El caso 2 (152/12 años) presenta perímetro abdominal >P99 con IMC 25 kg/m<sup>2</sup>, testes de 6 cc y ginecomastia leve. Ha desarrollado un hipogonadismo hipergonadotropo (Tabla). El caso 3 (175/12 años), presenta obesidad (IMC 42 con perímetro abdominal >P99), ginecomastia y testes de 2 cc, con testosterona biodisponible disminuida (tabla). En ambos casos se inició tratamiento con testosterona precoz (126/12 y 13 años de edad ósea). La evolución de los problemas de aprendizaje fue favorable en el caso 2. En el caso 3 los problemas neurocognitivos persistieron y ha desarrollado HTA y diabetes tipo 2 (síndrome metabólico).

#### Caso 4 (47, XXY):

El diagnóstico se realizó durante el primer año, en el estudio de una microcefalia. Posteriormente presentó dificultades para el aprendizaje. A los 71/12 años presenta testículos en ascensor (1 cc) y obesidad (IMC 20.9 kg/m<sup>2</sup>, +1.82 SDS).

#### Caso 5 (48, XYYY):

El diagnóstico se realizó de forma tardía, en el estudio de TDAH con trastorno de conducta negativista-desafiante, a los 15 años. Desde los 4 años presentaba problemas conductuales, dificultades para el aprendizaje, temblor distal y debilidad de EESS. En la exploración destacaba un hábito leptosomático, IMC 25.4 kg/m<sup>2</sup> (+0.97 SDS) y testículos de 5 cc.

#### Comentarios:

El diagnóstico precoz del SK es fundamental para optimizar el tratamiento, principalmente en los primeros años mediante apoyo escolar y psicológico individualizado, promoviendo hábitos de vida salu-

dable y posteriormente con el inicio precoz del tratamiento con testosterona. Para ello es necesaria una alta sospecha clínica, especialmente en niños con retraso del lenguaje, dificultades del aprendizaje y trastornos psicoconductuales, sobre todo si asocian obesidad abdominal y/o testes pequeños o criptorquidia.

#### P1/d2d3-194

#### ESTUDIO DE MORBILIDAD ASOCIADA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE KLINEFELTER

AP. Nso Roca, F. Carratalá Marco, P. Andreo Lillo, J.L. Mestre Ricote, M. Juste Ruiz

Hospital Universitario San Juan de Alicante, Alicante

El síndrome de Klinefelter es la alteración cromosómica más frecuente en varones. Su incidencia es de 0,1-0,2% de los recién nacidos varones. El fenotipo físico y cognitivo es muy variable. Estos pacientes tienen asociada una morbilidad mayor que los varones con cariotipo normal, incluido mayor riesgo de diabetes tipo 2, ginecomastia y alteraciones neurológicas, entre otras.

Presentamos una revisión de todos los casos de síndrome de Klinefelter seguidos en la consulta de Endocrinología Infantil del Hospital Universitario San Juan de Alicante en los últimos 15 años (enero 1998 - diciembre 2013).

Se incluyeron un total de 9 pacientes, 8 de ellos con cariotipo 47XXY y otro con cariotipo 48XXXY (incidencia: 0,1% de los recién nacidos varones). Tres casos (33%) fueron de diagnóstico prenatal en la amniocentesis. El resto (67%), se diagnosticaron con una media de edad de 6 años y 7 meses. El motivo más frecuente de realización del cariotipo fue el retraso mental. En cuanto a la comorbilidad, las principales alteraciones asociadas fueron retraso mental (67%), problemas de atención (33%), trastornos de conducta (33%), ginecomastia (22%), criptorquidia (22%) y epilepsia (22%). Como antecedente neurológico precoz más frecuente que presentaron estos pacientes destaca el retraso en la adquisición del lenguaje (7 de los 9 pacientes). El síndrome de Klinefelter presenta una amplia variabilidad fenotípica y es importante conocer la diversidad de alteraciones que puede asociar. Un signo clínico precoz que puede hacer sospechar el diagnóstico es el retraso del lenguaje. El mejor conocimiento de la morbilidad asociada de estos pacientes es fundamental para un manejo precoz de las complicaciones.

	CASO 2	CASO 3	CASO 5
<b>FSH (U/L)</b>	16,2 (VN 1,5-12,4)	7,3 (VN 1,5-12,4)	12,2 (VN 1,5-12,4)
<b>LH (U/L)</b>	14,3 (VN 1,7 - 8,6)	6,9 (VN 1,7 - 8,6)	9,5 (VN 1,7-8,6)
<b>Testosterona total (ng/ml)</b>	1,94 (VN 0,28 - 11,1)	1,06 (VN 0,28 - 11,1)	1,95 (VN 2,18-9,06)
<b>Testosterona biodisponible (nmol/l)</b>	4,52 (VN 4,16 - 13,18)	2,10 (VN 4,16 - 13,18)	4,36 (VN 3,68-15,3)
<b>SHBG (nmol/L)</b>	14,7 (VN 14,1 - 69)	20,4 (VN 14,1 - 69)	15,1 nmol/L (VN 15,4-63,8)
<b>Glucosa basal (mg/dl)</b>	103	106	106
<b>Insulina basal (µU/ml)</b>	24,9 (VN 2,6-24,9)	46,6 (VN 2,6-24,9)	56,8 (VN 2,6-24,9)

## P1/d2d3-195

### MICROPENE: SEGUIMIENTO DE UN PRIMER DIAGNÓSTICO DESDE LAS DIFERENTES ETAPAS DE LA VIDA

G. Martí Arumí, S. Burgaya Subirana, L. Bilbao Gasó, J. Dorca Vila, C. Gibert Masriera, M. Garriga Badiá

Hospital Sant Joan de Déu de Manresa, Xarxa Hospitalària i Universitària de Manresa, Althaia, Manresa

#### Introducción:

Definimos micropene al falo de configuración normal con una longitud < -2,5 desviaciones estándar (DE) para edad y etnia. La mayoría formas idiopáticas. Un planteamiento diagnóstico inicial correcto es esencial para descartar anomalías asociadas.

#### Objetivos:

Revisión de los casos remitidos a Consulta de Endocrinología Pediátrica con diagnóstico de micropene, los últimos 9 años. Evaluación desde su detección, diagnóstico y evolución. Alertar sobre signos clínicos objetivables, causa de angustia familiar, que debemos saber valorar y manejar.

#### Material y Métodos:

Se revisan 13 casos de varones entre 0 y 8 años, remitidos a la consulta de Endocrinología Pediátrica por sospecha de micropene.

#### Resultados:

2 casos se diagnosticaron por ecografía prenatal (28 semanas de gestación), 3 en la primera exploración realizada tras el nacimiento y el resto en la consulta de su Pediatra.

La media de DE de la longitud del pene al diagnóstico fue de -4,1 DE con estadio Tanner I y genitales externos normoconfigurados.

En todos los casos se realizó estudio hormonal inicial (normal para la edad). Para confirmar buen funcionamiento del eje gonadal se realizó test  $\beta$ -HCG y/o test LHRH. En 4 casos la realización del test  $\beta$ -HCG fue diagnóstico- terapéutico con una mejora del tamaño del pene de entre 0,2 y 2 DE.

Los cariotipos realizados fueron 46XY(83%), y en dos casos 46 XY, inv(2)p25123 y 46 XY der (14). 3 de los niños presentaban testes en ascensor y 1 criptorquídea. En un caso se detectó hipertirotroniemia transitoria y dos requirieron tratamiento con hormona de crecimiento (GH) con diagnóstico de déficit parcial de GH.

Todos se diagnosticaron de micropene aislado idiopático excepto uno, diagnosticado de hipogonadismo hipogonadotropo (solamente éste realizó tratamiento con testosterona a los 12 años).

#### Conclusión:

Las derivaciones al especialista fueron correctas. Detectar intraútero un micropene permite una valoración del caso más temprana.

Una vez realizado el diagnóstico ha sido el seguimiento clínico el que nos ha hecho optar por un tratamiento no intervencionista. Ninguna familia insistió en iniciar tratamiento con testosterona.

Es importante seguir una pauta de estudio con el fin de descartar otras patologías y rebajar la angustia familiar.

Caso	Edad Dx	Pene Cm (DE)	Peso Kg (DE)	Talla cm (DE)	IMC Kg/m <sup>2</sup> (DE)	LHRH	$\beta$ -HCG	Tt ng /mL	LH/FSH (mIU/ml)	HAM (mcg/L)	Inhibina B (pg/mL)	Pene Cm (DE)	Edad actual
1	2 a + 9 m	3 (-2,3)	17,5 (-2,3)	93 (-0,54)	20,2 (0,26)		+	0	0,1/0,4		143	4 (-1,6)	4 a
2	Nacimiento	2 (-3,75)	2,920 (-0,84)	49,5 (-0,29)	11,9 (-1,06)		+	1,2	2/1,8			2,5 (-1,75)	1a i 2m
3	Prenatal 28 sg	2 (-2,3)	3,250 (-0,95)	52 (0,16)	12,0 (-1,39)	+	+	1,3	0/0,2	>22	-	2,5 (-1,75)	1a
4	Prenatal	0,5 (-7,5)	2,970 (-0,73)	47 (-1,66)	13,4 (0,23)								2m
5	21 m	1 (-4,6)	10,6 (-1,4)	79 (0,85)	17,1 (0,04)			0	0,7/0,3	-	74,2	1 (-4,5)	4a
6	Nacimiento	1,2 (-3,3)	5,125					1,8	4/5,3	>22	206,5		1a
7	8a + 2m	2 (-4,3)	28,5 (-0,23)	134,5 (0,8)	15,75 (-0,66)	+	+	< 0,2	-	-	-	6 (-4,5)	12a
8	13m	0,8 (-4,87)	8,550 (-1,75)	74 (-1,22)	15,61 (-1,42)			0	0,4/1,6	-	-	3,5 (-2,5)	5a
9	2a	1,5 (-3,3)	12,34 (-0,55)	87 (-0,7)	16,3 (0,18)	+		0	0,3/1	>20	132		2a i 6m
10	Nacimiento	1,5 (-5)	2,910 (-1,0)	49 (-0,74)	12,12 (-0,9)			0,9	3,3/1,9	69,9	111	3 (-1,3)	8m
11	7a	3 (-3,5)	14,7 (-2,1)	104 (-3,59)	13,59 (-1,3)			0	0/1,6	-	80,6	2 (-4,3)	8a
12	6 a + 6m	1,5 (-5,1)	15,5 (-1,9)	107,2 (-2,5)	13,49 (-1,96)	-	-	1,0	0,15/0,27	-	11,2	4 (-5,8)	16a
13	8a + 11 m	1 (-5,3)	53,1 (-2,7)	139 (+0,9)	27,4 (+2,7)			0,1	0,4/0,8		40,3	2,5 (-3,8)	12a

## P1/d2d3-196

### MICROPENE, HIDROCELE BILATERAL Y FENOTIPO PECULIAR: VARÓN XX

I. Tarjuelo García<sup>1</sup>, A. Belinchón Martínez<sup>2</sup>, C. Sevilla Arias<sup>1</sup>, E. Jaureguizar Monereo<sup>3</sup>, K. Heath<sup>2</sup>, I. González Casado<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Endocrinología Infantil Hospital La Paz, Madrid.

<sup>(2)</sup> INGEMM Hospital La Paz, Madrid. <sup>(3)</sup> Urología Infantil Hospital La Paz, Madrid

#### Motivo de consulta:

Paciente de 8 meses de edad que llega a nuestra consulta derivado de cirugía pediátrica por hidrocele micropene y fenotipo peculiar.

Antecedentes personales: Embarazo controlado: intestino hiperecogénico. Cesárea a término: PRN: 3270 gr (p61, 0. 29DE) LRN: 51 cm (p81, 0.91DE). Desarrollo ponderoestatural en percentiles altos.

Psicomotor normal. Seguido en oftalmología por iris discrómico; cirugía por hidrocele desde el nacimiento; traumatología por pies en rotación externa.

Antecedentes familiares: Madre sana talla 162 cm y menarquia a los 11 años. G2 AOV3 Padre sano talla 170 cm y desarrollo puberal normal. Dos hermanas de 2 años, sanas. No enfermedades en la familia.

Exploración física a los 8 meses de edad: Talla: 71.5 cm (p45, - 0.15DE) Peso: 10.6kg (p90, +1.3DE) IMC: 20.73 ( p94,+1.61DE) ACP normal. Abdomen normal, hígado a 2 cm de reborde costal. Fenotipo peculiar: hipertelorismo, raíz nasal ancha, macroglosia, orejas bajas, heterocromia del iris, labios gruesos. Genitales: pene enterrado de tamaño normal 3 cm (-1,6DE,) hidrocele bilateral, testes de 2 cc, ano anterior. Manchas hiperocrómicas lineales en miembros inferiores y superiores. Deformidad de los pies en rotación externa.

Pruebas complementarias:

- Sistemático de sangre y orina normal. IGF1 < 25 ng/mL, BP3 2.07 mcg/mL (p 76) Perfil tiroideo normal. FSH 0.15 mUI/mL, LH < 0.1mUI/mL, testosterona 0.04 ng/mL MIF > 200 ng/mL.

- Pruebas de imagen: Ecografía abdominal: normal, no se observan restos müllerianos. Ecografía de caderas: no displasia, caderas normales. Ecografía cerebral: normal.

- Genética: Cariotipo 46 XX, FISH para región SRY :negativo. PCR para SRY: positiva.

Evolución: a los 10 meses se inicia tratamiento con testovirón con buena respuesta clínica. Pendiente de cirugía de hidrocele.

*Diagnóstico:*

Ante los resultados obtenidos se establece el diagnóstico de varón XX SRY positivo.

*Discusión:*

Esta entidad no suele diagnosticarse en la infancia pues la mayoría son fenotípicamente normales y realizan la virilización en la pubertad de manera completa salvo por un tamaño testicular inferior a lo normal, y posible ginecomastia puberal.

El motivo de consulta más frecuente es la infertilidad y es en ese momento donde se realiza el cariotipo y con él el diagnóstico.

**P1/d2d3-197**

**DISGENESIA GONADAL TESTICULAR, XX. A PROPÓSITO DE UN CASO EN UN LACTANTE**

MM. Romero Pérez<sup>1</sup>, M. Moreno Balsera<sup>2</sup>, O. López Moreira<sup>2</sup>, J.A. Bermúdez de la Vega<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Virgen Macarena, Pediatría, Sevilla.

<sup>(2)</sup> Hospital Virgen Macarena, Sevilla

*Introducción:*

El síndrome del varón XX se incluye en las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XX y se caracteriza por una discordancia entre fenotipo (masculino) y genotipo (femenino). La mayoría de los casos presentan fenotipo masculino normal. Los casos descritos en la bibliografía se han diagnosticado en la edad puberal-adulta, pues es en ésta en la que aparecen sus manifestaciones más evidentes (ginecomastia, hipogonadismo, esterilidad). El estudio hormonal pone de manifiesto un hipogonadismo hipergonadotropo ya que se trata de testículos disgenéticos aunque producen suficiente testosterona para producir la virilización. En un 10-15% de los casos se describen hipospadias, criptorquidia e incluso genitales ambiguos. Se conoce que el gen SRY es necesario y suficiente para la determinación del sexo masculino. En el 80% de los varones XX se detecta una traslocación entre el cromosoma Y y el brazo corto de uno de los cromosomas X, pero en el 20% de los casos restantes no se detecta el gen SRY.

*Caso clínico:*

Lactante de 3 meses de edad que presenta hipospadias, agenesia de primer dedo y segundo dedo supernumerario en ambas manos. Sin antecedentes personales ni familiares de interés. Resto de la exploración normal con testes en bolsas escrotales de 2cc y pene de 2,9 cm. Se solicita cariotipo: 46, XX y mediante FISH no se detecta gen SRY en cromosomas X. Determinaciones hormonales (FSH, LH, AMH, Dihidrotestosterona y 17-Hidroxipregnenolona) normales. Ecografía y RNM pélvica sin hallazgos, no identificándose genitales internos femeninos.

*Conclusiones:*

El síndrome del varón XX es una anomalía de la diferenciación sexual muy poco frecuente (1/20.000 varones) y sólo un 20% de los casos presentan ausencia del gen SRY. Se trata de un diagnóstico temprano debido a la asociación de hipospadias y otras malformaciones menores, ya que las manifestaciones clínicas aparecen en la edad puberal o adulta. Con este caso clínico queremos destacar la importancia de pensar en el diagnóstico de anomalías de la diferenciación sexual ante criptorquidia o hipospadias en el lactante. El tratamiento está dirigido a suplir las deficiencias hormonales. También pueden ser necesarias correcciones quirúrgicas y apoyo psicológico.

**P1/d2d3-198**

**ADS 46 XX TESTICULAR A PROPÓSITO DE DOS HERMANOS**

S. Cerdán Oncala, R. Ruiz Cano, M. Doyle Sanchez, M.L. Gonzalez Castillo, L. García Villaescusa, A. Saez Sanchez

Hospital General de Albacete (CHUAB), Albacete

### Introducción:

La disgenesia gonadal 46XX, o síndrome de Chappelle, se caracteriza por una discordancia fenotipo-genotipo. Fenotípicamente podemos distinguir dos grupos: el primero que muestra un fenotipo maculino normal, y el segundo con presencia de tejido testicular y ovárico en las gónadas, por separado o de forma conjunta. En el primer grupo, el fenotipo varía desde un desarrollo completo normal masculino, siendo esto lo más habitual, a un desarrollo incompleto, como micropene, hipospadias y criptorquidia. Presentamos el caso de dos hermanos varones de 4 y 8 años, con cariotipo 46XX.

### Caso clínico 1:

Primer hermano. Varón de 3 meses remitido a nuestra consulta por discordancia genotipo-fenotipo. Antecedentes personales: Embarazo controlado con aumento de translucencia nucal en ecografía de primer trimestre, por lo que se realiza cariotipo tras amniocentesis, siendo éste 46XX. Parto normal. No antecedentes de interés. Olfato normal. Antecedentes familiares: Padre y madre sanos, desarrollo puberal normal. Somatometría: normal. Genitales masculinos, pene normal y escroto bien formado con ambos testículos en bolsas de 1 cc. Resto normal. Cariotipo 46XX con SRY positivo. Ecografía abdomino-pélvica: normal. Ecografía testicular: testículos de ecogenicidad homogénea y simétrica.

### Caso clínico 2:

Segundo hermano. Se solicita cariotipo a los 13 meses de edad por antecedente familiar presentando misma alteración genética que su hermano. Antecedentes personales: sin interés. Olfato normal. Exploración física: Somatometría; normal. Genitales maculinos, con pene normal y escroto bien formado. Testículos de 1 cc en bolsas. Resto normal. Ecografía abdomino-pélvica normal. Controles anuales con crecimiento y desarrollo normal.

### Discusión:

Aunque la mayoría de las personas afectadas tienen una virilización de los genitales externos normal, en el 15% de los casos existe hipospadias, genitales ambiguos o criptorquidia. En el 90% de los casos se puede detectar material genético del cromosoma Y en el brazo corto del cromosoma X incluyendo el gen SRY. La frecuencia estimada es de 1 caso por cada 20.000 RNV y su diagnóstico suele realizarse en la adolescencia o en la edad adulta en las consultas de esterilidad. Como la mayoría de los casos se producen por traslocación de material genético *de novo*, la aparición en miembros de la misma familia es excepcional.

### P1/d2d3-199

### IDENTIFICACIÓN DE UNA NUEVA MUTACIÓN EN EL GEN AR EN DOS HERMANAS CON CARIOTIPO 46,XY

A. Belinchón Martínez<sup>1</sup>, M.L. de Torres<sup>1</sup>, F. Santos Simarro<sup>1</sup>, C. de la Torre<sup>1</sup>, R. Rodríguez González<sup>2</sup>, A. López<sup>3</sup>, K.E. Heath<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, UAM, IdiPAZ, CIBERER, ISCIII, Madrid. <sup>(2)</sup> Servicio de Fisiopatología Fetal, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(3)</sup> Servicio de Ginecología Funcional, Hospital Universitario La Paz, Madrid

### Introducción:

El síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA o AIS en inglés) o feminización testicular es uno de los trastornos del desarrollo sexual (DSD) que se da cuando un individuo presenta algunos o todos los rasgos físicos de una mujer pero tiene un cariotipo 46,XY y es resistente a los andrógenos. El SIA se puede dividir en dos categorías: completo ("CAIS"), en el que el individuo tiene una apariencia femenina, y parcial ("PAIS"), en el que puede presentar características masculinas y el grado de ambigüedad sexual varía según cada individuo. La incidencia de SIA es de 1 caso cada 20.000 individuos.

### Casos:

Se presenta el caso de dos hermanas de 16 años (caso 1) y 17 años (caso 2), que acuden a la consulta de ginecología con amenorrea primaria. Ambas presentan agenesia de útero y los 2/3 superiores de la vagina, posible presencia de tejido gonadal en pelvis y escaso vello púbico y axilar. Los perfiles hormonales fueron: Caso 1: FSH: 5,21mUI/mL – LH: 18,10mUI/mL – Testosterona: 12,17ng/mL – Estradiol: 46pg/mL. Caso 2: FSH: 8,51mUI/mL – LH: 28,09mUI/mL – Testosterona: 4,22ng/mL – Estradiol: 38pg/mL. Se realizó un cariotipo y ambas presentaron 46,XY. Posteriormente, estudiando la historia familiar, conocemos que la tía materna está también afectada de SIA (Fig 1).

El objetivo del estudio fue la identificación del defecto molecular de estos casos de 46,XY DSD. Se procedió al estudio del gen del receptor de andrógenos (AR) y de la enzima esteroide 5-alfa-reductasa-2 (SRD5A2) mediante secuenciación.

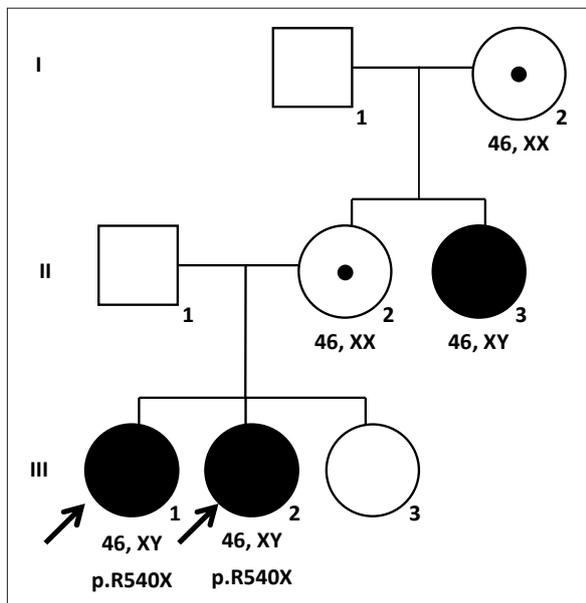
### Resultados:

En ambas hermanas se detectó la mutación c.2257C>T (p.R540X) en hemicirosis, localizada en el exón 5 del gen AR. No se identificó ninguna mutación en el gen SRD5A2.

### Conclusiones:

La mutación p.R540X es responsable del fenotipo de insensibilidad completa a los andrógenos que

presentan ambas hermanas. Teniendo en cuenta que el gen AR se localiza en el cromosoma X, asumimos que la madre ha de ser portadora, al igual que la abuela materna (Fig.1). Esperamos poder realizar el estudio molecular en la rama materna de la familia, con el fin de poder proporcionar un mejor consejo genético.



#### P1/d2d3-200

### ESTADOS INTERSEXUALES: REVISIÓN DEL MANEJO DE UNA SERIE DE CASOS EN NUESTRO MEDIO

MT. Rodas Gallego<sup>1</sup>, A. Nóvoa Illanes<sup>2</sup>, C. Melcón Crespo<sup>2</sup>, L. Rey Cordo<sup>2</sup>, J. Chamorro Martín<sup>2</sup>, D. González Lestón<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>) Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Pediatría, Vigo. (<sup>2</sup>) Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo

#### Introducción:

Las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) son entidades poco frecuentes, consistentes en alteraciones genéticas variables que derivan en una composición sexual alterada.

Dada la ausencia grandes series, el manejo se basa en recomendaciones generales, por lo que es dificultoso.

#### Serie de casos:

1. Recién nacido con genitales externos femeninos y cariotipo por amniocentesis 46XY. Se asigna sexo femenino al nacimiento, y a los 2 años se extirpan estructuras abdominales compatibles con ovotestes, observándose en la RM abdominal útero y vagina hipoplásicos. Rechazan técnicas de diagnóstico genético. Actualmente: rol femenino, recibe terapia hormonal sustitutiva combinada.

2. Recién nacido con genitales externos femeninos con gónadas palpables en labios mayores, confirmado por ecografía abdominal. Se realiza cariotipo: 46XY, y se asigna sexo femenino. Posteriormente se realiza secuenciación del gen SRD5A2: mutación Gln126Asp (Q126R) en homocigosis, compatible con déficit de 5-alfa-reductasa. Actualmente: rol psicosexual masculino, a tratamiento con testosterona, programada cirugía correctora.

3. Recién nacido con genitales externos femeninos y cariotipo por amniocentesis 46XY. Se asigna sexo femenino al nacimiento. Se realiza RM abdominal: útero retrovesical y testis en canales inguinales, y se decide secuenciación del gen AR: mutación Arg779Trp (R779W), compatible con insensibilidad completa a andrógenos. Actualmente: rol femenino, prevista inducción de pubertad femenina con posterior extirpación de gónadas.

4. Paciente con diagnóstico prenatal de hipospadias y cariotipo por amniocentesis 46XY. Al nacimiento se observa trasposición peno-escrotal completa con gónadas palpables e hipospadias interescretal-perineal. Se asigna sexo masculino. En ecografía y RM abdominales se ven testículos en bolsa escrotal con ausencia de estructuras femeninas. Inicialmente se sospecha déficit de 17-hidroxilasa sin detectarse mutaciones en el gen CYP17, pendiente de ampliación del estudio genético. Actualmente a tratamiento con testosterona, programada cirugía correctora.

#### Conclusiones:

Las ADS engloban numerosas etiologías y entidades clínicas, por lo que el manejo será individualizado para cada caso concreto y su entorno. El diagnóstico genético es fundamental, puesto que dará la clave etiológica, ayudará a la elección del tratamiento y permitirá realizar consejo genético a la familia.

Es importante evitar decisiones irreversibles antes de que el paciente pueda expresar su opinión, y ofrecerle apoyo en este sentido.

### Suprarrenales

#### P1/d2d3-201

### CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, BIOQUÍMICA Y MOLECULAR DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA FORMA NO CLÁSICA EN DOS HOSPITALES DE SEGUNDO NIVEL DE LA COMUNIDAD DE MADRID

C. Bezanilla López<sup>1</sup>, L. Sentchordi Montane<sup>2</sup>, I. Martínez Badás<sup>3</sup>, A. Repeto Rodríguez<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>) Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid. (<sup>2</sup>) Hospital Infanta Leonor, Madrid. (<sup>3</sup>) Hospital Puerta de Hierro, Madrid

#### Introducción:

La forma no clásica de HSC es una de las enfermedades autosómicas recesivas más frecuentes. Su prevalencia es 1:100-1000 según grupo étnico. El tratamiento con hidrocortisona es controvertido.

#### Objetivo:

Describir las características clínicas, bioquímicas y moleculares de los pacientes diagnosticados de forma no clásica de HSC.

#### Material y Métodos:

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con forma no clásica de HSC de dos hospitales de segundo nivel de similares características entre 2009-2013.

#### Resultados:

Se diagnosticaron 10 pacientes (60% mujeres-40% varones). El 90% fueron diagnosticados en edad prepuberal, con una edad media de 7.6 años (3.29 DS). El motivo de consulta fue pubarquia precoz en el 70% de los casos, el 80% presentaban talla normal y el 20% talla alta. Un 40% presentaba obesidad. El 88% de los pacientes prepuberales presentaba una pubarquia de grado 2, 40% acné leve y 20% vello axilar. La edad ósea estaba adelantada en el 90% de ellos, con una diferencia con respecto a la edad cronológica de 2.27 años (1.34 DS). Durante el seguimiento un paciente desarrolló pubertad adelantada y otro pubertad precoz. El 100% presentó valores de 17OHP basal >2 ng/ml y el 90% >5 ng/ml. Se realizó test de Synacthen en el 80% de los pacientes. En uno de ellos el pico fue de 9.7 ng/ml, siendo coincidente con forma críptica y 17OHP basal < 5 ng/ml. Tanto el cortisol basal como los andrógenos fueron normales. Se realizó estudio molecular en todos los casos; todos presentaron la mutación Val 282Leu, 80% en homocigosis y 20% en heterocigosis con mutación severa. Recibieron tratamiento 7 pacientes por aceleración de la edad ósea. La edad de inicio fue de 7.9 años (0.63DS), el fármaco de elección hidrocortisona y la dosis media 8.7 mg/m<sup>2</sup>/día.

#### Conclusiones:

- 1) Encontramos una población homogénea con características clínicas, bioquímicas y genéticas acordes a lo descrito en la literatura.
- 2) El grado de pubarquia no orienta el diagnóstico; la combinación edad ósea adelantada y 17 OHP basal elevada son las herramientas principales de diagnóstico.
- 3) Se necesitan datos auxológicos a largo plazo para valorar la idoneidad del tratamiento.

#### P1/d2d3-202

### FORMAS NO CLÁSICAS DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA POR DÉFICIT DE 21-HIDROXILASA: EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL TERCIARIO

F.J. Rodríguez Contreras <sup>1</sup>, A.C. Barreda Bonis <sup>1</sup>, J. Guerrero Fernández <sup>1</sup>, M.C. Guerrero López <sup>1</sup>, B. Ezquieta Zubicaray <sup>2</sup>, I. González Casado <sup>1</sup>

(<sup>1</sup>) Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. (<sup>2</sup>) Hospital Gregorio Marañón, Madrid

#### Introducción:

Para aumentar los datos disponibles sobre evolución clínica de las formas no clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC-NC) por alteración de 21-hidroxilasa, presentamos la serie de pacientes seguidos en nuestro centro entre los años 1999-2013.

#### Pacientes/Métodos:

Se incluyeron pacientes con 17OH-progesterona basal o pico >11,95ng/ml. Revisión retrospectiva de la historia clínica, evaluando auxología, edad ósea, niveles de 17OH-progesterona basal y post-ACTH, genética, administración de tratamiento corticoideo, momento de inicio puberal, clínica de hiperandrogenismo y parámetros de hiperinsulinismo.

#### Resultados:

58 pacientes fueron incluidos (38 mujeres, 20 varones). Edad de primera consulta: 8±2,6 años (media±ds). El principal motivo de consulta fue pubarquia precoz (53,4%) seguido del familiar afecto (17,2%). La edad de presentación del síntoma inicial fue 6,7±1,8 años. Al diagnóstico, la talla media se situaba en +0,6 DS con adelanto de edad ósea de 1,7±1,3 años. IMC medio en +0,43 DS.

Valores de 17OH-progesterona basal y post-ACTH muy variables, con mediana basal de 9,55ng/ml y mediana pico de 40ng/ml. El alelo mutado más frecuente fue Val281Leu.

55 pacientes recibieron tratamiento con hidrocortisona, con duración de 5,7±3,5 años y dosis media de 8±2,9 mg/m<sup>2</sup>.

Tiempo de seguimiento: 6,6±2,9 años. En los 36 que alcanzaron talla adulta (mujeres 161,2±8,4cm, varones 173,3±5,6cm), todos tratados con hidrocortisona, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con la talla diana (mujeres 161±5,9cm, varones 176,8±6,7cm). Presentaron menor talla adulta respecto a su talla diana los pacientes con mayor pico de 17OH-progesterona. El inicio puberal fue precoz en el 8,2% y adelantado en el 26,5%. La ganancia puberal de talla fue de 16±4,9 cm (mujeres) y 25,2±4,6 cm (varones). Evo-

lutivamente, el 48,3 % desarrolló clínica de hiperandrogenismo independientemente de la pubarquia precoz, lo más frecuente hirsutismo y acné. Presentaron hiperinsulinismo 20 de los 24 pacientes en los que se analizó. IMC medio final en +0,26 DS.

#### Conclusiones:

En nuestra serie de HSC-NC existe un predominio de mujeres (1.9/1), siendo pubarquia precoz el principal síntoma de presentación, a edad media de 6,7 años. No se encontraron diferencias significativas entre talla adulta y talla genética, habiendo recibido tratamiento. A pesar del tratamiento con hidrocortisona, fueron frecuentes el hiperandrogenismo e hiperinsulinismo.

#### P1/d2d3-203

### MADRE TRATADA CON DEXAMETASONA DURANTE LA GESTACIÓN, EVITA LA VIRILIZACIÓN DE SU HIJA AFECTA POR HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA (HSC)

M. Sanz Fernández, R. Hidalgo Cebrián, E. Dulín Íñiguez, B. Ezquieta Zubicaray, M.D. Rodríguez Arnao, A. Rodríguez Sánchez

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

#### Introducción:

En las formas clásicas de HSC, la sobreexposición a los andrógenos fetales produce virilización de los genitales externos en las niñas afectas. Si existe un caso índice, se podría evitar mediante el tratamiento a la madre con dexametasona, antes de la semana 9. Esto supondría tratar innecesariamente a 7 de cada 8 fetos, hasta confirmación mediante estudio molecular del ADN fetal.

#### Caso clínico:

Familia cuyo caso índice es un hijo varón diagnosticado, mediante el Programa de Detección Precoz, de HSC forma clásica con pérdida salina por déficit de 21hidroxilasa (alelo paterno: mutación 655G del intrón 2 y deleción de 8 pares de bases del exón 3, alelo materno: "conversión grande" del gen). Ambos padres son portadores de mutaciones que conllevan un grado severo de virilización. Tras confirmación de un segundo embarazo, la madre inicia tratamiento con dexametasona (23µg/kg/día) en la semana 4+5. La biopsia corial, confirma feto mujer afecto por la misma mutación, por lo que continúa tratamiento hasta final de gestación.

A las 31 semanas, nace una niña mediante parto prematuro por rotura de membranas. Antropometría al nacimiento: peso 950g (-2.06DE) y longitud 35,5cm (-0.47DE). Presenta genitales femeninos con clítoris normal y labios menores protruyentes, acordes a su prematuridad. A los 16 días de vida,

comienza con poliuria, hiponatremia (133mmol/l), potasio 3,2mmol/l y 17OHP máxima 163,9µg/L. Se trata con hidrocortisona, 9αfludrocortisona y CINA. Dada de alta a los 70 días de vida, con peso 2060g. Los efectos secundarios en la madre fueron: ganancia de 16 kg, acné facial y estrías abdominales. Al igual que en su primer embarazo, presentó diabetes gestacional. La insuficiencia suprarrenal secundaria se recuperó a los 3 meses del parto. No se detectaron síntomas depresivos.

#### Conclusiones:

El tratamiento prenatal con dexametasona, frena la producción de andrógenos suprarrenales fetales, evitándose la virilización genital del feto mujer afecto. Este tratamiento se plantearía cuando existe riesgo documentado de tener un hijo afecto de una forma severa virilizante. La prematuridad y el bajo peso al nacer, podrían ser efectos secundarios del mismo. La relación riesgo/beneficio parece ser positiva, pero se aconseja un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinar

#### P1/d2d3-204

### CONTROVERSIAS EN EL TRATAMIENTO PRENATAL DE LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA. NO TRATAR UN FETO FEMENINO AFECTO

B. Ezquieta Zubicaray<sup>1</sup>, J. Suarez<sup>2</sup>, A. Rodríguez<sup>2</sup>, J. P. Lopez-Siguero<sup>3</sup>, A. Acedo<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Laboratorio Diagnóstico Molecular, S. Bioquímica, Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón, Madrid. <sup>(2)</sup> Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón, Madrid. <sup>(3)</sup> Hospital Carlos Haya, Málaga

La reciente descripción de efectos no deseados en adulto/as que habían recibido tratamiento prenatal con dexametasona de forma temporal (porque no eran afectos de HSC) ha planteado la interrupción de este tipo de abordaje. La imposibilidad de establecer un diagnóstico prenatal que permita limitar el tratamiento a los fetos femeninos afectados de HSC hace que la dexametasona se administre a fetos no afectados de HSC. El tratamiento para ser efectivo debe instaurarse entre la 6<sup>a</sup> y 8<sup>a</sup> semanas y la única muestra fetal que permite la detección de ambos alelos fetales es la vellosidad coriónica.

La determinación de de sexo fetal en DNA de suero materno no evita el tratamiento parcial de las niñas sanas y portadoras y sólo puede minimizar el tiempo de tratamiento de varones (la sensibilidad alcanza el 100% en 10<sup>a</sup> semana).

El genotipado directo de CYP21A2 no puede resolver el problema ya que la limitada cantidad de DNA fetal hace que la técnica deba estar precedida de una amplificación genómica generalizada, no apta para locus con pseudogenes.

El análisis indirecto de microsatélites solo permitiría, de ser optimizado en este tipo de muestras, retirar el tratamiento en niñas que presentaran el alelo paterno sano pero no evitaría el tratamiento de las portadoras ya que la presencia de DNA materno en estas muestras es ineludible.

En las últimas semanas hemos tenido ocasión de analizar en nuestro laboratorio dos muestras prenatales de casos HSC que han resultado ser niñas afectas. En una, ya nacida, se había optado por tratar y se ha prevenido la masculinización; en la segunda, que acaba de ser diagnosticada, se había optado por no tratar.

Deben establecerse de forma concluyente los efectos de tipo conductual descritos para definir la viabilidad asistencial de este abordaje terapéutico y para ello deben evaluarse casos tratados por períodos comparables a los actualmente manejados.

Entretanto solo podría ser planteado en centros de referencia con información/ consentimiento completos y garantía de seguimiento a largo plazo. Debe perseguirse minimizar el tiempo de tratamiento no solo en varones, también en niñas.

Debería firmarse también el consentimiento cuando la opción es no tratar.

#### P1/d2d3-205

### TALLA FINAL EN NIÑAS CON ADRENARQUIA PRECOZ: ¿EXISTE ALGUNA REPERCUSIÓN DE UN PERFIL HORMONAL COMPATIBLE CON DÉFICIT DE 3 BETA DESHIDROGENASA?

E. Lizarralde Atristain, N. Bárcena Rouse, G. Grau Bolado, A. Rodríguez Estévez, A. Vela Desojo, I. Rica Etxebarria

Hospital Universitario de Cruces-UPV/EHU, CIBERER, Barakaldo, Bizkaia

#### Introducción:

Los criterios para establecer un diagnóstico de déficit de 3 beta-deshidrogenasa (D3 $\beta$ DH) no están claramente definidos. Las formas no clásicas son clínicamente indistinguibles de otras causas de adrenarquia precoz siendo dudosa su repercusión en la talla final (TF).

#### Objetivos:

1. Conocer la TF de una muestra de niñas con adrenarquia precoz y valorar diferencias en función a su patrón hormonal.
2. Estudiar si las niñas con peor TF tuvieron características basales diferenciales.

#### Material y Métodos:

Se incluyeron 13 niñas con TF de una muestra de

18 prepuberales controladas por adrenarquia precoz clínicamente relevante en las que se excluyó un déficit de 21 hidroxilasa. Se establecieron dos grupos de estudio:

- Grupo 1: Sospecha hormonal de D3 $\beta$ DH: 17OH-pregnenolona  $\geq$  doble del límite normal. Estudio genético negativo.
- Grupo 2: Hiperandrogenismo suprarrenal idiopático.

#### Resultados:

La TF mejoraba la parental sin diferencias entre grupos\*:

	Grupo 1 N=5		Grupo 2 N=8	
	Mediana	Rango	Mediana	Rango
17OHPregnenolona basal (ng/ml)	6,5	2,1 - 14,9	2,4	0,0 - 4,2
17OHPregnenolona tras ACTH (ng/ml)	21,5	10,0 - 23,3	4,2	1,3 - 5,8
Edad diagnóstico (años)	8,5	8,0 - 9,0	8,7	7,0 - 9,5
EO-EC al diagnóstico (años)	2,0	1,0 - 3,0	1,7	0,0 - 2,5
Talla inicio (SDS)	1,7	0,1 - 2,3	1,6	-1,0 - 2,1
Talla inicial ajustada a parental (SDS)	1,3	-0,3 - 2,0	1,2	-1,0 - 2,7
Edad menarquia (años)	12,3	12,0 - 12,7	11,5	10,9 - 13,5
Edad de talla final (años)	14,0	13,3 - 14,5	13,0	11,5 - 14,9
TF (cm)	167,0	154,9 - 170,0	159,6	149,1 - 167,1
TF-TD (cm)	3,8	-11,3 - 6,0	-1,2	-6,0 - 5,8

\*U de MannWhitney

-Sólo en dos niñas (una por grupo) la TF no alcanzó su talla diana.

#### Comentarios:

1. En esta muestra de niñas prepuberales con adrenarquia precoz la TF es normal y adecuada a su talla diana. Sólo dos niñas tuvieron una TF inferior a la esperada sin tener ninguna característica modificable diferencial al diagnóstico.
2. Un perfil hormonal sospechoso de D3 $\beta$ DH sin confirmación genética no determina peor TF y por lo tanto no supone una indicación de tratamiento.

#### P1/d2d3-206

### DÉFICIT DE 17 ALFA HIDROXILASA: ¿EL CARIOTIPO DETERMINA CAMBIOS EN EL TRATAMIENTO?

MM. Melón Pardo <sup>1</sup>, M. Fernández Cancio <sup>2</sup>, A. Ardanuy Pizarro <sup>1</sup>, A. Cardeno Morales <sup>1</sup>, E. Garcia Garcia <sup>1</sup>, L. Audi <sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>(2)</sup>Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

#### Introducción:

El déficit de 17-alfa-hidroxilasa es una forma muy rara de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). Se caracteriza por déficit de glucocorticoides, hipogonadismo hipergonadotropo (subvirilización en varones, amenorrea primaria en mujeres y falta de desarrollo puberal en ambos sexos) e hipertensión arterial hipopotasémica. Representa aproximadamente el 1% de todos los casos de HSC. La prevalencia es, por tanto, de alrededor de 1/1.000.000. A continuación se presentan dos hermanas:

#### Caso 1:

Mujer de 17 años que consulta por amenorrea pri-

maria. Hipertensión arterial como único antecedente, en tratamiento con espirinolactona y diltiacem. A la exploración presenta fenotipo androide, Tanner 1, sin axilarquia ni pubarquia. Peso: 82 kg, talla: 182 cm. Vulva infantil.

Laboratorio: hemograma normal. Sodio 141 mEq/l, potasio 2.7 mEq/l. Testosterona 0.1 nmol/l, L.H. 17.3 UI/l, F.S.H. 56.3 UI/l, Progesterona 5.7 nmol/l, 17-Beta-Estradiol 34.3 pmol/l, DEAH-S: 0,00, ACTH: 133, delta 4 androstendiona: 0, Cortisol: 69.

Edad ósea: 13.5 años (G y P)

Ecografía vaginal y RMN pélvica: no se visualizan útero ni anejos.

Cariotipo: 46 XY.

#### Caso 2:

Mujer de 15 años traída a la consulta por su hermana mientras se realiza el estudio de ésta. Hipertensión ocular como antecedente. Exploración física presenta: Tanner 1, genitales externos infantiles, sin axilarquia. TA normal. Fenotipo ginecoide. Peso: 47 kg, talla: 153 cm.

Laboratorio: hemograma normal. Bioquímica normal. Testosterona 0.1 nmol/l, L.H. 27.9, F.S.H. 117.1, Dehidroepiandrosterona-S 0.0, Hormona Adrenocorticotropa 97 pg/ml, Delta 4 Androstendiona 0.67, 17; OH-Progesterona 0.42 nmol/L, 17-Beta-Estradiol 81.2, Cortisol 95 nmol/l.

Ecografía vaginal: no se visualizan útero ni anejos.

Cariotipo: 46 XX.

#### Conclusiones:

La deficiencia de 17  $\alpha$ hidroxilasa debe ser sospechada en pacientes con retardo o ausencia en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, que asocien déficit de glucocorticoides y exceso de mineralcorticoides.

La presentación clínica del exceso de mineralcorticoides puede ser tardía. Aunque el cariotipo sea XY, si hay un déficit total de virilización, se tratan con estrógenos y gonadectomía.

#### P1/d2d3-207

### INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA CRÓNICA, COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE UN CASO DE ADRENOLEUCODISTROFIA

J. Posadilla Andrés, I. Ruíz Abadía, J. Lázaro Ramos, M. P. Prieto Matos, Martín Alonso

Hospital Clínico de Salamanca, Salamanca

El diagnóstico de insuficiencia suprarrenal no siempre es fácil, se debe buscar siempre la etiología responsable. El uso de corticoides exógenos es la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal. Una vez descartada su ingesta, hay que realizar un abordaje diagnóstico lo más exhaustivo posible para el comienzo de una terapia precoz y adecuada que mejore el pronóstico.

#### Caso Clínico:

Paciente varón de 8.7 años derivado a nuestro servicio por su pediatra por presentar hipertirotoxinemia con astenia e hiperpigmentación. Desde hace dos años presenta períodos intermitentes de abdominalgia infraumbilical, astenia y afectación del estado general, asociando el comienzo de los síntomas con episodio de fiebre y vómitos de cuatro días de duración. En analítica realizada dos meses previos a acudir a consulta, destaca TSH: 7,7, T4 libre normal, hiperpotasemia e hiponatremia y acidosis metabólica compensada. A la exploración presenta, hipotensión: 83 (-1,5DS) / 50 (-0,8DS), hábito leptosómico, bradipsiquia, hiperpigmentación de piel y de mucosas que se exacerba con episodios de abdominalgia, además de regular rendimiento escolar. Se solicita Mantoux: negativo, y test de ACTH para cortisol patológico. Ante la clínica de insuficiencia suprarrenal se inicia tratamiento con fludrocortisona (0,1mg/día) e hidrocortisona (15mg/m<sup>2</sup> /día). Se solicitan también anticuerpos anti-corteza suprarrenal: negativos y ácidos grasos de cadena muy larga: aumento del C26:0; RM cerebral: normal, TAC abdominopélvico con contraste: glándulas suprarrenales de tamaño milimétrico. Estudio genético: c.1849C>T en el gen ABCD1. Se diagnostica de adrenoleucodistrofia ligada a x, con controles de RMN semestrales como posible candidato a TMO.

#### Conclusiones:

La adrenoleucodistrofia es una enfermedad muy poco frecuente, consistente en la desmielinización nerviosa e incapacidad de degradación de los ácidos grasos saturados de cadena muy larga que se acumulan en los tejidos y fluidos del organismo. Dentro del estudio de insuficiencia suprarrenal hay que tener presente esta enfermedad por las implicaciones que presenta a corto y largo plazo. La peculiaridad de nuestro caso, radica en la ausencia de sintomatología neurológica.

#### P1/d2d3-208

### EL DIABÉTICO QUE CONSULTA POR MIALGIAS

P. Sánchez Ruíz, E. Martin Campagne, C.M. López López, M.E. Gourdet, M.J. Ballester Herrera, E. Palomo Atance

Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real

#### Introducción:

La insuficiencia suprarrenal primaria (ISP) es infrecuente en la edad pediátrica. Es preciso un alto índice de sospecha, especialmente en el paciente con diabetes mellitus 1 (DM 1), ya que los síntomas pueden ser muy sutiles.

#### Caso clínico:

Niño de 9 años, con DM 1 desde los 3 años, con

dolor y pérdida de fuerza en miembros inferiores desde hace 72 horas. Rirronea. Afebril. No abdominalgia. No vómitos. Los últimos días presenta importante tendencia a la hipoglucemia, sin causa aparente. Hijo de padres consanguíneos de origen árabe. Madre DM 1 y celiaca. A la exploración se constata buen estado general, signos leves de deshidratación y dolor a la palpación de masas musculares gemelares. Destaca hiperpigmentación de mucosa oral, encías, pezones, codos, rodillas y dorso de dedos. En la analítica presenta leve acidosis metabólica (pH 7,3, bicarbonato 19,7 mmol/l, EB -6,3), CPK 1043 UI/L (con normalización en controles posteriores), Na 120 mEq/l y K 6,8 mEq/l. A pesar de una adecuada reposición hidroelectrolítica, a las 72 horas persiste hiponatremia e hiperpotasemia. Estudio hormonal: cortisol basal 39,7 nmol/l (1,4 mcg/dl), ACTH basal > 1250 pg/ml, aldosterona basal < 6 pg/ml y actividad de renina plasmática elevada (16,3 ng/ml/h), que confirma el diagnóstico de ISP. Anticuerpos anti-21 hidroxilasa positivos. Dada la estabilidad del paciente, se inicia tratamiento con hidrocortisona oral (10 mg/m<sup>2</sup>/día) y fludrocortisona (0,1 mg/día). Se normalizan alteraciones iónicas, sin necesidad de fluidoterapia. Precisa duplicar dosis de insulina previa, con desaparición de las hipoglucemias.

#### Conclusiones:

- La deshidratación con hiponatremia e hiperpotasemia, las hipoglucemias frecuentes con disminución de los requerimientos de insulina y la hiperpigmentación cutánea, nos han de hacer sospechar una ISP.
- La asociación de DM 1 y enfermedad de Addison constituyen un síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 (SPA 2). Es importante hacer cribado de otras patologías autoinmunes que puedan aparecer evolutivamente.
- El diagnóstico de SPA 2 en la infancia es muy infrecuente, ya que normalmente no se manifiesta hasta la 3ª o 4ª década de la vida.

#### P1/d2d3-209 SÍNDROME PLURIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO II

JM. Donate Legaz<sup>1</sup>, S. De Murcia Lemauviel<sup>1</sup>, A.P. Nso Roca<sup>2</sup>, E.Q. Ingles Torres<sup>1</sup>, M. Sorli Garcia<sup>1</sup>, F. Martinez Esparza<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital General Universitario Santa Lucia, Cartagena. <sup>(2)</sup>Hospital San Juan, Alicante

#### Introducción:

Se presenta la asociación de dos enfermedades de carácter autoinmune dentro de las denominadas insuficiencias pluriglandulares, que ante la afectación adrenal y tiroidea se corresponde con el síndrome de Schmidt.

#### Caso clínico:

Niña de 5 años que en el contexto del estudio de crisis convulsivas febriles típicas se diagnostica de tiroiditis de Hashimoto ante hipotiroidismo subclínico con TSH de 35 µUI/ml, ACs antihiperoxidasa 1011 UI/ml y ACs antitiroglobulina negativos. Se inició tratamiento con levotiroxina a 3.5 mcg/kg/día consiguiendo normalizar la función tiroidea. A los 7 años 6 meses acudió a Urgencias por cuadro de dolor abdominal y vómitos de 4 días de duración, sintomatología que refería presentaba de manera intermitente en menor intensidad desde hacia 40 días. En analítica se constató hiponatremia 128 mEq/L, hiperpotasemia 6.2 mEq/l, acidosis metabólica con pH: 7.19 pCO<sub>2</sub>: 27 HCO<sub>3</sub>: 10.2, glucemia 72 mg/dl con natriuria de 89 mEq/L. Ante la sospecha de insuficiencia suprarrenal se inició tratamiento con hidrocortisona a 18 mg/m<sup>2</sup>/día y posteriormente fludrocortisona 100 mcg/día con buena evolución y constatándose en estudio hormonal cortisol 1.5 µg/dl, ACTH 1126 pg/ml y DHEA < 0.1 µg/dl. Ecografía y RMN suprarrenal normal.

Serología VIH y CMV normal. Mantoux negativo. En estudio de autoinmunidad presentaba ACs antiadrenales y anticélulas parietales positivos mientras que ACs antiovario, ICA, anti IA2 y anti-GAD se mantenían negativos. HLA DR3, DR4, DQ2/DQ3. Niveles de ferritina y vitamina B12 normales.

#### Discusión:

La existencia de una enfermedad autoinmune nos debe poner en alerta para a través de *screening* periódicos o ante la presencia de nueva sintomatología pensar en el desarrollo de otras enfermedades autoinmunes para tratarlas precozmente y prevenir futuras complicaciones.

#### P1/d2d3-210

#### ENFERMEDAD DE ADDISON Y DIABETES TIPO 1. IMPORTANCIA DE LA AUTOINMUNIDAD

C. Martínez del Pozo<sup>1</sup>, J. Cruz Rojo<sup>1</sup>, J. Agirregoitia Fernandez<sup>2</sup>, L. Garzón Lorenzo<sup>1</sup>, M.E. Gallego Gómez<sup>1</sup>, J. Sanchez del Pozo<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

<sup>(2)</sup>Hospital Universitario de Burgos, Burgos

#### Introducción:

El síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 asocia la enfermedad de Addison a una afectación tiroidea, a diabetes mellitus tipo 1 o a ambas.

#### Caso clínico:

Mujer de 17 años con los siguientes diagnósticos: Diabetes mellitus tipo 1 desde los 6 años de edad (debut en forma de cetoacidosis; HbA1C al diagnóstico 11%; autoinmunidad antipancreática positiva), tratada con múltiples dosis de insulina hasta

los 12 años cuando inicia tratamiento con microinfusora de insulina.

Enfermedad de Graves-Basedow: Diagnosticada a los 9 años, con valores de anticuerpos antiperoxidasa, antitiroglobulina y anti-receptor de TSH positivos (8,5U/L; Normal <2U). Recibió tratamiento con tiamazol hasta los 13 años y 6 meses, cuando se realizó tiroidectomía total.

Enfermedad de Addison: Autoinmunidad antiadrenal positiva desde los 15 años y 6 meses. Mantuvo valores de ACTH, cortisol basal y tras Synacthen normales hasta los 16 años y 10 meses, cuando presenta elevación de ACTH (304pg/ml), y de actividad de renina plasmática (34ng/ml/hora; VN 3-16ng/ml/hora); junto con disminución de aldosterona (59pg/ml; VN 100-300pg/ml). Desde entonces recibe tratamiento con hidrocortisona oral (9mg/m2/día) con normalización analítica.

Enfermedad Gástrica Autoinmune: Objetivados en *screening* de autoinmunidad anticuerpos anti célula parietal y anti-factor intrínseco.

Asociada a la evolución de su patología autoinmune ha presentado una interesante variación en las necesidades de insulina a lo largo de su seguimiento, que ha sido monitorizada de forma precisa en la descarga de datos de la microinfusora de insulina. Así, durante el período de hipertiroidismo precisó dosis de hasta 2,5U/kg/día, disminuyendo a 1,5U/kg/día tras la tiroidectomía. Desde la instauración de la enfermedad de Addison se ha comprobado un descenso de las necesidades de insulina hasta 1U/kg/día. Antecedentes familiares: padre enfermedad de Graves-Basedow. Tía-abuela paterna DM-1.

#### *Conclusiones:*

Presentamos este caso de síndrome poliglandular autoinmune tipo2 por la excepcionalidad de la enfermedad de Addison en la edad pediátrica, y por lo representativo de la afectación del metabolismo hidrogenado y de las necesidades de insulina según la alteración hormonal asociada. Ante un paciente con diabetes mellitus tipo1 en el que se obje-tive una variación repentina de las necesidades de insulina, es necesario descartar la existencia de una alteración hormonal asociada.

#### **P1/d2d3-211**

#### **EMERGENCIA HIPERTENSIVA DE CAUSA HORMONAL**

*M. Sanz Fernández, M. García Morín, A. Rodríguez Sánchez, M.D. Rodríguez Arnao, A.B. Martínez López, A. Luque De Pablos*

*Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid*

#### *Introducción:*

El hiperaldosteronismo primario (HP) es un trastorno que se produce como consecuencia de un exceso de secreción de aldosterona, en la zona glomerular de la corteza suprarrenal, que escapa a los mecanismos de regulación habituales. Las causas más frecuentes son el aldosteronoma (Síndrome de Conn) y la hiperplasia suprarrenal idiopática. Supone menos del 1% de los pacientes con HTA.

#### *Caso clínico:*

Niña de 10 años, con varios familiares por rama materna afectos de hipertensión arterial, que acude a Urgencias por haber presentado episodio de hipertonía generalizada con cefalea, mareo, dolor abdominal y de miembros inferiores. Refiere pérdida de 5kg en un mes. Destaca TA 210/160 mmHg y FC: 110lpm. Antropometría: peso: 27 Kg (p10), talla: 133 (p7). En las analíticas realizadas, llama la atención la presencia de alcalosis metabólica, hipopotasemia (K<sup>+</sup> plasmático: 2,6 mEq/l, urinario: 55.3 mmol/l) y actividad de renina plasmática suprimida [en decúbito: 1,7 µg/l/h (VN 0,15-2,4) y en ortostatismo: 1,8 µg/l/h (VN 1,3-4)] con elevación de aldosterona [en decúbito: 315 ng/l (VN 10-150) y en ortostatismo: 926ng/l (VN 35-300)], índice aldosterona/renina: 51,4 (VN <20). Cortisol plasmático y catecolaminas en orina: normales. En la angioRM suprarrenal se identificó hiperplasia suprarrenal bilateral, sin evidencia de adenomas suprarrenales. Se realizó un test hormonal y una gammagrafía suprarrenal tras supresión con dexametasona, que descartó un hiperaldosteronismo suprimible con corticoides. La hipertensión arterial fue inicialmente de difícil control, precisando perfusión de labetalol y hasta 5 fármacos hipotensores.

Finalmente se consiguió la normalización de la TA con espironolactona, nifedipino y labetalol. Se observó la presencia de repercusión orgánica, con hipertrofia del ventrículo izquierdo y proteinuria. El fondo de ojo fue normal.

#### *Comentarios:*

1. La presentación clínica clásica del HP implica HTA, hipokalemia y alcalosis metabólica.

2. Una vez hecho el diagnóstico, se ha de determinar el subtipo de HP, especialmente diferenciar el aldosteronoma y la hiperplasia suprarrenal, ya que el tratamiento de estas entidades es completamente distinto.

3. El HP ha de sospecharse en pacientes con HTA severa resistente a tratamiento farmacológico convencional, HTA con hipokalemia, o en niños con historia familiar de HTA o ACVA a edades tempranas.

## P1/d2d3-212

### ERROR DE LABORATORIO: PSEUDOHIPOALDOSTERONISMO O HIPOALDOSTERONISMO

N. Sivó Díaz <sup>1</sup>, C. Castaño Vicente <sup>2</sup>, D. Espadas Maciá, J. Sánchez Zahonero, M.J. López García

<sup>(1)</sup> Hospital Clínico Universitario de Valencia, Unidad de Endocrinología, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Valencia. Unidad de Endocrinología, Servicio de Pediatría Valencia. <sup>(2)</sup> Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia

#### Introducción:

Las alteraciones en el eje renina-angiotensina-aldosterona son poco frecuentes en la edad pediátrica pero pueden ocasionar graves alteraciones hidroelectrolíticas y descompensaciones con cuadros comunes como fiebre, vómitos, diarrea, ejercicio.

Para diagnosticar estos trastornos se precisa, además de la sospecha clínica, la confirmación a través de los valores de laboratorio. Un fallo en alguno de estos resultados puede modificar totalmente el diagnóstico y el abordaje terapéutico del cuadro clínico.

#### Caso clínico:

Neonato niña de 21 días de vida que consulta en otro hospital por estancamiento ponderal. Sin antecedentes perinatales ni familiares de interés. Alimentación correcta con lactancia artificial. Constantes normales y exploración normal. Exploraciones complementarias: Na 122 mmol/L, Cl 100 mmol/L, K 5,6 mmol/L, acidosis metabólica leve (pH 7,31, pCO<sub>2</sub> 38,8 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 19,2 mmol/L, GAP normal). Ante estos hallazgos se realiza estudio para fibrosis quística, metabolopatías e hiperplasia suprarrenal que resultan negativos.

Ingresa con fluidoterapia iv con mejoría parcial de los parámetros analíticos. Se reciben resultados de actividad renina plasmática (ARP) de 25,9 ng/mL/h y aldosterona 2,5 pg/mL; por lo que se diagnostica de hipoaldosteronismo primario, tratamiento con fluorhidrocortisona (0,1mg/día) y aumento de aportes de NaCl (7,5 mEq/kg/día)

Acude a nuestro hospital a los 40 día de vida, se detecta hipertensión (PA 98 (p>95) /58 mmHg (p90-95) con la niña tranquila y el manguito adecuado, además de poliuria, a pesar del tratamiento correcto. Ingresa en observación para suspender tratamiento. De nuevo se analizan parámetros analíticos, recibiendo: ARP 49 ng/ml/h y aldosterona 1668 pg/mL. Finalmente se diagnostica de pseudohipoaldosteronismo tipo I forma renal y comienza tratamiento con aumento de aportes de NaCl, buena evolución.

#### Conclusiones:

La hiponatremia mantenida en el recién nacido requiere un estudio inicial y evolutivo, especialmente del eje suprarrenal, para llegar a un diagnóstico correcto.

Los hallazgos clínicos iniciales y de seguimiento se deben correlacionar con el resultado de las pruebas complementarias. En el caso de discrepancia deben prevalecer los hallazgos clínicos y repetir las pruebas de laboratorio para confirmar la sospecha clínica.

## P1/d2d3-213

### NO ES QUE MI NIÑA SEA MUY NERVIOSA

JL. Castellano Pérez, M. Antón Martín, E. Fresán Ruiz, C. Ontoria Betancort, R. López Almaraz, J. P González Díaz

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

#### Caso clínico:

Niña 10 años. 5 meses de diaforesis nocturna, estancamiento ponderal, polifagia; poliuria y nicturia. Analítica y perfil tiroideo normal. Hace dos meses, parálisis facial periférica derecha con corticoterapia 19 días. Un año de alteraciones visuales y enrojecimiento de miembros, diario y espontáneo. Negaba cefalea, mareo, vértigo y palpaciones. Sin AP. AF: HTA, parkinson, tiroidopatía. EF: FC: 146 lpm, TA 189/141 mmHg (P>99, +11SD), peso P7, talla P13, IMC P7. Pálida, ojerosa, enrojecimiento cutáneo en manos y pies. PC: EKG: Taquicardia sinusal, Rx tórax: normal, ecografía cardiaca: hipertrofia ventricular izquierda con FEVI normal, ecografía abdominal: masa suprarrenal izquierda, OFT: retinopatía hipertensiva 2<sup>a</sup>, catecolaminas y metabolitos en orina: noradrenalina y ácido vanilmandélico aumentadas x4 veces, resto normal. RM abdominal: masa suprarrenal izquierda de 5x4cm, RM craneal: áreas de gliosis por isquemia, Gammagrafía con MIBG-123: tumor cromafin de médula suprarrenal.

#### Tratamiento:

Exéresis laparoscópica tras alfa y beta bloqueo. Confirmación anatomopatológica de feocromocitoma. Genética: VHL 2B: mutación patogénica (c.488 T>A en el gen VHL (p.L163H), hermana normal, padres pendientes.

#### Discusión:

Los feocromocitomas son tumores neuroendocrinos provenientes del sistema nervioso simpático. Un 10-20% son diagnosticados en la infancia (media 11 años), algo más en niños. Sintetizan y secretan catecolaminas y sus metabolitos. El síntoma inicial suele relacionarse con descarga adrenérgica o efecto masa. Cada vez más, se llega al diagnóstico antes de dicha sintomatología por saberse asocia-

dos a otras entidades: neoplasia endocrina múltiple 2 (MEN-2) y Von Hippel Lindau mayoritariamente y menos frecuentemente neurofibromatosis 1, MEN-1, síndrome paraganglioma familiar y esclerosis tuberosa. Un 70% por debajo de dicha edad, tienen causa genética, siendo imperativo dicho estudio siempre guiado individualmente. En pediatría buscaremos VHL, RET, SDHB y SDHD. Un 12% pueden comportarse con malignidad. El manejo supone exéresis y tratamiento sustitutivo posterior.

#### Conclusión:

. Feocromocitoma, neoplasia endocrina que, aunque rara en la infancia, deberemos incluir en el estudio de la HTA.

. Ante el hallazgo diagnóstico, se precisa valoración cardiológica dada la posibilidad de complicaciones.

. Hay necesidad de estudio de extensión y genético dada su relación con otras importantes entidades, principalmente la enfermedad de Von Hippel Lindau y neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

## Genética

### P1/d2d3-214

#### TRISOMÍA 2P EN NIÑA CON TALLA BAJA

I. Mulero Collantes, L. Crespo Valderrában, B. Salamanca Zarzuela, J.C. Hernando Mayor

Hospital Universitario del Río Hortega, Valladolid

#### Introducción:

La trisomía parcial 2p es un raro desorden autosómico caracterizado por la duplicación de la región distal del brazo corto de uno de los cromosomas 2. Incluye un amplio espectro de malformaciones congénitas en función de la región duplicada, siendo característico el retraso en el crecimiento y en la edad ósea.

#### Caso clínico:

Mujer de 24 meses remitida a consulta por talla baja. Antecedentes personales: 1ª/1. Embarazo normal. 38 SEG. PRN 2310g (-1.79DS), TRN 46cm (-1.6DS), Pcefálico 32cm (-2.17DS). Apgar 7/9. Hiperdosificación de vitamina D3. Deambulación a los 20 meses. Antecedentes familiares: Talla materna 153 cm, talla paterna 176.5 cm. Talla diana: 158.2 cm (-0.96DS). Exploración física: peso 10kg (-1.73DS), talla 79cm (-2.47DS), Pcefálico 50cm (+1.4DS). Fontanela anterior amplia (4x5cm), hipertelorismo, frente amplia, estrabismo convergente derecho, presencia de tres incisivos inferiores, hipercefosis dorsal 40°-50°, pequeña hernia umbilical. Torpeza motora, manejo de monosílabos. Exploraciones complementarias: hemograma, bioquímica incluyendo metabolismo fosfo-cálcico, enzimas

musculares, hormonas tiroideas, Ac antitransglutaminasa, IGF-1, IGFBP-3 normales. Radiografía EO: 18 meses (EC 24meses). Interconsulta a oftalmología: Hipermotropía y astigmatismo. Cariotipo: 46XX, dup(2)p21p23 (ECEMC confirma la presencia de una duplicación intersticial del brazo corto del cromosoma 2, *de novo*, al no presentarla ninguno de los progenitores). Se completa estudio con EEG, ecografía cerebral y abdominal, ecocardiografía, serie ósea y RMN cerebral: normales.

Se prosiguió a atender las esferas afectadas: estimulación temprana, rehabilitación, lentes por astigmatismo e hipermetropía, adenoamigdalectomía a los 3 años herniorrafia a los 7 años; y seguimiento ponderoestatural por si fuera susceptible de tratamiento por uso compasivo. Actualmente tiene 9 años 4 meses y presenta un peso de 24.6kg (-1.2DS) y una talla de 126 cm (-1.6DS), estadio Tanner 1 y Rx EO de 7 años 10 meses.

#### Discusión:

La trisomía 2p es una rara entidad. Existen varios casos documentados en un intento de correlacionar los hallazgos clínicos con la región cromosómica duplicada (Tabla1). La mayoría resulta de translocaciones desbalanceadas de uno de los progenitores, si bien, hay casos *de novo*. La región 2p21-2p23 es la más frecuentemente implicada; y la 2p24-25 la que se asocia a defectos del tubo neural.

Hallazgos clínicos en individuos con trisomía parcial 2p	Nuestro caso	Monteleone et al (1981) p13-pter	Say et al (1980)p21-p25	Yunis et al (1979) p14-p23	Megarbané (1997) p21-p24.1	Wakita et al (1985) p25.1-p25.3	Heathcote et al (1991) p21-p25
Sexo	F	F	F	M	F	F	F
Frente prominente	+	+	-	+	+	-	+
Hipertelorismo	+	+	+	+	+	+	+
Estrabismo	+						
Ptosis	-						
Miopía severa	-						
Hipoplasia nervio óptico	-						
Raíz nasal ancha	+	+	+	+	+	-	+
Implantación baja de orejas	+	+	+	+	+	+	+
Fontanelas amplias	+						
Hipoplasia maxilar	-	+	-	-	+	-	-
Protusión lengua	-	-	-	-	bífida	-	-
Cuello corto	-	+	-	-	-	-	-
Pectus excavatum	-	+	-	-	+	-	-
Diástasis de rectos	+	-	-	-	-	-	-
Dedos largos	-	-	-	-	-	-	-
Anomalías genitales	-	-	-	+	-	-	-
Anomalías cardíacas	-	+	+	-	-	-	-
Convulsiones	-	+	+	-	-	-	-
Hipotonía	-	+	+	-	+	-	-
Retraso psicomotor	+						
Infecciones repetidas	-	+	-	+	+	-	-
Hernia diafragmática	-	-	-	-	-	-	+
Hipoplasia pulmonar	-	+	+	-	-	-	+
Retraso edad ósea	+	+	+	-	-	-	+

Tabla 1. Características clínicas de casos de trisomía parcial 2p.

### P1/d2d3-215

#### ALTERACIÓN EN SHOC2 EN PACIENTES CON SOSPECHA DE SÍNDROME DE COSTELLO. PLANTEAMIENTO DEL TRATAMIENTO CON GH

B. Ezquieta Zubizaray<sup>1</sup>, A. Acedo<sup>2</sup>, A. Carcavilla<sup>3</sup>, J. Sanchez del Pozo<sup>4</sup>, S. Garcia-Miñaur<sup>5</sup>, J. Suarez<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>) Laboratorio Diagnóstico Molecular, Bioquímica, Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón, Ma-

drid. <sup>(2)</sup> Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón, Madrid. <sup>(3)</sup> Hospital Virgen de la Salud, Toledo. <sup>(4)</sup> Hospital 12 de Octubre, Madrid. <sup>(5)</sup> Hospital La Paz, Madrid

#### Introducción:

El Síndrome de Costello (SC, OMIM 218040) pertenece al grupo de los síndromes neurocardiofaciocutáneos o rasopatías. Es el más homogéneo en su base molecular, 85-90% de los pacientes presenta alteración recurrente de HRAS. También es el que asocia mayor incidencia (25%) de procesos tumorales, lo que hace controvertido el uso de hormona de crecimiento en estos pacientes. El síndrome de Noonan con pelo anágeno (OMIM 607721) se debe a una alteración del gen SHOC2. Recientemente se ha descrito una respuesta positiva a talla adulta en un grupo reducido de pacientes SHOC2 tratados con hormona de crecimiento.

#### Pacientes y Métodos:

Estudio de secuenciación bidireccional de las regiones recurrentes de los genes HRAS, PTPN11, SOS1, BRAF, MAP2K1, KRAS en 21 pacientes con sospecha de SC.

#### Resultados:

Hemos tenido ocasión de analizar 5 pacientes SC y 16, con sospecha de SC-cardiofaciocutáneo (CFC) o rasopatía. Solo uno de ellos resultó positivo para HRAS p.Gly12Cys.

Dos pacientes fueron finalmente diagnosticados de CFC y presentaban alteración de MAP2K1 p.Asp67Asn y p.Tyr130Cys. Tres pacientes que presentaban miocardiopatía hipertrófica, y fueron por ello analizados para RAF1 (n=15), mostraron la mutación p.Ser257Leu. En nueve pacientes se analizó BRAF, siendo todos negativos; y en 15 se estudió SOS1, detectando un positivo p.Met269Arg. KRAS completo se analizó en cuatro pacientes.

Tres pacientes resultaron positivos para la alteración recurrente descrita en las series internacionales como causante del Noonan con pelo anágeno, SHOC2 p.Ser2Gly.

#### Discusión:

El solapamiento fenotípico obliga al estudio multigénico en estos síndromes, incluso en el caso de entidades molecularmente homogéneas como el Costello.

Resulta recomendable, al menos en nuestro medio, que se investigue también el gen SHOC2 en las sospechas diagnósticas de Costello dado que cambiaría drásticamente, no solo el diagnóstico sino también, el potencial planteamiento terapéutico en el paciente.

#### P1/d2d3-216

#### CARIOTIPO TURNER PERO... ¿SÍNDROME DE TURNER?

A. Rodríguez Sánchez, R. Hidalgo Cebrián, E. González Ruiz de León, M.D. Rodríguez Arnao, M. Sanz Fernández

H.G.U. Gregorio Marañón, Madrid

#### Introducción:

El síndrome de Turner (ST) se caracteriza por la pérdida total o parcial de uno de los cromosomas X en la mujer asociada a un conjunto de signos clínicos típicos. La ausencia de sintomatología dificulta el diagnóstico y se piensa que es más frecuente de lo estimado.

#### Casos clínicos:

Se revisan retrospectivamente 3 pacientes con cariotipos compatibles con ST.

Paciente 1: Niña de 11 meses de edad con cariotipo patológico en amniocentesis. No estigmas turnerianos, talla 71.5 cm (percentil 50). Útero y ovarios de características normales por ecografía. Cariotipo en sangre: mosaicismo 45X (42%), 47XXX (56%) y 46XX (2%). El fenotipo dependería de la distribución de las líneas celulares en los diferentes tejidos pero se interpretaba que sería similar al ST. Actualmente: 10 años y 4 meses, talla 140.7cm (percentil 75), estadio Tanner 1, estudio hormonal prepuberal, función tiroidea normal y buen rendimiento escolar.

Pacientes 2 y 3: Niña de 5 años de edad y su madre de 35 años. Ambas portadoras de la alteración 46X delXq25, revelada en estudio por abortos de repetición realizado en la madre (G5A2V3). En sus otras dos hermanas fue excluida la delección. Talla materna 159 cm, pubertad y embarazos espontáneos. Madre e hija con fenotipos normales. Hija actualmente: 15 años, talla 157 cm (talla diana 157,5 cm), desarrollo espontáneo iniciado a los 11 años de edad, menarquia a los 12 y menstruaciones regulares posteriormente, igual que su madre. El fenotipo esperado en ambas era de fallo ovárico precoz en ambas, 25% de gestaciones inviables (varones portadores de cromosoma X alterado), 66% de gestaciones viables cromosómicamente normales y 33% de éstas, mujeres portadoras de la delección del brazo largo de cromosoma X.

#### Conclusiones:

La correlación fenotipo-cariotipo en ST es pobre. Los mosaicismos pueden ser subclínicos, subestimándose su incidencia. Las alteraciones en el brazo largo del cromosoma X parecen relacionarse más con alteraciones gonadales que con talla baja o anomalías somáticas.

La presencia de cariotipo compatible con ST obliga al seguimiento clínico y a excluir patología asociada. No debe iniciarse ningún tratamiento específico, como por ejemplo hormona de crecimiento, sin evidencia de patología.

#### **P1/d2d3-217**

#### **SÍNDROME DE KLINEFELTER CON TALLA BAJA POR SÍNDROME DE NOONAN ASOCIADO**

*E. González Ruíz de León<sup>1</sup>, R. Hidalgo Cebrián<sup>1</sup>, V. Triviño Yannuzzi<sup>2</sup>, M. Sanz Fernández<sup>1</sup>, A. Rodríguez Sánchez<sup>1</sup>, M.D. Rodríguez Arnao<sup>1</sup>*

*(<sup>1</sup>) H.G.U. Gregorio Marañón, Madrid. (<sup>2</sup>) Complejo Universitario de A Coruña (CHUAC)*

#### *Introducción:*

El síndrome de Klinefelter tiene un espectro fenotípico amplio, pudiendo ser subclínico pero típicamente produce hipogonadismo hipergonadotropo, testes pequeños y retraso mental. El síndrome de Noonan cursa habitualmente con talla baja de inicio postnatal, retraso puberal y criptorquidia.

#### *Caso clínico:*

Paciente de 3 años que consulta por talla baja. Velocidad de crecimiento estable con talla baja desde lactante (Se realiza estudio por talla baja: analítica general y hormonal sin alteraciones, displasia epifisaria femoral de Meyer en la serie ósea. Estudio genético: gen SHOX sin alteración; gen RAF1: cambio p.Ser257Leu, en heterocigosis con el alelo normal en el, compatible con síndrome de Noonan. Evolución: Ha precisado reintervención de orquidopexia derecha a los 5 años. Actualmente tiene 12 años y mantiene talla en p3. Estudio hormonal con FHS y LH < 1 U/L.

#### *Conclusión:*

El síndrome de Klinefelter es una alteración frecuente, pero el espectro de manifestaciones clínicas es muy amplio, incluyendo pacientes asintomáticos. Por tanto, ante clínica que nos pueda sugerir el diagnóstico de otra patología endocrinológica que altere el crecimiento y/o pubertad se debe realizar un estudio completo para descartar otras patologías asociadas.

#### **P1/d2d3-218**

#### **MICRODELECIÓN DEL BRAZO LARGO DEL CROMOSOMA 4 ASOCIADA A HIPOGONADISMO Y TALLA BAJA**

*MRA. Vicente Gabás<sup>1</sup>, G. Herraiz Gastesi<sup>1</sup>, C. Baquero Montoya<sup>2</sup>, I. Bueno Martínez<sup>1</sup>, F. Ramos Fuentes<sup>1</sup>, G. Bueno Lozano<sup>1</sup>*

*(<sup>1</sup>) Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. (<sup>2</sup>) Departamento de*

*Pediatría, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia*

#### *Introducción:*

La cromosopatía por microdelección intersticial del brazo largo del cromosoma 4 (4q) es una entidad de la que no constan más de 100 casos y presenta una clínica variable según los genes afectados. El gen GNRHR que codifica el receptor de la hormona estimuladora de gonadotropinas puede estar incluido en la microdelección.

#### *Caso clínico:*

Niña de 13 años de edad en seguimiento desde los 10 años por retraso de crecimiento que se hace más evidente a partir de los 12 años por la ausencia de progresión puberal.

Antecedentes familiares: talla genética 160'95 ±5cm (P31, -0'52s.d.s.). Menarquia materna a los 13 años.

Antecedentes personales: gestación, parto y antropometría neonatal normales. Dismorfia. Discapacidad intelectual. Convulsiones. Déficit de atención. Autismo. No anosmia.

Exploración física: peso 25'8kg (P2, -2'3s.d.s.), talla 135'1cm (P<1, -3'62s.d.s.), perímetro cefálico 53cm (P9, a -1'39s.d.s.), velocidad de crecimiento 3'6cm/año (P32, -0'49s.d.s.) y pronóstico de talla (Bayley-Pinneau) de 147'2 ±5cm (P<1, -2'83s.d.s.). Telarquia 1. Pubarquia 2-3.

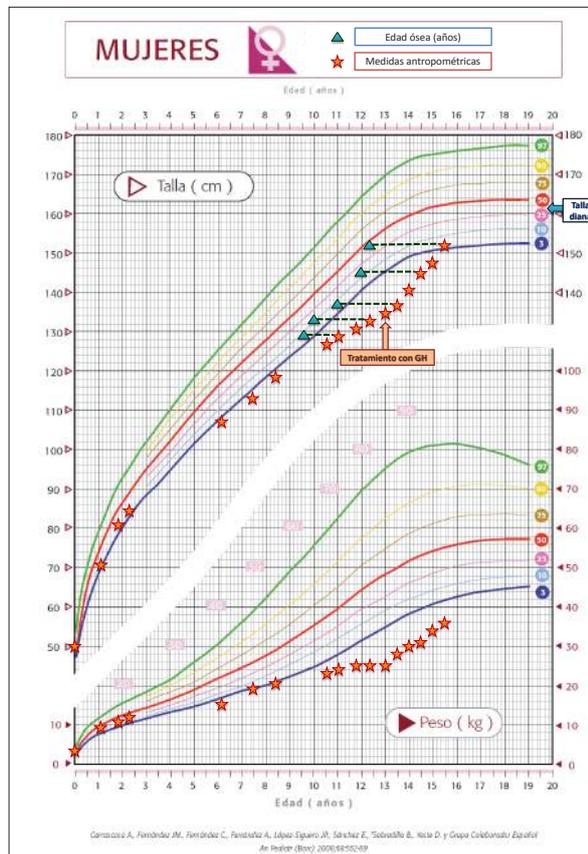
Pruebas complementarias: hemograma, bioquímica, anticuerpos digestivos y metabolismo férrico normales. Estudio tiroideo normal. IGF-1 155ng/ml (183-850) e IGFBP-3 normal. Ritmo nocturno de GH: media 2'4ng/ml/h. Test de clonidina: GH basal 0'12ng/ml; pico 4'7ng/ml. Gonadotropinas: LH<0'1mU/ml; FSH 1'08mU/ml; 17β-estradiol 27'4pg/ml. Test de estimulación con análogos de LHRH: pico LH 18'7mU/L; FSH 53'4mU/L; 17β-estradiol 37'8pg/ml. Edad ósea 11 años. Ecografía abdomino-pélvica: útero y ovarios prepuberales. Resonancia magnética cerebral normal. Densidad mineral ósea a -3'9Z-scores. Cariotipo de alta resolución: 46,XX normal. CGH-Arrays: delección de novo de 7'7megabases del(4q13.2-q13.3) que incluye los genes GNRHR, MUC7, ENAM, SLC4A y GC.

#### *Evolución:*

A los 13 años se inicia tratamiento con GH recombinante (0'18mg/Kg/semana) con respuesta satisfactoria. En el momento actual y a la edad de 15 años presenta talla de 152'1cm (P6, -1'63s.d.s) sin evidenciar brote puberal (telarquia 1, pubarquia 4) por lo que se inicia estrogénización.

### Comentarios:

Se presenta un caso de déficit de GH asociado a delección 4q que incluye el receptor de la GNRH. La haploinsuficiencia de este gen puede ser responsable de la ausencia de desarrollo puberal, en contraste con la respuesta tras estímulo con análogos. Se necesitan más estudios para una precisa correlación fenotipo-genotipo.



### P1/d2d3-219 SÍNDROME DE LANGER GIEDION CON TRPS-1 INTACTO Y PUBARQUIA: UN HALLAZGO INUSUAL

P. Terrádez Marco <sup>1</sup>, I. Güemes Heras <sup>2</sup>, R. Fornés Vivas <sup>3</sup>, A. Cuñat Romero <sup>4</sup>, A. Pérez Aytés <sup>5</sup>, A. Plascencia Couchud <sup>6</sup>

(<sup>1</sup>) Clínica Virgen del Consuelo, Consulta endocrinología infantil, Valencia. (<sup>2</sup>) Servicio de Pediatría, Hospital Católico Universitario Casa de Salud, Valencia. (<sup>3</sup>) Servicio de Urgencias, Hospital Católico Universitario Casa de Salud, Valencia. (<sup>4</sup>) Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Católico Universitario Casa de Salud, Valencia. (<sup>5</sup>) Sección de Dismorfología y genética clínica, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. (<sup>6</sup>) Clínica Virgen del Consuelo, Consulta endocrinología infantil, Valencia

### Introducción:

El Síndrome de Langer Giedion (LGS, OMIM: 150230) es un síndrome de genes contiguos des-

crita en 1974, causado por una delección del Cr 8q 23.3-24.11. que afecta a los genes EXT-1 y TRPS-1.

La afectación del EXT-1 está presente en patologías que tienen como cuadro clínico común el desarrollo de exostosis. El defecto en el TRPS-1 es responsable de las alteraciones craneofaciales y esqueléticas del síndrome.

Presentamos una lactante afectada de LGS con pubarquia.

### Caso clínico:

Lactante mujer de tres meses de edad, remitida por vello púbico en el contexto de síndrome dismórfico en estudio.

Antecedentes personales; Embarazo sin patología, primera gestación de padres sanos no consanguíneos. Prematura de 34 semanas PEG III. Peso: 1300g (p<5). Talla 37 cm (p<5) y PCef: 27 cm (p<5). Apgar 6/7. Reanimación tipo I. Ingres por distres respiratorio y MBPN.

Exploración Física; Peso: 4250g (p<3) Talla 55cm (p<3) PCef 35 (p<3). Facies tosca: cejas grandes con sinofridia, nariz bulbosa con punta amplia y evertida, filtrum largo y amplio, labio superior fino, vermillon puntiagudo, orejas grandes de implantación baja. Vello púbico (Tanner II). Hipotonía axial con tendencia al opistótonos.

### Exploraciones complementarias;

Analítica; IST 17 $\beta$ -OH-P 5,18 ng/ml (VN <3),SD-HEA 380,9 microg/dl (VN31,6-276). Resto no contributorio.

Edad ósea acorde a cronológica (Deformidad en radio izquierdo sugestiva de exostosis cartilaginosa), Serie ósea (ensanchamientos costales en borde inferior), Ecografía abdominal (sin hallazgos patológicos),

Cariotipo (46 XX con exceso de material genético en Cr14) y estudio genético (Microdelección de novo de 2.3Mb en 8q23.3-24.1 que afecta a la mayoría de los genes deleccionados en el LGS, excepto TRPS-1y con pérdida del gen RAD21)

### Conclusión:

El estudio de CGH-Array realizado de forma complementaria al cariotipo convencional ha sido fundamental para el diagnóstico y caracterización de nuestra paciente.

La pubarquia es un signo clínico descrito en el cuadro de LGS de forma ocasional.

El gen TRPS-1 intacto en pacientes con LGS ha sido raramente descrita en la literatura siendo este el cuarto caso descrito (el segundo con pubarquia), el fenotipo es similar a los pacientes con este gen afectado, probablemente por un efecto posicional en los genes contiguos.

## P1/d2d3-220

### VARIABILIDAD CLÍNICA DEL SÍNDROME XYY

MC. Sánchez Garre<sup>1</sup>, M. Grau Fernandez<sup>2</sup>, S. Grau Montero<sup>1</sup>, A. Rodríguez Veret<sup>1</sup>, J.M. Rodríguez Lara<sup>3</sup>, M.V. Marcos Salas<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital de Terrassa, Terrassa. <sup>(2)</sup> CAP Sant Quirze del Vallès, Sant Quirze. <sup>(3)</sup> CAP Creu Alta. Sabadell

El síndrome 47,XYY es una aneuploidia de los cromosomas sexuales, con una incidencia estimada de 1:1000 recién nacidos varones. Las manifestaciones clínicas más conocidas son la talla alta y los trastornos de conducta, aunque se han descrito anomalías genitourinarias, epilepsia y malformaciones cerebrales.

Presentamos 3 pacientes con este síndrome.

#### Casos clínicos:

Caso 1. Niño de origen colombiano, adoptado a los 2 años de edad. A los 3 años se realizó orquidopexia y herniorrafia izquierdas. Presentó retraso en el desarrollo psicomotor y posteriormente problemas de aprendizaje y conducta, por lo que se realizó un cariotipo con resultado 47,XYY, y una resonancia magnética que detectó una hipoplasia cerebelosa izquierda. A los 9 años y 8 meses se remitió a consulta de Endocrinología por asimetría testicular. En aquel momento la talla era 155 cm, >p97, y el desarrollo puberal G1P1, con volumen testicular de 6 y 3 cc. El estudio hormonal mostró una activación del eje hipofisario-gonadal.

Caso 2. Varón diagnosticado prenatalmente de síndrome de Klinefelter. Acude por primera vez a la consulta a los 10 años y 8 meses. Su talla era 153 cm, p97, y el estadio puberal G1P1, con volumen testicular de 4 y 5 cc. Se revisó el cariotipo prenatal evidenciándose que la trisomía era 47,XYY. A los 11 años se diagnosticó de trastorno del espectro autista.

Caso 3. Varón de 15 años controlado en consulta de pediatría primaria. Diagnosticado de síndrome 47,XYY a los 10 años, al realizar cariotipo por trastorno de conducta y aprendizaje. Talla en p50 y desarrollo puberal normal.

#### Comentarios:

- Los tres pacientes tienen trastornos de conducta, dos de ellos talla alta y uno talla normal. El paciente 1 también presentó pubertad adelantada e hipoplasia cerebelosa. Esta malformación ha sido descrita en un paciente con esta trisomía.  
- El aumento de los diagnósticos prenatales y el seguimiento precoz de estos pacientes ha permitido un mayor conocimiento de las características fenotípicas, cognitivas y conductuales de este síndrome. Esto permitirá mejorar el consejo genético prenatal.

- Revisados los 1.850 cariotipos prenatales realizados en nuestro centro en los últimos 11 años, no hemos detectado ninguna trisomía 47,XYY.

## P1/d2d3-221

### CARACTERIZACIÓN GENÉTICA DE LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA Y HALLAZGO DE NUEVAS MUTACIONES EN COL1A1 Y COL1A2

L. Castro-Feijoo<sup>1</sup>, L. Loidi<sup>2</sup>, J. Barreiro<sup>1</sup>, N. Quiroga<sup>3</sup>, R. Leis<sup>4</sup>, P. Cabanas<sup>1</sup>, M. Laredo<sup>1</sup>, F. Barros<sup>2</sup>, M. Pombo<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica y Crecimiento. Fundación Ramón Domínguez. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Santiago de Compostela. <sup>(2)</sup> Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Santiago de Compostela. <sup>(3)</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. <sup>(4)</sup> Unidad de Investigación en Nutrición y Desarrollo Humano de Galicia. Dpto de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Universidad de Santiago de Compostela

#### Introducción:

La Osteogénesis Imperfecta (OI) es una patología genéticamente heterogénea. La mayoría de los casos (>90%) se originan por mutaciones *de novo* o heredadas de forma autosómico dominante en los genes COL1A1 y COL1A2 que codifican para las cadenas  $\alpha$  1 y  $\alpha$  2 del colágeno tipo I. El resto es debido a mutaciones en otros genes cuyos productos interactúan con el colágeno y que, en general, tienen una herencia de carácter recesivo.

#### Objetivo:

Caracterizar el genotipo de pacientes con fenotipo de OI.

#### Metodología:

Estudio de los genes COL1A1, COL1A2, CRTAP, FKBP10, LEPRE1, PPIB, SERPINF1, SERPINH1, SP7; asociados a OI mediante secuenciación NGS (SOLID 5500XL) de toda la región codificante y de las regiones intrónicas flanqueantes. Confirmación de las mutaciones halladas mediante PCR y secuenciación Sanger.

#### Resultados y discusión:

Paciente 1 (varón con fenotipo de OI severa). Gen COL1A2: Presenta en heterocigosis la mutación NM\_000089.3:c.1207G>T (p.Gly403Cys). Esta mutación no ha sido descrita y no existen datos de fenotipo asociado. Las predicciones teóricas sugieren su patogenicidad, lo que concuerda con el claro fenotipo de OI del paciente.  
Paciente 2 (niña con fenotipo leve de OI). Gen COL1A1: Presenta en heterocigosis la mutación NM\_000088.3:c.572G>C (p.Gly191Ala). Esta muta-

ción aparece como mutagénica en bases de datos y predictores. Los fenotipos son variables.

Pacientes 3 y 4 (hermanas con clínica de afectación moderada). Gen COL1A1: Presentan en heterocigosis la mutación NM\_000088.3:c.2T>C (p.Met1?). Esta mutación no ha sido descrita previamente y no hay datos de fenotipos asociados, pero el hecho de que afecte al codón de inicio de traducción de la proteína indica patogenicidad. El que ambas presenten la mutación sugiere que esta ha sido heredada.

#### *Conclusión:*

Se han encontrado en todos los pacientes estudiados con fenotipo variable de OI alteraciones genéticas en alguno de los genes relacionados con esta enfermedad que confirman el diagnóstico, permitiendo una mejor clasificación de los pacientes así como un adecuado consejo genético.

Dos de las mutaciones se describen por primera vez: una en el gen COL1A1 en dos hermanas con fenotipo similar y otra, en el gen COL1A2, en un paciente con fenotipo severo de OI.

#### **P1/d2d3-222**

##### **SÍNDROME DE KABUKI: DISTINTAS PRESENTACIONES CLÍNICAS PARA SOSPECHARLO**

R. Tomasini <sup>1</sup>, M.A. Mate García <sup>1</sup>, D. Sánchez Garvín <sup>1</sup>, M. Torrabías Rodas <sup>2</sup>, M. Murillo Vallés <sup>3</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario Mutua de Terrassa, Terrassa, Barcelona. <sup>(2)</sup> Consorci Hospitalari de Vic. Vic. Barcelona. <sup>(3)</sup> Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

#### *Introducción:*

El síndrome de Kabuki es una enfermedad caracterizada por anomalías congénitas múltiples como rasgos faciales típicos, anomalías esqueléticas, discapacidad intelectual y déficit de crecimiento postnatal. Fue descrito inicialmente por dos grupos japoneses pero ha sido observado en todos los grupos étnicos.

El diagnóstico es sobre todo clínicos y se basa en la observación de 5 hallazgos clínicos que son: anomalías craneofaciales, esqueléticas, retraso en crecimiento postnatal, persistencia del almohadillado fetal y déficit intelectual.

También encontramos problemas endocrinológicos asociados como hipoglucemias neonatales, hirsutismo, criptorquidia, micropene y telarquia precoz. Está asociado en un 45-80% de los casos a mutaciones en el gen MLL2. Aunque en un 5 % se han documentado también deleciones en el gen KDM6A.

#### *Casos clínicos:*

Presentamos cuatro pacientes diagnosticados en la infancia en tres Hospitales con el objetivo de aportar información clínica y fomentar el conocimiento de este síndrome.

Se presentan cuatro niñas que son derivadas a la consulta de endocrinología por distintos motivos: una presentó al nacimiento hipoglucemias neonatales; la segunda fue derivada a los 11 meses por telarquia precoz; la tercera a los 3 años por talla baja y retraso madurativo y la última niña por retraso intelectual y fenotipo característico en la infancia. Todas presentaron características faciales típicas como describe la literatura (fisuras palpebrales alargadas; eversión del 1/3 párpado inferior; cejas arqueadas, raíz nasal ancha con punta deprimida y pabellones auriculares dismórficos) además de presencia de almohadillas fetales en los dedos. Las cuatro pacientes tenían talla baja, tres de ellas iniciaron tratamiento con GH, dos con buena respuesta. La talla inicial en el momento del diagnóstico de todas era de por debajo -2DS.

En dos de ellas se encontró una alteración a nivel del gen MLL2 y tercera tiene pendiente el resultado del estudio genético.

#### *Comentarios:*

El SK es un síndrome con baja prevalencia y mucha heterogeneidad. Por este motivo es importante publicar los casos diagnosticados para familiarizarnos con las características fenotípicas y clínica endocrinológica asociada ya que frecuentemente son derivados a nuestro servicio.

#### **P1/d2d3-223**

##### **DISOMÍA UNIPARENTAL (MATERNA) DEL CROMOSOMA 14 Y ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS**

C. Sevilla Arias <sup>1</sup>, L. Salamanca Fresno <sup>1</sup>, J. Guerrero Fernández <sup>1</sup>, R. Velázquez Fragua <sup>2</sup>, S. García-Miñaur <sup>3</sup>, I. González Casado <sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Servicio Endocrinología pediátrica del Hospital Infantil La Paz. Madrid. <sup>(2)</sup>Servicio Neurología pediátrica del Hospital Infantil La Paz. Madrid. <sup>(3)</sup>INGEMM. Instituto de Genética Médica y Molecular. Hospital La Paz Madrid

#### *Introducción:*

Se han descrito varios casos de niños cuyo cariotipo muestra una traslocación robertsoniana entre los cromosomas 13 y 14, que presentan alteraciones endocrinológicas como pubertad precoz, talla baja y sobrepeso; además de hipotonía y dificultades en el aprendizaje.

#### *Caso clínico:*

Niño de 5 años y 4 meses que acude a la consul-

ta para valoración de talla baja. Embarazo normal. EG: 39+5 semanas. PRN 2550 gr ( $p < 1$ , -2,85 DE) LRN 45cm ( $p < 1$ , -3,17DE) PC 34cm ( $p < 28$ , -0,59DE). Visto en la consulta de Neurología a los 7 meses por hipotonía. Tratamiento con logopedia y apoyo psicopedagógico. No cirugías ni otros antecedentes.

Madre 46 años, sana. G4A1V3. T=168 cm P= 70kg. Padre 45 años, sano. T= 174 cm P=90 kg. Hermanos de 8 y 4 años, sanos y con talla normal para su edad.

Exploración física: P= 10,5kg ( $p < 1$ , -2,87DE) T=101,5 cm ( $p < 1$ , -2,47DE) Buen estado general. Fenotipo peculiar con boca triangular, frente amplia, micrognatia. Proporciones corporales armónicas. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen normal. Clinodactilia 5ºdedo. Neurológico normal. Genitales: testes de 1 cc en bolsas escrotales normales.

Pruebas complementarias: hemograma y bioquímica normal. TSH, T4, IGF1, IGF1-BP3, Ac. antitransglutaminasa normales. Edad ósea: 3 años y medio.

Ante fenotipo peculiar y talla baja, se realiza cariotipo, que muestra un cariotipo masculino con traslocación robertsoniana entre los cromosomas 13 y 14, 45XY der (13;14) (q10;q10).

El estudio de segregación muestra en la madre y un hermano la misma traslocación 13;14. Realizándose estudio mediante marcadores polimórficos de ADN que confirma una disomía uniparental (materna) del cromosoma 14. El padre y el hermano restante presentan un cariotipo normal.

A los 7 años el paciente presenta sobrepeso (IMC p86). A los 9 años se objetivan testes > 4 cc e inicio de engrosamiento peneano, diagnosticándose de pubertad precoz, que precisa tratamiento con Triptorelina.

#### Conclusiones:

En la disomía uniparental (materna) del cromosoma 14 es frecuente la hipotonía, talla baja, sobrepeso y dificultades de aprendizaje de grado variable. Estas manifestaciones recuerdan en la época de la lactancia a las del síndrome de Prader-Willi. La pubertad precoz es también una manifestación descrita en esta anomalía cromosómica, aunque su causa concreta se desconozca por el momento.

## Displasias óseas

### P1/d2d3-224

#### HIPOCONDROPLASIA DEBIDA A MUTACIÓN EN EL GEN FGFR3. A PROPÓSITO DE UN CASO

Jl Perales Martínez<sup>1</sup>, P. Lalaguna Mallada<sup>1</sup>, B. Pina Marques<sup>2</sup>, S. Conde Barreiro<sup>1</sup>, M. Dominguez Cajal<sup>1</sup>, J.I. Labarta Aizpun<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital de Barbastro, Huesca. <sup>(2)</sup>Hospital Miguel Servet, Zaragoza

#### Introducción:

La hipocondroplasia (HCP) es una displasia ósea rizomélica, de herencia autosómica dominante, caracterizada por talla baja disarmónica, braquidactilia, macrocefalia y cifosis lumbar progresiva.

#### Caso clínico:

Paciente de 3 años remitida para estudio de talla baja. Tercera hija de padres sanos magrebíes no consanguíneos y talla diana familiar (TDF) 155 cm (-1,31 SDS). Antropometría al nacimiento normal e hidrocefalia neonatal que precisó válvula de derivación ventriculo-peritoneal en el primer año de vida. Desarrollo psicomotor normal. En la exploración física presenta talla 84 cm (-3,44 SDS), peso 13,400 Kg (-0,81 SDS), perímetro cefálico 52 cm (2,38 SDS) y una medida del segmento inferior 42,5 cm. Destaca fenotipo peculiar con macrocefalia, frente prominente, braquidactilia, extremidades muy cortas, llamativo *genu varo* y genitales femeninos normales. Impresiona de talla baja patológica disarmónica. Se realiza estudio hormonal que resulta normal (IGF-I 118 ng/mL, IGF-BP3 2.32 ng/mL) y una serie ósea en la que aparece acortamiento de huesos tubulares de ambas extremidades con ensanchamiento metafisario y lordosis lumbar inferior. Ante la sospecha diagnóstica de HCP se solicita estudio genético mediante amplificación y secuenciación del gen FGFR3, encontrándose la mutación N540K en heterocigosis, resultado de una sustitución C1620G en el exón 11 del cromosoma 4 (4p16.3). Actualmente la velocidad de crecimiento es 3,95 cm/año (-3.51 SDS) y se ha realizado estudio de la secreción de GH mediante test de clonidina.

#### Conclusiones:

La combinación de una exhaustiva anamnesis y exploración física además de unas radiografías esqueléticas adecuadas, permiten diagnosticar la mayoría de displasias óseas. Los estudios moleculares suelen ser la prueba de confirmación y se solicitan ante una sospecha diagnóstica.

Es importante incluir las displasias óseas en el diagnóstico diferencial de talla baja y tenerlas en cuenta ante cualquier talla baja disarmónica con alteraciones fenotípicas, de ahí el valor de la me-

didada de talla sentada y su relación respecto a la talla.

La HCP en la actualidad no es *per se* una indicación aprobada para el tratamiento con hGH. Estudios recientes sugieren escasa mejoría de la talla adulta, que suele ser muy inferior a la TDF.

#### P1/d2d3-225

### CONDRODISPLASIA FETAL Y SECUENCIA PIERRE-ROBIN: SÍNDROME DE WEISSENBACHER-ZWEYMÜLLER

MJ. Cusco Fernández<sup>1</sup>, M. López Capapé<sup>2</sup>, B. Nuñez de La Torre<sup>2</sup>, M. de La Flor Crespo<sup>2</sup>, C. Zorzo Sánchez<sup>2</sup>, J. Jimenez Martínez<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital La Moraleja, Servicio de Pediatría/Unidad de Endocrinología Pediátrica, Madrid. <sup>(2)</sup> Hospital La Moraleja, Madrid

#### Introducción:

El síndrome de Weissenbacher-Zweymüller (SWZ) se caracteriza por displasia rizomélica neonatal con alteraciones faciales (raíz nasal plana, ojos grandes con proptosis e hipertelorismo), secuencia Pierre-Robin (micrognatia, paladar hendido, glosoptosis) y sordera neurosensorial.

Está causado por mutaciones en el gen COL11A2 (cromos 6p21.3) que codifica la cadena alpha2 del colágeno tipo XI. Se diferencia del síndrome Stickler tipo III (no ocular) y la displasia oto-espondilo-metafisaria (OSMED) en que las anomalías esqueléticas tienden a disminuir y en que la mayoría de los pacientes realizan catch-up en talla.

#### Caso clínico:

Paciente que ingresa en UCIN por distrés respiratorio neonatal inmediato por obstrucción de vía aérea alta, secundaria a marcada hipoplasia mandibular. Nacida de embarazo controlado con polihidramnios y diabetes gestacional con ecografías prenatales compatibles con displasia por acortamiento rizo-mesomélico y retrognatia. Parto por cesárea en la semana 37 de EG. PRN 1930 gr (p<3, España 2010) y LRN 44cm (p3), Apgar 5/8. Fenotipo con microretrognatia, raíz nasal plana, protusión ocular, hendidura del paladar blando y acortamiento de parte proximal de extremidades.

Se realiza serie ósea destacando huesos largos de miembros acortados con metáfisis ensanchadas en forma de "pesa". Exploración oftalmológica y auditiva con potenciales normales al nacimiento.

Evolución: la paciente fue intervenida del paladar al año, presentó retraso del lenguaje con resto de desarrollo psicomotor normal, por lo que se repitieron los potenciales y a los 2 años se diagnosticó

de hipoacusia neurosensorial bilateral, requiriendo adaptación protésica binaural y logopedia. Presentó curva pondero-estatural ascendente con catch-up a los 9 meses a p3-10 y se repitió serie ósea a los 3 años sin objetivar platiespondilia ni displasias significativas en huesos largos. Se realizó estudio genético hallando mutación Pro947-Gly952del en el gen COL11A2.

#### Discusión:

El SWZ es una entidad muy poco frecuente, pero debe ser considerada en pacientes con displasia ósea neonatal que asocien Pierre-Robin y sordera. Hemos encontrado una mutación asociada a Síndrome Stickler III pero la evolución clínico-radiológica del paciente sugiere el diagnóstico de SWZ.

#### P1/d2d3-226

### OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA SINDRÓMICA CON FENOTIPO DE SÍNDROME DE BRUCK

FJ. Rodríguez Contreras<sup>1</sup>, L. Salamanca Fresno<sup>1</sup>, J. Guerrero Fernández<sup>1</sup>, Lapunzina Badía<sup>2</sup>, V. Ruiz Pérez<sup>3</sup>, I. González Casado<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(2)</sup> Instituto de Genética Médica y Molecular, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid. <sup>(3)</sup> Instituto de Investigaciones Biomédicas, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid

#### Introducción:

La osteogénesis imperfecta (OI), patología hereditaria del tejido conectivo, se caracteriza clínicamente por la aparición de fracturas ante mínimos traumatismos, junto con manifestaciones extraesqueléticas características. Las formas recesivas, poco frecuentes, se deben a mutaciones en proteínas encargadas de modificaciones postraduccionales del colágeno tipo I. Una patología del espectro de la OI recesiva, clasificada como "OI-like", es el síndrome de Bruck. Presentamos el caso de dos hermanos con historia de fracturas con hallazgo de mutación del gen PLOD2, causante del síndrome de Bruck tipo 2.

#### Resumen:

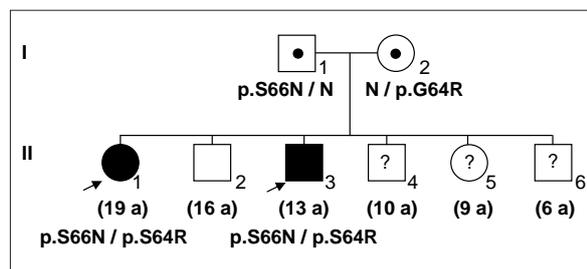
Varón de 3 años con fracturas ante mínimos traumatismos: primera a los 3 meses y segunda a los 18 meses, con regresión de la marcha lograda dos meses antes. Recupera la marcha en forma de ánade, con contractura en flexión de caderas y rodillas. Un hermano tuvo 2 fracturas en tibias sin traumatismo, cojera crónica, marcha de ánade, dolores óseos, osteopenia y leve escoliosis, con mejoría en la pubertad. Los padres y otro hermano son sanos. Nuestro paciente presenta escleras azul-grisáceas y cara triangular. La serie ósea muestra huesos wor-

mianos, costillas gráciles, incurvación de huesos largos y fracturas en ambas tibias. Osteoporosis (DMO -3,75 Z-score). Ante el diagnóstico clínico de OI se inicia tratamiento con pamidronato intravenoso. Mejora la DMO pero continúa con fracturas frecuentes. Precisa dos cirugías de colocación de clavos intramedulares en tibias y fémur. Recibe rGH con mejoría de la capacidad funcional y la fuerza, pero se retira al objetivarse escoliosis.

El estudio molecular del gen PLOD2, causante del síndrome de Bruck tipo 2, objetivó la presencia de 2 mutaciones en doble heterocigosis en el caso índice y en el hermano afecto leve, siendo únicamente portadores de una mutación ambos padres y el otro hermano.

#### Conclusiones:

El síndrome de Bruck se caracteriza por clínica de OI asociada a contracturas congénitas de grandes articulaciones, frecuentemente acompañadas de pterigium. Se debe a mutaciones de los genes FKBP10 o PLOD2, que condicionan menor hidroxilación de residuos de lisina del telopéptido del colágeno. Aunque algunas clasificaciones no lo incluyen dentro de la OI el manejo es similar, multidisciplinar, con bisfosfonatos intravenosos como principal herramienta farmacológica.



#### P1/d2d3-227

### DISPLASIA PSEUDOREUMATOIDE PROGRESIVA POR MUTACIONES EN HETEROCIGOSIS COMPUESTA EN WISP3 EN DOS HERMANOS

L. Sentchordi Montané<sup>1</sup>, O. Marín Peña<sup>2</sup>, E. Vallespín<sup>3</sup>, A. del Pozo<sup>3</sup>, C.I. Rivera Pedroza<sup>3</sup>, K. E. Heath<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario Infanta Leonor. <sup>(2)</sup> Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid. <sup>(3)</sup> Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, IdiPAZ y CIBERER, ISCIII, Madrid

#### Introducción:

Las displasias esqueléticas son un grupo de padecimientos cuyo diagnóstico clínico y radiológico es complicado. Los estudios genéticos representan una herramienta útil para su diagnóstico preciso y por tanto para su manejo.

#### Objetivo:

Caracterización clínica, radiológica y molecular de dos hermanos con una displasia espondiloepifisaria con dolor articular progresivo.

#### Casos clínicos:

Caso 1: Varón 13 años. Talla baja, dolor en miembros inferiores y dificultades para la marcha desde los 10 años. Escoliosis dorsolumbar severa. Talla 146cm, envergadura 157cm. Tórax corto, cifosis escoliosis dorsal. Limitación movilidad codos y caderas. Serie ósea: Cuellos femorales cortos, cabezas femorales grandes, pinzamiento e irregularidad espacio articular. Deformidad epifisaria humeral y radiocubital. Cambios postquirúrgicos en columna y platiespondilia.

Caso 2: Hermana de 19 años. Artralgias en miembros desde los 11 años. Coxalgia bilateral progresiva. Talla 140cm, envergadura 145cm. Tronco corto. Limitación movilidad codos y caderas. Estudios radiológicos: Cuello femoral corto. Pinzamiento e irregularidad del espacio articular en ambas caderas. Se sospecha en ambos hermanos una displasia espondiloepifisaria.

#### Seguimiento:

Paciente 1 intervenido escoliosis. Coxalgia incapacitante. Paciente 2 limitación severa movilidad de articulaciones grandes y dolor severo. Ensanchamiento de articulaciones interfalángicas en ambos.

#### Metodología:

Se realizó secuenciación masiva ("next generation sequencing, NGS") utilizando un panel de genes de displasias esqueléticas (Haloplex, Agilent) y secuenciación en una plataforma MiSeq (Illumina). Los resultados se confirmaron mediante secuenciación Sanger.

#### Resultados:

Se identificaron dos mutaciones en el exón 3 del gen WISP3 en ambos hermanos. Ver figura.

#### Conclusiones:

1. La secuenciación masiva ha permitido la identificación de dos mutaciones en heterocigosis compuesta del gen WISP3 en ambos hermanos, responsables de la displasia pseudoreumatoide progresiva observada en ellos.
2. Mutaciones en WISP3 han sido descritas en ~60 casos con displasia pseudoreumatoide progresiva. Se trata de una artropatía genética inflamatoria/reumatoide-like caracterizada por inicio precoz de síntomas, aparición progresiva de rigidez y dolor articular, deformidad en articulaciones interfalángicas, afectación espinal y talla baja.
3. La artropatía precoz y progresiva unida a talla baja y afectación espondiloepifisaria son las claves diagnósticas de esta enfermedad.

4. El tratamiento se basa en analgesia y prótesis precoz de cadera y rodilla.

#### **P1/d2d3-228**

### **HIPOPLASIA PELO CARTILAGO: A PROPÓSITO DE UN CASO**

*E. Lara Orejas<sup>1</sup>, C. Miranda Cid<sup>1</sup>, M.J. Trujillo Tiebas<sup>2</sup>, J.L. Ruibal Francisco<sup>1</sup>*

*(<sup>1</sup>) Hospital Infanta Cristina, Parla, Madrid. (<sup>2</sup>) Hospital Fundación Jimenez Diaz*

La condrodisplasia metafisaria tipo McKusick o hipoplasia pelo-cartilago, esta incluida dentro de un espectro de enfermedades derivadas de la alteración en el gen RMRP (componente de ARN de la endoribonucleasa procesadora del ARN mitocondrial), dentro de estas enfermedades se incluyen diferentes grados de afectación que van desde la talla baja con displasia metafisaria radiológica, la hipotricosis asociada a displasia metafisaria de huesos largos, hasta el fenotipo más severo de displasia anauxética con displasia metafisaria, epifisaria y vertebral.

El espectro clínico y radiológico de estos pacientes se ha ido incrementado, pese a lo cual el diagnóstico se establece con los hallazgos característicos de esta entidad: talla baja disarmónica de moderada a severa, con talla final de entre 85 y 151cm, extremidades inferiores con fémur y tibia incurvados, falanges cortas y engrosadas, laxitud de ligamentos con característica limitación a la extensión de los codos, pelo fino y sedoso, aumento de las infecciones y alteraciones intestinales.

Presentamos el caso de un paciente remitido a nuestra consulta a los 2.3 años de edad con el diagnóstico de acondroplasia. Embarazo controlado en Rumania, parto a término se desconocen datos antropométricos. Es ingresado para estudio a la semana de vida y diagnosticado de acondroplasia. No refiere enfermedades de interés ni había requerido ingresos previos. En la exploración a los 2,3 años tiene una longitud de 62cm (- 9,6 DE), y un peso de 8620gr (-3,34DE), acortamiento de extremidades con manos toscas, y dedos cortos, no deformidad craneal con escasa cantidad de pelo muy fino y rubio. Se solicita serie ósea donde se observa, huesos de las manos cortos e incurvación de los fémures. Se realiza estudio analítico (hemograma, bioquímica e inmunoglobulinas) con normalidad de los parámetros estudiados. Durante las revisiones periódicas, la velocidad de crecimiento fue adecuada, sin padecer en ningún momento ninguna infección grave ni cuadro de malabsorción intestinal. Ante la sospecha diagnóstica de displasia ósea tipo McKusick se solicita estudio directo del gen RMRP localizado en el bra-

zo corto del cromosoma 9 (locus 9p13.3) donde se observan dos mutaciones en heterocigosis, una duplicación TG [g.96\_97 dupTG] y otra duplicación de 15 nucleótidos [g.-25-11 dupACTACTCTGTGAAGC].

#### **Misceláneas**

#### **P1/d2d3-229**

### **POLIENDOCRINOPATÍA EN PACIENTE CON SÍNDROME DE KEARNS-SAYRE**

*R. Hidalgo Cebrián<sup>1</sup>, E. González Ruiz de León<sup>1</sup>, M. Vázquez López<sup>1</sup>, M. D. Rodríguez Arnao<sup>1</sup>, M.B. Roldán Martín<sup>2</sup>*

*(<sup>1</sup>)H.G.U. Gregorio Marañón, Madrid. (<sup>2</sup>) Hospital Ramón y Cajal, Madrid.*

#### *Introducción:*

El síndrome de Kearns-Sayre es una miopatía ocasionada por deleciones amplias del DNA mitocondrial. Debuta antes de los 20 años y se caracteriza por oftalmoplejia progresiva con retinosis pigmentaria y afectación multisistémica variable, incluyendo miocardiopatía, retraso intelectual, sordera neurosensorial, tubulopatía, patología hematológica y múltiples endocrinopatías: hipoparatiroidismo, diabetes mellitus, déficit de GH, insuficiencia suprarrenal, etc. El fenotipo es amplio y la enfermedad progresa lentamente durante décadas.

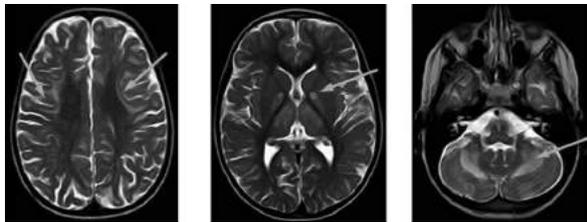
#### *Caso clínico:*

Niño de 8 años con antecedentes en los dos primeros años de vida de trombopenia (descartada etiología autoinmune, hemolítica o aplásica), hipomagnesemia, máculas discrómicas, ptosis palpebral derecha, astenia ocasional e ingresos por deshidratación hiponatrémica en contexto de infecciones. A los 3 años de edad ingresó por vómitos y deshidratación, objetivándose pH 7.23 con bicarbonato 15 mmol/L, sodio 125 mmol/L, glucemia 17 mg/dl con cetonemia 3.4 mmol/L y calcio total 7.4 mg/dl. Fue diagnosticado de insuficiencia suprarrenal (ACTH 673 pg/ml, pico de cortisol tras ACTH 7,38 mcg/dl) e hipoparatiroidismo (PTH indetectable) y se observó candidiasis oral, sospechándose un síndrome poliglandular autoinmune tipo 1. Estudios de autoinmunidad y del gen AIRE negativos. Se realizó seguimiento neurológico con resultados normales para CPK, autoanticuerpos para miastenia gravis, test de tensilón y electromiograma. A los 7 años comenzó a presentar temblor intencional con la escritura, ataxia y ptosis ya bilateral. La RMN evidenció una alteración difusa de señal de sustancia blanca cerebelosa y muy extensa del troncoencéfalo, cambios sugestivos de enfermedad mitocondrial. El estudio genético en sangre del DNA mitocondrial confirmó el diagnóstico de síndrome de Kearns-

Sayre. En la evolución del paciente se ha puesto de manifiesto un retraso madurativo y progresivo estancamiento ponderoestatural, con diagnóstico reciente de déficit de GH. Asocia hipoacusia neurosensorial moderada que ha precisado un implante coclear, hemibloqueo de rama izquierda y ha sido intervenido de la ptosis palpebral. Mantiene tratamiento sustitutivo con hidrocortisona, calcio, calcitriol y magnesio. Los síntomas neurológicos y los hallazgos de la neuroimagen han mejorado con folato, carnitina y coenzima Q.

#### Comentarios:

Las enfermedades mitocondriales presentan afectación de los tejidos con mayor gasto energético. La asociación de múltiples endocrinopatías y síntomas neuromusculares hacen sospechar enfermedades mitocondriales en la infancia.



### P1/d2d3-230 SEGUIMIENTO ENDOCRINOLÓGICO EN NIÑOS SUPERVIVIENTES DE CÁNCER

C. Sánchez González <sup>1</sup>, M. Andrades Toledo <sup>1</sup>, A. Cardeno Morales <sup>1</sup>, E. García García <sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

<sup>(2)</sup>Unidad de gestión de Pediatría. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

#### Introducción:

Los avances en los procedimientos diagnósticos-terapéuticos y el desarrollo de nuevas terapias de soporte han llevado en los últimos años a una mejora en el pronóstico y en la supervivencia de los niños con procesos tumorales, conllevando ésto a su vez, a una serie de secuelas entre las que destacamos los trastornos endocrinos.

#### Objetivos:

Remarcar la importancia de la valoración endocrinológica en los niños supervivientes de neoplasias malignas. Describir las endocrinopatías que se presentan en los primeros años de la evolución tras el tratamiento oncológico.

#### Material y Métodos:

Análisis descriptivo retrospectivo de 48 pacientes diagnosticados de un proceso tumoral y remitidos a una consulta de endocrinología pediátrica, que han recibido tratamiento con quimioterapia o radioterapia. Se analizaron variables de tipo sexo, tumor,

edad al diagnóstico de la patología tumoral, patología endocrina desarrollada, su momento de aparición, y tratamiento primario del tumor.

#### Resultados:

Se incluyen 48 pacientes (24 mujeres) con edad al diagnóstico de la neoplasia de  $6,0 \pm 4,3$  y tiempo de seguimiento de  $6,6 \pm 3,5$  años. El 97.8% recibió quimioterapia, el 72.34 % radioterapia (38.29% en el sistema nervioso central, 14.8 % corporal total, 19,1% otra localización), y el 53.19% cirugía (31.9% del sistema nervioso central, 21.27% de otra localización).

Al año de evolución, sólo 5 pacientes presentaban alguna endocrinopatía, ascendiendo a 18/48 al final del periodo de seguimiento.

Durante el periodo de seguimiento hemos diagnosticado 9 hipogonadismos primarios y 1 secundario, 3 déficits de GH, 4 hipotiroidismos primarios y 2 secundarios, 1 pubertad precoz, 2 insuficiencias suprarrenales primarias y 3 secundarias (dos por corticoterapia y una por megestrol) y una cetoacidosis diabética con posterior evolución a diabetes tipo 1.

#### Conclusiones:

Los niños supervivientes de neoplasias malignas requieren un abordaje multidisciplinario. Son muchas y variadas las endocrinopatías que se presentan en los primeros años de evolución tras el tratamiento oncológico. La evaluación hormonal debe repetirse periódicamente a lo largo de la evolución.

El diagnóstico precoz y la intervención temprana sobre la disfunción endocrina, reducen la morbilidad y mejoran la calidad de vida a largo plazo.

### P1/d2d3-231 ANÁLISIS DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE GINECOMASTIA

M.J. Alcázar Villar, M.J. Rivero Martín, C. Navarro Moreno, M.P. Pérez Segura

Hospital Universitario de Fuenlabrada. Servicio de Pediatría, Fuenlabrada. Madrid

#### Introducción:

La ginecomastia se produce por una alteración transitoria o permanente de la relación andrógenos/estrógenos en varones. La ginecomastia puberal se presenta en aproximadamente la mitad de los adolescentes a una edad promedio de 13 años y persiste durante 6 a 18 meses. Si aparece en niños prepuberales existe mayor riesgo de patología subyacente.

#### Objetivo/Métodos:

Analizar los pacientes con diagnóstico de gineco-

mastia vistos en la consulta de Endocrinología Infantil de nuestro centro.

Realizamos un estudio retrospectivo y analizamos: edad al diagnóstico, estadio puberal, tiempo medio de síntomas, IMC, realización de pruebas complementarias, instauración de tratamiento y evolución (en pacientes tratados y no tratados)

#### Resultados:

40 pacientes fueron diagnosticados de ginecomastia; 12.5% prepuberales y 87.5% con algún grado de desarrollo puberal (25.7% Tanner II, 45.7% Tanner III, 17.2% Tanner IV y 11.4% Tanner V).

Edad media al diagnóstico: 13.03 años en puberales (1.36 DE; rango 10.58-14.75a ) y 7.2 años en prepuberales (1.31DE; rango 5.91-9.16 años).

Tiempo medio de síntomas: 10.4 meses (7.23 DE) en puberales y 2.3 meses (4.78 DE) en prepuberales.

IMC: el 44.4% de pacientes puberales presentaba obesidad y el 22.2% sobrepeso. El 20% de los prepuberales presentaba obesidad. La asociación con lipomastia en puberales era del 100% en los pacientes obesos y sólo del 25% en los pacientes con sobrepeso.

La ginecomastia fue unilateral en el 60% de los prepuberales y el 22.5% de los puberales.

Se realizó analítica (gonadotropinas, testosterona, estradiol, TSH, PRL,  $\beta$ HCG y cariotipo) al 28.6% de los puberales encontrando sólo en tres elevaciones no significativas de PRL. El 11.4% de los pacientes puberales abandonó el seguimiento.

Se instauró tratamiento con tamoxifeno (10mg/12 horas) en 9 pacientes puberales durante 3-9 meses según repuesta. Tiempo medio desde el diagnóstico al inicio del tratamiento: 8.5 meses (5.59 DE).

#### Evolución en Tabla 1.

PACIENTES TRATADOS N=9	Edad dx 12.36 a 1.21 DE	Edad inicio tto 13.08 a 1.37 DE	Tanner inicio tto	IMC	Evolución 3m de tto	Evolución 6m de tto	Tiempo total de tto	Resolución TOTAL / PARCIAL 14.2% / 26.8% (p ns)
1	11.83	13.08	II	P98	Disminución rápida	Estable	6m	Si
2	12.16	13.08	III	P86	Leve mejoría	Estable	6m	Si*
3	13.41	14	V	P79	Disminución	Disminución	9m	Si
4	10.58	11.41	II	P96	Pte evolución	Pendiente	en tto (2 <sup>o</sup> mes)	
5	13	13	IV	P91	Resolución		3m	Si
6	14.08	14.91	III	P82	Disminución	No mejoría	6m	No
7	13.58	15	V	P25	Sin cambios		3m	No
8	11	11.25	II	P97	No mejoría	Mejoría	9m	Si
9	11.66	12	II	P96	Mejoría	Pendiente	en tto (4 <sup>o</sup> mes)	No

\* Mastectomía bilateral a los 13.75 a

La resolución total fue del 14.2% en los pacientes tratados y del 26.8% en los no tratados (p ns).

#### Comentarios:

La mayoría de los pacientes tratados con tamoxifeno consiguieron resolución parcial de la ginecomastia sin encontrar diferencias con los pacientes no tratados.

Los aspectos psicológicos deben tenerse en cuenta a la hora de ofrecer tratamiento farmacológico.

#### P1/d2d3-232

### OSTEOPOROSIS ACTUAL Y CALCIFICACIÓN DE HUESOS HISTÓRICOS DESDE LOS SIGLOS XI Y XII HASTA 45.000 AÑOS ANTES DE CRISTO

A. Ferrández Longás<sup>1</sup>, I. Lorenzo<sup>2</sup>, M. Ruiz-Echarri<sup>3</sup>, C. Rueda<sup>1</sup>, M. Ferrer<sup>4</sup>, J.I. Labarta<sup>4</sup>

<sup>(1)</sup>Fundación Andrea Prader, Zaragoza. <sup>(2)</sup>Dirección General de Patrimonio. Zaragoza. <sup>(3)</sup>Hospital Militar. Zaragoza. <sup>(4)</sup>Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza

#### Introducción:

La Osteoporosis afecta a unos 3,5 millones de españoles y está considerada como una de las actuales pandemias, probablemente ligada, al menos en gran parte, a los hábitos de vida.

#### Objetivo:

Comprobar la calcificación esquelética de antepasados nuestros desde la Edad Media (Siglos XI y XII), hasta 45.000 años antes de Cristo (Paleolítico). Casuística: La Tabla muestra la casuística desde individuos anónimos (a) hasta miembros de Casas Reales (Tumbas de San Juan de la Peña) (b).

#### Metodología:

En los Metacarpianos II, III y IV evaluamos indirectamente la Densidad Mineral Ósea (DMO) midiendo el espesor de las corticales por el sitio más estrecho del hueso, con una lupa graduada en mm/10 (Radiogrametría) en 23 huesos de hombres, 4 de ellos adolescentes y 23 de mujeres todas adultas comparando los valores con datos longitudinales normales. Como el espesor cortical ya no varía a partir de los 16 años en mujeres y 18 años en hombres, hemos tomado estos valores como referencia para edades posteriores. En fémures hemos evaluado la DMO por DEXA en el cuello y el trocánter mayores en 20 huesos de varones y 6 de mujeres, reflejando el Aparato los datos en gráficas de normalidad.

#### Resultados:

Ninguno de los 72 huesos estudiados presentaba Osteoporosis. Al contrario, en la mayoría de los ca-

Tabla. Datos de los individuos estudiados

(a)			
Localización	Sexo	Epoca / Edad	Talla aprox. cm
Cueva de los Moros (Gabasa, Huesca)	H	45.000 a.C. /	---
Cueva de Chaves (Bastarás, Huesca)	H	6.230 a.C. / 50 a.	164 (p 3)
Friás de Albarracín (Teruel)	H	2.150 a.C. / 8 a.	126 (p 25-50)
Balsa de Tamariz (Sta. Engracia, Tauste)	H	1.500 a.C. / 3 a.	105 (p >97)
Balsa de Tamariz (Sta. Engracia, Tauste)	H	1.500 a.C. / 40 a.	159 (p <<3)
Botorrita (Zaragoza)	H	1.000 a.C. / 4 a.	109 (p 90)
Siresa (Huesca)	H	1.000 d.C. / 60 a.	170 (p 10-25)
Corral de Calvo (Luesia, Zaragoza)	M	1.050 d.C. / 21 a.	158 (p 10-25)
Corral de Calvo (Luesia, Zaragoza)	H	1.050 d.C. / 50 a.	170 (p 10-25)
(b)			
San Juan de la Peña, Siglos XI, XII			
Tumba 12	Sexo	Edad	Talla. cm.
Rev Sancho Ramírez	H	61,2 a.	181
Felicia de Roucy (esposa de S.R.)	M	28 a.	153-154
Otras tumbas			
Tumba 1	M	Adulta	
Tumba 2	M	Adulta	
Tumba 11	H	35 a.	172
Tumba 14	H	13-15 a.	158-159
Hijo de Pedro I. murió tras larga enfermedad.		(edad ósea 14 a.)	
Tumba 15	H	17 a.	166-168

---

Los valores estaban en torno o por encima del percentil 50 de referencia, incluso sobrepasando los percentiles superiores. Sólo el 18% de los valores se sitúan en torno o por debajo del percentil 50 y 1 caso de adolescente fallecido tras larga enfermedad, muestra un espesor de la cortical en el percentil 10.

*Conclusiones:*

Este estudio de una población heterogénea pero con la característica común de práctica de ejercicio al aire libre y al sol y una alimentación "natural", no ha mostrado caso alguno de Osteoporosis. Ello permite asegurar lo ya sabido, que unos buenos hábitos de vida previenen la Osteoporosis en un buen nº de casos. Entre todos, familiares en 1er lugar, deberíamos inculcar estos hábitos desde los primeros años de la infancia.

## Autores

## Sesión\*/Día-Nº

A	
<b>Acedo, A.</b>	P1/d2d3-204, P1/d2d3-215
<b>Agirregoitia Fernández, J.</b>	P1/d2d3-024, P1/d2d3-025, P1/d2d3-075, P1/d2d3-159, P1/d2d3-170, P1/d2d3-182, P1/d2d3-210
<b>Agón Banzo, P.J.</b>	P1/d2d3-077, P1/d2d3-099
<b>Aguayo Calcena, A.</b>	P1/d2d3-149, P1/d2d3-150
<b>Aguayo Gredilla, F.J.</b>	P1/d2d3-186
<b>Aguilar Quintero, M.</b>	P1/d2d3-123, P1/d2d3-125
<b>Aguilera García, C.</b>	P1/d2d3-113, P1/d2d3-114
<b>Albisu, M.</b>	O1/d2-007
<b>Alcalde De Alvaré, A.</b>	P1/d2d3-097
<b>Alcázar Villar, M.J.</b>	P1/d2d3-171, P1/d2d3-172, P1/d2d3-231
<b>Alcoba Conde, A.A.</b>	P1/d2d3-123
<b>Alcón Saez, J.</b>	P1/d2d3-050
<b>Alconchel, J.</b>	P1/d2d3-232
<b>Aleixandre Blanquer, F.</b>	P1/d2d3-142
<b>Alija Merillas, M.J.</b>	P1/d2d3-106, P1/d2d3-188
<b>Alonso Blanco, M.</b>	MP1/d2-017, O4/d3-026, PP1/d2-005
<b>Alonso Martín, D.E.</b>	O3/d3-017, O4/d3-026, PP1/d2-005
<b>Alonso, O.</b>	O3/d3-024
<b>Alonso-Graña López-Manteola, S.</b>	P1/d2d3-064
<b>Álvarez-Cuervo Suárez, L.</b>	P1/d2d3-080
<b>Álvarez Gómez, M.A.</b>	MP1/d2-017, O3/d3-017, O3/d3-018
<b>Andrades Toledo, M.</b>	P1/d2d3-083, P1/d2d3-180, P1/d2d3-191, P1/d2d3-230
<b>Andreo Lillo, P.</b>	P1/d2d3-194
<b>Andrés Bartolomé, A.</b>	P1/d2d3-188
<b>Antón Martín, M.</b>	P1/d2d3-131, P1/d2d3-167, P1/d2d3-213
<b>Aragonés Gallego, A.</b>	MP1/d2-010, P1/d2d3-119
<b>Aragonés, Gemma</b>	PP1/d2-002
<b>Aranda Cazón, C.</b>	P1/d2d3-126
<b>Araújo-Vilar, D.</b>	M2/d3-002
<b>Ardanuy Pizarro, A.V.</b>	P1/d2d3-069, P1/d2d3-156, P1/d2d3-206
<b>Arenas Bermúdez, C.</b>	P1/d2d3-058, P1/d2d3-081
<b>Argente Oliver, J.</b>	M2/d3-003, O1/d2-003, O2/d2-012, O2/d2-014, O2/d2-015, O2/d2-016, P1/d2d3-094, P1/d2d3-109, P1/d2d3-111, P1/d2d3-121, P1/d2d3-127, PP1/d2-003
<b>Argente-Arizón, P.</b>	O2/d2-015, P1/d2d3-127, PP1/d2-003
<b>Ariza Jiménez, A.B.</b>	P1/d2d3-031, P1/d2d3-073, P1/d2d3-074, P1/d2d3-175
<b>Arjona Villanueva, D.</b>	MP1/d2-010
<b>Arqued Navaz, M.</b>	P1/d2d3-114
<b>Arráez Monllor, M.</b>	O3/d3-020
<b>Arriba Muñoz A, De</b>	P1/d2d3-037
<b>Arrieta Elorza, M.</b>	P1/d2d3-186
<b>Arriola Pereda, G.</b>	P1/d2d3-106
<b>Arrontes Caballero, E.</b>	P1/d2d3-132
<b>Arroyo Díez, F.J.</b>	P1/d2d3-060
<b>Artola Aizalde, E.</b>	P1/d2d3-044, P1/d2d3-165, P1/d2d3-192
<b>Asencio Marchante, M.J.</b>	P1/d2d3-100
<b>Asín Lafuente, J.</b>	P1/d2d3-105
<b>Audí Parera, L.</b>	E1/d2-001, O1/d2-007, O2/d2-010, P1/d2d3-049, P1/d2d3-206
<b>Aurensanz Clemente, E.</b>	MP1/d2-011
B	
<b>Bahillo Curieses, M.P.</b>	MP1/d2-013, O2/d2-011, O3/d3-022, P1/d2d3-023, P1/d2d3-030, P1/d2d3-041, P1/d2d3-077, P1/d2d3-099
<b>Ballester Herrera, M.J.</b>	P1/d2d3-087, P1/d2d3-143, P1/d2d3-162, P1/d2d3-208
<b>Baquero Montoya, C.</b>	P1/d2d3-218
<b>Barasoain Millan, A.</b>	P1/d2d3-189
<b>Barbetti, F.</b>	P1/d2d3-094
<b>Bárcena Rouse, N.</b>	P1/d2d3-070, P1/d2d3-205
<b>Barquiel, B.</b>	O3/d3-023
<b>Barreda Bonis, C.</b>	O2/d2-009, O3/d3-022, O4/d3-025, O4/d3-032, P1/d2d3-032, P1/d2d3-092, P1/d2d3-098, P1/d2d3-139, P1/d2d3-168, P1/d2d3-189, P1/d2d3-202
<b>Barreiro Conde, J.</b>	C3/d3-001, P1/d2d3-048, P1/d2d3-061, P1/d2d3-063, P1/d2d3-084, P1/d2d3-135, P1/d2d3-221, PP1/d2-001
<b>Barrio Castellanos, R.</b>	MP1/d2-014, MP1/d2-017, O3/d3-017, O3/d3-018, O4/d3-026, P1/d2d3-168, PP1/d2-005
<b>Barrionuevo Porras, J.L.</b>	P1/d2d3-190
<b>Barrios Díez, M.</b>	P1/d2d3-129
<b>Barrios, V.</b>	O2/d2-016, P1/d2d3-111
<b>Barros, F.</b>	P1/d2d3-221, PP1/d2-001
<b>Bartucci, A.</b>	O2/d2-016, P1/d2d3-111
<b>Bassols Casadevall, J.</b>	O1/d2-004, O2/d2-013, P1/d2d3-108, P1/d2d3-110, PP1/d2-002, PP1/d2-004
<b>Bautista Mezquita, B.</b>	P1/d2d3-062, P1/d2d3-145
<b>Beato Merino, M.</b>	P1/d2d3-189
<b>Bedoya Carpente, J.</b>	P1/d2d3-113
<b>Beisti Ortego, A.</b>	O1/d2-006, O1/d2-008, P1/d2d3-085
<b>Bel Comós, J.</b>	O1/d2-002, P1/d2d3-054,

\*C=Conferencia, M=Mesa redonda, E=Reunión con el experto, O=Oral, P=Póster, MP=Póster exposición oral, PP=Póster Premiado

- Belinchón Martínez, A.** P1/d2d3-089, P1/d2d3-185  
O2/d2-009, P1/d2d3-032,  
P1/d2d3-196, P1/d2d3-199  
P1/d2d3-111
- Bello, C.**
- Benito Sanz, S.** MP1/d2-012, O2/d2-009
- Berghezan Suárez, A.** P1/d2d3-119
- Bermejo Arrieta, R.** P1/d2d3-068
- Bermúdez De La Vega, J.A.** P1/d2d3-067, P1/d2d3-197
- Bernal, J.** O3/d3-024, P1/d2d3-142
- Berrade Zubiri, S.** E1/d2-002, PP1/d2-008
- Bertholt Zuber, L.** P1/d2d3-045, P1/d2d3-046,  
P1/d2d3-051, P1/d2d3-112
- Bezanilla López, C.** MP1/d2-012, P1/d2d3-027,  
P1/d2d3-151, P1/d2d3-177,  
P1/d2d3-201
- Bilbao Gassó, L.** P1/d2d3-055, P1/d2d3-195
- Bilbao Sustacha, J.A.** P1/d2d3-129
- Blanco Barrio, A.** MP1/d2-013, O2/d2-011,  
P1/d2d3-041  
P1/d2d3-058
- Blanco Muñoz, M.** P1/d2d3-122
- Blanes Segura, S.** P1/d2d3-118, P1/d2d3-152
- Blarduni Cardón, E.** P1/d2d3-142
- Blasco, L.** P1/d2d3-021
- Blumenfeld, J.** P1/d2d3-158
- Bonillo Perales, A.** P1/d2d3-026, P1/d2d3-029
- Borrás Martínez, A.** O2/d2-010, P1/d2d3-021,  
P1/d2d3-034, P1/d2d3-049
- Borrás Pérez, M.V.** P1/d2d3-037, P1/d2d3-039  
P1/d2d3-021, P1/d2d3-034  
P1/d2d3-062, P1/d2d3-145
- Bosch Muñoz, J.** MP1/d2-011
- Bosch, J.** MP1/d2-011, O1/d2-005,  
P1/d2d3-113, P1/d2d3-114,  
P1/d2d3-218
- Bote Mohedano, J.** P1/d2d3-218
- Bovo, V.** P1/d2d3-100
- Bueno Lozano, G.** P1/d2d3-100
- Bueno Martínez, I.** P1/d2d3-100
- Buj, A.** P1/d2d3-100
- Burgaya Subirana, S.** P1/d2d3-055, P1/d2d3-195
- Bustamante Liñan, M.C.** P1/d2d3-163
- Campos Martorell, A.** MP1/d2-020, P1/d2d3-028,  
P1/d2d3-124, P1/d2d3-179,  
PP1/d2-006
- Campos, A.** O1/d2-002
- Campos, J.A.** O3/d3-024
- Cancela Muñoz, V.** P1/d2d3-165
- Candenas Arroyo, M.** MP1/d2-016
- Cañar Parra, G.** P1/d2d3-170
- Cañete Estrada, M.D.** P1/d2d3-115
- Cañete Estrada, R.** O1/d2-001, O1/d2-003,  
O2/d2-012, P1/d2d3-037,  
P1/d2d3-115, P1/d2d3-123,  
P1/d2d3-125, P1/d2d3-160
- Cañete Vázquez, M.D.** O1/d2-001, P1/d2d3-123,  
P1/d2d3-125
- Carballeira González, I.** P1/d2d3-043
- Carcavilla Urquí, A.J.** MP1/d2-010, MP1/d2-014,  
P1/d2d3-119, P1/d2d3-215
- Carceller Benito, F.** P1/d2d3-181
- Cárdenas, E.** M1/d2-003
- Cardeno Morales, A.** P1/d2d3-083, P1/d2d3-191,  
P1/d2d3-206, P1/d2d3-230
- Cardona Barberan, M.A.** P1/d2d3-117, P1/d2d3-174
- Carlos Silla, J.** O4/d3-032
- Carpena Lucas, P.** MP1/d2-019
- Carrascosa Lezcano, A.** MP1/d2-020, O1/d2-002,  
P1/d2d3-028, P1/d2d3-116,  
P1/d2d3-124, P1/d2d3-179,  
PP1/d2-006
- Carratalá Marco, F.** P1/d2d3-194
- Carreras Badosa, G.** O1/d2-004, O2/d2-013,  
P1/d2d3-108, P1/d2d3-110,  
PP1/d2-004
- Carretto, F.** P1/d2d3-185
- Casano-Sancho, P.** P1/d2d3-022
- Casanueva, F.** M2/d3-002
- Castaño González, L.** MP1/d2-018, P1/d2d3-095,  
P1/d2d3-096, P1/d2d3-149,  
P1/d2d3-150
- Castaño Vicente, C.** P1/d2d3-212
- Castellano Matamoros, A.** P1/d2d3-068
- Castellano Pérez, J.L.** P1/d2d3-131, P1/d2d3-167,  
P1/d2d3-213
- Castilla, A.** MP1/d2-016
- Castro Resende, E.** P1/d2d3-084, P1/d2d3-147
- Castro, A.** M2/d3-002
- Castro-Feijóo, L.** C3/d3-001, O1/d2-003,  
O2/d2-012, P1/d2d3-048,  
P1/d2d3-113, P1/d2d3-135,  
P1/d2d3-221, PP1/d2-001
- Català Puigbó, M.** P1/d2d3-049
- Caudevilla Lafuente, P.** O1/d2-008
- Caviola Mutazzi, E.** O3/d3-020
- Cemeli Cano, M.** O4/d3-029, P1/d2d3-183,  
P1/d2d3-184
- Ceñal González-Fierro, M.J.** P1/d2d3-082
- Cepedano Dans, A.** P1/d2d3-061, P1/d2d3-063
- Cerdan Oncala, S.** P1/d2d3-090, P1/d2d3-198
- Cereijo, R.** P1/d2d3-128
- Chamorro Martín, J.L.** P1/d2d3-061, P1/d2d3-063,  
P1/d2d3-200
- Chávez Monzón, M.D.** MP1/d2-020

## C

- Caballero Fernández, E.** P1/d2d3-059, P1/d2d3-064
- Caballero Villarraso, J.** P1/d2d3-123, P1/d2d3-125
- Cabanas Rodríguez, P.** C3/d3-001, P1/d2d3-037,  
P1/d2d3-048, P1/d2d3-061,  
P1/d2d3-063, P1/d2d3-135,  
P1/d2d3-221, PP1/d2-001
- Cabedo Albiol, J.L.** P1/d2d3-129
- Cabrinety Pérez, N.** O1/d2-002
- Cabrinety, N.** P1/d2d3-034
- Caimari, M.** P1/d2d3-021
- Caixàs Pedregosa, A.** O4/d3-031
- Calero Polanco, A.** MP1/d2-011
- Calvo Naharro, L.** O4/d3-031, P1/d2d3-026,  
P1/d2d3-029
- Calvo Rigual, F.** MP1/d2-019, P1/d2d3-142
- Calzada Barrena, J.** P1/d2d3-118
- Campillo Bernues, C.** P1/d2d3-129
- Campos Barros, A.** O2/d2-009, O2/d2-010,  
O3/d3-020, O3/d3-021,  
O4/d3-032, P1/d2d3-030,  
P1/d2d3-049, P1/d2d3-051,  
P1/d2d3-092

- Chicano Marín, F.J.** P1/d2d3-133, P1/d2d3-134  
**Chowen, J.A.** M2/d3-003, O2/d2-014, O2/d2-015, PP1/d2-003
- Chueca Guindulain, M.** E1/d2-002, PP1/d2-008  
**Cid París, E.** P1/d2d3-106  
**Clemente León, M.** MP1/d2-020, O1/d2-007, P1/d2d3-028, P1/d2d3-124, P1/d2d3-179, PP1/d2-006
- Climent Alcalá, F.J.** P1/d2d3-098  
**Cliville Pages, R.** P1/d2d3-129  
**Closa Monasterolo, R.** P1/d2d3-040  
**Colino, E.** O3/d3-018, P1/d2d3-094  
**Conde Barreiro, S.** O1/d2-005, P1/d2d3-085, P1/d2d3-224
- Congost Marín, S.** O4/d3-030  
**Corripio Collado, R.** O1/d2-003, O2/d2-012, O4/d3-031, P1/d2d3-021, P1/d2d3-026, P1/d2d3-029, P1/d2d3-034
- Costa Ramírez, A.** P1/d2d3-138  
**Crespo Valderrábano, L.** P1/d2d3-214  
**Cristina Mínguez, A.** P1/d2d3-052, P1/d2d3-053  
**Cruz Rojo, J.** O2/d2-010, P1/d2d3-024, P1/d2d3-025, P1/d2d3-075, P1/d2d3-159, P1/d2d3-170, P1/d2d3-182, P1/d2d3-210
- Cuñat Romero, A.** P1/d2d3-219  
**Cusco Fernández, M.J.** P1/d2d3-225
- D**
- Dattani, M.T.** O4/d3-027  
**De Arriba Muñoz, A.** O1/d2-002, O1/d2-008, O4/d3-029, O4/d3-030, P1/d2d3-038, P1/d2d3-105, P1/d2d3-183, P1/d2d3-184, P1/d2d3-232
- De Francisco Ruiz, M.** P1/d2d3-105  
**De La Cruz Moreno, J.** P1/d2d3-042, P1/d2d3-058, P1/d2d3-081
- De La Cuesta López, A.** P1/d2d3-059  
**De La Flor Crespo, M.** P1/d2d3-225  
**De La Fuente Martín, E.** O2/d2-014, P1/d2d3-127, PP1/d2-003
- De La Torre Santos, Sl.** MP1/d2-013, O2/d2-011, P1/d2d3-041
- De La Torre, C.** P1/d2d3-199  
**De Mingo Alemany, C.** P1/d2d3-021, P1/d2d3-136, P1/d2d3-142, P1/d2d3-153
- De Murcia Lemauviel, S.** P1/d2d3-187, P1/d2d3-209  
**De Paz Fernández, J.A.** MP1/d2-015, P1/d2d3-102  
**De Pedro, S.** P1/d2d3-054  
**De Sotto Martín, D.** O2/d2-010  
**De Toro Codes, M.** P1/d2d3-042, P1/d2d3-058, P1/d2d3-081
- De Torres, M.L.** P1/d2d3-199  
**Del Castillo Villaescusa, C.** P1/d2d3-157  
**Del Hoyo Moracho, M.** P1/d2d3-035, P1/d2d3-036  
**Del Pozo, A.** O2/d2-009, O4/d3-032, P1/d2d3-227
- Delgado Pecellín, I.** O3/d3-019  
**Díaz Fernández, P.** P1/d2d3-071, P1/d2d3-101  
**Díaz Moro, A.** MP1/d2-015, P1/d2d3-102  
**Díaz Roldán, F.** O1/d2-004, P1/d2d3-108, PP1/d2-004
- Díaz Silva, M.** P1/d2d3-128, PP1/d2-002  
**Díaz Soto, G.** P1/d2d3-099  
**Díaz, F.** O2/d2-014, O2/d2-015, P1/d2d3-127
- Diez López, I.** P1/d2d3-035, P1/d2d3-036, P1/d2d3-037, P1/d2d3-044, P1/d2d3-052, P1/d2d3-053, P1/d2d3-057, P1/d2d3-076, P1/d2d3-088, P1/d2d3-192
- Díez Lorenzo, M.P.** P1/d2d3-133, P1/d2d3-134  
**Domenech Terricabras, P.** P1/d2d3-120, P1/d2d3-138  
**Domingo Miro, X.** P1/d2d3-068  
**Domingo Triadó, I.** P1/d2d3-050  
**Domínguez Cajal, M.** P1/d2d3-224  
**Domínguez García, A.** P1/d2d3-059, P1/d2d3-064  
**Domínguez Hidalgo, L.** P1/d2d3-033, P1/d2d3-148  
**Domínguez Manzano, P.** P1/d2d3-062  
**Domínguez Quintero, M.L.** P1/d2d3-163  
**Donate Legaz, J.M.** P1/d2d3-187, P1/d2d3-209  
**Dorca Vila, J.** P1/d2d3-195  
**Doyle Sánchez, M.** P1/d2d3-090, P1/d2d3-198  
**Duat Rodríguez, A.** P1/d2d3-080  
**Dueñas Disotuar, Y.** P1/d2d3-131  
**Dulín Íñiguez, E.** P1/d2d3-203
- E**
- Elorza Alvarez, I** PP1/d2-006  
**Enes Romero, P.** O3/d3-018  
**Escobosa Sánchez, O.** P1/d2d3-175  
**Escolà Llop, M.** P1/d2d3-040, P1/d2d3-117, P1/d2d3-174
- Escribano Subias, J.** P1/d2d3-129  
**Escribano, A.** O1/d2-003, O2/d2-012, O3/d3-023
- Escrivá, L.** P1/d2d3-142  
**Espadas Maciá, D.** P1/d2d3-122, P1/d2d3-212  
**Esparza, E.** P1/d2d3-121  
**Espino, R.** O1/d2-003, O2/d2-012, P1/d2d3-034
- Esteva Nuto, N.** P1/d2d3-138  
**Estévez Abad, K.** P1/d2d3-022  
**Eunide Gourdet, M.** P1/d2d3-143  
**Ezquieta Zubicaray, B.** MP1/d2-014, O4/d3-025, P1/d2d3-030, P1/d2d3-202, P1/d2d3-203, P1/d2d3-204, P1/d2d3-215
- F**
- Faci Alcalde, E.** MP1/d2-011  
**Falero Gallego, M.P.** P1/d2d3-160  
**Fariña, P.** P1/d2d3-061, P1/d2d3-063  
**Faus Pérez, A.** P1/d2d3-157  
**Feliu Rovira, A.** P1/d2d3-129  
**Fenollar Cortes, M.** P1/d2d3-126  
**Fernández Cancio, M.** E1/d2-001, P1/d2d3-028, P1/d2d3-049, P1/d2d3-206
- Fernández Castro, A.I.** P1/d2d3-193  
**Fernández Fernández, M.** P1/d2d3-086  
**Fernández Maseda, M.A.** P1/d2d3-119  
**Fernández Prieto, R.** P1/d2d3-043  
**Fernández Ramos, C.** P1/d2d3-044, P1/d2d3-130, P1/d2d3-186

- Fernández Romero, E.** P1/d2d3-067  
**Fernández Toral, J.** P1/d2d3-193  
**Fernández Viseras, I.P.** P1/d2d3-103, P1/d2d3-104  
**Fernández, J.** P1/d2d3-034  
**Fernández-Somoano, A.** MP1/d2-016  
**Ferrández Longás, A.** O1/d2-002, P1/d2d3-038, P1/d2d3-105, P1/d2d3-232  
**Ferreras, R.** P1/d2d3-116  
**Ferrer Costa, R.** O1/d2-002, O1/d2-005, O1/d2-006, O1/d2-008, O4/d3-029, O4/d3-030, P1/d2d3-071, P1/d2d3-085, P1/d2d3-101, P1/d2d3-183, P1/d2d3-184  
**Ferrer Lozano, M.** P1/d2d3-034  
**Ferrer, M.** P1/d2d3-021, P1/d2d3-232  
**Ferreira, M.** P1/d2d3-147  
**Figueira Abreu, S.** P1/d2d3-099  
**Figueroa Ospina, L.M.** P1/d2d3-107  
**Floristán Resa, P.** P1/d2d3-219  
**Fornés Vivas, R.** O2/d2-015  
**Frago, L.M.** P1/d2d3-056  
**Fraile Astorga, G.** P1/d2d3-112  
**Freijo Martín, M.C.** O2/d2-015  
**Freire Fernández-Regatillo, A.** P1/d2d3-213  
**Fresán Ruiz, E.** P1/d2d3-060  
**Fuentes Bolaños, N.A.** P1/d2d3-047  
**Fuentes Castelló, MA** P1/d2d3-142  
**Fuentes, M.A.** O1/d2-008, P1/d2d3-101  
**Fuertes Rodrigo, C.**
- G**
- Gabau Vila, E.** O4/d3-031  
**Galar Senar, M.** P1/d2d3-118  
**Galera Martínez, R.** P1/d2d3-158  
**Galicia Poblet, G.** P1/d2d3-106  
**Gallego Gómez, M.** O2/d2-010, P1/d2d3-024, P1/d2d3-025, P1/d2d3-075, P1/d2d3-159, P1/d2d3-170, P1/d2d3-182, P1/d2d3-210, PP1/d2-007  
**Gallego-Escuredo, J.M.** P1/d2d3-128  
**Galo, B.L.** P1/d2d3-179  
**Garagorri Otero, J.M.** MP1/d2-011, P1/d2d3-114  
**García Algar, O.** P1/d2d3-116  
**García Amorín, Z.A.** P1/d2d3-164  
**García Barcina, M.J.** P1/d2d3-130  
**García Bermejo, A.** P1/d2d3-033, P1/d2d3-148  
**García Blanes, C.** P1/d2d3-050  
**García Cáceres, C.** O2/d2-014  
**García Cuartero, B.** O2/d2-010, P1/d2d3-086  
**García Escobar, I.** P1/d2d3-158  
**García Fuentes, E.** P1/d2d3-078  
**García García, E.** P1/d2d3-083, P1/d2d3-156, P1/d2d3-158, P1/d2d3-178, P1/d2d3-180, P1/d2d3-191, P1/d2d3-206, P1/d2d3-230  
**García Lop, J.** P1/d2d3-129  
**García Miñaur, S.** O2/d2-010, O4/d3-032, P1/d2d3-032, P1/d2d3-215, P1/d2d3-223, PP1/d2-007  
**García Morín, M.** P1/d2d3-211  
**García Pascual, L.** P1/d2d3-154  
**García Sánchez, M.** P1/d2d3-042, P1/d2d3-058, P1/d2d3-081  
**García Serrano, E.** O2/d2-011, P1/d2d3-023  
**García Soblechero, E.** P1/d2d3-163  
**García Vargas, M.** O1/d2-002  
**García Villaescusa, L.** P1/d2d3-090, P1/d2d3-198  
**García, M.** O1/d2-007, P1/d2d3-168  
**García, R.** P1/d2d3-063, P1/d2d3-129  
**García-Guereta, S.** PP1/d2-007  
**Garmendia Elizalde, M.** P1/d2d3-052, P1/d2d3-053, P1/d2d3-057  
**Garriga Badía, M.** P1/d2d3-195  
**Garza Espí, A.** P1/d2d3-101  
**Garzón Lorenzo, L.** O2/d2-010, P1/d2d3-024, P1/d2d3-025, P1/d2d3-075, P1/d2d3-159, P1/d2d3-170, P1/d2d3-182, P1/d2d3-210, PP1/d2-007  
**Gea, J.M.** P1/d2d3-142  
**Genaró Jornet, P.** P1/d2d3-117, P1/d2d3-174  
**Geronés Domingo, L.** P1/d2d3-124  
**Gibert Masriera, C.** P1/d2d3-195  
**Gil Campos, M.** P1/d2d3-113  
**Gil Hernández, A.** P1/d2d3-113  
**Gil Rivas, M.T.** MP1/d2-013, P1/d2d3-023, P1/d2d3-041  
**Gimeno Pita, P.** P1/d2d3-132  
**Giralt Muiña, P.** P1/d2d3-087  
**Gispert Saüch, M.** P1/d2d3-108  
**Golmayo Gaztelu, L.** P1/d2d3-169  
**Gomà Brufau, A.R.** P1/d2d3-039  
**Gómez De Segura Lorente, R.** P1/d2d3-035, P1/d2d3-036  
**Gómez Gila, A.** O3/d3-019, O3/d3-024, P1/d2d3-065, P1/d2d3-069, P1/d2d3-072  
**Gómez Núñez, A.** O2/d2-010, O3/d3-020, O3/d3-021, P1/d2d3-049, P1/d2d3-092  
**Gomez Pereda, R.** P1/d2d3-232  
**Gómez-Chaparro Moreno, JI** O1/d2-001  
**Gómez-Pastrana Durán, D.** P1/d2d3-104  
**González Casado, I.** MP1/d2-014, O1/d2-002, O1/d2-007, O2/d2-009, O2/d2-010, O3/d3-021, O3/d3-022, O3/d3-023, O4/d3-025, O4/d3-032, P1/d2d3-032, P1/d2d3-092, P1/d2d3-098, P1/d2d3-139, P1/d2d3-168, P1/d2d3-181, P1/d2d3-189, P1/d2d3-196, P1/d2d3-202, P1/d2d3-223, P1/d2d3-226, PP1/d2-007  
**González Castillo, M.L.** P1/d2d3-090, P1/d2d3-198  
**González Díaz, J.P.** P1/d2d3-131, P1/d2d3-167, P1/d2d3-213  
**González Fernández, A.** P1/d2d3-080, P1/d2d3-133, P1/d2d3-134, P1/d2d3-135  
**González García, P.** P1/d2d3-114  
**González González, A.** P1/d2d3-160  
**González Iglesias, M.J.** P1/d2d3-132

- González Ildefonso, P.** O2/d2-011, P1/d2d3-023  
**González Jimeno, A.** P1/d2d3-033, P1/d2d3-148  
**González Lestón, D.** P1/d2d3-200  
**González Oliva, E.** P1/d2d3-142  
**González Pelegrín, B.** O1/d2-005, P1/d2d3-085  
**González Ruiz De León, E.** P1/d2d3-152, P1/d2d3-173, P1/d2d3-216, P1/d2d3-217, P1/d2d3-229  
**González Sánchez, E.J.** P1/d2d3-133, P1/d2d3-134  
**González Vergaz, A.** O2/d2-010, P1/d2d3-086  
**González, P.** O4/d3-028  
**Gourdet, M.E.** P1/d2d3-087, P1/d2d3-162, P1/d2d3-208  
**Granada Ybern, M.L.** P1/d2d3-054, P1/d2d3-089, P1/d2d3-185  
**Granado, M.** O2/d2-014  
**Grasso, V.** P1/d2d3-094  
**Grau Fernández, M.** P1/d2d3-220  
**Grau Montero, S.** P1/d2d3-220  
**Grau, G.** E2/d3-001, O3/d3-022, P1/d2d3-044, P1/d2d3-070, P1/d2d3-079, P1/d2d3-146, P1/d2d3-192, P1/d2d3-205  
**Grupo Catalán de Endocrinología Pediátrica** P1/d2d3-026  
**Grupo Colaborativo GH-RAST** O1/d2-002  
**Grupo de Trabajo de Endocrinología Pediátrica de Castilla y León** O2/d2-011  
**Grupo de Trabajo PEG de la SEEP** P1/d2d3-037, P1/d2d3-037  
**Grupo Español para el estudio de la Resistencia a las Hormonas Tiroideas** P1/d2d3-149, P1/d2d3-150  
**Grupo Galego para o Estudo da Diabete Infantoxuvenil-Pediagal** P1/d2d3-063  
**Grupo Nutrición y Obesidad** P1/d2d3-035, P1/d2d3-036  
**Guardia Ortega, JM.** O3/d3-020  
**Güemes Heras, I.** P1/d2d3-219  
**Güemes Hidalgo, M.** O4/d3-027  
**Guerrero Fernández, J.** O3/d3-021, O4/d3-025, P1/d2d3-032, P1/d2d3-092, P1/d2d3-098, P1/d2d3-139, P1/d2d3-181, P1/d2d3-189, P1/d2d3-202, P1/d2d3-223, P1/d2d3-226, PP1/d2-007  
**Guerrero López, M.C.** P1/d2d3-202  
**Guerrero, P.** P1/d2d3-063  
**Guillén Navarro, E.** MP1/d2-014  
**Guillín-Amarelle, C.** M2/d3-002  
**Gussinye Canadell, M.** MP1/d2-020  
**Gutiérrez Aguilar, G.** P1/d2d3-103  
**Gutierrez Macías, A.** O1/d2-002
- H**
- Hawkins Solís, M.M.** P1/d2d3-037, P1/d2d3-097  
**Hawkins, F.** P1/d2d3-111  
**Heath, K.E.** MP1/d2-012, O2/d2-009, O4/d3-032, P1/d2d3-032, P1/d2d3-196, P1/d2d3-199, P1/d2d3-227  
**Hedrerá Fernández, A.** P1/d2d3-056  
**Heras Sánchez, E.** P1/d2d3-027, P1/d2d3-151  
**Heredia Ramírez, C.E.** PP1/d2-001  
**Hermoso López, M.F.** MP1/d2-013, O1/d2-002, P1/d2d3-023, P1/d2d3-030, P1/d2d3-041, P1/d2d3-077, P1/d2d3-099  
**Hernández Cerceño, M.** O2/d2-011, P1/d2d3-023  
**Hernández González, A.** P1/d2d3-066  
**Hernandez Sanjuan, I.** P1/d2d3-093  
**Hernando Jiménez, V.** P1/d2d3-180  
**Hernando Mayor, J.C.** P1/d2d3-056, P1/d2d3-214  
**Herraiz Gastesi, G.** P1/d2d3-114, P1/d2d3-218  
**Herranz Cecilia, A.** PP1/d2-007  
**Herreo Espinet, J.** O2/d2-012  
**Herrera López, M.** MP1/d2-010  
**Herrero Espinet, F.J.** O1/d2-003  
**Hervás, K.** P1/d2d3-142  
**Hidalgo Cebrián, R.** P1/d2d3-152, P1/d2d3-173, P1/d2d3-203, P1/d2d3-216, P1/d2d3-217, P1/d2d3-229  
**Hierro Llanillo, L.** P1/d2d3-139  
**Hisado Oliva, A.** O2/d2-009  
**Hoyos Gurrea, R.** P1/d2d3-190  
**Huidobro Fernández, B.** P1/d2d3-193
- I**
- Ibáñez Toda, L.** O1/d2-002, O1/d2-004, O2/d2-013, P1/d2d3-022, P1/d2d3-037, P1/d2d3-100, P1/d2d3-108, P1/d2d3-110, P1/d2d3-128, PP1/d2-002, PP1/d2-004  
**Ibáñez, K.** O4/d3-032  
**Ibarratxe Guerediaga, D.** P1/d2d3-129  
**Iglesias Blázquez, C.** MP1/d2-015, P1/d2d3-102  
**Iglesias, A.** O1/d2-007, O3/d3-022, O3/d3-024  
**Iglesias, J.** P1/d2d3-129  
**Illan Ramos, M.** P1/d2d3-126  
**Ingles Torres, E.Q.** P1/d2d3-209  
**Iparraguirre Rodríguez, S.** P1/d2d3-118  
**Irureta Uria, A.** P1/d2d3-165  
**Izquierdo Alvarez, S.** O1/d2-008  
**Izquierdo López, L.** MP1/d2-012
- J**
- Jaureguizar Monereo, E.** P1/d2d3-196  
**Jiménez Candel, M.** MP1/d2-019  
**Jiménez Crespo, B.** P1/d2d3-091, P1/d2d3-163  
**Jiménez Gómez, G.** P1/d2d3-140  
**Jiménez Martínez, J.** P1/d2d3-225  
**Jiménez Salas, M.** P1/d2d3-129  
**Juste Ruiz, M.** P1/d2d3-155, P1/d2d3-194  
**Justo Vaquero, P.** P1/d2d3-030
- K**
- Kalbouza, S.** P1/d2d3-153
- L**
- Labarta Aizpún, J.I.** O1/d2-002, O1/d2-003, O1/d2-008, O2/d2-012,

- O4/d3-029, O4/d3-030,  
P1/d2d3-021, P1/d2d3-034,  
P1/d2d3-038, P1/d2d3-101,  
P1/d2d3-105, P1/d2d3-183,  
P1/d2d3-184, P1/d2d3-224,  
P1/d2d3-232
- Labra Álvarez, R.** P1/d2d3-161, P1/d2d3-164
- Lacámara Ormaechea, N.** O3/d3-023, P1/d2d3-094
- Lalaguna Mallada, P.** P1/d2d3-224
- Lapunzina Badía, P.** MP1/d2-014, O4/d3-032,  
P1/d2d3-226
- Lara Orejas, E.** P1/d2d3-137, P1/d2d3-228
- Laredo, M.** P1/d2d3-221
- Latorre, M.** P1/d2d3-114
- Latre Gorbe, C.** P1/d2d3-022
- Lázaro Lázaro, P.** P1/d2d3-061
- Lázaro Ramos, J.** O4/d3-028, P1/d2d3-207
- Lázaro, P.** P1/d2d3-063
- Leal Cerro, A.** M1/d2-002
- Leal Valencia, F.** P1/d2d3-022
- Lechuga Sancho, A.M.** MP1/d2-018, P1/d2d3-021,  
P1/d2d3-095, P1/d2d3-140
- Lecumberri, B.** P1/d2d3-168
- Leis Trabazo, M.R.** P1/d2d3-113, P1/d2d3-114,  
P1/d2d3-221
- Leiva Gea, I.** P1/d2d3-031, P1/d2d3-073,  
P1/d2d3-074, P1/d2d3-078,  
P1/d2d3-175
- Lejona Martínez De  
Lecea, B.** P1/d2d3-130
- León Cariñena, S.** P1/d2d3-021, P1/d2d3-136,  
P1/d2d3-142, P1/d2d3-153
- Lerma, S.** P1/d2d3-121
- Lizarralde Atristain, E.** P1/d2d3-079, P1/d2d3-146,  
P1/d2d3-205
- Llácer, M.** P1/d2d3-142
- Llaneza Martín, A.** P1/d2d3-176
- Llorente Torres, A.** P1/d2d3-161, P1/d2d3-164
- Llort Sales, A.** P1/d2d3-179
- Loidi Fernández, L.** P1/d2d3-084, P1/d2d3-119,  
P1/d2d3-221
- López Almaraz, R.** P1/d2d3-167, P1/d2d3-213
- López Andrés, N.** P1/d2d3-071, P1/d2d3-106,  
P1/d2d3-188
- López Barea, JI** O1/d2-001
- López Bermejo, A.** O1/d2-004, O2/d2-013,  
P1/d2d3-108, P1/d2d3-110,  
PP1/d2-002, PP1/d2-004
- López Capapé, M.** P1/d2d3-225
- López De Aguilera Ibizate, A.** P1/d2d3-120
- López De Lara, D.** P1/d2d3-126, P1/d2d3-176
- López García, M.J.** P1/d2d3-122, P1/d2d3-131,  
P1/d2d3-142, P1/d2d3-212
- López González, M.** P1/d2d3-156, P1/d2d3-178,  
P1/d2d3-180
- López López, C.M.** P1/d2d3-143, P1/d2d3-162,  
P1/d2d3-208
- López Mendoza, S.** P1/d2d3-141
- López Moreira, O.** P1/d2d3-197
- López Moreira, O.M.** P1/d2d3-067
- López Ortego, C.** P1/d2d3-080
- López Picado, A.** P1/d2d3-057
- López Sampalo, A.** P1/d2d3-140
- López Sigüero, J.P.** E2/d3-002, MP1/d2-014,  
O1/d2-002, P1/d2d3-021,  
P1/d2d3-031, P1/d2d3-034,  
P1/d2d3-073, P1/d2d3-074,  
P1/d2d3-078, P1/d2d3-166,  
P1/d2d3-175, P1/d2d3-204
- López Úbeda, M.** O1/d2-008, O4/d3-029,  
P1/d2d3-183, P1/d2d3-184  
P1/d2d3-199
- López, A.** O1/d2-002
- Loranca Marañes, M.** P1/d2d3-035, P1/d2d3-036,  
P1/d2d3-052, P1/d2d3-053,  
P1/d2d3-076, P1/d2d3-088
- Lorente Blázquez, I.** P1/d2d3-187
- Lorente Nicolas, A.** P1/d2d3-075
- Lorenzo Rojas, J.** P1/d2d3-232
- Lorenzo, I.** P1/d2d3-188
- Losada Pajares, A.** O1/d2-005, O1/d2-006,  
P1/d2d3-071, P1/d2d3-101
- Lou Francés, G.M.** O3/d3-022
- Lucero, A.M.** P1/d2d3-211
- Luque De Pablos, A.** O1/d2-002, O2/d2-009,  
O3/d3-022, P1/d2d3-045,  
P1/d2d3-046, P1/d2d3-051

## M

- Macarulla Arenaza, M.T.** P1/d2d3-035, P1/d2d3-036
- Macias López, F.J.** MP1/d2-018, P1/d2d3-095,  
P1/d2d3-103, P1/d2d3-104
- Mansilla, E** O4/d3-032
- Manzano Recio, F.** P1/d2d3-062
- Marbán Calzón, M.** P1/d2d3-033, P1/d2d3-148
- Marcos Salas, M.V.** P1/d2d3-100, P1/d2d3-220
- Marimon Blanch, C.** P1/d2d3-129
- Marín Peña, O.** P1/d2d3-227
- Marin, S.** MP1/d2-009
- Márquez, J.** M1/d2-003
- Martí Aromir, G.** P1/d2d3-055, P1/d2d3-195
- Martín Alonso, M.** MP1/d2-013, O2/d2-011,  
P1/d2d3-023, P1/d2d3-041,  
P1/d2d3-062, P1/d2d3-145,  
P1/d2d3-207
- Martín Campagne, E.** P1/d2d3-087, P1/d2d3-143,  
P1/d2d3-162, P1/d2d3-208
- Martín Frías, M.** MP1/d2-017, O3/d3-017,  
O3/d3-018, O4/d3-026,  
PP1/d2-005
- Martín Tejedor, B.M.** P1/d2d3-031, P1/d2d3-073,  
P1/d2d3-074, P1/d2d3-078,  
P1/d2d3-175
- Martínez Andaluz, C.** P1/d2d3-065, P1/d2d3-178
- Martínez Badás, I.** MP1/d2-012, P1/d2d3-168,  
P1/d2d3-169, P1/d2d3-201
- Martínez Barahona, M.** P1/d2d3-054, P1/d2d3-185
- Martínez Colmenero, C.** P1/d2d3-042
- Martínez Cuevas, E.** P1/d2d3-079, P1/d2d3-146,  
P1/d2d3-166
- Martínez De Zabarte  
Fernández, J.M.** P1/d2d3-184
- Martínez Del Pozo, C.** P1/d2d3-024, P1/d2d3-025,  
P1/d2d3-159, P1/d2d3-182,  
P1/d2d3-210
- Martínez Esparza, F.** P1/d2d3-187, P1/d2d3-209

- Martínez Espinosa, N.** MP1/d2-018, P1/d2d3-095  
**Martínez Ganuza, B.** O4/d3-029  
**Martínez Indart, L.** P1/d2d3-044, P1/d2d3-192  
**Martínez López, A.B.** P1/d2d3-211  
**Martínez Martínez, C.** P1/d2d3-052, P1/d2d3-053  
**Martínez Moya, G.** P1/d2d3-042, P1/d2d3-058, P1/d2d3-081  
**Martínez Ruiz, I.** P1/d2d3-105  
**Martínez Salazar, R.** P1/d2d3-096  
**Martínez, A.** P1/d2d3-142  
**Martínez, G.** P1/d2d3-034, P1/d2d3-111  
**Martínez-Aedo Ollero, M.J.** O1/d2-002, P1/d2d3-031, P1/d2d3-037, P1/d2d3-073, P1/d2d3-074, P1/d2d3-078, P1/d2d3-166, P1/d2d3-175 P1/d2d3-039
- Martínez-Alonso, M.**  
**Martínez-Calcerrada Collell, J.M.**  
**Martos Moreno, G.A.** PP1/d2-004  
 O2/d2-016, P1/d2d3-109, P1/d2d3-111, P1/d2d3-121  
**Martos Tello, J.M.** O1/d2-002  
**Marzo Duque, C.** P1/d2d3-100  
**Mata Fernández, C.** P1/d2d3-152  
**Mate García, M.A.** P1/d2d3-154, P1/d2d3-222  
**Matín, M.** O4/d3-028  
**Mayayo Dehesa, E.** O1/d2-002, O4/d3-030  
**Mayorga, M.J.** M1/d2-003  
**Mazagatos Angulo, D.** P1/d2d3-177  
**Medina Martínez, I.** P1/d2d3-190  
**Medina Navarro, M.** P1/d2d3-060, P1/d2d3-166, P1/d2d3-190  
**Melcón Crespo, C.** P1/d2d3-200  
**Melón Pardo, M.** P1/d2d3-065, P1/d2d3-069, P1/d2d3-178, P1/d2d3-180, P1/d2d3-206  
**Méndez Del Sol, H.** P1/d2d3-168  
**Méndez Pérez, P.** P1/d2d3-060  
**Mendivil Álvarez, R.** P1/d2d3-026, P1/d2d3-029  
**Mercè Gratacós, J.** P1/d2d3-174  
**Mestre Ricote, J.L.** P1/d2d3-194  
**Meza Ortiz, F.** P1/d2d3-033  
**Millán Olmos, M.** P1/d2d3-050  
**Mingorance, A.** P1/d2d3-142  
**Miñones Suárez, L.** P1/d2d3-107  
**Mir Melendo, N.** O1/d2-002  
**Miranda Cid, C.** P1/d2d3-228  
**Miranda Herrero, M.C.** P1/d2d3-173  
**Mogas Viñals, E.** P1/d2d3-124  
**Molero Payán, R.** P1/d2d3-125  
**Molina Garicano, J.** PP1/d2-008  
**Monne Gelonch, R.** P1/d2d3-040  
**Monroy Cárdenas, M.A.** P1/d2d3-183  
**Montaño, V.** O4/d3-032  
**Montero Alonso, M.R.** P1/d2d3-068  
**Montes Ares, O.** P1/d2d3-064  
**Montes Estepa, R.** P1/d2d3-115  
**Montes Zapico, B.** MP1/d2-016  
**Mora Navarro, D.** P1/d2d3-091  
**Morales, F.** O3/d3-023  
**Moreno Aznar, L.** P1/d2d3-113  
**Moreno Balsera, M.** P1/d2d3-197  
**Moreno Macián, F.** P1/d2d3-136, P1/d2d3-142, P1/d2d3-153
- Moreno Mejías, M.D.** P1/d2d3-156, P1/d2d3-178  
**Moreno Navarro, J.C.** PP1/d2-007  
**Moreno, F.** P1/d2d3-021  
**Moreno, J.C.** O1/d2-007, O3/d3-022, O3/d3-023, O3/d3-024, P1/d2d3-168  
**Morna Ferreira, M.** P1/d2d3-147  
**Morte, B.** O3/d3-024  
**Moya Dionisio, V.** P1/d2d3-161  
**Mulero Collantes, I.** MP1/d2-013, O2/d2-011, P1/d2d3-056, P1/d2d3-214  
**Muñoz Aguilar, G.** P1/d2d3-050  
**Muñoz Serrano, A.** P1/d2d3-160  
**Mur Sierra, A.** P1/d2d3-116  
**Murillo Lafuente, A.S.** P1/d2d3-129  
**Murillo Vallés, M.** O1/d2-002, P1/d2d3-054, P1/d2d3-089, P1/d2d3-185, P1/d2d3-222  
**Muro Brussi, M.** P1/d2d3-169  
**Murray Hurtado, M.** P1/d2d3-131  
**Murray, P.** O4/d3-027
- N**
- Naranjo González, C.** P1/d2d3-045, P1/d2d3-046, P1/d2d3-051  
**Naranjo Orihuela, A.** P1/d2d3-129  
**Narváez Barros, K.M.** PP1/d2-006  
**Nascimento, M.** P1/d2d3-084  
**Navarro Marchena, L.** P1/d2d3-156  
**Navarro Moreno, C.** P1/d2d3-171, P1/d2d3-172, P1/d2d3-231  
**Navarro Ruiz, A.** P1/d2d3-157  
**Navarro, A.** P1/d2d3-142  
**Nevado, J.** O4/d3-032  
**Nevot Falcó, S.** P1/d2d3-055  
**Notario Mc Donnell, C.** P1/d2d3-093  
**Novoa Gomez, G.** P1/d2d3-084  
**Novoa González, G.** P1/d2d3-061, P1/d2d3-063  
**Nóvoa Illanes, A.** P1/d2d3-200  
**Nóvoa Medina, Y.** P1/d2d3-059, P1/d2d3-064  
**Nso Roca, A.P.** P1/d2d3-142, P1/d2d3-155, P1/d2d3-187, P1/d2d3-194, P1/d2d3-209  
**Nunes Cabrera, T.** P1/d2d3-138  
**Núñez De La Torre, B.** P1/d2d3-225  
**Núñez Estévez, M.** P1/d2d3-060  
**Núñez Mejía, A.** P1/d2d3-028  
**Núñez Rodríguez, F.** P1/d2d3-130, P1/d2d3-186
- O**
- Obregón, M.J.** O3/d3-024  
**Oliva Pérez, P.** P1/d2d3-158  
**Olivan, M.J.** P1/d2d3-038  
**Oliveras Serrat, G.** O1/d2-004  
**Olmos Jiménez, M.J.** P1/d2d3-133, P1/d2d3-134  
**Olza Meneses, J.** P1/d2d3-113  
**Omeñaca Terés, M.** O1/d2-005  
**Ontoria Betancort, C.** P1/d2d3-167, P1/d2d3-213  
**Ortega Acosta, M.J.** P1/d2d3-190  
**Ortega Vicente, E.** P1/d2d3-099  
**Ortigosa Gómez, S.** P1/d2d3-116  
**Ortiz Espejo, M.** P1/d2d3-096  
**Ortiz Tardío, J.** P1/d2d3-103, P1/d2d3-104

- Ortiz Valentín, I.** MP1/d2-010  
**Oyakawa Barcelli, Y.P.** MP1/d2-017, O4/d3-026, PP1/d2-005  
**Oyarzabal Irigoyen, M.** E1/d2-002, O1/d2-002
- P**
- Pacheco Cummani, M.** P1/d2d3-097  
**Pacho Beristain, N.** P1/d2d3-118, P1/d2d3-165  
**Palenzuela Revuelta, I.** P1/d2d3-045, P1/d2d3-046, P1/d2d3-112  
**Palla García, M.** P1/d2d3-021, P1/d2d3-034  
**Palomares, M.** O3/d3-024  
**Palomo Atance, E.** P1/d2d3-087, P1/d2d3-143, P1/d2d3-162, P1/d2d3-208  
**Pancucci, G.** M2/d2-003  
**Partidas Perich, A.** P1/d2d3-130  
**Pascual Terrel, J.** P1/d2d3-105  
**Pavía Lafuente, M.** P1/d2d3-186  
**Pavón Freire, A.** P1/d2d3-061, P1/d2d3-063  
**Perales Martínez, J.I.** P1/d2d3-085, P1/d2d3-224  
**Perdomo Hernández, G.** P1/d2d3-140  
**Pérez Adell, M.** P1/d2d3-029  
**Pérez Aytés, A.** MP1/d2-014, P1/d2d3-219  
**Pérez Campos, D.** P1/d2d3-035, P1/d2d3-036  
**Pérez De Nanclares Leal, G.** P1/d2d3-149, P1/d2d3-150  
**Pérez García, B.** MP1/d2-019  
**Pérez Menéndez, M.** P1/d2d3-161, P1/d2d3-164  
**Pérez Ortega, M.J.** P1/d2d3-166  
**Pérez Rodríguez, O.** P1/d2d3-126, P1/d2d3-176  
**Pérez Saez, C.** P1/d2d3-129  
**Pérez Sánchez, J.** O4/d3-031, P1/d2d3-026, P1/d2d3-029  
**Pérez Segura, P.** P1/d2d3-171, P1/d2d3-172, P1/d2d3-231  
**Perez Serralvo, C.** P1/d2d3-091  
**Pérez Solís, D.** P1/d2d3-193  
**Pérez, M.J** P1/d2d3-063  
**Pérez, P.** P1/d2d3-142  
**Pérez-Aranda Redondo, A.J.** P1/d2d3-081  
**Pérez-Jurado, L.A.** P1/d2d3-109  
**Picó, A.** P1/d2d3-142  
**Pina Marques, B.** P1/d2d3-224  
**Pinzón Mariño, S.F.** P1/d2d3-071  
**Piñeiro, L.** P1/d2d3-063  
**Pita Pérez, M.J.** P1/d2d3-061  
**Plana Gil, N.** P1/d2d3-129  
**Planells, M.** P1/d2d3-129  
**Plasencia Couchud, A.** P1/d2d3-219  
**Plasencia, A.** P1/d2d3-142  
**Polak, M.** O1/d2-007, O3/d3-022  
**Pombo Arias, M.** C3/d3-001, P1/d2d3-048, P1/d2d3-135, P1/d2d3-221, PP1/d2-001  
**Pons Fernández, N.** P1/d2d3-142  
**Pont Colomer, M.** P1/d2d3-142  
**Pontes Sá, M.** P1/d2d3-147  
**Porcar Cardona, I.** P1/d2d3-129  
**Portillo Nájera, N.** P1/d2d3-070  
**Portillo Ortega, P** O3/d3-020  
**Posadilla Andrés, J.** P1/d2d3-207  
**Posadilla, J.** O4/d3-028  
**Pozo García, E.** P1/d2d3-093, P1/d2d3-141, P1/d2d3-144
- Pozo, J.** O1/d2-007  
**Prado Carro, A.M.** MP1/d2-009, P1/d2d3-061, P1/d2d3-063  
**Prats Puig, A.** O1/d2-004, O2/d2-013, P1/d2d3-108, P1/d2d3-110, PP1/d2-004  
**Prieto Matos, P.** MP1/d2-013, O2/d2-011, O4/d3-028, P1/d2d3-021, P1/d2d3-023, P1/d2d3-034, P1/d2d3-041, P1/d2d3-062, P1/d2d3-145, P1/d2d3-207  
**Puga González, B.** P1/d2d3-038  
**Puig Miquel, T.** O1/d2-004
- Q**
- Queipo Ortuño, M.I.** P1/d2d3-078  
**Quinteiro González, S.** P1/d2d3-059, P1/d2d3-064  
**Quintela Hernandez, M.** P1/d2d3-061, P1/d2d3-063  
**Quintero Otero, S.** P1/d2d3-066  
**Quintero, C.** P1/d2d3-043  
**Quiroga González, R.** MP1/d2-013, MP1/d2-015, P1/d2d3-102  
**Quiroga, N.** P1/d2d3-221
- R**
- Ramírez, J** O2/d2-009  
**Ramón, M.** P1/d2d3-034  
**Ramon-Krauel, M.** MP1/d2-009  
**Ramos Fuentes, F.** P1/d2d3-218  
**Ramos García, F.** P1/d2d3-129  
**Ramos, R.** P1/d2d3-129  
**Rebollo Rebollo, A.** P1/d2d3-112  
**Regueras Santos, L.** MP1/d2-013, MP1/d2-015, O2/d2-011, P1/d2d3-023, P1/d2d3-041, P1/d2d3-102  
**Reis Iglesias, L.** P1/d2d3-166  
**Remesar Betllloch, X.** O2/d2-013  
**Repeto Rodríguez, A.** P1/d2d3-201  
**Rey Cordo, L.** P1/d2d3-061, P1/d2d3-063, P1/d2d3-200  
**Rey Simon, R.** MP1/d2-019  
**Rial Rodríguez, J.M.** P1/d2d3-037, P1/d2d3-093, P1/d2d3-141, P1/d2d3-144  
**Riaño Galán, I.** MP1/d2-016, P1/d2d3-193  
**Riaza Gómez, M.** P1/d2d3-169  
**Rica Echevarria, I.** E2/d3-001, P1/d2d3-044, P1/d2d3-070, P1/d2d3-079, P1/d2d3-096, P1/d2d3-146, P1/d2d3-149, P1/d2d3-205  
**Ríos Orbañanos, I.** P1/d2d3-149, P1/d2d3-150  
**Riquelme Ferre, C.** P1/d2d3-129  
**Rite, S.** P1/d2d3-038  
**Rivas Mercado, C.M.** P1/d2d3-082  
**Rivera Pedroza, C.I.** O4/d3-032, P1/d2d3-227  
**Rivero Falero, M.** P1/d2d3-093, P1/d2d3-141, P1/d2d3-144  
**Rivero Garvia** M2/d2-003  
**Rivero Martín, M.J.** P1/d2d3-171, P1/d2d3-172, P1/d2d3-231  
**Rodas Gallego, M.T.** P1/d2d3-200  
**Rodicio García., M.M.** P1/d2d3-061  
**Rodrigo Val, M.P.** O1/d2-005  
**Rodríguez López, S.** P1/d2d3-103

- Rodríguez Arnao, M.D.** O1/d2-002, P1/d2d3-152, P1/d2d3-173, P1/d2d3-203, P1/d2d3-211, P1/d2d3-216, P1/d2d3-217, P1/d2d3-229
- Rodríguez Blanco, MA.** P1/d2d3-061, P1/d2d3-063
- Rodríguez Cejudo, A.B.** O3/d3-019
- Rodríguez Contreras, J.** O4/d3-025, P1/d2d3-098, P1/d2d3-139, P1/d2d3-189, P1/d2d3-202, P1/d2d3-226
- Rodríguez Dehli, A.C.** MP1/d2-016, P1/d2d3-037, P1/d2d3-193
- Rodríguez Estévez, A.** P1/d2d3-044, P1/d2d3-070, P1/d2d3-079, P1/d2d3-096, P1/d2d3-146, P1/d2d3-192, P1/d2d3-205
- Rodríguez Fernández, L.M.** MP1/d2-015, P1/d2d3-102
- Rodríguez García, L.** P1/d2d3-161
- Rodríguez González, A.** P1/d2d3-060
- Rodríguez González, R.** P1/d2d3-199
- Rodríguez Lara, J.M.** P1/d2d3-100, P1/d2d3-220
- Rodríguez Mesa, M.** P1/d2d3-137
- Rodríguez Rigual, M.** O1/d2-005, O1/d2-006
- Rodríguez Rodríguez, F.** P1/d2d3-118
- Rodríguez Rodríguez, I.** P1/d2d3-144
- Rodríguez Sánchez, M.D.** O1/d2-002
- Rodríguez Sánchez, A.** P1/d2d3-152, P1/d2d3-173, P1/d2d3-203, P1/d2d3-211, P1/d2d3-216, P1/d2d3-217
- Rodríguez Veret, A.** P1/d2d3-220
- Rodríguez Zaragoza, N.** P1/d2d3-117, P1/d2d3-174
- Rodríguez, A.** E2/d3-001, P1/d2d3-204
- Rodríguez, C.** P1/d2d3-142
- Rodríguez, L.** P1/d2d3-063
- Rodríguez, P.** P1/d2d3-063
- Rojo Portolés, M.D.** MP1/d2-010, P1/d2d3-119
- Roldán Martín, B.** O3/d3-017, O3/d3-023, O4/d3-026, P1/d2d3-229, PP1/d2-005
- Román Del Río, M.** P1/d2d3-091, P1/d2d3-163
- Román India, C.** P1/d2d3-086
- Romarís Barca, R.M.** P1/d2d3-043
- Romero Castillo, E.** P1/d2d3-066
- Romero García, P.** P1/d2d3-132
- Romero López, M.** P1/d2d3-067
- Romero Pérez, M.D.** P1/d2d3-197
- Romero Urrutia, A.** P1/d2d3-123, P1/d2d3-125
- Ros Pérez, P.** O2/d2-010, P1/d2d3-094, P1/d2d3-169, PP1/d2-003
- Rosal Roig, J.** P1/d2d3-117
- Rosell Andreo, J.** O2/d2-010
- Rosell Belmonte, L.** P1/d2d3-129
- Rosique Samper, P.** P1/d2d3-120
- Rosignol, S.** O3/d3-022
- Rovira Girabal, N.** P1/d2d3-055
- Royo Gómez, M.** P1/d2d3-097
- Rubio Abella, R.** P1/d2d3-085
- Rubio Aparicio, P.** P1/d2d3-181
- Rubio Quiñones, F.** P1/d2d3-066
- Rueda Valencia, M.D.** P1/d2d3-126, P1/d2d3-176
- Rueda, C.** P1/d2d3-232
- Ruibal Francisco, J.L.** P1/d2d3-137, P1/d2d3-228
- Ruiz Abadía, I.** P1/d2d3-207
- Ruiz Cano, R.** P1/d2d3-090, P1/d2d3-198
- Ruiz De Zárate Sanz, B.** P1/d2d3-104
- Ruiz Falcó, M.L.** P1/d2d3-080
- Ruiz González, M.D.** O1/d2-001
- Ruiz González, S.** P1/d2d3-169
- Ruiz Ocaña, P.** P1/d2d3-066
- Ruiz Pérez, V.** P1/d2d3-226
- Ruiz Yepe, M.E.** P1/d2d3-141, P1/d2d3-144
- Ruiz, L.** P1/d2d3-142
- Ruiz-Echarri, M.** P1/d2d3-232
- Rupérez, S.** MP1/d2-013, O2/d2-011, P1/d2d3-023, P1/d2d3-041

## S

- Saborido Fiaño, R.** P1/d2d3-048, P1/d2d3-061, P1/d2d3-063, P1/d2d3-084, P1/d2d3-135
- Saez Sánchez, A.** P1/d2d3-090, P1/d2d3-198
- Sagaseta De Ilúrdoz Uranga, M.** PP1/d2-008
- Sala Vilajosana, N.** P1/d2d3-055
- Salamanca Fresno, L.** O2/d2-010, O3/d3-021, O4/d3-025, P1/d2d3-092, P1/d2d3-098, P1/d2d3-139, P1/d2d3-181, P1/d2d3-223, P1/d2d3-226
- Salamanca Zarzuela, B.** P1/d2d3-214
- Salinas Vert, I.** P1/d2d3-185
- Salvadó Giné, M.** P1/d2d3-129
- Samper Villagrasa, P.** P1/d2d3-114
- San Martín García, I.** PP1/d2-008
- Sánchez Barnés, L.** O4/d3-031
- Sánchez De Antonio, S.** P1/d2d3-057, P1/d2d3-076
- Sánchez Del Pozo, J.** MP1/d2-014, P1/d2d3-024, P1/d2d3-025, P1/d2d3-075, P1/d2d3-159, P1/d2d3-170, P1/d2d3-182, P1/d2d3-210, P1/d2d3-215
- Sánchez Escudero, V.** P1/d2d3-086
- Sánchez Fernández, M.J.** P1/d2d3-087
- Sánchez Ferrer, F.** P1/d2d3-155
- Sánchez Garre, C.** P1/d2d3-100
- Sánchez Garre, M.** P1/d2d3-220
- Sánchez Garrido, M.A.** PP1/d2-003
- Sánchez Garvín, D.** P1/d2d3-154, P1/d2d3-222
- Sánchez González, C.** P1/d2d3-083, P1/d2d3-180, P1/d2d3-191, P1/d2d3-230
- Sánchez González, E.** P1/d2d3-130
- Sánchez Infantes, D.** P1/d2d3-128, PP1/d2-002
- Sánchez Moreno, P.** P1/d2d3-156, P1/d2d3-178
- Sánchez Ruiz, P.** P1/d2d3-143, P1/d2d3-162, P1/d2d3-208
- Sánchez Vélez, T.** P1/d2d3-145
- Sánchez Zahonero, J.** P1/d2d3-212
- Sánchez, J.** P1/d2d3-142
- Sánchez-Iglesias, S.** M2/d3-002
- Sánchez-Nebreda Arias, R.** P1/d2d3-033, P1/d2d3-148
- Sancho Martínez, A.** P1/d2d3-097
- Sanjuan Casamayor, P.** O4/d3-030
- Santos Mata, M.A.** MP1/d2-018, P1/d2d3-095, P1/d2d3-103, P1/d2d3-104
- Santos Simarro, F.** P1/d2d3-199
- Santos Tapia, M.** P1/d2d3-061, P1/d2d3-063
- Santos, A.V.** P1/d2d3-142

- Santos, F.** O4/d3-032  
**Santos, L.** P1/d2d3-142  
**Sanz Fernández, M.** P1/d2d3-173, P1/d2d3-203, P1/d2d3-211, P1/d2d3-216, P1/d2d3-217  
**Sanz Gallur, J.** MP1/d2-019  
**Sanz Marcos, N.** P1/d2d3-100  
**Sarasua Miranda, A.** P1/d2d3-036, P1/d2d3-052, P1/d2d3-053, P1/d2d3-057, P1/d2d3-076, P1/d2d3-088  
**Sebastián Planas, M.** P1/d2d3-082  
**Segarra Rey, V.** P1/d2d3-068  
**Segura Tigell, S.** P1/d2d3-129  
**Sellarès Casas, E.** P1/d2d3-120, P1/d2d3-138  
**Sendín Hernández, MP.** O2/d2-011  
**Sentchordi Montané, L.** MP1/d2-012, O4/d3-032, P1/d2d3-201, P1/d2d3-227, PP1/d2-007  
**Serra-Juhé, C.** P1/d2d3-109  
**Serrano, E.** O4/d3-028  
**Sevilla Arias, C.** O3/d3-021, P1/d2d3-196, P1/d2d3-223  
**Sevilla Ramos, P.** P1/d2d3-106, P1/d2d3-188  
**Sirvent, S.** P1/d2d3-111  
**Sivó Díaz, N.** P1/d2d3-122, P1/d2d3-212  
**Sole Mir, E.** P1/d2d3-039  
**Soriano Guillén, L.** O1/d2-003, O2/d2-012  
**Soriano Rodríguez, P.** O1/d2-004, P1/d2d3-110  
**Soriguer Escofet, F.** P1/d2d3-078  
**Sorli García, M.** P1/d2d3-187, P1/d2d3-209  
**Sorní Hubretch, A.** P1/d2d3-117, P1/d2d3-174  
**Sotto, D.** P1/d2d3-021  
**Suárez, J.** P1/d2d3-140, P1/d2d3-204, P1/d2d3-215  
**Suero-Toledano, P.** MP1/d2-009
- T**
- Tapia Gómez, A.** P1/d2d3-145  
**Tardón García, A.** MP1/d2-016  
**Tarjuelo García, I.** P1/d2d3-181, P1/d2d3-196  
**Temboury Molina, M.C.** P1/d2d3-080  
**Tena-Sempere, M.** PP1/d2-003  
**Tenias Burillo, J.M.** P1/d2d3-160  
**Terrádez Marco, P.** P1/d2d3-219  
**Togo, A.** P1/d2d3-122  
**Tojo Sierra, R.** P1/d2d3-113  
**Tomasini, R.** P1/d2d3-154, P1/d2d3-154, P1/d2d3-222, P1/d2d3-222  
**Torrabías Rodas, M.** P1/d2d3-120, P1/d2d3-138, P1/d2d3-222  
**Torrado Chouciño, A.T.** P1/d2d3-043  
**Torralbo Carmona, A.** P1/d2d3-072  
**Torres Barea, I.** MP1/d2-018  
**Tripodi, C.** P1/d2d3-093, P1/d2d3-141  
**Triviño Yannuzzi, V.** P1/d2d3-217  
**Trujillano Cabello, J.J.** P1/d2d3-039  
**Trujillo Tiebas, M.J.** P1/d2d3-228
- U**
- Urabayen Alberdi, R.** PP1/d2-008
- Urda Cardona, A.L.** P1/d2d3-073, P1/d2d3-074, P1/d2d3-078  
**Urisarri Ruiz De Cortázar, A.** P1/d2d3-043, P1/d2d3-048  
**Uriz Monaut, J.J.** P1/d2d3-165  
**Urrutia Etxebarria, I.M.** P1/d2d3-065
- V**
- Valle Jiménez, M.** P1/d2d3-115  
**Valle Montes, R.** P1/d2d3-115  
**Vallespín, E.** O2/d2-009, O4/d3-032, P1/d2d3-227  
**Valverde Molina, J.** P1/d2d3-133, P1/d2d3-134  
**Valverde, P.** P1/d2d3-142  
**Vara Castrodeza, A.** P1/d2d3-056  
**Vargas, F.** P1/d2d3-047, P1/d2d3-142  
**Vázquez Cobela, R.** P1/d2d3-113  
**Vázquez López, M.** P1/d2d3-158, P1/d2d3-229  
**Vela Desojo, A.** E2/d3-001, P1/d2d3-044, P1/d2d3-070, P1/d2d3-079, P1/d2d3-096, P1/d2d3-146, P1/d2d3-149, P1/d2d3-150, P1/d2d3-192, P1/d2d3-205  
**Velasco González, V.** P1/d2d3-167  
**Velayos Gainza, T.** P1/d2d3-150  
**Velázquez Fragua, R.** P1/d2d3-223  
**Vendrell Bayona, T.** MP1/d2-014  
**Venta Obaya, R.** MP1/d2-016  
**Ventura León, J.** P1/d2d3-148  
**Ventura, P.** O1/d2-007, P1/d2d3-089  
**Vercher Grau, A.** P1/d2d3-047  
**Vicarregui Olabarrieta, J.** P1/d2d3-057  
**Vicente Gabás, M.D.** P1/d2d3-218  
**Vidal Palacios, C.** P1/d2d3-068  
**Vila, L.** O3/d3-023  
**Villagómez Hidalgo, J.** P1/d2d3-077  
**Villalba Martínez, C.** P1/d2d3-122  
**Villamor Martín, R.** P1/d2d3-082  
**Villaroya Gombau, F.** P1/d2d3-128  
**Viñolas Tolosa, M.** P1/d2d3-120  
**Visiedo García, F.** P1/d2d3-140  
**Vu-Hong** O3/d3-022
- W**
- Wägner Fahlin, A.** P1/d2d3-059  
**Wolfsdorf, J.I.** C2/d2-001
- Y**
- Yebra Yebra, J.** P1/d2d3-097  
**Yelmo Valverde, R.** MP1/d2-017, O3/d3-017, O3/d3-018  
**Yeste Fernández, D** MP1/d2-020, P1/d2d3-028, P1/d2d3-116, P1/d2d3-124, P1/d2d3-179, PP1/d2-006
- Z**
- Zabala Charramendieta, E.** P1/d2d3-129  
**Zamorano Bonilla, L.** P1/d2d3-190  
**Zorzo Sánchez, C.** P1/d2d3-225  
**Zurutuza Bengoa, A.** P1/d2d3-186